

## Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине

Каратеев А.Е.<sup>1</sup>, Полищук Е.Ю.<sup>1</sup>, Лиля А.М.<sup>1,2</sup>, Ананьев А.Н.<sup>3</sup>, Ананьева Л.В.<sup>4</sup>, Бондарев А.В.<sup>5</sup>, Бондарева А.А.<sup>5</sup>, Буканбаева А.Р.<sup>6</sup>, Ворстер С.В.<sup>7</sup>, Гаджиева С.А.<sup>8</sup>, Данилов Д.Г.<sup>9</sup>, Елисеев Р.И.<sup>10</sup>, Забелин И.С.<sup>11</sup>, Игнатенко М.Ю.<sup>12</sup>, Иткина И.В.<sup>13</sup>, Колесников А.Е.<sup>14</sup>, Коноплянская М.Ю.<sup>15</sup>, Красноярова Ю.Г.<sup>16</sup>, Кукушкин С.И.<sup>17</sup>, Лиля В.А.<sup>18</sup>, Макарьева О.В.<sup>19</sup>, Мягих В.С.<sup>20</sup>, Нельговская И.В.<sup>21</sup>, Очередыко Н.В.<sup>22</sup>, Панов Р.А.<sup>23</sup>, Поляков И.А.<sup>24</sup>, Прозоров А.С.<sup>25</sup>, Рубина С.С.<sup>26</sup>, Рябочкина М.Э.<sup>27</sup>, Тахаев М.А.<sup>28</sup>, Токарева Е.Р.<sup>29</sup>, Толбина Т.В.<sup>30</sup>, Фоминых М.И.<sup>31</sup>, Царев В.В.<sup>32</sup>, Шарипова Е.И.<sup>33</sup>, Шевень М.В.<sup>34</sup>, Щербаков Г.И.<sup>35</sup>, Янченкова С.А.<sup>36</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>БУЗ УР «Городская клиническая больница №6 Минздрава Удмуртской Республики», Ижевск; <sup>4</sup>ГУЗ «Читинская центральная районная больница», Чита; <sup>5</sup>ФГАОУ ВО

«Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы», Москва; <sup>6</sup>ГБУЗ РБ «Поликлиника №50», Уфа; <sup>7</sup>БУЗ ОО «Клинический диагностический центр», Омск; <sup>8</sup>СПб ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №85», Санкт-Петербург; <sup>9</sup>ГБУЗ ТО «Областная клиническая больница №2», Травматологическая поликлиника, Тюмень; <sup>10</sup>ГАУЗ «Городская поликлиника №7», Набережные Челны;

<sup>11</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №13 Департамента здравоохранения Москвы» (филиал Южнопортовый), Москва; <sup>12</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница им. В.П. Демикова Департамента здравоохранения Москвы», Москва; <sup>13</sup>ООО «Центр «Здоровье», Омск; <sup>14</sup>ГАУЗ «Городская клиническая больница №16 г. Казани», Казань; <sup>15</sup>ООО «Инвитро-Объединенные коммуникации», Воронеж; <sup>16</sup>СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №86», Санкт-Петербург; <sup>17</sup>ГАУЗ «Городская поликлиника №1 г. Казани», Казань; <sup>18</sup>ООО «Новая клиника «АБИА», Санкт-Петербург; <sup>19</sup>Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва; <sup>20</sup>ГБУЗ «Кемеровская городская клиническая поликлиника №5 им Л.И. Темерхановой», Кемерово;

<sup>21</sup>АНМО «Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр», Ставрополь; <sup>22</sup>ГБУ РО «Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону; <sup>23</sup>ООО «Мой медицинский центр», Санкт-Петербург; <sup>24</sup>ГБУЗ МО «Подольская областная клиническая больница», Подольск;

<sup>25</sup>ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический госпиталь ветеранов войн №3», Новосибирск; <sup>26</sup>ФГБОУ ВО «Тверской государственный университет» Минобрнауки России, Тверь; <sup>27</sup>ГБУЗ ТО «Областной клинический лечебно-реабилитационный центр», Тверь; <sup>28</sup>ГБУЗ «Клинико-диагностический центр №4 Департамента здравоохранения Москвы», Москва; <sup>29</sup>ГБУЗС «Городская больница №1 им. Н.И. Пирогова», Севастополь; <sup>30</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №5 г. Челябинск», Челябинск;

<sup>31</sup>ГБУЗ СО «Центральная городская больница №7 г. Екатеринбург», поликлиника №1, Екатеринбург; <sup>32</sup>БУЗ УР «Городская клиническая больница №8 им. И.Б. Однопозова» Минздрава Удмуртской Республики, Ижевск; <sup>33</sup>ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница №1 г. Стерлитамак», Стерлитамак;

<sup>34</sup>ГБУЗ НСО «Клиническая консультативно-диагностическая поликлиника №27», Новосибирск; <sup>35</sup>ООО «Элигомед», Кемерово; <sup>36</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника №195 Департамента здравоохранения Москвы», Москва

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

<sup>3</sup>Россия 426067, Ижевск, ул. Труда, 1; <sup>4</sup>Россия, 672027, Чита, ул. Ленинградская, 57;

<sup>5</sup>Россия, 117198, Москва, Миклухо-Маклая ул., 6; <sup>6</sup>Россия, 450009, Уфа, ул. Бабушкина, 17; <sup>7</sup>Россия, 644024, Омск, ул. Ильинская, 9; <sup>8</sup>Россия, 198255, Санкт-Петербург, ул. Лени Голикова, 29; <sup>9</sup>Россия, 625027, Тюмень, ул. Мельникайте, 75, стр. 2; <sup>10</sup>Россия, 423838, Набережные Челны, проспект Яшьлек, 13; <sup>11</sup>Россия, 115432, Москва, ул. Трофимова, 26, стр. 8; <sup>12</sup>Россия, 109429, Москва, 3-й квартал Капотня, 27; <sup>13</sup>Россия, 644007, Омск, ул. Тарская, 42; <sup>14</sup>Россия, 420039, Казань, ул. Восстания, 50; <sup>15</sup>Россия, 394053, Воронеж, проспект Московский, 124; <sup>16</sup>Россия, 195256, Санкт-Петербург, ул. Софьи Ковалевской, 8, корп. 1; <sup>17</sup>Россия, 420073, Казань, ул. Кирпичная, 7; <sup>18</sup>Россия, 197371, Санкт-Петербург, проспект Королева, 48, корп. 7; <sup>19</sup>Россия, 109341, Москва, ул. Перерва, 53; <sup>20</sup>Россия, 650036, Кемерово, проспект Ленина, 107; <sup>21</sup>Россия, 355017, Ставрополь ул. Ленина, 304; <sup>22</sup>Россия, 344090, Ростов-на-Дону, ул. Жмайлова, 11; <sup>23</sup>Россия, 198097, Санкт-Петербург, проспект Стачек, 47Е; <sup>24</sup>Россия, 142110, Подольск, ул. Кирова, 38; <sup>25</sup>Россия, 630005, Новосибирск, ул. Демьяна Бедного, 71; <sup>26</sup>Россия, 170100, Тверь, ул. Желябова, 33; <sup>27</sup>Россия, 170026, Тверь, ул. Горького, 50; <sup>28</sup>Россия, 121309, Москва, Физкультурный проезд, 6; <sup>29</sup>Россия, 299000, Севастополь, ул. Будищева, 9; <sup>30</sup>Россия, 454000, Челябинск, ул. Каслинская, 60А; <sup>31</sup>Россия, 620137, Екатеринбург, ул. Вилонова, 33; <sup>32</sup>Россия, 426035, Ижевск, ул. Серова, 65; <sup>33</sup>Россия, 453124, Стерлитамак, ул. Халтурина, 103; <sup>34</sup>Россия, 630082, Новосибирск, ул. Вавилова, 12; <sup>35</sup>Россия, 650991, Кемерово, проспект Советский, 74; <sup>36</sup>Россия, 121614, Москва, ул. Крылатские холмы, 51

Комплексное применение препаратов с различным механизмом действия — основной принцип контроля скелетно-мышечной боли при ревматических заболеваниях. Однако имеется лишь небольшое число работ, в которых оценивается эффективность такого подхода в реальной практике.

**Цель** исследования — определение эффективности и безопасности сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамин+хондроитин при остеоартрите (ОА) и хронической неспецифической боли в спине (НБС).

**Материал и методы.** Выполнен статистический анализ данных, полученных в ходе 3-месячного открытого наблюдательного исследования. Было включено 1569 пациентов (63,6% женщин и 36,4% мужчин, средний возраст — 58,7±11,0 года) с ОА коленного (КС), тазобедренного (ТБС) суставов, генерализованным ОА (ГОА) и хронической НБС, испытывавших умеренную/выраженную боль (≥4 по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10) и нуждавшихся в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Назначались целекоксиб 200 мг 2 раза в сутки со снижением дозы до 200 мг/сут и использованием «по требованию» после значительного уменьшения боли; диацереин 50 мг 2 раза в сутки и препарат глюкозамина 250 мг и хондроитина 200 мг по 2 капсулы 2–3 раза в день. Оценка результатов проводилась через 3 мес по динамике боли, усталости, нарушения функции (по ЧРШ), а также показателю «состояние симптомов, приемлемое для пациента» (ССПП).

**Результаты и обсуждение.** 3-месячный курс лечения закончили 80,2% больных, 4,4% прервали лечение из-за нежелательных явлений (НЯ), 15,4% выпали из-под наблюдения. Через 3 мес уменьшение выраженности ≥50% по сравнению с исходным уровнем для боли при движении отмечено у 83,4% пациентов, боли в покое — у 83,7%, боли ночью — у 78,6%, нарушения функции — у 80,8%, усталости — у 83,4%; 87,7% пациентов указали на ССПП. Не выявлено значимых различий результатов лечения при различной локализации ОА и НБС: ≥50% уменьшение боли при ОА КС достигнуто у 81,6% больных, при ОА ТБС — у 82,2%, при ГОА — у 85,0%, при НБС — у 88,1%.

НЯ зарегистрированы у 350 (22,4%) пациентов, наиболее часто встречалась диспепсия (n=280, 17,8%), диарея отмечалась в 37 (2,4%) случаях. Серьезные НЯ, потребовавшие госпитализации, не зафиксированы.

**Заключение.** Комбинированная терапия с использованием целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина обеспечивает существенное уменьшение выраженности симптомов ОА и НБС.

**Ключевые слова:** остеоартрит; хроническая неспецифическая боль в спине; целекоксиб; диацереин; глюкозамин; хондроитин; комбинированная терапия.

**Контакты:** Андрей Евгеньевич Каратеев; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**Для ссылки:** Каратеев АЕ, Полищук ЕЮ, Лиля АМ, Ананьев АН, Ананьева ЛВ, Бондарев АВ, Бондарева АА, Буканбаева АР, Ворстер СВ, Гаджиева СА, Данилов ДГ, Елисейев РИ, Забелин ИС, Игнатенко МЮ, Иткина ИВ, Колесников АЕ, Коноплянская МЮ, Красноярова ЮГ, Кукушкин СИ, Лиля ВА, Макарьева ОВ, Мяких ВС, Нельговская ИВ, Очередько НВ, Панов РА, Поляков ИА, Прозоров АС, Рубина СС, Рябочкина МЭ, Тахаев МА, Токарева ЕР, Толбина ТВ, Фоминых МИ, Царев ВВ, Шарипова ЕИ, Шевень МВ, Щербаков ГИ, Янченкова СА. Эффективность и безопасность комбинированного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина для контроля скелетно-мышечной боли, связанной с остеоартритом и неспецифической болью в спине. Современная ревматология. 2023;17(5):97–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-97-106

## ***Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain***

**Karateev A.E.<sup>1</sup>, Polishchuk E. Yu.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Ananyev A.N.<sup>3</sup>, Ananyeva L.V.<sup>4</sup>, Bondarev A.V.<sup>5</sup>, Bondareva A.A.<sup>5</sup>, Bukanbaeva A.R.<sup>6</sup>, Vorster S.V.<sup>7</sup>, Gadzhieva S.A.<sup>8</sup>, Danilov D.G.<sup>9</sup>, Eliseev R.I.<sup>10</sup>, Zabelin I.S.<sup>11</sup>, Ignatenko M. Yu.<sup>12</sup>, Itkina I.V.<sup>13</sup>, Kolesnikov A.E.<sup>14</sup>, Konoplyanskaya M. Yu.<sup>15</sup>, Krasnoyarova Yu.G.<sup>16</sup>, Kukushkin S.I.<sup>17</sup>, Lila V.A.<sup>18</sup>, Makareva O.V.<sup>19</sup>, Myagkikh V.S.<sup>20</sup>, Nelgovskaya I.V.<sup>21</sup>, Ocheredko N.V.<sup>22</sup>, Panov R.A.<sup>23</sup>, Polyakov I.A.<sup>24</sup>, Prozorov A.S.<sup>25</sup>, Rubina S.S.<sup>26</sup>, Ryabochkina M.E.<sup>27</sup>, Takhaev M.A.<sup>28</sup>, Tokareva E.R.<sup>29</sup>, Tolbina T.V.<sup>30</sup>, Fominykh M.I.<sup>31</sup>, Tsarev V.V.<sup>32</sup>, Sharipova E.I.<sup>33</sup>, Sheven M.V.<sup>34</sup>, Shcherbakov G.I.<sup>35</sup>, Yanchenkova S.A.<sup>36</sup>**

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>City Clinical Hospital №6 of the Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; <sup>4</sup>Chita Central District Hospital, Chita; <sup>5</sup>RUDN University, Moscow; <sup>6</sup>Polyclinic №50, Ufa; <sup>7</sup>Clinical and Diagnostic Center, Omsk; <sup>8</sup>Consultation and Diagnostic Center №85, St. Petersburg; <sup>9</sup>Regional Clinical Hospital №2, Traumatology Polyclinic, Tyumen; <sup>10</sup>City Polyclinic №7, Naberezhnye Chelny; <sup>11</sup>City Clinical Hospital №13, Moscow Health Department (South Port branch), Moscow; <sup>12</sup>V.P. Demikhov City Clinical Hospital, Moscow Health Department, Moscow; <sup>13</sup>“The Health” Center, Omsk; <sup>14</sup>Kazan City Clinical Hospital №16, Kazan; <sup>15</sup>Invitro-United Communications, Voronezh; <sup>16</sup>City Polyclinic №86, St. Petersburg; <sup>17</sup>Kazan City Polyclinic №1, Kazan; <sup>18</sup>“The new Clinic “ABIA”, St. Petersburg; <sup>19</sup>Clinical and Diagnostic Center “MEDSI”, Moscow; <sup>20</sup>Kemerovo L.I. Temerkhanova City Clinical Polyclinic №5, Kemerovo; <sup>21</sup>Stavropol Regional Clinical Consultation and Diagnostic Center, Stavropol; <sup>22</sup>Clinical and Diagnostic Center “The Health”, Rostov-on-Don; <sup>23</sup>LLC “My Medical Center”, St. Petersburg; <sup>24</sup>Podolsk Regional Clinical Hospital, Podolsk; <sup>25</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital of War Veterans №3”, Novosibirsk; <sup>26</sup>Tver State University, Ministry of Education and Science of Russia, Tver; <sup>27</sup>Regional Clinical Treatment and Rehabilitation Center, Tver; <sup>28</sup>Clinical and Diagnostic Center №4, Moscow Health Department, Moscow; <sup>29</sup>N.I. Pirogov City Clinical Hospital №1, Sevastopol; <sup>30</sup>City Clinical Hospital №5, Chelyabinsk; <sup>31</sup>Ekaterinburg Central City Hospital №7, Polyclinic №1, Ekaterinburg; <sup>32</sup>I.B. Odnopozov City Clinical Hospital №8, Ministry of Health of the Udmurt Republic, Izhevsk; <sup>33</sup>Sterlitamak City Clinical Hospital №1, Sterlitamak; <sup>34</sup>Clinical Consultation and Diagnostic Polyclinic №27, Novosibirsk; <sup>35</sup>LLC “Eligomed”, Kemerovo; <sup>36</sup>City Polyclinic №195, Moscow Health Department, Moscow

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia; <sup>3</sup>1, Truda Street, Izhevsk 426067, Russia; <sup>4</sup>57, Leningradskaya Street, Chita 672027, Russia; <sup>5</sup>6, Miklukho-Maklay Street, Moscow 117198, Russia; <sup>6</sup>17, Babushkina Street, Ufa 450009, Russia; <sup>7</sup>9, Ilyinskaya Street, Omsk 644024, Russia; <sup>8</sup>29, Lyonya Golikov Street, St. Petersburg 198255, Russia; <sup>9</sup>75, Melnikayte Street, Build. 2, Tyumen 625027, Russia; <sup>10</sup>13, Yash'lek Prospect, Naberezhnye Chelny 423838, Russia; <sup>11</sup>26, Trofimov Street, Build. 8, Moscow 115432, Russia; <sup>12</sup>27, 3d Kapotnya Quarter, Moscow 109429, Russia; <sup>13</sup>42, Tarskaya Street, Omsk 644007, Russia; <sup>14</sup>50, Vosstaniya Street, Kazan 420039, Russia; <sup>15</sup>124, Moskovsky Prospect, Voronezh 394053, Russia; <sup>16</sup>8, Sofya Kovalevskaya Street, Build. 1, St. Petersburg 195256, Russia; <sup>17</sup>7, Kirpichnaya Street, Kazan 420073, Russia; <sup>18</sup>48, Korolev Prospect, Build. 7, St. Petersburg 197371, Russia; <sup>19</sup>53, Pererva Street, Moscow 109341, Russia; <sup>20</sup>107, Lenin Prospect, Kemerovo 650036, Russia; <sup>21</sup>304, Lenin Street, Stavropol 355017, Russia; <sup>22</sup>11, Zhmaylov Street, Rostov-on-Don 344090, Russia; <sup>23</sup>47E, Stachek Prospect, St. Petersburg 198097, Russia; <sup>24</sup>38, Kirov Street, Podolsk 142110, Russia; <sup>25</sup>71, Demyan Bedny Street, Novosibirsk 630005, Russia; <sup>26</sup>33, Zhelyabova Street, Tver 170100, Russia; <sup>27</sup>50, Gorkiy Street, Tver 170026, Russia; <sup>28</sup>6, Fizkulturniy Proezd, Moscow 121309, Russia; <sup>29</sup>9, Budyshchev Street, Sevastopol 299000, Russia; <sup>30</sup>60A, Kaslinskaya Street, Chelyabinsk 454000, Russia; <sup>31</sup>33, Vilonov Street, Ekaterinburg 620137, Russia; <sup>32</sup>65, Serov Street, Izhevsk 426035, Russia; <sup>33</sup>103, Halturin Street, Sterlitamak 453124, Russia; <sup>34</sup>12, Vavilov Street, Novosibirsk 630082, Russia; <sup>35</sup>74, Sovetskiy Prospect, Kemerovo 650991, Russia; <sup>36</sup>51, Krylatskiye Holmy Street, Moscow 121614, Russia

The combined use of drugs with different mechanisms of action is the main principle of musculoskeletal pain control in rheumatic diseases. However, there are few studies evaluating the efficacy of this approach in real practice.

**Objective:** to determine the efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein, and the combination of glucosamine+chondroitin in osteoarthritis (OA) and chronic nonspecific low back pain (NSLBP).

**Material and methods.** Statistical analysis of data obtained during a 3-month open observational study was performed. We included 1569 patients



(63.6% women and 36.4% men, mean age 58.7±11.0 years) with knee OA (kOA), hip OA (hOA), generalized OA (gOA), and chronic NSLBP with moderate/severe pain ( $\geq 4$  on a numeric rating scale, NRS 0–10) who required nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Celecoxib 200 mg twice daily was prescribed, with the dose reduced to 200 mg per day or taken "as needed" after significant pain relief; diacerein 50 mg twice daily; and a medication of glucosamine 250 mg and chondroitin 200 mg, 2 capsules 2–3 times daily. Outcomes were assessed after 3 months using the dynamics of pain, fatigue, dysfunction (according to NRS), and the "Patient Acceptable Symptom State" (PASS) indicator.

**Results and discussion.** 80.2% of patients completed the 3 month course of treatment, 4.4% discontinued treatment due to adverse events (AEs), and for 15.4% of patients there was no follow-up. After 3 months of treatment  $\geq 50\%$  decrease (from baseline) in the severity of symptoms was noted in 83.4% of patients for pain on movement, in 83.7% for pain at rest, in 78.6% for pain at night, in 80.8% for dysfunction, and in 83.4% for fatigue. 87.7% of patients reported PASS. There were no significant differences in treatment outcomes for different localizations of OA and NSLBP: a  $\geq 50\%$  pain reduction in kOA was achieved in 81.6% of patients, in hOA – in 82.2%, in gOA – in 85.0%, in NSLBP – in 88.1%. AEs were registered in 350 (22.4%) patients, the most frequent was dyspepsia ( $n=280$ , 17.8%), diarrhea was recorded in 37 (2.4%) cases. No serious AEs requiring hospitalization were registered.

**Conclusion.** Combination therapy with celecoxib, diacerein, and a combination of glucosamine and chondroitin significantly reduces the severity of symptoms of OA and NSLBS.

**Keywords:** osteoarthritis; chronic nonspecific low back pain; celecoxib; diacerein; glucosamine; chondroitin; combination therapy.

**Contact:** Andrey Evgenievich Karateev; [aekarat@yandex.ru](mailto:aekarat@yandex.ru)

**For reference:** Karateev AE, Polishchuk EYu, Lila AM, Ananyev AN, Ananyeva LV, Bondarev AV, Bondareva AA, Bukanbaeva AR, Vorster SV, Gadzhieva SA, Danilov DG, Eliseev RI, Zabelin IS, Ignatenko MYu, Itkina IV, Kolesnikov AE, Konoplyanskaya MYu, Krasnoyarova YuG, Kukushkin SI, Lila VA, Makareva OV, Myagkikh VS, Nelgovskaya IV, Ocheredko NV, Panov RA, Polyakov IA, Prozorov AS, Rubina SS, Ryabochkina ME, Takhaev MA, Tokareva ER, Tolbina TV, Fominykh MI, Tsarev VV, Sharipova EI, Sheven MV, Shcherbakov GI, Yanchenkova SA. Efficacy and safety of the combined use of celecoxib, diacerein and a combination of glucosamine and chondroitin for the control of musculoskeletal pain associated with osteoarthritis and nonspecific back pain. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(5):97–106. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-97-106

Одним из главных принципов терапии скелетно-мышечных заболеваний, таких как остеоартрит (ОА) и хроническая неспецифическая боль в спине (НБС), является комплексное применение препаратов с различным механизмом действия (мультимодальный подход), обеспечивающих контроль основных симптомов и замедление прогрессирования патологического процесса [1–3]. В реальной клинической практике наиболее часто применяется комбинация быстродействующих анальгетиков (нестероидных противовоспалительных препаратов, НПВП) и симптоматических средств замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA, «хондропротекторы»). НПВП обеспечивают уменьшение боли, скованности и локального воспаления в первые дни и недели лечения; терапевтическое действие SYSADOA наступает не так быстро – через 1–2 мес, однако оно сопровождается замедлением структурных изменений и имеет эффект последствия, т. е. сохранение улучшения после окончания приема лекарства [4, 5].

Более того, при совместном применении НПВП и SYSADOA способны потенцировать противовоспалительный и антикатаболический эффект друг друга, что было продемонстрировано в экспериментальной работе для комбинации целекоксиба и диацереина [6]. Следует отметить, что эффективность и целекоксиба, и диацереина по отдельности доказана в серии рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) при ОА и НБС [7–9]. Очень важно, что оба препарата имеют благоприятный профиль безопасности и редко вызывают серьезные нежелательные явления (НЯ) [8, 10].

Также обсуждается возможность использования комбинации SYSADOA с различным механизмом действия. Имеются данные об успешном применении сочетаний глюкозамина и хондроитина [11]; диацереина и глюкозамина [12]; глюкозамина, хондроитина и метилсульфонилметана [13]; глюкозамина, хондроитина и куркумина [14]. Предполагается, что

комбинация SYSADOA оказывает синергетическое действие и позволяет добиться большего эффекта, чем применение отдельных препаратов в качестве монотерапии [15].

В нашей стране не оценивалось сочетанное использование целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамин + хондроитин для лечения ОА и НБС, хотя такой подход представляется патогенетический обоснованным.

**Цель исследования** – оценить эффективность и безопасность сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамин + хондроитин при ОА и НБС.

**Материал и методы.** Нами был проведен статистический анализ данных, полученных в ходе 3-месячного открытого наблюдательного исследования КАРТИГИАЛ (Комбинация Анальгетиков Различных Терапевтических Групп: Исследование при остеоАртрите и Люмбагии), в котором определяли эффективность и безопасность сочетанного применения целекоксиба, диацереина и комбинации глюкозамина и хондроитина при ОА и хронической НБС.

**Критерии включения:** средний и пожилой возраст больных по классификации ВОЗ (45–75 лет); диагностированная патология скелетно-мышечной системы: ОА коленного сустава (КС), ОА тазобедренного сустава (ТБС), генерализованный ОА (ГОА), хроническая НБС, связанная с ОА фасеточных суставов (диагноз определяется лечащим врачом на основании критериев, используемых в Российской Федерации); умеренная или выраженная боль ( $\geq 4$  по числовой рейтинговой шкале, ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – невыносимая боль) на протяжении  $\geq 3$  мес; необходимость в регулярном приеме НПВП; информированное согласие пациента на участие в исследовании.

**Критерии не включения:** противопоказания для назначения целекоксиба и диацереина в соответствии с утвержденной Минздравом России инструкцией фирмы-производителя, а также национальными рекомендациями по применению этих препаратов; тяжелая функциональная недостаточность,

препятствующая регулярным визитам пациентов для оценки их состояния; выраженное локальное воспаление (например, синовит КС или тендинит ротатора плеча), требующее, по мнению лечащего врача, локальной инъекции глюкокортикоида.

#### Терапия

• Целекоксиб (Симкоксіб®) назначался по 200 мг 2 раза в день (при интенсивной боли) или 200 мг/сут (при умеренной боли) с рекомендацией продолжить лечение в дозе 400–200 мг/сут (в зависимости от интенсивности боли) до 14 дней. При необходимости в дальнейшем пациенты могли принимать целекоксиб «по требованию» (для купирования эпизодически возникающей боли) коротким курсом 5–7 дней при кратковременном обострении или постоянно в дозе 200 мг/сут при персистирующей боли.

• Диациреин (Артрокер®) применялся одновременно с целекоксибом в первые 2 нед в дозе 50 мг/сут, в дальнейшем (при условии хорошей переносимости) — 50 мг 2 раза в день до 4 мес.

• Препарат глюкозамина сульфата 250 мг и хондроитина сульфата 200 мг (КОНДРОнова®) подключался к терапии по решению лечащего врача и использовался по схеме: по 2 капсулы 2–3 раза в день, курс лечения — 2 мес.

Все демографические и клинические данные, полученные в ходе обследования и наблюдения, вносились в электронную индивидуальную исследовательскую карту.

В исследование было включено 1569 пациентов. Характеристика исследуемой группы представлена в табл. 1. Преобладали пациенты женского пола, средней и старшей возрастных групп, у большинства из них имелся ОА различной

локализации, II и III рентгенологических стадий по Kellgren–Lawrence (для ОА КС и ТБС). Большинство пациентов имели коморбидную патологию: артериальную гипертензию (АГ), сахарный диабет (СД), язвенную болезнь в анамнезе, гастроэзофагеальную рефлюксную болезнь (ГЭРБ) и диспепсию.

Продолжительность наблюдения составляла 3 мес. За это время было проведено три визита: визит 1 (включение в исследование), визит 2 (через 1 мес, оценка промежуточных результатов), визит 3 (завершающий, оценка результатов комплексного лечения).

Оценивались следующие показатели:

- динамика боли при движении, в покое и ночью по ЧРШ от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, 10 — невыносимая боль;
- динамика функциональных нарушений по ЧРШ, где 0 — нет нарушений, 10 — невозможность совершать какие-либо движения в пораженной области;
- динамика усталости (утомляемости) по ЧРШ, где 0 — отсутствие усталости (утомляемости), 10 — невозможность выполнять какую-либо работу из-за усталости (утомляемости);
- состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП) — ответ на вопрос: считаете ли Вы приемлемым свое общее состояние, связанное с патологией суставов и позвоночника, учитывая боль, скованность, слабость и другие проявления? (Да/нет);
- оценка результата лечения больным по шкале Ликерта 1–5, где 1 — очень плохой результат, 5 — превосходный результат;
- потребность в использовании целекоксиба;
- эффективность терапии при различной патологии:

ОА КС, ОА ТБС, ГОА, НБС;

• эффективность комбинации целекоксиба и диациреина в зависимости от возраста пациента, характера и длительности заболевания, рентгенологической стадии ОА;

• НЯ, зарегистрированные в процессе лечения.

Для создания компьютерной базы данных была использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ), при отсутствии нормального распределения в группах — как медиана с интерквартильным интервалом (Ме [25-й; 75-й перцентили]). Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы ста-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов (n=1569)  
Table 1. General characteristics of patients (n=1569)

Показатель	Значение
Пол, n (%): женщины/мужчины	998/571 (63,6/36,4)
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	58,7 $\pm$ 11,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , $M \pm \sigma$	28,1 $\pm$ 4,6
Диагноз, n (%): ОА КС ОА ТБС ГОА НБС	638 (40,7) 332 (21,2) 261 (16,6) 338 (21,5)
Длительность болезни, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,0 [3,0; 7,0]
Рентгенологическая стадия ОА КС и ТБС, %: I II III IV	16,8 57,7 24,4 1,1
Курение, n (%)	306 (19,5)
Коморбидность, n (%): язвенный анамнез диспепсия ГЭРБ АГ хроническая болезнь почек СД	153 (9,8) 157 (10,0) 115 (7,3) 800 (51,0) 31 (2,0) 286 (18,2)

Примечание. ИМТ — индекс массы тела.

статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), парный критерий Т – Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Настоящая работа проводилась с соблюдением этических норм Хельсинкской декларации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (протокол заседания № 10 от 20 апреля 2023 г.).

**Результаты.** Большинство пациентов (80,2%) закончили полный курс комбинированной терапии. К 3-му визиту выпало из-под наблюдения 242 (15,4%) пациента, из них 69 (4,4%) вследствие НЯ, а 173 (11,0%) из-за неявки в контрольные сроки.

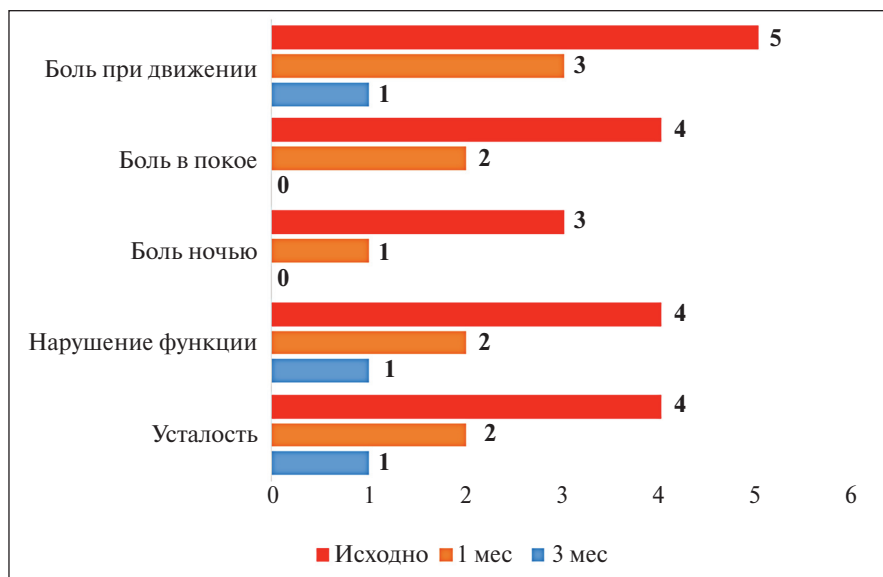


Рис. 1. Динамика клинических показателей по ЧРШ  
Fig. 1. Dynamics of clinical indicators according to NRS

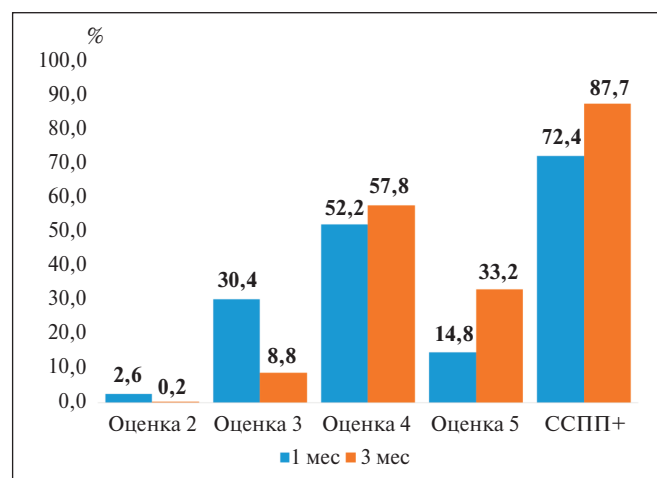


Рис. 2. Оценка результата лечения пациентом по шкале Ликерта и показателю ССПП  
Fig. 2. Assessment of patients' treatment outcomes using the Likert scale and the SSPP indicator

На фоне терапии отмечалось существенное улучшение всех клинических параметров: уменьшение выраженности боли при движении, в покое и ночью, нарушения функции и усталости (утомляемости). При этом выраженность эффекта в течение наблюдения нарастала (рис. 1).

В подавляющем большинстве случаев (87,7%) было достигнуто ССПП (ССПП+). Суммарно 91% пациентов через 3 мес оценили результат лечения по шкале Ликерта как хороший (4 балла) или отличный (5 баллов; рис. 2).

После курса комбинированной терапии отмечалась существенная положительная динамика ( $\Delta$ ) интенсивности боли при движении, в покое и ночью, нарушения функции и усталости (утомляемости). Хороший ответ на терапию (снижение интенсивности боли, уменьшение функциональной недостаточности и усталости  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем) был зафиксирован более чем у 2/3 пациентов.

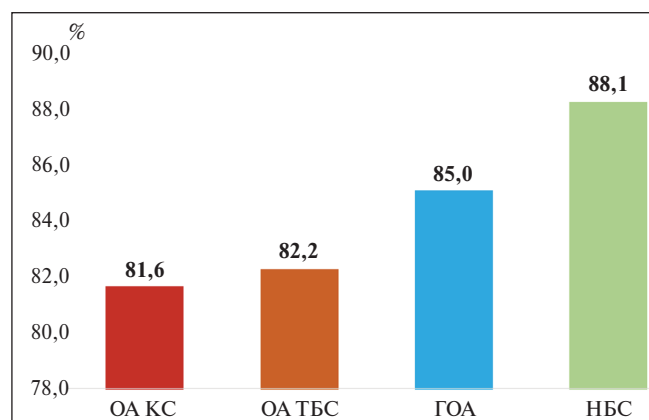


Рис. 3. Уменьшение боли при движении  $\geq 50\%$  при различной патологии  
Fig. 3. Reduction in pain during movement  $\geq 50\%$  in different pathologies

Число больных с улучшением  $\geq 50\%$  по отношению к исходному уровню по всем показателям превышало 75% (табл. 2).

Результаты лечения значимо не различались у пациентов с различными формами ОА и НБС. Уменьшение боли при движении  $\geq 50\%$  по сравнению с исходным уровнем отмечалось при каждой нозологической форме более чем в 80% случаев (рис. 3).

Мы оценили терапию целекоксибом в ходе 3-месячного наблюдения. В большинстве случаев препарат использовался курсом в начале лечения (обычно в дозе 400 мг/сут) и затем в режиме «по требованию» (в дозе 200 мг/сут) при кратковременном усилении боли. Медиана продолжительности приема целекоксиба составила 14 дней. Лишь 11,4% пациентов не применяли целекоксиб после первого курса лечения (табл. 3).

Всего было отмечено 383 случая НЯ у 350 (22,4%) пациентов. Диспепсия наблюдалась в 280 (17,8%) случаях, повышение артериального давления (АД) – в 50 (3,2%), диарея –

Таблица 2. Изменение основных клинических показателей ( $\Delta$ ) по сравнению с исходным уровнем (n=1329)  
Table 2. Changes in the main clinical indicators ( $\Delta$ ) compared to baseline (n=1329)

Показатель	Значение
$\Delta$ боли, Ме [25-й; 75-й перцентили]: при движении в покое ночью	-4 [3; 5] -3 [2; 4] -2 [1; 4]
$\Delta$ функции, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	-3 [1,5; 4]
$\Delta$ усталости (утомляемость), Ме [25-й; 75-й перцентили]	-3 [2; 5]
Уменьшение боли, %, $M \pm \sigma$ : при движении в покое ночью	70,6 $\pm$ 26,1 77,9 $\pm$ 29,1 77,4 $\pm$ 31,9
Улучшение функции, %, $M \pm \sigma$	71,9 $\pm$ 30,7
Уменьшение усталости, %, $M \pm \sigma$	73,9 $\pm$ 29,8
Улучшение $\geq 50\%$ , %: боль при движении боль в покое боль ночью нарушение функции уменьшение усталости	83,4 83,7 78,6 80,8 83,4

Таблица 3. Использование целекоксиба в течение 3 мес наблюдения  
Table 3. Use of celecoxib during 3-month follow-up

Показатель	Значение
Длительность приема, дни, Ме [25-й; 75-й перцентили]	14 [10; 15]
Не нуждались в приеме после первого курса, n (%)	152 (11,4)
Принимали постоянно в течение 90 дней, n (%)	10 (0,8)
Курсовой прием / «по требованию», n (%): $\leq 10$ дней 11–14 дней 15–21 день 22–28 дней $\geq 30$ дней	400 (30,1) 437 (32,9) 157 (11,8) 17 (1,3) 156 (11,7)

в 37 (2,4%), головная боль и головокружение – в 7 (0,45%), отеки – в 5 (0,32%), кожные аллергические реакции – в 4 (0,25%). Все эпизоды НЯ были купированы путем кратковременного амбулаторного лечения: при диспепсии назначались ингибиторы протонной помпы, прокинетики и антациды; при повышении АД корректировалась антигипертензивная терапия; при диарее применялись антидиарейные средства; при кожных аллергических реакциях – антигистаминные препараты. О серьезных НЯ, вызвавших значительное ухудшение состояния здоровья пациентов и потребовавших госпитализации для проведения специального лечения, не сообщалось.

**Обсуждение.** Настоящее исследование представляет собой первый отечественный опыт комбинированного использования НПВП и двух SYSADOA в реальной клинической практике. Согласно полученным данным, комплексная терапия целекоксибом (курсовое применение 400 мг/сут в начале лечения и затем в режиме «по требованию» 200 мг/сут), диацереином и комбинацией глюкозамин+хондроитин позволила добиться значительного улучшения основных про-

явлений ОА и НБС у подавляющего большинства пациентов. После 3-месячного курса терапии выраженность основных симптомов (боль при движении, в покое, ночью; усталость и нарушение функции) снизилась более чем на 70%, а подавляющее большинство (87,7%) пациентов с ОА и НБС считали свое состояние приемлемым (ССПП+).

Следует отметить, что ССПП – относительно новый показатель для российской практики, который до последнего времени сравнительно редко использовался в отечественных клинических исследованиях. В то же время это весьма удобный и информативный параметр эффективности проводимой терапии с точки зрения пациента [16]. В частности, использование показателя ССПП (в англоязычной литературе – Patient Acceptable Symptom State, PASS) было рекомендовано международной группой экспертов для определения хорошего ответа на терапию ОА в рамках стратегии Treat to Target («Лечение до достижения цели») [17].

Ценным результатом настоящей работы стало подтверждение способности комбинированной терапии не только уменьшать выраженность боли, но и оказывать положительное влияние на такие проявления болезни, как усталость и нарушение функции. Очевидно, что эти симптомы находятся в тесной патогенетической взаимосвязи [18, 19].

Конечно, полученные нами результаты следует рассматривать с определенными оговорками, поскольку исследование КАРТИГИАЛ являлось наблюдательным и открытым. Клинические работы, выполненные по такому плану, нередко показывают более высокие результаты, чем правильно организованные РКИ. Ведь в наблюдательных исследованиях врачи предлагают терапию, которую изначально считают действенной, поэтому пациенты также ожидают от назначенных препаратов хорошего результата (что создает значительный эффект плацебо). Тем не менее открытые наблюдательные исследования позволяют оценить эффективность и безопасность лечения в реальной практике, поэтому широко используются в мире и являются важным компонентом изучения достоинств и недостатков любого лекарственного средства или метода терапии [20, 21].

Вместе с тем все применявшиеся в настоящем исследовании препараты обладают доказанным терапевтическим потенциалом. Так, по данным метаанализа 36 РКИ (n=17 206) Кохрановского общества, целекоксиб при ОА превосходил по эффективности плацебо и не уступал неселективным НПВП (в том числе диклофенаку) [22]. Метаанализ 10 РКИ (n=2210) показал статистически значимое различие в эффективности между диацереином и плацебо при лечении



ОА: различие средних значений для уменьшения интенсивности боли составило -8,65 (95% доверительный интервал, ДИ – от -15,62 до -1,68) мм [23]. Согласно результатам мета-анализа 7 РКИ (n=3793), комбинация хондроитина и глюкозамина при лечении ОА обеспечивала более значимое улучшение, чем плацебо: различие средних значений для динамики индекса WOMAC составило -12,04 (95% ДИ от -22,33 до -1,75; p=0,02) [11].

Можно предположить, что высокая эффективность комбинированной терапии НПВП и SYSADOA, показанная в исследовании КАРТИГИАЛ, является следствием синергического действия назначенных препаратов. При этом НПВП (целекоксиб) обеспечивал уменьшение основных симптомов ОА и НБС в начале терапии, а затем развивался более отсроченный эффект диацереина и комбинации хондроитин+глюкозамин, что обеспечивало пролонгирование аналгетического и противовоспалительного действия комбинированной терапии. Интересно, что большинству пациентов был необходим курсовой прием целекоксиба 400 мг/сут лишь в дебюте лечения, а затем этот препарат использовался в меньшей дозе короткими повторными курсами или в режиме «по требованию». Но при этом только относительно небольшое число пациентов не нуждалось в применении целекоксиба после первого курса лечения (11,4%).

Комбинированная терапия хорошо переносилась: общая частота НЯ составила 24,4%, частота отмен из-за НЯ – 4,4%. Этот результат, по всей видимости, можно связать с выбором препаратов, которые по отдельности обладают благоприятным профилем безопасности. Так, целекоксиб зарекомендовал себя как представитель группы НПВП с минимальным риском развития НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС). Низкий

уровень опасных осложнений со стороны ЖКТ (язв, кровотечений, перфораций и анемии, связанной с НПВП-энтеропатией) при использовании целекоксиба подтверждается метаанализом 52 РКИ (n=51 048). Согласно полученным данным, суммарная частота осложнений со стороны ЖКТ составила при использовании целекоксиба 0,3, плацебо – 0,3, на фоне приема неселективных НПВП – 0,9 на 100 пациенто-лет (p=0,0004) [24]. Целекоксиб характеризуется также относительно низким риском развития опасных сердечно-сосудистых событий. Доказательством этого служит метаанализ 21 РКИ (n=61979), в которых оценивалась частота осложнений со стороны ССС при использовании целекоксиба в дозе 200–400 мг в сравнении с другими НПВП. Было показано, что сердечно-сосудистая летальность от этих НЯ при лечении целекоксибом была ниже на 25%, чем при назначении неселективных НПВП: отношение шансов – 0,75 (95% ДИ 0,57–0,99) [25].

Диацереин, как и другие представители группы SYSADOA, относительно редко вызывает серьезные НЯ [26]. Наиболее частое НЯ – диарея, которая, по данным предшествующих российских работ, возникала лишь у 0,86% пациентов, принимавших этот препарат [27]. Столь же безопасна и комбинация хондроитина и глюкозамина – частота НЯ при использовании этого средства и плацебо не различается [26].

**Закключение.** Таким образом, комбинированное использование целекоксиба (Симкоксиб®), диацереина (Артрокер®) и комплексного препарата хондроитина и глюкозамина (КОНДРОнова®) может считаться целесообразным при лечении ОА и НБС с точки зрения как эффективности, так и безопасности. Тем не менее требуются дальнейшие хорошо организованные и сравнительные исследования, позволяющие подтвердить этот вывод.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: Interdisciplinary consensus. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya*. 2016; 54(3):247–265 (In Russ.).]
- Veronese N, Cooper C, Bruyere O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022 Sep;82(13):1347–1355. doi: 10.1007/s40265-022-01773-5. Epub 2022 Sep 16.
- Horecka A, Hordyjewska A, Blicharski T, Kurzepa J. Osteoarthritis of the knee – biochemical aspect of applied therapies: a review. *Bosn J Basic Med Sci*. 2022 Jul 29;22(4): 488–498. doi: 10.17305/bjbm.2021.6489.
- Лила АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. Терапия. 2022;(2): 65–76. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;(2):65–76. (In Russ.).]
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019 Dec;49(3):337–350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30.
- Li Z, Meng D, Li G, et al. Celecoxib Combined with Diacerein Effectively Alleviates Osteoarthritis in Rats via Regulating JNK and p38MAPK Signaling Pathways. *Inflammation*. 2015 Aug;38(4):1563–72. doi: 10.1007/s10753-015-0131-3.
- Pelletier JP, Raynaud JP, Dorais M, et al; DISSCO Trial Investigator Group. An international, multicentre, double-blind, randomized study (DISSCO): effect of diacerein vs celecoxib on symptoms in knee osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Dec 1;59(12): 3858–3868. doi: 10.1093/rheumatology/keaa072.
- Huang H, Luo M, Liang H, et al. Meta-analysis Comparing Celecoxib with Diclofenac Sodium in Patients with Knee Osteoarthritis. *Pain Med*. 2021 Feb 23;22(2): 352–362. doi: 10.1093/pm/pnaa230.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789–802. doi: 10.1177/147323000903700615.
- Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: Benefits, Risks and Place in the Management of Osteoarthritis. An Opinion-Based Report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016 Feb;33(2):75–85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4. Erratum in: *Drugs Aging*. 2017 May;34(5):413.
- Meng Z, Liu J, Zhou N. Efficacy and safety of the combination of glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2023 Jan;143(1):409–421. doi: 10.1007/s00402-021-04326-9.
- Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized



- clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 2016 Oct 12;18(1):233. doi: 10.1186/s13075-016-1124-9.
13. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2017 Apr;49(2): 105-111.
14. Sterzi S, Giordani L, Morrone M, et al. The efficacy and safety of a combination of glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate and bio-curcumin with exercise in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016 Jun;52(3): 321-30. Epub 2016 Mar 3.
15. Bottegoni C, Muzzarelli RA, Giovannini F, et al. Oral chondroprotection with nutraceuticals made of chondroitin sulphate plus glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Carbohydr Polym.* 2014 Aug 30;109:126-38. doi: 10.1016/j.carbpol.2014.03.033. Epub 2014 Mar 27.
16. Полищук ЕЮ, Каратеев АЕ, Потапова АС и др. Нужно оценить эффективность терапии? Спросите пациента! Научно-практическая ревматология. 2023; 61(3):361-368. [Polishchuk EYu, Karateev AE, Potapova AS, et al. Need to assess the effect of therapy? Ask the patient! *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2023;61(3):361-368. (In Russ.)].
17. Migliore A, Gigliucci G, Alekseeva L, et al. Treat-to-target strategy for knee osteoarthritis. International technical expert panel consensus and good clinical practice statements. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Dec 19;11:1759720X19893800. doi: 10.1177/1759720X19893800. eCollection 2019.
18. Louati K, Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation – a link to pain pathways. *Arthritis Res Ther.* 2015 Oct 5;17:254. doi: 10.1186/s13075-015-0784-1.
19. Enns MW, Bernstein CN, Kroeker K, et al; CIHR Team in Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. The association of fatigue, pain, depression and anxiety with work and activity impairment in immune mediated inflammatory diseases. *PLoS One.* 2018 Jun 7;13(6):e0198975. doi: 10.1371/journal.pone.0198975.
20. Aquilina J, Neves JB, Tran MG. An overview of study designs. *Br J Hosp Med (Lond).* 2020 May 2;81(5):1-6. doi: 10.12968/hmed.2020.0127. Epub 2020 May 4.
21. Bosdriesz JR, Stel VS, van Diepen M, et al. Evidence-based medicine-When observational studies are better than randomized controlled trials. *Nephrology (Carlton).* 2020 Oct;25(10):737-743. doi: 10.1111/nep.13742. Epub 2020 Jul 2.
22. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, et al. Celecoxib for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 May 22;5(5):CD009865. doi: 10.1002/14651858.CD009865.pub2.
23. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 10;(2):CD005117. doi: 10.1002/14651858.CD005117.pub3.
24. Moore A, Makinson G, Li C. Patient-level pooled analysis of adjudicated gastrointestinal outcomes in celecoxib clinical trials: meta-analysis of 51,000 patients enrolled in 52 randomized trials. *Arthritis Res Ther.* 2013 Jan 8; 15(1):R6. doi: 10.1186/ar4134.
25. Cheng BR, Chen JQ, Zhang XW, et al. Cardiovascular safety of celecoxib in rheumatoid arthritis and osteoarthritis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021 Dec 21;16(12):e0261239. doi: 10.1371/journal.pone.0261239.
26. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019 Apr;36(Suppl 1):65-99. doi: 10.1007/s40266-019-00662-z.
27. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ. Оценка переносимости диасереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе). Научно-практическая ревматология. 2015; 53(2):169-174. [Karateev AE, Alekseeva LI. Estimation of diacerein tolerability in real clinical practice: Results of the RACADA (Retrospective Assessment of Clinical Aspects of using Diaflex in osteoarthritis). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya.* 2015;53(2):169-174. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
03.09.2023/30.09.2023/07.10.2023

#### Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «ПАНБИО ФАРМ». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

The article is sponsored by PBF. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>  
Полищук Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>  
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
Ананьев А.Н. <https://orcid.org/0009-0001-3625-2168>  
Ананьева Л.В. <https://orcid.org/0009-0002-2348-1145>  
Бондарев А.В. <https://orcid.org/0009-0009-5286-1463>  
Бондарева А.А. <https://orcid.org/0009-0002-3472-7550>  
Буканбаева А.Р. <https://orcid.org/0009-0003-6635-9032>  
Ворстер С.В. <https://orcid.org/0009-0009-4179-5296>  
Гаджиева С.А. <https://orcid.org/0009-0000-5557-4501>  
Данилов Д.Г. <https://orcid.org/0009-0006-8497-3417>  
Елисеев Р.И. <https://orcid.org/0009-0001-9774-190X>

Забелин И.С. <https://orcid.org/0009-0009-3660-8804>  
Игнатенко М.Ю. <https://orcid.org/0009-0005-5112-7620>  
Иткина И.В. <https://orcid.org/0009-0009-9516-9493>  
Колесников А.Е. <https://orcid.org/0009-0006-8723-1945>  
Коноплянская М.Ю. <https://orcid.org/0009-0007-5630-3333>  
Красноярова Ю.Г. <https://orcid.org/0009-0001-8339-779X>  
Кукушкин С.И. <https://orcid.org/0009-0000-4370-1331>  
Лиля В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>  
Макарьева О.В. <https://orcid.org/0009-0004-4519-0896>  
Мягких В.С. <https://orcid.org/0009-0009-5633-6105>  
Нельговская И.В. <https://orcid.org/0009-0000-5005-4443>  
Очередько Н.В. <https://orcid.org/0009-0000-1800-7698>

Панов Р.А. <https://orcid.org/0009-0007-4482-203X>  
Поляков И.А. <https://orcid.org/0009-0005-5594-8530>  
Прозоров А.С. <https://orcid.org/0009-0001-1554-5949>  
Рубина С.С. <https://orcid.org/0000-0003-3804-6998>  
Рябочкина М.Э. <https://orcid.org/0009-0003-3765-2125>  
Тахаев М.А. <https://orcid.org/0009-0008-4675-3186>  
Токарева Е.Р. <https://orcid.org/0000-0002-5221-097X>

Толбина Т.В. <https://orcid.org/0009-0006-2665-0994>  
Фоминых М.И. <https://orcid.org/0000-0001-5906-9895>  
Царев В.В. <https://orcid.org/0009-0008-9960-6198>  
Шарипова Е.И. <https://orcid.org/0009-0000-7771-4122>  
Шевень М.В. <https://orcid.org/0009-0000-8444-2364>  
Щербаков Г.И. <https://orcid.org/0009-0004-1948-4018>  
Янченкова С.А. <http://orcid.org/0009-0007-5852-7680>