

Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Алексеева Л.И.¹, Шарапова Е.П.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Таскина Е.А.¹, Лиля А.М.¹, Богданов А.Н.², Божкова С.А.³, Багрецова А.А.⁴, Носков С.М.⁵, Грунина Е.А.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ²ГБУЗ «Городская больница № 26», Санкт-Петербург, Россия; ³ФГБУ «Российский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; ⁴ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства России», Архангельск, Россия; ⁵ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3», Ярославль, Россия; ⁶ГБУЗ Нижегородской области «Городская клиническая больница № 5 Нижегородского района г. Нижнего Новгорода», Нижний Новгород, Россия

¹115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2.; ³195427, Санкт-Петербург, ул. Академика Байкова, 8; ⁴163000, Архангельск, Троицкий пр., 115; ⁵150007, Ярославль, ул. Маяковского, 61; ⁶603005, Нижний Новгород, ул. Нестерова, 34

Цель — оценить эффективность и безопасность препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное, в/с + внутримышечное, в/м) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Пациенты и методы. В исследование были включены 150 пациентов с ОА коленных суставов. Пациенты были разделены на две группы (по 75 пациентов в каждой группе). Первая группа (R) получала изучаемый препарат (100 мг/мл) внутримышечно: 25 инъекций через день, первые три инъекции в дозе 100 мг, начиная с 4-й инъекции — в дозе 200 мг. Вторая группа (N) получала 5 внутрисуставных инъекций в целевой сустав по 200 мг с перерывом 3 дня между введениями, далее 16 внутримышечных инъекций по 200 мг через день. Всем пациентам назначали нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП, мелоксикам 15 мг). Для определения эффективности лечения оценивали следующие параметры: интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс WOMAC обций и его составляющие (боль, скованность и функциональная недостаточность), сенсорные и аффективно-эмоциональные характеристики боли (для целевого сустава) по опроснику MРQ (McGill Pain Questionnaire). Всем пациентам в начале и в конце исследования выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и анализ показателей коагулограммы, электрокардиографию.

Результаты и обсуждение. При сравнении двух режимов введения Хондрогарда® интенсивность боли по ВАШ к концу лечения в группе N (в/с + в/м введение) была достоверно ниже, чем в группе R ($16,81 \pm 13,49$ и $21,88 \pm 13,24$; $p < 0,0001$ соответственно). Анализ динамики общего индекса WOMAC и его составляющих (боль, скованность, функциональное состояние), а также оценки боли по опроснику MРQ достоверных различий между группами N и R не выявил. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в исследовании не зарегистрировано. За весь период исследования выявлено 11 НЯ у 3,3% (5/150) пациентов. К концу исследования разрешение/прекращение НЯ отмечено в 100% случаев. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей и данных ЭКГ не наблюдалось.

Выводы. Изучаемый препарат при любом способе введения (в/м или комбинированный) быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным препаратом. Важное его преимущество — быстрый эффект за счет в/с и в/м введения. Это позволяет снизить дозу НПВП или отменить их, что очень важно для больных ОА с коморбидностью.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; хондрогард; внутрисуставное введение; эффективность; безопасность; нежелательные явления.

Контакты: Людмила Ивановна Алексеева; dr.alekseeva@gmail.com

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Шарапова ЕП, Кашеварова НГ и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® при комбинированном (внутрисуставное и внутримышечное) и внутримышечном введении у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2018;12(2):44–49.

Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis

Alekseeva L.I.¹, Sharapova E.P.¹, Kashevarova N.G.¹, Taskina E.A.¹, Lila A.M.¹, Bogdanov A.N.², Bozhkova S.A.³, Bagretsova A.A.⁴, Noskov S.M.⁵, Grunina E.A.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ²City Hospital Twenty-Six, Saint Petersburg, Russia; ³R.R. Vreden Russian Order of the Red Banner of Labor Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Saint

Petersburg, Russia; ⁴N.A. Semashko Northern Medical Clinical Center, Federal Biomedical Agency of Russia, Arkhangelsk, Russia; ⁵Yaroslavl Regional Clinical Hospital Three, Yaroslavl, Russia; ⁶Nizhny Novgorod Regional City Clinical Hospital Five, Nizhny Novgorod District, Nizhny Novgorod, Russia
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ²2, Kostyushko St., Saint Petersburg 196247; ³8, Academician Baikov St., Saint Petersburg 195427; ⁴115, Troitsky Pr., Arkhangelsk 163000; ⁵61, Mayakovskiy St., Yaroslavl 150007; ⁶34, Nesterov St., Nizhny Novgorod 603005

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Chondroguard® in the combined (intra-articular (IA) + intramuscular (IM)) and IM injection in patients with knee osteoarthritis (OA).

Patients and methods. The study enrolled 150 patients with knee OA who were divided into two groups with 75 patients in each group. Group 1 received the drug (100 mg/ml) intramuscularly: 25 injections every other day, the first three injections at a dose of 100 mg, the fourth injection was started with a dose of 200 mg. Group 2 had five IA injections into the target joint at a daily dose of 200 mg with an interval of 3 days between injections, then 16 IM injections at 200 mg every other day. All the patients were prescribed nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), such as meloxicam 15 mg. To determine the efficiency of treatment, the investigators estimated the following parameters: pain intensity on a visual analogue scale (VAS), the total WOMAC index and its components (pain, stiffness, and functional insufficiency), sensory and affective-emotional pain characteristics (for the target joint) according to McGill Pain Questionnaire (MPQ) scores. Clinical and biochemical blood tests, clinical urinalysis, coagulogram, and electrocardiography were performed in all the patients at the beginning and the end of the study.

Results and discussion. Comparison of two Chondroguard® regimens showed that by the end of treatment, the pain intensity on VAS was significantly lower in Group 2 (IA + IM administration) than in Group 1 (16.81 ± 13.49 and 21.88 ± 13.24 , respectively; $p < 0.0001$). Analysis revealed that there were no significant differences between Groups 1 and 2 in the changes of the overall WOMAC index and its components (pain, stiffness, and functional performance), as well as in MPQ pain scores. No serious adverse events (AEs) were recorded in the study. There were 11 AEs in 3.3% ($n = 5/150$) of the patients throughout the study. By its end, resolution/termination of AEs was noted in 100% of cases. There were no clinically significant pathological laboratory and ECG findings.

Conclusion. The test drug during any (IM or combined) route of administration quickly and effectively reduces pain syndrome and stiffness and improves joint functional performance and at the same time it is a safe drug. Its important advantage is a quick effect achieved by IA and IM administration. This makes it possible to reduce the dose of NSAIDs or to discontinue the latter, which is very important for OA patients with comorbidity.

Keywords: knee osteoarthritis; Chondroguard; intra-articular injection; efficacy; safety; adverse events.

Contact: Lyudmila Ivanovna Alekseeva; dr.alekseeva@gmail.com

For reference: Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):44–49.

DOI: 10/14412/1996-7012-2018-2-44-49

Одним из самых распространенных ревматических заболеваний опорно-двигательного аппарата является остеоартрит (ОА). Распространенность ОА коленного сустава у лиц старше 45 лет составляет 22,8% у женщин и 14,1% у мужчин, а в популяции достигает максимальных значений у лиц старше 65 лет (до 60–70%) [1]. Число пациентов, обращающихся за медицинской помощью по поводу боли в суставах, постоянно растет. Прогрессирование ОА приводит к ухудшению качества жизни пациентов из-за нарушения функционального состояния суставов, постоянной боли и часто является причиной инвалидности [2, 3].

В основе патогенеза ОА лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами, протекающими прежде всего в гиалиновом хряще и субхондральной кости. Основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и погруженные в него хондроциты [4]. Главными компонентами матрикса являются вода (70% массы хряща), протеогликаны, коллагеновые волокна и неколлагеновые гликопротеины. Они образуют в хряще протеогликановые агрегаты из агрекана, гиалуроновой кислоты и связующего белка, которые соединяются с клеточной мембраной хондроцита при взаимодействии гиалуроновой кислоты с поверхностными клеточными рецепторами [5, 6]. Высокая концентрация интрахондральных протеогликанов и их агрегатов с белками и гиалуроновой кислотой обеспечивает распределение нагрузки на хрящ и восстановление ткани после прекращения действия

нагрузки. Влияние различных этиологических факторов на суставной хрящ вызывает нарушение обмена и синтетической активности хондроцитов, а также физико-химические повреждения его матрикса, приводящие к изменению баланса синтеза и катаболизма хрящевой ткани. Свой вклад в деструкцию хряща вносят и провоспалительные цитокины, которые индуцируют повышенный синтез и экспрессию матричных металлопротеиназ, способствуют высвобождению простагландинов и активаторов плазминогена, что приводит к обезвоживанию и деградации хряща. В деструкции хряща участвуют также адипокины, способствующие поражению как нагрузочных, так и ненагрузочных суставов у пациентов, страдающих ожирением [7]. Взаимодействие ферментов, цитокинов, продуктов распада матрикса вызывает повреждение хондроцитов, которые начинают вырабатывать измененные молекулы хрящевой ткани: короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны, в результате происходит потеря матриксом нормальных гликозаминогликанов (хондроитина сульфат – ХС, кератансульфат, гиалуроновая кислота). Все это приводит к снижению упругости хряща, нарушению архитектоники матрикса, появлению микротрещин и надрывов хряща с последующим полным исчезновением хрящевой ткани на большем или меньшем протяжении [8, 9]. Изменения не только хряща, но и архитектоники субхондральной кости могут способствовать прогрессированию ОА, последние во многом обусловлены нарушением регуляции метаболизма костных клеток,

приводящим к усилению костной резорбции, особенно на ранних стадиях развития ОА.

Главная цель лечения ОА — уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов с помощью нефармакологических и медикаментозных методов, среди которых привлекает внимание использование симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), поскольку в многочисленных российских и международных исследованиях доказан их противовоспалительный и анальгетический эффект.

ХС является наиболее изученным препаратом, обладающим как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами. Препарат позволяет поддерживать нормальный состав хряща благодаря увеличению пула гликозаминогликанов, которые используются хондроцитами для синтеза протеогликанов, способствует снижению воспаления, ингибируя комплемент, снижая активность простагландинов и ферментов в синовиальной жидкости. Показано, что ХС оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болевой синдром при ОА [10]. Все это позволяет использовать его для лечения ОА.

Противовоспалительные свойства ХС реализуются через мембранные рецепторы хондроцитов, CD44, TLR4 и ICAM1. Связываясь с рецептором CD44, ХС может модулировать NF-κB, блокируя, таким образом, провоспалительные сигнальные пути и снижая уровень регуляции целевых генов *ADAMTS*, *MMPs*, *IL-1b* и *iNOS*. ХС увеличивает экспрессию TGF-β1, который способствует синтезу гиалуроновой кислоты и коллагена II [11]. Кроме того, ХС снижает ангиогенез в синовиальной и хрящевой ткани [12] и влияет на субхондральную кость, уменьшая ее резорбцию посредством повышения уровня остеопротегерина (OPG) и подавления экспрессии генов RANK, тем самым увеличивая экспрессию OPG/RANK [13]. Это чрезвычайно важно, так как при ОА может поражаться практически любая структура сустава — синовиальная оболочка, мышцы и связки, мениски, хрящевая ткань и субхондральная кость.

ХС применяют в лечебной практике более 25 лет. В двух метаанализах [14, 15], включавших двойные слепые контролируемые исследования (в целом 776 пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов), были отмечены достоверное снижение боли, скованности и увеличение объема движений в суставах, а также хорошая переносимость ХС. Аналогичные результаты продемонстрированы в метаанализе трех рандомизированных плацебоконтролируемых исследований [16]. В последнем Кокрановском обзоре проанализировано 43 рандомизированных контролируемых исследования, включавших 4962 пациента, леченных ХС, и 4148 пациентов, получавших плацебо [17]. Большая часть исследований проводилась у лиц с ОА коленных суставов. Длительность исследований составляла от 1 мес до 3 лет. В исследованиях, длившихся менее 6 мес, у больных получавших ХС, наблюдалось достоверное снижение боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) по сравнению с группой плацебо. В других исследованиях, в которых пациенты получали ХС более 6 мес, снижение боли по ВАШ составило 20% по сравнению с исходным значением.

По мнению Y. Henrotin и соавт. [18], данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о сниже-

нии дозы используемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и анальгетиков на фоне применения ХС, что очень важно, учитывая высокую частоту коморбидных состояний у пациентов с ОА. Недавно проведенное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое сравнительное исследование эффективности ХС и целекоксиба у 600 больных ОА коленных суставов, длившееся 6 мес, показало, что ХС уменьшал боль и улучшал функцию суставов более эффективно, чем плацебо, и, что самое главное, обладал одинаковой эффективностью с целекоксибом [19].

Многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное 6-месячное исследование эффективности и безопасности ХС было выполнено в России. В исследовании участвовали 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов I–III стадии. Пациенты основной группы (n=192) получали ХС и НПВП, контрольной группы (n=363) — только НПВП. На фоне лечения в основной группе по сравнению с контрольной отмечено достоверное снижение индекса Лекена (в 2 раза при ОА коленных суставов и в 2,5 раза при ОА тазобедренных суставов; $p < 0,05$), боли в покое (соответственно в 3,8 и 3 раза; $p < 0,05$), боли при ходьбе ($p < 0,05$) и потребности в НПВП (в 5,7 и в 4,6 раза). В целом клиническое улучшение зафиксировано у 90,2% пациентов. После завершения исследования эффект сохранялся в течение 4,1 мес при ОА тазобедренных и 4,6 мес при ОА коленных суставов, что свидетельствует о наличии у препарата выраженного последствия. Анализ динамики состояния больных ОА через 1 год после окончания лечения ХС показал, что терапия этим препаратом в течение даже относительно короткого времени (6 мес) способствовала в дальнейшем снижению частоты обострений заболевания, а следовательно, госпитализаций и обращений в поликлиники, а также улучшению качества жизни пациентов с ОА [20].

Таким образом, многочисленные клинические исследования свидетельствуют о достоверном уменьшении болевого синдрома и улучшении функционального состояния не только коленных, но и тазобедренных суставов на фоне терапии ХС по сравнению с плацебо.

Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% [15, 16] из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте. Внутримышечное (в/м) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. В настоящее время в России зарегистрирован и применяется препарат Хондрогард®¹, раствор для в/м и внутрисуставного (в/с) введения, содержащий хондроитина сульфат натрия 100 мг/мл.

Так, в открытом многоцентровом рандомизированном исследовании, проведенном в 2012 г. в России у больных ОА коленных и тазобедренных суставов, было показано, что в группе, получавшей Хондрогард® 2 мл в/м (№ 25) и НПВП, по сравнению с контрольной группой, в которой использовали только НПВП, наблюдались более быстрое и статистически достоверное уменьшение болевого синдрома, скованности и улучшение функционального состояния суставов [21].

¹ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

В другом исследовании, выполненном в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт им. В.А. Насоновой» в 2017 г., оценивали эффективность, переносимость и безопасность в/м инъекций ХС (Хондрогард®) у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью. Эта терапия была эффективна у большинства пациентов, причем уменьшение боли в суставах наблюдалось уже к 23-му дню лечения, т. е. эффект развивался быстрее, чем при пероральном приеме. Было выявлено статистически значимое улучшение как отдельных показателей (боль, скованность, функциональная недостаточность), так и в целом индекса WOMAC. Более чем у 75% пациентов, у которых отмечен положительный эффект терапии в этих исследованиях, была уменьшена доза или прекращен прием НПВП [22].

Хорошие результаты, полученные в клинических исследованиях при пероральном и в/м способах введения ХС, и высокая безопасность препарата дали возможность разработки его в/с введения. В экспериментальных исследованиях, проводимых на белых беспородных крысах, установлено, что при одновременном в/с, паравerteбральном и в/м введении ХС является относительно безопасным веществом (согласно классификации OECD). Препарат не оказывал местно-раздражающего действия при в/с и в/м введении.

В 2016–2017 гг. в России было проведено открытое рандомизированное многоцентровое (6 центров) исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард® (раствор для в/м и в/с введения 100 мг/мл) у пациентов с ОА коленных суставов при различных способах введения.

Цель исследования — изучение эффективности и безопасности Хондрогарда® при в/м и в/с введении у больных ОА.

Пациенты и методы. В исследование включено 150 пациентов, среди которых было 24 (16%) мужчины и 126 (84%) женщин. Средний возраст больных составил 59,16±8,31 года (36–75 лет), средняя масса тела — 79,15±11,21 кг (52–120 кг), средний рост — 165,23±7,44 см (152–196 см).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 18 до 75 лет с установленным диагнозом ОА в тибioфemorальном отделе сустава по критериям R. Altman (1986), с I–III рентгенологической стадией по Kellgren; боль при ходьбе — не менее 40 мм по ВАШ; потребность в приеме НПВП в стабильной дозе не менее 30 дней за предшествующие 3 мес; согласие на использование надежных методов контрацепции на протяжении всего исследования и в течение 3 нед после его окончания; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; применение ХС или глюкозамина на протяжении 21 дня до начала исследования; внутрисуставное введение гормонов или препаратов гиалуроновой кислоты в течение 3 мес до начала исследования; заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (гемофилия, тромбоцитопения и т. д.), или состояния с высоким риском развития кровотечений; тромбозы, воспалительные заболевания суставов, микрористаллический артрит; наличие на рентгенограмме коленных суставов остеонекроза, свежего перелома, деформации; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и наличие в анамнезе злокачественных образований, за исключением пациентов, у которых рецидив заболевания не наблюдался в течение последних 5 лет; беременность, грудное вскармливание, отказ от использования адекватных

методов контрацепции в течение исследования; участие в любом другом клиническом исследовании.

Пациенты были разделены на две равные группы (по 75 участников в каждой). Больным 1-й группы (R) препарат назначали в виде в/м инъекций: 25 инъекций через день, первые 3 инъекции в дозе 100 мг/мл, начиная с 4-й инъекции — в дозе 200 мг. Пациенты 2-й группы (N) получили 5 в/с инъекций в целевой сустав по 200 мг с трехдневным перерывом между введениями, далее 16 в/м инъекций по 200 мг через день. В качестве сопутствующей терапии использовали мелоксикам 15 мг/сут.

Группы больных не различались по демографическим показателям. У 95 (63,33%) пациентов, включенных в исследование, выявлены сопутствующие заболевания. Все хронические заболевания находились вне стадии обострения. При сравнительном анализе установлена однородность групп пациентов по частоте сопутствующих заболеваний. Характеристика двух групп пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1. Характеристика пациентов двух групп

| Показатель | Группа R (в/м введение, n=75) | Группа N (в/м + в/с введение, n=75) |
|---------------------------|----------------------------------|--|
| Возраст | 58,55±9,12 | 59,77±7,43 |
| Масса тела | 78,84±11,16 | 79,45±11,33 |
| Рост | 164,99±8,09 | 165,47±6,76 |
| Боль по ВАШ, мм | 62,16±11,2 | 63,43±9,7 |
| Сопутствующие заболевания | 46 (61,3) | 49 (65,3) |

Примечание. В скобках — процент больных (здесь и в табл. 3). Различия между группами недостоверны.

Показатели эффективности

Оценка эффективности терапии осуществлялась по следующим параметрам.

Первичные конечные точки:

- оценка боли по ВАШ (для целевого сустава).

Вторичные конечные точки:

- оценка боли по опроснику определения сенсорных и аффективно-эмоциональных характеристик боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire, MPQ; для целевого сустава);
- оценка динамики индекса WOMAC общего и его отдельных параметров (боль, скованность и функциональная недостаточность).

Конечные точки безопасности:

- общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте;
- общая частота НЯ, связанных с применением препарата;
- частота серьезных нежелательных явлений (СНЯ), обусловленных применением препарата;
- доля пациентов, прервавших лечение из-за возникновения НЯ;
- количество пациентов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ.

Результаты. При сравнении двух режимов введения Хондрогарда®, интенсивность боли по ВАШ к концу лечения в группе N (в/с + в/м введение) была достоверно ниже, чем в группе R (табл. 2).

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ у пациентов двух групп

| Визит | Группа R (в/м введение, n=75) | Группа N (в/м + в/с введение, n=75) | p** |
|-------|----------------------------------|--|-------|
| 0 | 62,16±11,2 | 63,43±9,7 | Нд |
| 1 | 62,88±10,44 | 63,92±9,42 | Нд |
| 2 | 51,84±10,96* | 56,33±12,0* | 0,016 |
| 3 | 44,45±10,82* | 42,92±15,19* | Нд |
| 4 | 33,08±12,03* | 29,53±14,06* | Нд |
| 5 | 21,88±13,24* | 16,81±13,49* | 0,008 |

Примечание. * – $p < 0,0001$ по сравнению с нулевым визитом; ** – различия между группами; Нд – различия недостоверны.

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные у пациентов двух групп во время исследования

| НЯ | Группа R (n=75) | Группа N (n=75) |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| Боль в месте инъекции | 2 (2,66) | 1 (1,33) |
| Гликемия | 1 (1,33) | 0 (0) |
| Головокружение | 1 (1,33) | 0 (0) |
| Озноб | 1 (1,33) | 0 (0) |
| ОРВИ | 0 (0) | 1 (1,33) |
| Острый ринит | 1 (1,33) | 1 (1,33) |
| Повышение артериального давления | 0 (0) | 1 (1,33) |
| Всего | 6 (8) | 4 (5,32) |

Примечание. ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция.

При сравнительном анализе оценок боли по опроснику MPQ статистически значимых различий между группами не выявлено. При изучении динамики общего индекса WOMAC и его составляющих (динамика боли, скованность, функциональное состояние суставов) также не отмечено достоверных различий между группами.

За весь период исследования зарегистрировано 11 НЯ у 3,3% (5/150) пациентов (табл. 3). СНЯ в данном исследовании не выявлено.

НЯ легкой степени выраженности отмечены у 72,7% (8/11) пациентов, средней степени выраженности – у 27,3% (3/11). По оценке врачей-исследователей, причинно-следственная связь с терапией изучаемым препаратом отсутствовала в 36,3% (4/11) случаев, была оценена как возможная в 27,3% (3/11), как маловероятная в 9,1% (1/11) и как определенная (боль, гематома в месте инъекции) в 27,3% (3/11). К завершению исследования разрешение/прекращение НЯ наблюдалось у 100% пациентов.

Всем пациентам в начале и в конце исследования были выполнены клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и анализ показателей коагулограммы. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей от нормы не зафиксировано. Не обнаружено и отрицательной динамики витальных функций, показателей электрокардиографии.

Обсуждение. Боль в суставах – основная причина обращения больных к врачу. ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз), ожирением, сахарным диабетом, хроническими заболеваниями почек и легких, заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Назначение НПВП больным ОА требует оценки предполагаемой пользы и возможного риска от такой терапии. Нерациональное применение лекарственных препаратов на фоне коморбидной патологии приводит к резкому увеличению частоты нежелательных эффектов терапии и усугублению течения всех заболеваний. На сегодняшний день ХС является наиболее изученным препаратом, обладающим как симптом-модифицирующими, так и структурно-модифицирующими свойствами.

Различные способы введения ХС (в/м, в/с) позволяют достаточно быстро уменьшить болевой синдром, скованность, улучшить функцию сустава и снизить дозу НПВП, что крайне важно, учитывая высокую частоту коморбидных состояний у пациентов с ОА.

Выводы. Проведенное клиническое исследование различных способов введения Хондрогарда® у пациентов с ОА коленных суставов продемонстрировало превосходство его комбинированного (в/с + в/м) введения над в/м введением. Также на основании полученных результатов можно заключить, что препарат при любом способе введения (в/м или комбинированное) достаточно быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным. Важное его преимущество – быстрое наступление эффекта за счет в/с и в/м введения. Такая терапия позволяет снизить дозу НПВП или вообще отменить их, что очень важно для больных ОА, имеющих сопутствующие заболевания.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Arden N, Nevit MC. Osteoarthritis: Epidemiology. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006 Feb;20(1):3-25.
2. Галушко ЕА. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дисс. докт. мед. наук. Москва;

2011. [Galushko EA. Medical and social significance of rheumatic diseases. Autoref. diss. doct. med. sci. Moscow; 2011.]
3. Sangha O. Epidemiology of rheumatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Dec;39 Suppl 2:3-12.

4. Laurent TC, Laurent UB, Fraser JR. The structure and function of hyaluronan: An overview. *Immunol Cell Biol*. 1996 Apr;74(2):A1-7.
5. Bland JH, Cooper SM. Osteoarthritis: a review of the cell biology involved and evi-

- dence for reversibility. Management rationally related to known genesis and pathophysiology. *Semin Arthritis Rheum.* 1984 Nov;14(2): 106-33.
6. Ward PD, Thibault SL, Gray SD. Hyaluronic acid: its role in voce. *J Voice.* 2002 Sep;16(3):303-9.
7. Стребкова ЕА, Соловьева ИВ, Шарапова ЕП и др. Оценка эффективности медикаментозной и немедикаментозной терапии ожирения у больных остеоартрозом коленных суставов. Тезисы VI Съезда ревматологов России. Москва; 2013. С. 152-3. [Strebkova EA, Solov'eva IV, Sharapova EP, et al. Evaluation of the effectiveness of drug and non-drug therapy of obesity in patients with osteoarthritis of the knee. *Tezisy VI S"ezda revmatologov Rossii.* Moscow; 2013. P. 152-3.]
8. Goldring MB. The role of the chondrocyte in osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2000 Sep;43(9):1916-26.
9. Alaaeddine N, Olee T, Hashimoto S, et al. Production of the chemokine RANTES by articular chondrocytes and role in cartilage degradation. *Arthritis Rheum.* 2001 Jul;44(7): 1633-43.
10. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998 May;6 Suppl A:14-21.
11. Calamia V, Mateos J, Fernandez-Puente P, et al. A pharmacoproteomic study confirms the synergistic effect of chondroitin sulfate and glucosamine. *Sci Rep.* 2014 Jun 10;4: 5069. doi: 10.1038/srep05069.
12. Lambert C, Mathy-Hartert M, Dubuc JE, et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Res Ther.* 2012 Mar 12;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
13. Tat SK, Pelletier JP, Verges J, et al. Chondroitin and glucosamine sulfate in combination decrease the pro-resorptive properties of human osteoarthritis subchondral bone osteoblasts: a basic science study. *Arthritis Res Ther.* 2007;9(6):R117.
14. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(Suppl A):130.
15. Eugenio-Sarmiento RM, Vanapat DH, Salido EJ. The efficacy of chondroitin sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage.* 1999;7(Suppl A):139.
16. Schneider H. Symptom-Modifying Effect of Chondroitin Sulfate in Knee Osteoarthritis: A Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials Performed with Structum. *Open Rheumatol J.* 2012;6:183-9. doi: 10.2174/1874312901206010183. Epub 2012 Jul 25.
17. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
18. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas.* 2014 Jul; 78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas. 2014.04.015. Epub 2014 May 1.
19. Lee YH. Chondroitin sulfate is superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Oct 9. pii: annrheumdis-2017-212452. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212452. [Epub ahead of print].
20. Алексеева ЛИ, Архангельская ГС, Давыдова АФ и др. Отдаленные результаты применения структума (по материалам многоцентрового исследования). Терапевтический архив. 2003;(9):82-6. [Alekseeva LI, Arkhangel'skaya GS, Davydova AF, et al. Long-term results of the use of structum (on materials of a multicenter study). *Terapevticheskii arkhiv.* 2003;(9):82-6. (In Russ.).]
21. Алексеева ЛИ, Аникин СГ, Шарапова ЕП и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2013;(32):1624-7. [Alekseeva LI, Anikin SG, Sharapova EP, et al. Study of the efficacy, tolerance and safety of Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Russkii meditsinskii zhurnal.* 2013;(32):1624-7. (In Russ.).]
22. Шарапова ЕП, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Оценка эффективности, переносимости и безопасности хондрогарда у больных остеоартрозом коленных суставов и коморбидностью. Научно-практическая ревматология. 2017;55(Прил 1); 138. [Sharapova EP, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Evaluation of the effectiveness, tolerability and safety chondrogard in patients with osteoarthritis of the knee joints and comorbidity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2017;55(Suppl 1);138.]

Поступила 15.02.2018

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.