

Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований

Каратеев А.Е., Ли́ла А.М.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Широкое применение парентеральных форм «хондропротекторов» – особенность отечественной медицинской практики. В арсенале российского врача имеется много препаратов этого ряда, включая хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), гликозаминогликан-пептидный комплекс и биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы для внутримышечных инъекций. В статье проанализированы российские исследования эффективности и безопасности двух инъекционных форм – ХС и ГС (ИХС и ИГС^{1,2}). ИХС была исследована в 17 работах у пациентов с остеоартритом (ОА), неспецифической болью в спине (НБС), переломами и болью в плече после инсульта (всего 1639 больных). Контролем в большинстве работ служило стандартное лечение (прием нестероидных противовоспалительных препаратов – НПВП + физиотерапия). В этих исследованиях при ОА снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексу WOMAC боль на фоне терапии ИХС составило в среднем $58,2 \pm 22,3\%$, а в контрольных группах – $26,1 \pm 14,7\%$; при НБС уменьшение боли по ВАШ в среднем достигало $87,1 \pm 16,8$ и $62,2 \pm 21,7\%$ соответственно. При переломах и боли в плече после инсульта также был показан хороший эффект ИХС. Число локальных нежелательных реакций после инъекций было незначительным – $4,4\%$, они не угрожали здоровью пациентов и привели к отмене ИХС лишь в 3 случаях. ИГС изучалась в двух работах ($n=154$), подтвердивших ее эффективность (суммарное снижение боли $>50\%$) и относительную безопасность. Таким образом, данные российских исследований свидетельствуют о хорошем терапевтическом потенциале и благоприятной переносимости ИХС и ИГС.

Ключевые слова: хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; инъекционная форма; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018;12(1):33–40.

Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials

Karateev A.E., Lila A.M.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

The widespread use of parenteral chondroprotectors is a feature of Russian medical practice. There are many drugs of this series in a Russian physician's arsenal, including chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), glycosaminoglycan-peptide complex, and bioactive concentrate from small sea fish for intramuscular injections.

The paper analyzes Russian trials of the efficacy and safety of two injectable formulations of CS and GS (ICS and IGS). ICS was tested in 17 articles containing a total of 1639 patients with osteoarthritis (OA), non-specific back pain (NBP), or shoulder fractures and pain after stroke. Standard therapy (NSAIDs + physiotherapy) served as a control in the majority of the paper. In these trials, the reductions in visual analog scale (VAS) and WOMAC pain in OA treated with ICS averaged $58.2 \pm 22.3\%$ and those were $26.1 \pm 14.7\%$ in the control groups; the reductions in VAS NBP reached an average of 87.1 ± 16.8 and $62.2 \pm 21.7\%$, respectively. ICS also showed a good effect in shoulder fractures and pain after a stroke. The number of local adverse reactions after injections was insignificant (4.4%); they did not threaten the health of patients and they caused ICS to be discontinued only in 3 cases. IGS was investigated in two trials ($n=154$), which confirmed its efficacy (total pain relief $>50\%$) and relative safety. Thus, the data of Russian trials suggest that ICS and IGS have good therapeutic potential and favorable tolerance.

Keywords: chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; injectable formulation; efficacy; safety.

Contact: Andrei Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33–40.

DOI: <http://dx.doi.org/10/14412/1996-7012-2018-1-33-40>

¹Хондрогард®.

²Сустагард® Артпро.

В последнее время отмечается постепенное, но явное изменение отношения медицинской науки и практикующих врачей к проблеме лечения остеоартрита (ОА). Раньше это заболевание рассматривалось как неизбежное проявление старения организма («возрастная дегенеративная патология»), и его терапия была направлена в основном на купирование отдельных симптомов в ожидании неизбежной хирургической операции или развития стойкой инвалидизации. Однако по мере углубления знаний о природе ОА, прежде всего хронического воспаления в патогенезе заболевания, его лечение приобретает иной характер [1–3]. Немаловажным фактором становится «взросление» населения развитых стран, но при этом большинство людей старшего поколения остаются энергичными и работоспособными и не желают мириться с наличием любой «возрастной патологии», ухудшающей качество жизни и ограничивающей их возможности [4, 5].

По современным представлениям, лечение ОА должно быть активным и последовательным, его цель — максимально полное подавление патологических процессов, приводящих к разрушению пораженного сустава [6–8]. Обязательный элемент терапии ОА — эффективный контроль суставной боли. Это позволяет снизить степень функциональных нарушений и повысить эффективность реабилитационных мероприятий. В то же время боль (как основное проявление кatabолического воспаления) сама по себе является фактором прогрессирования ОА и коморбидных заболеваний, прежде всего сердечно-сосудистой системы [8, 9]. Поэтому эффективная анальгетическая терапия при ОА (в основном противовоспалительные препараты) не только устраняет боль, но и в определенной степени замедляет развитие основного заболевания и его осложнений.

Важным элементом терапии ОА является применение медленно действующих противовоспалительных средств (МДПВС), среди которых ведущее место занимают препараты на основе хондроитина и глюкозамина. Ряд мировых экспертов по проблеме ОА (группа ESCEO) — авторы известного алгоритма лечения этого заболевания, отводят хондроитина сульфату (ХС) и глюкозамина сульфату (ГС) центральное место в дебюте терапии ОА коленного сустава [6, 7].

Ранее считалось, что ХС и ГС — лишь метаболический «строительный материал», позволяющий стимулировать образование мукополисахаридных макромолекул, составляющих основу межклеточного матрикса суставного хряща. Однако сегодня понимание терапевтического действия этих препаратов стало существенно глубже. Так, молекулярные эффекты ХС подробно рассмотрены в работе А.М. Лилы и соавт. [10]. Показано, что ХС взаимодействует с рецепторами на поверхности хондроцитов и синовиальных фибробластов (CD44, TLR4 и ICAM1) и блокирует внутриклеточные сигнальные пути, в том числе связанные с ядерным фактором κВ. Через эти пути активируется «цитокиновый каскад», который в свою очередь запускается интерлейкином 1β, что ведет к снижению экспрессии генов, ответственных за синтез провоспалительных медиаторов и протеолитических ферментов. ХС подавляет развитие кatabолического воспаления посредством уменьшения образования циклооксигеназы 2 и матриксной простагландин Е₂-синтетазы, молекул адгезии (необходимых для активации макрофагов), образования гиалуронидазы и матриксных металлопротеиназ (ММП 1, 3, 13, 16 и 24), а также стимуляции синтеза естественного регулятора ММП — их тканевого ингибитора (ТИМП₃).

Глюкозамин — молекула с небольшой массой, моносахарид, необходимый для синтеза гликозаминогликанов суставного хряща. В отличие от «тяжелой» макромолекулы ХС может проникать через клеточную мембрану и принимать участие в метаболических процессах. Однако его основной фармакологический эффект связан с подавлением воспалительной активности путем взаимодействия с регуляторными белками, в частности благодаря способности ГС уменьшать транскрипцию ядерного фактора κВ. ГС также может влиять на транскрипцию провоспалительных цитокинов, определяемую эпигенетическими механизмами [11].

ХС и ГС оказывают не только локальное (в области сустава), но и системное противовоспалительное действие [11, 12]. Это подтверждается, в частности, работой S.L. Navarro и соавт. [13], в которой показано снижение уровня маркеров воспаления и оксидативного стресса у здоровых лиц с избыточной массой тела при использовании комбинации ХС и ГС.

В настоящее время целесообразность применения МДПВС при ОА основывается на серьезной доказательной базе. С теоретических и клинических позиций этот вопрос скрупулезно рассмотрен в серии систематических обзоров, представленных в последние годы российскими и зарубежными учеными [14–18].

Столь же активно обсуждается возможность применения МДПВС при лечении неспецифической боли в спине (НБС). Хорошо известно, что хроническая НБС часто возникает вследствие ОА фасеточных и крестцово-подвздошных суставов (КПС). Кроме того, причиной НБС может являться патология межпозвоночных дисков (МПД), биологическая структура которых во многом соответствует строению суставного хряща. Таким образом, процессы дегенерации и кatabолического воспаления при ОА и поражении МПД протекают одинаково, что определяет возможность единого патогенетического подхода к лечению ОА и хронической НБС [19, 20].

Однако обсуждение практических аспектов применения ХС и ГС сопровождается дискуссией о биодоступности этих молекул. К сожалению, при пероральном приеме в плазму крови попадает лишь небольшая часть ХС и ГС — от 5 до 45%, с очень значительными индивидуальными колебаниями. Это может существенно сказаться на их клинической эффективности [21–23]. Одной из причин низкой биодоступности этих субстанций может стать высокая степень биодegradации в кишечнике под влиянием кишечной микрофлоры. Так, Q. Shang и соавт. [24] показали, что у здоровых добровольцев до 50% принятого перорально ХС разрушается микробиотой кишки.

Одним из методов повышения биодоступности ХС и ГС является их парентеральное применение в виде раствора для внутримышечных (в/м) инъекций [14–17, 20]. Такие лекарственные формы широко используются в медицинской практике в нашей стране и ряде государств СНГ. Применение инъекционных «хондропротекторов» можно отнести к особенностям отечественной медицинской школы, поскольку в западных странах подобная тактика назначения ХС и ГС практически не используется. Имеются лишь единичные сообщения о клинических испытаниях подобных средств для лечения ОА в европейских странах [25, 26].

Тем не менее курсовое назначение МДПВС в виде в/м инъекций может иметь следующие серьезные преимущества в сравнении с пероральным приемом:

О Б З О Р Ы

- более высокая биодоступность, позволяющая получить более выраженный и быстрый клинический ответ;
- повышение приверженности больному лечению, поскольку появляется дополнительный контроль со стороны лица, выполняющего в/м инъекции;
- оптимизация оценки эффективности лечения по результатам законченного курса (поскольку он четко ограничен числом инъекций и занимает меньше времени, чем пероральная терапия);
- возможность более эффективной терапии парентеральными МДПВС, после того как их пероральный прием не дал существенных результатов;
- более значимый плацебо-эффект инъекционной формы в сравнении с пероральным приемом того же лекарства, что имеет серьезное значение при лечении ОА [27].

Немаловажен и субъективный компонент терапии – многие пациенты традиционно воспринимают в/м инъекции как более активную медицинскую помощь, чем использование обычных таблеток или капсул.

Одной из наиболее известных в нашей стране инъекционных форм ХС (ИХС) является препарат Хондрогард® [28]. Основная его субстанция представлена высокоочищенным экстрактом ХС CS-BIOACTIVE© «Биоиберики С.А.У.» (Испания), полученным из трахеи быка в условиях жесткого фармацевтического контроля постоянства молекулярного состава конечного продукта [10]. Сустагард® Артро в качестве активного компонента содержит инъекционную форму ГС (ИГС) – соль аминмоносахаридного глюкозамина в виде кристаллической структуры, также произведенную компанией «Биоиберики С.А.У.» (Испания) [16]. Первый препарат широко используется в отечественной практике, прошел серию клинических испытаний, в которых изучалось его терапевтическое действие. Опыт применения ИГС пока существенно меньше: эта форма появилась на фармакологическом рынке около 2 лет назад и менее известна российским клиницистам. Имеются лишь единичные работы, в которых оценивались ее эффективность и безопасность.

В настоящей статье проанализированы суммарные данные национальных клинических исследований, посвященных использованию этих препаратов. Изучение эффективности и безопасности конкретных коммерческих препаратов было оправдано тем, что химический состав ИХС и ИГС может существенно различаться в зависимости от производителя. Соответственно, могут наблюдаться различия в их фармакодинамике, лечебном действии и переносимости. Так, существенное расхождение результатов клинических исследований при использовании МДПВС разных производителей было выявлено группой международных экспертов при оценке действия перорального ГС [29].

В российской электронной библиотеке eLIBRARY.ru и русскоязычном сегменте поисковой системы Google мы проанализировали 17 публикаций (полный текст) за период с 2012 по 2017 г., в которых были представлены оригинальные исследования эффективности и безопасности конкретного коммерческого препарата ИХС у больных с различной патологией [30–46] (см. таблицу). Большинство этих исследований были посвящены лечению ОА (n=11), 4 – купированию боли в спине (причем в 1 работе оценивался эффект ИХС при люмбаго) и по 1 исследованию – контролю боли после переломов костей конечностей и боли в области плечевого сустава после инсульта. Продолжительность наблюдения

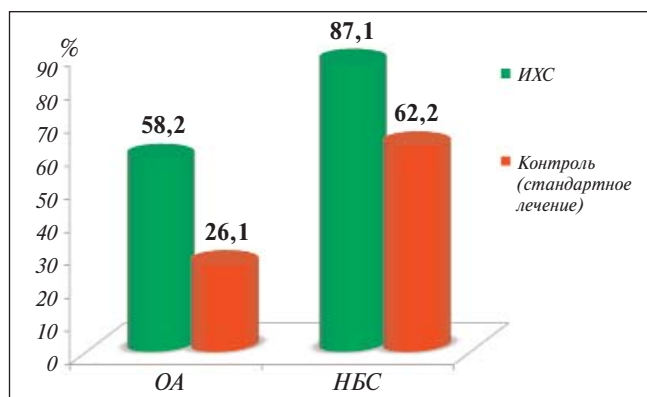


Рис. 1. Эффективность ИХС при ОА (суммарные данные 11 исследований) и боли в спине (суммарные данные 4 исследований): уменьшение боли в сравнении с исходным уровнем

была различной, но в подавляющем большинстве работ соотносилась с продолжительностью стандартного курса применения ИХС (6 нед) и составляла 2 мес. Лишь в 2 работах конечной точкой наблюдения было 6 мес и в 1–18 мес.

Общее число больных, участвовавших в исследованиях, составило 1639, причем 1186 из них получали ИХС, а остальные вошли в контрольную группу. Активный контроль был использован лишь в 2 исследованиях – биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы (БКММР) для в/м инъекций. Во всех других случаях пациенты в контрольных группах получали стандартное лечение (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП с физиотерапией или без нее).

В тех исследованиях, в которых эффективность ИХС изучалась при ОА, средний уровень выраженности боли (по ВАШ и индексу WOMAC боль) уменьшился более чем в 2 раза. В исследованиях эффективности ИХС у пациентов с болью в спине результат были еще выше: уменьшение боли (ВАШ) в среднем составило почти 90%. И при ОА, и при боли в спине результат терапии в контрольных группах был существенно ниже (рис. 1).

В 2 исследованиях, в которых у пациентов с ОА сравнивали эффективность ИХС и БКММР, под влиянием первого препарата отмечено несколько большее уменьшение боли, однако это различие было статистически незначимым [35, 41].

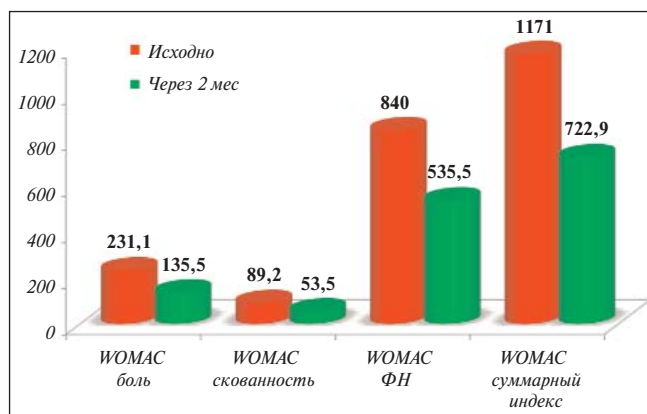


Рис. 2. Оценка эффективности курса в/м инъекций ИХС (№ 30): суммарные данные 2 открытых 2-месячных исследований (n=140) [31, 44]. ФН – функциональные нарушения

О Б З О Р Ы

Российские исследования эффективности и безопасности ИХС и ИГС

Источник	n	Длительность исследования	Дизайн	Эффект	НР
ИХС					
Л.К. Пешехонова и Д.В. Пешехонов, 2012 [30]	100	6 нед	Сравнение эффективности ИХС (№ 28) и НПВП при ОА	Динамика боли при движении (ВАШ, мм): уменьшение с 51,2 до 20,6 и с 52,3 до 28,6 (p<0,05)	Местная реакция в 1 случае
Л.И. Алексеева и соавт., 2013 [31]	70	2 мес	Оценка эффективности курса ИХС (№ 30) при ОА	Уменьшение индекса WOMAC боль с 245 до 141 (на 43,0%), прекращение приема НПВП у 40% пациентов	Местные реакции (гематомы, болезненность, уплотнение) у 8 (11%) пациентов, 3 больных выбыли
Т.В. Балуева, 2013 [32]	40	40 дней	Сравнение эффективности курса ИХС (№ 20) + НПВП и НПВП у 40 больных после инсульта с болью в области плечевого сустава	Динамика боли (ВАШ, см): уменьшение с 7,1 до 3,9 и с 6,9 до 3,9 (p<0,05)	Кожная аллергическая реакция в 1 случае
А.Е. Барулин и О.В. Курушина, 2013 [33]	90	10 дней	Сравнение эффективности паравертебрального (1-я группа) и в/м (2-я группа) введения ИХС (№ 10) и стандартной терапии (3-я группа)	Уменьшение боли (значение не приведено): в 1-й группе через 3–4 дня, во 2-й группе через 5–6 дней, в 3-й группе через 9 дней	Местные реакции (геморрагии) в 3 случаях
А.В. Игнатова, 2013 [34]	32	1 мес	Сравнение эффективности паравертебральных инъекций ИХС (№ 15) и стандартной терапии у больных с «фасеточным синдромом» и/или «дисфункцией КПС»	Количество больных с полным купированием боли: 68,7 и 30,7% (значимость не указана)	Не отмечено
С.Г. Маркова и Л.П. Шперлинг, 2013 [35]	64	1,5 мес	Сравнение эффективности паравертебрального введения ИХС (№ 19) и стандартного лечения	Динамика боли (ВАШ, см) через 1,5 мес: уменьшение с 6,3 до 0,5; с 6,1 до 0,8 (значимость не указана)	Появление петехий после инъекции у 1 пациента
Л.Е. Сиворлова и соавт., 2014 [36]	40	2 мес	Сравнение эффективности курса ИХС (№ 30) и БКММР (№ 20) при ОА	Уменьшение индекса WOMAC боль на 45% в группе ИХГ (незначимые различия с БКММР)	Кожная аллергическая реакция по 1 случаю в каждой группе
М.И. Уловича, 2014 [37]	60	20 и 40 дней	Сравнение эффективности при ОА двух схем применения ИХС: ежелевнено и через день (№ 20)	Динамика боли (ВАШ, мм): уменьшение с 80 до 20 и с 65 до 20	Болезненность в области инъекции у 3 и 4 больных
Г.И. Гулиева, 2015 [38]	99	6 мес	Сравнение эффективности при ОА различной локализации курса ИХС и терапии (характер не указан) в контрольной группе	Динамика боли при ходьбе (ВАШ, мм): уменьшение с 33,1 до 19,7 и с 51,0 до 30,0 (p<0,05)	Не отмечены
В.П. Волошин и соавт., 2015 [39]	442	2 мес	Наблюдение эффективности ИХС (№ 30) у больных ОА	Динамика индекса WOMAC боль: уменьшение с 364 до 178 (51,1%). Боль полностью купирована у 68,7% пациентов	Местные реакции в 24 (5,7%) случаях
Л.В. Васильева и соавт., 2016 [40]	80	6 мес	Сравнение эффективности при ОА курса ИХС (№ 30) + лазеротерапия; курса ИХС (№ 30); НПВП	Динамика боли (ВАШ, баллы): уменьшение с 3,48 до 0,6; с 3,67 до 1,14; с 2,94 до 2,72 (достоверные различия между использованием обеих схем ИХГ и НПВП, p<0,001)	Не указаны
В.П. Волошин и соавт., 2016 [41]	200	36 дней	Оценка эффективности ИХС (№ 18) у больных с переломами конечностей	Уменьшение выраженности боли (точные данные не представлены)	Не отмечены

Источник	n	Длительность исследования	Дизайн	Эффект	НР
А.А. Попов и Е.А. Ша-марина, 2016 [42]	32	6 нед	Сравнение эффективности при ОА курса ИХС (№ 20) и БКММР (№ 20)	Уменьшение боли > 20% у 88,2 и 93,3% больных (различия недостоверны)	Не отмечены
О.Г. Гулянский и А.А. Честнов, 2017 [43]	74	1,5 мес	Сравнение эффективности при ломбоишиалгии паравертбрального введения ИХС (№ 20) + физиотерапия и только физиотерапии	Динамика боли (ВАШ, баллы): уменьшение с 6,56 до 1,19 и с 6,56 до 3,3 (достоверность не представлена)	Не указаны
Е.П. Шарапова и соавт., 2017 [44]	70	2 мес	Оценка эффективности при ОА курса ИХС (№ 30)	Динамика WOMAC боль (исходно; через 1 мес; через 2 мес): 217,3; 145,3; 130,1	Не отмечены
Л.В. Васильева и соавт., 2017 [45]	44	6 мес	Сравнение ступенчатой схемы терапии при ОА: ИХС (№ 25), затем перорально ХС 3 мес на фоне лазеротерапии; НПВП + физиотерапия	Динамика боли (ВАШ, баллы): с 3,88 до 1,28 и с 3,17 до 2,84 (p<0,05)	Не отмечены
М.И. Уловича, 2017 [46]	102	3 мес	Сравнение у больных ОА применения ИХС (№20) + ИГС (№ 20; 1-я группа) и перорального комбинированного препарата ХС и ГС (2-я группа)	Динамика боли (ВАШ, мм) через 3 и 6 мес: уменьшение с 75,0 до 35,4 и 35,4; с 70,4 до 49,4 и 54,8; более высокий результат в 1-й группе по динамике индекса Лекена через 6 мес	Болезненность после инъекций у 6 больных
Л.В. Васильева и соавт., 2016 [47]	52	2 мес	Сравнение эффективности при ОА курса ИГС (№ 30) и НПВП + физиотерапия	Уменьшение выраженности боли ночью на 0,62 и 0,31 балла (p<0,05), боли при движении на 0,4 балла по индексу Лекена (данные для контрольной группы не приведены)	Не указаны

ИГС
Примечание. Представлены исследования инъекционных форм препаратов Хондроград® и Сустатарг Артро®

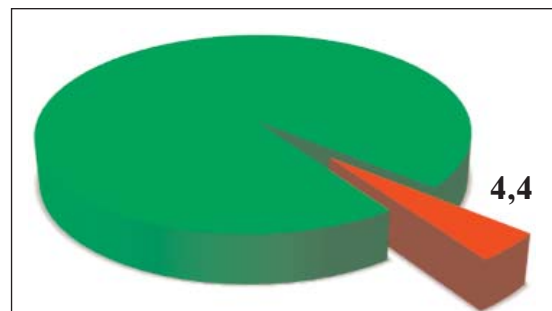


Рис. 3. Локальные НР (в %) при использовании ИХС (данные 17 исследований, n=1186)

Можно выделить 2 исследования ИХС, проведенных в 2013 и 2017 гг. под руководством Л.И. Алексеевой в клинике Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А.Насоновой [31, 44]. Авторы анализировали лечебный эффект ИХС в двух однородных по составу и численности (n=70) группах больных ОА коленного сустава. Эти работы выполнены на высоком методическом уровне и показывают однозначный результат: ИХС эффективно снижает выраженность боли при ОА (оценка по ВАШ), активность заболевания (индекс WOMAC) и потребность в НПВП. Единый план исследований и очень близкий состав исследуемых групп (по возрасту, полу, длительности болезни, индексу массы тела и клиническим показателям) дает возможность объединить их результаты (рис. 2).

Наиболее крупным исследованием терапевтического потенциала ИХС стала работа В.П. Волошина и соавт. [39] – изучение эффективности курсового применения ИХС у 442 больных ОА в реальной клинической практике. Особенностью этого исследования является включение больных с выраженными симптомами ОА. Так, средний уровень индекса WOMAC боль составил 364 мм, а суммарного индекса WOMAC – 2282 мм. Терапия с использованием ИХС позволила добиться существенного улучшения: значение WOMAC боль уменьшилось на 51,1%, суммарного индекса WOMAC – на 40,7%.

Самым длительным исследованием ИХС стала работа Г.И. Гулиевой [38]: 99 пациентов с ОА различной локализации («узелковый», коленного и тазобедренного суставов), длительность наблюдения – 18 мес. Больные получали повторные курсы ИХС. Было отмечено выраженное уменьшение боли и улучшение функции суставов (~50% от исходного уровня), при этом критериями оценки являлись динамика интенсивности боли по ВАШ, индекса WOMAC и индекса Лекена. За 1,5 года исследования выявлено также определенное замедление сужения суставной щели и формирования остеофитов у больных, получавших повторные курсы ИХС. К сожалению, методологические проблемы (разнородность пациентов, нечеткое представление контрольной группы, не совсем ясный механизм оценки прогрессирования ОА и др.) не позволяют оценить значимость этого интересного наблюдения.

Любопытен отечественный опыт назначения ИХС для лечения боли в спине. В ряде исследований была использована оригинальная методика – паравертебральное введение ИХС в «болевы точки» [33–35, 43]. Эта тактика может рассматриваться как вариант в/м инъекции ХС. Вместе с тем локальное воздействие на «болевы точки» может иметь значение для разрешения мышечного спазма и терапии миофасциального синдрома, играющих важную роль в патогенезе боли в спине. Нельзя не отметить существенный плацебо-эффект паравертебральных инъекций – подобные процедуры, несомненно, положительно воспринимаются многими пациентами и рассматриваются как более активная медицинская помощь, чем назначение пероральных средств. В любом случае применение ХС при боли в спине, в том числе при люмбоишиалгии, позволило добиться значимо большего успеха, чем использование стандартных методов лечения (НПВП + физиотерапия).

Имеются два исследования, в которых ИХС назначали больным с переломами конечностей и при боли в области плечевого сустава после перенесенного инсульта. В обеих работах отмечен хороший эффект ИХС – существенное уменьшение боли и улучшение самочувствия пациентов. Представляется, что положительный результат применения ИХС при данной патологии косвенно подтверждает наличие у него системного анальгетического и противовоспалительного эффекта, не связанного с влиянием на метаболизм клеток суставного хряща.

Переносимость ИХС в целом была хорошей. Единичные нежелательные реакции (НР) отмечены далеко не во всех работах. В основном это локальные изменения – появления боли и уплотнения в месте инъекций, формирование гематом и подкожных геморрагий. Подобные осложнения не угрожали здоровью пациентов и не требовали специальной терапии. Отмены ИХС из-за НР зафиксированы лишь в 3 случаях в работе Л.И. Алексеевой и соавт. [31]. В ряде исследований наблюдались эпизоды развития диспепсии и изжоги, однако трудно связать их с применением

именно ИХС, ведь практически все больные на момент проведения курса ИХС получали НПВП, для которых НР со стороны желудочно-кишечного тракта весьма характерны. Общее число локальных НР при использовании ИХС представлено на рис. 3.

Изучению эффективности ИГС посвящены всего 2 работы. В одной из них сравнивали действие нового препарата, который вводили в/м по 400 мг через день (№ 30), и стандартной терапии (НПВП + физиотерапия) у 54 больных ОА [47]. Через 2 мес лечения при оценке динамики теста «Встань и иди», индекса Лекена и ряда симптомов ОА (отечность и деформация сустава) наблюдалось достоверное преимущество ИГС. Кроме того, необходимость в приеме НПВП в группе ГС снизилась на 50%. НР при этом не отмечено.

Второе исследование было посвящено сравнению комбинированного использования ИХС и ИГС (поперечное в/м введение препаратов через день, № 20) и пероральной комбинации ХС и ГС у 102 больных ОА [46]. Комбинация ИХС + ИГС дала достоверно лучший результат: через 3 мес наблюдения выраженность суставной боли снизилась в основной группе на 52,8%, в контрольной – лишь на 22,2% ($p < 0,05$). Из НР в основной группе отмечено появление локальной болезненности в области инъекций у 6 больных.

Таким образом, на сегодняшний день в нашей стране накоплен большой опыт успешного применения ИХС, который представлен в 17 исследованиях, проведенных с 2012 по 2017 г. Хотя все эти работы носили открытый характер, а в ряде из них отмечались некоторые методологические проблемы, тем не менее в целом они свидетельствуют о хорошем анальгетическом и противовоспалительном эффекте, а также благоприятной переносимости ИХС.

Пока недостаточно данных, чтобы сделать достоверные выводы о преимуществах ИГС, но уже первые исследования этого препарата дали оптимистичные результаты. Конечно, потребуется дополнительная оценка эффективности и безопасности ИГС, которая позволит более точно обозначить место этой лекарственной формы в комплексной терапии ОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
- Lopes EB, Filiberti A, Husain SA, Humphrey MB. Immune Contributions to Osteoarthritis. *Curr Osteoporos Rep*. 2017 Dec;15(6):593-600. doi: 10.1007/s11914-017-0411-y.
- Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther*. 2017 Feb 2;19(1):18. doi: 10.1186/s13075-017-1229-9.
- Jaul E, Barron J. Age-Related Diseases and Clinical and Public Health Implications for the 85 Years Old and Over Population. *Front Public Health*. 2017 Dec 11;5:335. doi: 10.3389/fpubh.2017.00335. eCollection 2017.
- Martinez-Maldonado ML, Vivaldo-Martinez M, Mendoza-Nunez VM. Comprehensive Gerontological Development: A Positive View on Aging. *Gerontol Geriatr Med*. 2016 Sep 18; 2:2333721416667842. doi: 10.1177/2333721416667842. eCollection 2016 Jan-Dec.
- Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
- Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Algorithm for the management of knee osteoarthritis - From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010. Epub 2015 Dec 2.
- Owens C, Conaghan PG. Improving joint pain and function in osteoarthritis. *Practitioner*. 2016 Dec;260(1799):17-20.
- Driban JB, Price LL, Eaton CB, et al. Individuals with incident accelerated knee osteoarthritis have greater pain than those with common knee osteoarthritis progression: data from the Osteoarthritis Initiative. *Clin Rheumatol*. 2016 Jun;35(6):1565-71. doi: 10.1007/s10067-015-3128-2. Epub 2015 Nov 27.
- Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты Хондрограда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97

ОБЗОРЫ

11. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther.* 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
12. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21.
13. Navarro SL, White E, Kantor ED, et al. Randomized trial of glucosamine and chondroitin supplementation on inflammation and oxidative stress biomarkers and plasma proteomics profiles in healthy humans. *PLoS One.* 2015 Feb 26;10(2):e0117534. doi: 10.1371/journal.pone.0117534. eCollection 2015.
14. Имамединова ГР, Чичасова НВ. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *Русский медицинский журнал.* 2016;(22):1481-8. [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: effectiveness and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2016;(22):1481-8. (In Russ.)].
15. Бадюкин ВВ. Новая форма хондроитина сульфата в терапии остеоартроза. *Русский медицинский журнал.* 2014;(7):532-6. [Badokin VV. A new form of chondroitin sulfate in the therapy of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(7):532-6. (In Russ.)].
16. Бадюкин ВВ. Сустаргарт артро – новый препарат глюкозамина сульфат в терапии остеоартроза. *Фарматека.* 2016;(9):16-21. [Badokin VV. Sustard Arthro – new preparation of glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Farmateka.* 2016;(9):16-21. (In Russ.)].
17. Шостак НА. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *Русский медицинский журнал.* 2014;(4):278-81. [Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(4):278-81. (In Russ.)].
18. Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin Sulfate and Glucosamine as Disease Modifying Anti-Osteoarthritis Drugs (DMOADs). *Curr Med Chem.* 2016;23(11):1139-51.
19. Алексеева ЛИ, Алексеев ВВ, Баринов АН, Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(1):16-20. [Alekseeva LI, Alekseev VV, Barinov AN, Singkh G. Novel approaches to treating non-specific low back pain. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016;54(1):16-20. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20
20. Шавловская ОА. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив.* 2017;(5):98-104. [Shavlovskaya OA. Chondroprotectors: spectrum of application in general practice. *Terapevticheskii arkhiv.* 2017;(5):98-104. (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh201789598-104
21. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity *J Pharm Pharmacol.* 2009 Oct;61(10):1271-80. doi: 10.1211/jpp/61.10.0002
22. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003 Jun;11(6):433-41.
23. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010 Mar;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013. Epub 2009 Nov 10.
24. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol.* 2016 May;86:112-8. doi: 10.1016/j.jbiomac.2016.01.055. Epub 2016 Jan 19.
25. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung.* 1994 Jan;44(1):75-80.
26. D'Ambrosio E, Casa B, Bompani R, et al. Glucosamine sulphate: a controlled clinical investigation in arthrosis. *Pharmatherapeutica.* 1981;2(8):504-8.
27. Dieppe P, Goldingay S, Greville-Harris M. The power and value of placebo and nocebo in painful osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2016 Nov;24(11):1850-1857. doi: 10.1016/j.joca.2016.06.007. Epub 2016 Jun 20.
28. Препараты – лидеры российского фармакологического рынка в 2014 году. *Ремедиум.* 2015;(S 13):99-141. [Drugs – the leaders of the Russian pharmaceutical market in 2014. *Remedium.* 2015;(S 13):99-141. (In Russ.)].
29. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res.* 2017 Nov 24. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1. [Epub ahead of print]
30. Пешехонова ЛК, Пешехонов ДВ. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. *Русский медицинский журнал.* 2012;(30):1500-3. [PeshekhonoVA LK, PeshekhonoV DV. Current trends in pathogenetic therapy of osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2012;(30):1500-3. (In Russ.)].
31. Алексеева ЛИ, Зайцева ЕМ, Аникин СГ и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Русский медицинский журнал.* 2013;(32):1624-7. [Alekseeva LI, Zaitseva EM, Anikin SG, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondroguard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(32):1624-7. (In Russ.)].
32. Балуева ТВ, Гусев ВВ, Львова ОА. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта. *Русский медицинский журнал.* 2013;(21):1044-5. [Balueva TV, Gusev VV, Lvova OA. The effectiveness of the use of chondroprotectors in pain in the shoulder joint in the recovery period of stroke. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(21):1044-5. (In Russ.)].
33. Барулин АЕ, Курушина ОВ. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *Русский медицинский журнал.* 2013;(30):1543-5. [Barulin AE, Kurushina OV. Chondroprotectors in the complex therapy for back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(30):1543-5. (In Russ.)].
34. Игнатова АВ. Опыт применения препарата Хондрогард в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. *Русский медицинский журнал.* 2013;(10):524-6. [Ignatova AV. The experience of application of Chondroguard in pharmacological blockades in the treatment of facet syndrome and dysfunction of the sacroiliac joint in an outpatient setting. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(10):524-6. (In Russ.)].
35. Маркова СГ, Шперлинг ЛП. Хондропротекторы в терапии пациентов с дегенеративно-дистрофическим поражением позвоночника. *Фарматека.* 2013;(19):30-2. [Markova SG, Shperling LP. Chondroprotectors in therapy of patients with degenerative-dystrophic lesions of the spine. *Farmateka.* 2013;(19):30-2. (In Russ.)].
36. Сивордова ЛЕ, Полякова ЮВ, Ахвердян ЮР, Заводовский БВ. Исследование клинической эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитин-сульфата. *Международный научно-исследовательский журнал.* 2014;12(31):103-4. [Sivordova LE, Polyakova YuV, Akhverdyan YuR, Zavadovskii BV. A study of clinical efficacy and safety of injectable forms of chondroitin sulphate. *Mezhdunarodnyi nauchno-issledovatel'skii zhurnal.* 2014;12(31):103-4. (In Russ.)].
37. Удовика МИ. Оценка эффективности препарата Хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения. *Русский медицинский журнал.* 2014;(31):2192-5. [Udovika MI. Evaluation of the efficacy of Chondroguard in the treatment of osteoarthritis in various modes of administration. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2014;(31):2192-5. (In Russ.)].

О Б З О Р Ы

38. Гулиева ГИ. Клиническая эффективность хондрогарда в терапии остеоартроза. Фарматека. 2015;(7):33-6. [Gulieva GI. Clinical efficacy of chondroguard in the treatment of osteoarthritis. *Farmateka*. 2015;(7):33-6. (In Russ.)].
39. Волошин ВП, Еремин АВ, Санкаранараянан СА и др. Исследование эффективности препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2015;(10):575-7. [Voloshin VP, Eremin AV, Sankaranarayanan SA, et al. Study of the efficacy of the Chondroguard (chondroitin sulphate) in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2015;(10):575-7. (In Russ.)].
40. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. Российский кардиологический журнал. 2016;(2):84-9. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Differentiated approach in the treatment of patients with osteoarthritis with cardiovascular disease. *Rossiyskiiy kardiologicheskiiy zhurnal*. 2016;(2):84-9. (In Russ.)].
41. Волошин ВП, Санкаранараянан СА, Еремин АВ и др. Исследование эффективности действия препарата хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с переломами различной локализации. Фарматека. 2016;(7):76-9. [Voloshin VP, Sankaranarayanan SA, Eremin AV, et al. Study of the effectiveness of Chondroguard (chondroitin sulfate) in patients with fractures of different locations. *Farmateka*. 2016;(7):76-9. (In Russ.)].
42. Попов АА, Шамарина ЕА. Сравнительная оценка краткосрочного эффекта, переносимости и безопасности алфлутона и хондрогарда у амбулаторных больных остеоартрозом коленных суставов. Остеопороз и остеопатии. 2016;(2):106-7. [Popov AA, Shamarina EA. Comparative assessment of short-term effect, tolerance and safety of alflutop and chondroguard in outpatient patients with knee osteoarthritis. *Osteoporoz i osteopatii*. 2016;(2):106-7. (In Russ.)].
43. Гутянский ОГ, Честнов АА. Опыт применения комплексного лечения дискогенных радикулпатий у спортсменов. Медицинский Совет. 2017;(11):37-40. [Gutyanskiy OG, Chestnov AA. Experience of use of complex treatment of discogenic radiculopathy in athletes. *Meditsinskii Sovet*. 2017;(11):37-40. (In Russ.)].
44. Шарапова ЕП, Кашеварова НГ, Таскина ЕА и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. Фарматека. 2017;(7):24-8. [Sharapova EP, Kashevarova NG, Taskina EA, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of chondroguard in patients with knee osteoarthritis and comorbidity. *Farmateka*. 2017;(7):24-8. (In Russ.)].
45. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ и др. «Ступенчатая» терапия хондроитина сульфатом у больных остеоартритом на поликлиническом этапе. Современная ревматология. 2017;11(3):77-80. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, et al. Step-by-step therapy with chondroitin sulfate in patients with osteoarthritis in an outpatient setting. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2017;11(3):77-80. (In Russ.)]. Doi: 10.14412/1996-7012-2017-3-77-80
46. Удовика МИ. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. Русский медицинский журнал. 2017;(4):446-50. [Udovika MI. Comparative efficacy of injectable and oral symptomatic drugs of slow action in the treatment of primary and posttraumatic osteoarthritis of knee joints. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2017;(4):446-50. (In Russ.)].
47. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ. Эффективность лечения глюкозамин сульфатом (Сустагард Артро) у больных остеоартритом в поликлинических условиях. Фарматека. 2016;(13):21-5. [Vasil'eva LV, Evstratova EF, Nikitin AV. The effectiveness of treatment with glucosamine sulfate (Sustaguard Arthro) in patients with osteoarthritis in a clinical. *Farmateka*. 2016;(13):21-5. (In Russ.)].

Поступила 27.01.2018

Исследование поддержано ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.