

Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике

О.А. ШАВЛОВСКАЯ

ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Хондропротекторы (ХП) — биологические препараты, которые способствуют регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки, участвуя в обменных процессах суставного хряща. Прогрессивная потеря гиалинового хряща, уменьшение количества хондроитинсульфата наблюдается при остеоартрозе (ОА) различной локализации, в том числе при дорсопатии. Терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений. С этой целью назначают пероральные или инъекционные формы ХП (Хондрогард, Сустагард Артро). Оптимальный режим дозирования при назначении парентеральных форм ХП следующий: Хондрогард при внутримышечном введении 1-я неделя 3 инъекции по 1 мл (100 мг), начиная со 2-й недели — по 2 мл (200 мг), 25—30 инъекций по 200 мг внутримышечном через день, повторный курс — через 6 мес; Сустагард Артро — по 400 мг 3 раза в неделю в течение 4 нед.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, артралгия, хондропротектор, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота, Сустагард Артро, Хондрогард, Структур.

Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice

О.А. SHAVLOVSKAYA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Chondroprotectors (CP) are biological agents that contribute to the regeneration of the cartilage surfaces and articular capsule, participating in the metabolic processes of the articular cartilage. Progressive loss of hyaline cartilage and lower levels of chondroitin sulfate were observed in osteoarthritis (OA) at different sites, including dorsopathy. OA therapy is aimed at slowing disease progression, relieving pain symptoms, and reducing functional disorders. For this purpose, oral or injectable CPs (Chondrogard, Sustaguard) are prescribed. The optimal dosing regimen of parenteral CPs is the following: three intramuscular Chondrogard 1 ml (100 mg) injections during the first week; 25—30 intramuscular chondrogard 2 ml (200 mg) injections every other day during the second week, a repeat cycle after 6 months; Sustaguard 400 mg thrice weekly for 4 weeks.

Keywords: osteoarthritis, gonarthrosis, arthralgia, chondroprotector, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, Sustaguard, Chondrogard, Structum.

БНС — неспецифическая боль в нижней части спины
ВАШ — визуальная аналоговая шкала
ГА — глюкозамин
ГАГ — гликозаминогликан
ИЛ — интерлейкин
КЖ — качество жизни
МРТ — магнитно-резонансная томография

НИЛИ — низкоинтенсивное лазерное излучение
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
ОА — остеоартроз
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ТТ — традиционная терапия
ХП — хондропротекторы
ХС — хондроитинсульфат

Хондропротекторы (ХП) — биологические препараты, оказывающие хондростимулирующее действие, дают так называемые симптом-модифицирующий (уменьшают боль и способствуют улучшению функции суставов и позвоночника) и структурно-модифицирующий (задерживают или приостанавливают прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса) эффект. ХП способствуют регенерации хрящевых поверхностей и суставной сумки, участвуя в обменных процессах суставного хряща, улучшают фосфорно-кальциевый обмен [1]. Ингибируя ферменты, разрушающие структуру и функции суставного хряща, стимулируют синтез гликозаминогликанов (ГАГ) и, таким образом, нормализуют метаболизм гиалиновой ткани и тормозят процессы дегенерации хрящевой ткани, способствуя его регенерации. ХП показаны на любой стадии дегенеративного заболевания суставов. По составу активного вещества ХП преимущественно можно

разделить на содержащие хондроитинсульфат (ХС), глюкозамин (ГА) и комплекс ХС+ГА. Данная группа, выделенная Европейской антиревматической лигой (EULAR) в 2003г. [2], относится к препаратам замедленного действия симптоматической терапии остеоартроза (ОА) и включена в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis — SYSADOA) [2—4].

Фармакологическая группа корректоров метаболизма костной и хрящевой ткани на основе ХС обладают хон-

Контактная информация:

Шавловская Ольга Александровна — д.м.н., в.н.с. НИО неврологии Научно-технологический парк биомедицины, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru

дропротективным и хондростимулирующим свойствами [5]. ХС является сульфатированным ГАГ, состоящим из повторяющихся дисахаридных единиц D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина [2]. Как элементы протеогликанов эти анионные компоненты способствуют гидратации хряща и его сопротивлению к механическому сжатию [6]. ХС приписывают некоторые противовоспалительные свойства, основанные на его способности тормозить хемотаксис лейкоцитов и фагоцитов, защищать плазматическую мембрану от кислородного окисления и подавлять циклооксигеназу-2, экспрессию простагландина-2, продуцируемого хондроцитами [6]. Таким образом, противовоспалительная активность ХС, опосредованно действуя на клеточный компонент воспаления, стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и протеогликанов и угнетает действие протеолитических ферментов [7].

Другой корректор метаболизма костной и хрящевой ткани — ГА является компонентом хондроитина и предшественником ГАГ. ГА вырабатывается хрящевой тканью суставов, стимулирует биосинтез аминокликанов, способствуя восстановлению хрящевых поверхностей и нормализации продукции внутрисуставной жидкости. В настоящее время рассматриваются 3 основных механизма действия ХП: 1) стимуляция продукции наружноклеточного матрикса (протеингликан, ХС, гиалурон); 2) супрессия воспалительных медиаторов (миелопероксидаза, N-ацетилглюкозаминидаза, коллагеназа, гиалуронидаза, эластаза); 3) ингибирование хрящевой дегенерации [8].

При дегенеративно-дистрофическом процессе количество ХС, входящего в состав суставного хряща, резко уменьшается. Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеогликаны (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями ГАГ), которые совместно с коллагеновыми волокнами обеспечивают устойчивость хряща к внешним воздействиям [9]. Прогрессивная потеря гиалинового хряща и ремоделирование субхондральной кости сопровождается воспалением синовиальных оболочек; снижением синтеза ГАГ хондроцитами, уменьшение количества ХС наблюдается при ОА [10]. Основное патологическое влияние на суставной хрящ связано с действием металлопротеиназ (коллагеназа, стромелизин и др.), активно разрушающих коллагеновую сеть и протеогликанов, и провоспалительных цитокинов, прежде всего интерлейкина (ИЛ) 1 β , который активирует воспаление и дегенерацию субхондральной кости и гиалинового хряща, а также ИЛ-6, α -фактора некроза опухоли, ИЛ-15, 17 и 18 [9, 11, 12]. Патологические изменения при ОА проявляются истончением и разволокнением суставного хряща, костным венозным стазом и внутримедулярной гипертензией, трабекулярными микропереломами, субхондральным остеосклерозом, образованием остеофитов, кистозидной перестройкой периапикальной кости и нестабильностью суставов с развитием их подвывихов [11]. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом, образованием кист и неровными костными контурами [9].

Обоснованность применения ХП обусловлена распространенностью суставной патологии: ОА в популяции колеблется от 5 до 18%; более 40% лиц пожилого возраста страдают ОА [13]; в России зарегистрировано 3 млн 700 тыс. больных ОА; общая заболеваемость ОА составляет

8863 пациента на 100 тыс. населения (данные Департамента здравоохранения Москвы) [12]; к 2020 г. заболеваемость ОА может достичь 57% (данные ВОЗ) [14].

В настоящее время терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, уменьшение функциональных нарушений, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни (КЖ). На территории Российской Федерации проведены многочисленные исследования по оценке эффективности пероральных форм ХП у пациентов с ОА различной локализации (коксартроз, гонартроз, остеохондроз) [15], в частности на основе ХС (Структурм) [16, 17] или комбинации ХС+ГА [18], и инъекционных форм ХП (Сустагард Артро, Хондрогард) [19–22].

ХС выпускается в виде форм как для перорального, так и внутримышечного применения. Внутримышечное введение препарата может увеличивать биодоступность ХС и долю крупномолекулярных комплексов, что может повышать эффективность терапии ХС [3]. За последнее время накоплен достаточный опыт применения инъекционных форм ХП при ОА и их справедливо считают патогенетически обоснованными средствами базисной терапии ОА. ХП, благодаря биологическому сродству с суставным хрящом, легко проникают в него, подавляют активность протеолитических ферментов, стимулируют обмен хрящевой ткани, задерживают развитие дегенеративного процесса [23].

Опыт применения пероральных форм ХП при ОА различной локализации. В большинстве клинических исследований, проводимых на территории Российской Федерации, принята единая стандартная система оценки динамики показателей состояния больного ОА (гонартроз, коксартроз), включающая высоко специализированные оценочные тесты и шкалы: выраженность болевого синдрома покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), эффективность лечения оценивают по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) (выраженность боли, скованность, функциональная недостаточность), суммарный индекс Лекена (индекс тяжести для гонартроза и коксартроза), терапевтический эффект по мнению пациента и врача. В некоторых исследованиях проводятся гониометрия, оценка КЖ по опроснику SF-36, оценка мобильности по индексу Ривермид, используется тест «Встань и иди», оценивающий риск падений у лиц старше 65 лет. Стадии ОА (от I до III) определяют по шкале Kellgren—Lawrence.

О.Ю. Майко и соавт. [24] проведено исследование по оценке эффективности препаратов ХС у 50 больных с гонартрозом I—II стадии. Эффективность терапии оценивали по шкале WOMAC, индексу Лекена, ВАШ, результатам гониометрии, скорости ходьбы по прямой на 30 м и по лестнице. При лечении препаратами ХС отмечена положительная динамика по всем пробам и тестам через 8 нед. Авторы [24] заключили, что препараты, содержащие ХС, могут быть рекомендованы для лечения больных с ОА I—II стадии с умеренно выраженным нарушением функции коленных суставов; курс лечения препаратами должен быть длительным, не менее 3 мес.

Е.И. Шмитд и соавт. [25] проведено открытое несравнительное исследование по оценке отдаленного терапевтического эффекта и безопасности ХС (Структурм) у 20 больных коксартрозом I—III стадии с клиническими проявлениями. Исследование длилось 6 мес с оценкой дина-

мики состояния на 3 и 6 мес терапии, а также в течение 1,5 года после окончания исследования (контроль через 6, 12 и 18 мес). У всех пациентов с коксартрозом отмечено достоверное снижение тяжести функционального состояния по индексу Лекена, уменьшение выраженности болевого синдрома по ВАШ, сокращение количества принимаемых нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). На фоне терапии ХС не получено рентгенологических данных, свидетельствующих о прогрессировании ОА, а также данных об изменении в свертывающей системе крови. Авторы [25] сделали вывод, что Структум дает выраженный хондропротективный эффект в отношении коксартроза, оказывает длительное последствие и не вызывает существенных изменений свертывающей системы крови.

Н.В. Чичасовой [9] дана оценка эффективности терапии гонартроза препаратом Структум при приеме внутрь дозы 800–1000 мг/сут. Отмечено, что препарат хорошо абсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости. Опыт применения Структума в течение 6 мес и через 3 мес после отмены препарата в терапии гонартроза показал, что прием суточной дозы 1,0 г Структума уменьшает боль и потребность в НПВП, улучшает функциональное состояние суставов, повышает КЖ [9].

В рамках открытого рандомизированного исследования Т.В. Буйловой [7] дана оценка эффективности и безопасности ХС в комплексной терапии хронической вертеброгенной люмбоишалгии. В исследование вошли 60 пациентов в возрасте 24–60 лет с хронической вертеброгенной люмбоишалгией, имевших рентгенологические признаки остеохондроза пояснично-крестцового отдела позвоночника (II–III стадии). В одной из групп назначали ХС (Структум) в дозе 1 г/сут в течение 6 мес. Динамику состояния оценивали в течение 9 мес: на фоне, через 7 дней, 1 мес, 2, 3 и 6 мес от начала терапии и через 1 и 3 мес после завершения 6-месячного курса лечения. Выраженность клинических проявлений по ВАШ достоверно уменьшилась через 1 мес терапии, функциональное состояние позвоночника (перекос таза) улучшилось на 2-й неделе терапии (по данным компьютерной оптической топографии); в течение 6 мес терапии ХС и через 3 мес после завершения курса терапии отмечено улучшение двигательной активности [7]. Значительное улучшение получено в 75,8% случаев.

J. Railhas и соавт. [26] проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием диагностики с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) по оценке эффективности терапии ХС (Структум) у больных гонартрозом в течение 12 мес. В исследование вошли пациенты в возрасте 50–75 лет с симптомами гонартроза, 22 пациента из которых получали Структум 500 мг 2 раза в сутки в течение 48 нед, и 21 испытуемый из группы плацебо. Динамика показателей осуществлялась в фоне, на 24-й и 48-й неделях терапии с проведением МРТ на 24-й и 48-й неделях. Проводилась количественная оценка объема хрящевой ткани, объема движений в хрящевом суставе, повреждения мениска, патологии связок, синовита, синовиального выпота, остеофитов, субхондральных кист, подколенных кист и субхондрального отека. Существенная корреляция между группами отмечена в объеме хряща, количестве кист и остеофитов. После 48 нед признаки улучшения наблюдались в обеих группах.

Полный объем хряща увеличился в группе Структума по сравнению с группой плацебо, в которой отмечено достоверное уменьшение хрящевой ткани. При МРТ параметры достоверно не различались. Таким образом, эволюционные изменения в объеме хряща авторы [26] связали с эффектом от терапевтического воздействия Структум.

Н. Schneider и соавт. [27] проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по оценке эффективности Структума у больных гонартрозом. Общее число обследованных составило 588 в возрасте 50–80 лет, из них 291 получали Структум и 297 — плацебо. Результаты проведенного метаанализа продемонстрировали, что у пациентов с симптоматическим гонартрозом имеется положительный эффект от терапии Структумом в дозе 1 г/сут на болевой синдром, редукция показателей индекса функциональности. Авторы [27] заключили, что назначение ХС в форме Структум в дозе 1 г/сут при лечении на протяжении 3–6 мес является эффективным средством уменьшения болевого синдрома у пациентов с затяжным течением симптоматического гонартроза.

Опыт применения пероральных форм ХП при болях в спине. Распространенность вертеброгенных (спондилогенных) болевых синдромов в США и странах Европы варьирует от 14 до 42%. Более 85% пациентов испытывают персистирующую боль в спине, так называемую неспецифическую боль в спине. Термин «неспецифическая боль в спине» в МКБ-10 соответствует базовым диагнозам раздела «Дорсалгии» [28, 29]: спондилогенная цервикалгия (неспецифическая боль в шейном отделе позвоночника), «спондилогенная торакалгия» (неспецифическая боль в грудном отделе позвоночника); спондилогенная люмба́лгия (неспецифическая боль в нижней части спины — БНС). БНС по-прежнему остается одним из самых распространенных хронических болевых синдромов.

В качестве базисной патогенетической терапии суставной патологии (ОА фасеточных суставов и крестцово-подвздошных сочленений) при хронической суставно-мышечной боли в спине наряду с НПВП широко используются препараты SYSADOA, в частности, содержащие комбинацию ХС и ГА.

Так, в крупном исследовании А.В. Чебыкиным [30] изучалась эффективность комбинированного препарата, содержащего 500 мг ХС и 500 мг ГА, в комплексной терапии пациентов с болью в спине, в которое вошли 1430 больных (средний возраст 61,3 года). Комбинированный ХП назначали по 1 таблетке 2 раза в день в течение первых 3 нед; затем по 1 таблетке 1 раз в день в течение 6 мес. В ходе исследования отмечено уменьшение выраженности боли по ВАШ, уменьшение ограничений в выполнении бытовых и производственных задач, требующих интенсивной физической активности, существенное улучшение КЖ больных (в 15 раз). Результаты лечения показали эффективность включения комбинации ХС и ГА в комплексную терапию пациентов с болью в спине.

Л.И. Алексеевой и соавт. [31] в рамках многоцентрового открытого наблюдательного проспективного исследования показана эффективность комбинации ХС и ГА при лечении пациентов с БНС в амбулаторной практике. Всего рандомизирован 9761 больной (средний возраст 52 года), которым назначался комбинированный ХП (комбинация 500 мг ГА гидрохлорида и 500 мг ХС) в первые 3 нед по 1 таблетке 3 раза в день, затем по 1 таблетке 1

раз в день в течение 3 мес на фоне стандартной терапии НПВП. В ходе исследования на фоне применения комбинации ХС и ГА отмечено уменьшение боли при движении и в покое, улучшение функционального статуса, снижение суточной потребности в НПВП. Отмечалась также хорошая переносимость комбинации ХС и ГА — оценка врачом и пациентом составила 4,3 балла из 5. Полученные результаты позволяют предположить, что комбинация ХС и ГА может быть перспективным средством при БНС.

Опыт применения инъекционных форм ХП при ОА. В открытом клиническом исследовании Л.К. Пешехонова и соавт. [32] наблюдали 100 больных (средний возраст $51 \pm 2,78$ года) с гонартрозом и коксартрозом, находившихся на лечении в ревматологическом отделении. В контрольной группе ($n=50$) назначали НПВП, в основной ($n=50$) — НПВП + внутримышечно инъекции ХС (Хондрогад) по 100 мг через день, начиная с 4-й инъекции дозу увеличивали до 200 мг, курсом 25 инъекций. В основной группе получена более выраженная достоверная динамика оценок по ВАШ и индексу Лекена, отмечены стабилизация состояния и расширение функциональных возможностей коленных и тазобедренных суставов (увеличение амплитуды сгибания—разгибания в суставах), продемонстрирована высокая степень удовлетворенности терапией как пациентом (82%), так и врачом (86%). Хондрогад может быть рекомендован для широкого применения в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях [32].

Л.И. Алексеевой и соавт. [3] проведено двухмесячное открытое проспективное исследование по оценке эффективности, переносимости и безопасности внутримышечного введения ХС (Хондрогад) у больных гонартрозом. В исследование вошли 70 человек в возрасте 45—70 лет, стадия ОА II (79%) или III (21%). Всем пациентам внутримышечно вводили ХС на протяжении 2 мес, через день (30 процедур). Первые 3 инъекции выполнялись в дозе 1 мл (100 мг), последующие — 2 мл (200 мг). В случае необходимости пациенты продолжали терапию НПВП. Через 2 нед на фоне лечения Хондрогадом получены достоверные изменения по шкале WOMAC: уменьшение боли (14%), уменьшение скованности (15%), улучшение функциональных показателей (13%); через 2 мес — уменьшение боли (43%), уменьшение скованности (41%), улучшение функциональных показателей (37%); полностью прекратили прием НПВП 44% пациентов, уменьшили дозу в 2 раза или стали принимать НПВП не чаще 1 раза в 3 дня 33% пациентов. Таким образом, в исследовании показана высокая эффективность и переносимость препарата Хондрогад при внутримышечном введении [3].

О.В. Колоколовой и соавт. [33] проведен анализ данных по применению инъекционных форм ХС (Хондрогад), на основании которых сделан следующий вывод: при использовании инъекционной формы препарат обнаруживается в значительных концентрациях в синовиальной жидкости через 15 мин, в хрящевой ткани через 30 мин; максимальная концентрация в суставном хряще достигается через 48 ч; обеспечивается более полная биодоступность ХС 30—80% в зависимости от вводимой дозы. В обзорных статьях Г.Р. Имамединовой и соавт. [1, 14] приведены схемы стандартного назначения инъекционных форм ХС (Хондрогад) и ГА (Сустагард Артро): Хондрогад (раствор для внутримышечного введения, одно-

кратная доза которого содержит 100 мг ХС натрия) назначается первые 3 инъекции по 1 мл (100 мг) через день, последующие — 2 мл (200 мг) через день; Сустагард Артро (раствор для внутримышечного введения 200 мг/мл) содержит 400 мг ГА сульфат в пересчете на сухое вещество вводят внутримышечно 3 раза в неделю в течение 4—6 нед. Г.Р. Имамединовой и соавт. [14] сделан вывод, что инъекции Сустагард Артро можно сочетать с приемом ГА (одновременно или после курса инъекций). В последнее время стали разрабатываться новые формы глюкозамина сульфата, например, в виде саше. Сустагард Артро в порошке для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г — новая удобная форма ГА сульфата, которую можно использовать для базисной терапии ОА; препарат быстро и полностью всасывается в тонкой кишке, принимается всего 1 раз в сутки, что способствует высокой точности соблюдения пациентом схемы назначенного лечения [34].

М.И. Удовика [35] проведено открытое клиническое исследование по оценке эффективности Хондрогада. В исследование вошли 60 пациентов с двусторонним первичным гонартрозом и двусторонним первичным коксартрозом (I—III стадия) в возрасте $52,36 \pm 4,04$ года, которых разделили на 2 группы: 1-я ($n=30$) получала только Хондрогад внутримышечно в дозе 200 мг ежедневно, 20 инъекций; 2-я группа ($n=30$) — Хондрогад внутримышечно в дозе 200 мг через день, 20 инъекций, + НПВП. В обеих группах получено статистически значимое снижение интенсивности боли по ВАШ, у пациентов 2-й группы на 10-й день терапии Хондрогадом значительно снизилась потребность в НПВП. Автором [35] сделан вывод, что Хондрогад может быть рекомендован к применению по 1-й схеме в условиях стационара, по 2-й — в амбулаторно-поликлинических условиях.

В.П. Волошиным и соавт. [36] проведено исследование по оценке эффективности препарата Хондрогад. С 2012 г. под наблюдением находились 422 пациента в возрасте 45—78 лет с первичным гонартрозом (II—III стадии). НПВП принимали 70% больных. Умеренную боль испытывали 24,4% больных, сильную боль — 18,7%. Всем пациентам назначали стандартную терапию, которая включала НПВП. Хондрогад назначали в дозе 1 мл (100 мг) через 1 день (первые 3 инъекции), 4-я и последующие инъекции — 2 мл (200 мг), всего 30 внутримышечных инъекций на протяжении 2 мес. Применение Хондрогада привело к значительному улучшению состояния пациентов: на 14-е сутки боль купирована в 50% случаев, к концу 2-го месяца — в 68,7%. Динамика индекса WOMAC к концу лечения составила 40,67%. Длительность приема НПВП на фоне инъекций хондрогада составила не более 14 дней. Субъективная оценка пациентами эффективности хондрогада как удовлетворительная отмечена в 34,6%, хорошая — в 65,7% случаев [36].

Применение инъекционных форм ХП при болях в спине. Принимая во внимание родство патогенетических звеньев дегенеративных процессов позвоночника (спондилоартроз, «фасеточный синдром») и крупных суставов (гонартроза, коксартроза), в базисную терапию хронических неспецифических болей в области спины стали включать инъекционные формы ХП. Оценка эффективности Хондрогада в комплексной терапии болевых синдромов в области спины дана А.Е. Барулиным и соавт. [4]. Пациентам в возрасте 35—55 лет, получавшим традицион-

ную фармакотерапию, назначали Хондрогад с разным способом его введения: 1-я группа ($n=30$) ежедневно по 2 мл с разделением этой дозы на 2 инъекции, паравертебрально внутримышечно, курсом 10 дней; 2-я группа ($n=30$) получала Хондрогад по 2 мл внутримышечно ежедневно в течение 10 дней; группа сравнения — традиционную фармакотерапию. Схема лечения: 1-й день вводили 100 мг (1 мл) Хондрогада, распределяя дозу на 2 точки инъекции, расположенные в паравертебральных зонах; в последующие дни препарат вводили в дозе 200 мг (2 мл) в 4 точки. Курс терапии составлял от 10 до 20 паравертебральных внутримышечных инъекций через день. В ходе исследования установлено следующее: у пациентов 1-й группы снижение выраженности болевого синдрома отмечено на 3–4-е сутки, во 2-й группе — к 6–7-му дню; увеличение подвижности пораженных суставов — к 9–10-му дню, во 2-й — на 10-й день; в группе сравнения уменьшение болевого синдрома отмечено на 9-й день. Авторы сделали вывод, что Хондрогад целесообразно вводить внутримышечно паравертебрально и (или) локально возле крупного сустава, что позволяет ускорить эффективность действия препарата.

А.В. Игнатовой [37] проведено исследование по оценке эффективности и переносимости паравертебральных блокад Хондрогадом при фасеточном синдроме и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения. В исследовании были включены 32 амбулаторных больных в возрасте 45–66 лет. В основной группе ($n=16$) на фоне стандартной терапии назначали Хондрогад в дозе 200 мг/сут, через день, паравертебрально при фасеточном синдроме или в область крестцово-подвздошного сочленения, длительность терапии 30 дней; в контрольной группе ($n=16$) проводили только стандартную терапию (НПВП, миорелаксанты и др.). На фоне блокад Хондрогадом улучшение отмечено на 21-й день — боль купирована у 50%, на 30-е сутки — у 68,7% больных; в группе контроля соответственно у 24,9 и 30,7%. Автором сделан вывод [37] об эффективности применения препарата Хондрогад в базовой дозе 200 мг на курс 15 инъекций в составе лечебно-медикаментозных блокад при лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения при умеренном и сильном болевых синдромах.

Назначения ХП у больных с сочетанной соматической патологией. К наиболее осложняющим сочетанным при инсульте заболеваниям относятся постинсультные артропатии, развивающиеся у 20–40% больных в первые 3 мес восстановительного периода [29]. Частота развития боли в плечевом суставе составляет от 48 до 84% от всех случаев инсульта. Так, в исследовании Т.В. Балуевой и соавт. [38] дана оценка эффективности препарата Хондрогад в комплексной терапии артропатии плечевого сустава (рентгенологически верифицировано) у больных, перенесших инсульт давностью 2–6 мес. Под наблюдением находились 40 больных, средний возраст составил $67,5 \pm 12$ лет. Методом рандомизации больных разделили на 2 группы: 1-я (основная) группа получила базовую терапию, НПВП, Хондрогад в дозе 100 мг внутримышечно через день; 2-я группа — базовую терапию, НПВП. Всего на курс лечения проведено 20 инъекций в надостную и дельтовидную мышцы, в непосредственной близости от пораженного сустава. В ходе исследования достоверно более выраженная динамика болевого синдрома наблюдалась в основной группе больных:

ВАШ с 7,1 до 2,1 балла по сравнению с 6,9 до 3,9 балла; отведение плеча с 72° до 100° по сравнению с 68° до 84° ; индекс мобильности Ривермид увеличился с 7,3 до 12,8 по сравнению с 7,4 до 10,5 балла. На фоне терапии ХП требовался более короткий курс инъекций НПВП (до 4 ± 1 по сравнению с до 7 ± 1). Авторами [38] сделан вывод, что Хондрогад может быть рекомендован в комплексной терапии постинсультных артропатий (в частности, плечевого сустава), тем самым позволяя снизить дозу НПВП.

Л.В. Васильевой и соавт. [39] дана оценка клинической эффективности комбинированной терапии Хондрогадом больных ОА с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Обследованы 80 больных в возрасте 55–68 лет, страдающих ГА и КА (I–III стадия). Основная группа получала Хондрогад внутримышечно по 1 мл (100 мг) в течение 3 дней, последующие в дозе — 2 мл (200 мг) через день в течение 2 мес, низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ), наочно и надвенно, низкие дозы НПВП; контрольные группы получали или Хондрогад с традиционной терапией (ТТ) или ТТ. Дифференцированная терапия больных ОА с ССЗ комбинации НИЛИ, Хондрогада и ТТ сокращает в более короткие сроки болевой синдром, улучшает параметры артериального давления, частоты сердечных сокращений по сравнению с терапией Хондрогадом и ТТ или ТТ, что позволяло уменьшить курсовые дозы НПВП, минимизировать их побочные эффекты [39].

Л.И. Удовика [40] проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости внутримышечных инъекций ХС (Хондрогад) и ГА (Сустагад Артро) по интермиттирующей схеме в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов. В исследовании приняли участие 102 пациента в возрасте $53,23 \pm 8,44$ года с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов (I–III стадия), рандомизированные на 2 группы: основная группа получала внутримышечно инъекции ХС (Хондрогад) по 2 мл (200 мг) через день на курс 20 инъекций и ГА (Сустагад Артро) по 3 мл (200 мг/2 мл действующего вещества и 1 мл растворителя) через день на курс 20 инъекций; группа сравнения — пероральную форму комбинированных SYSADOA (ХС 1000 мг + глюкозамина гидрохлорид 1000 мг — препарат Артра, 2 таблетки в сутки) ежедневно в течение 3 мес. Интермиттирующая схема внутримышечного введения заключается в режиме чередования препаратов через день: нечетные дни терапии (1, 3, 5-й и т.д.) внутримышечно вводили Хондрогад, четные (2, 4, 6-й и т.д.) дни — Сустагад Артро. Интермиттирующая схема внутримышечного введения комбинации препаратов Хондрогад + Сустагад Артро имеет более высокий профиль безопасности, что позволяет достичь значительного улучшения функциональных показателей снижения боли по сравнению с пероральным комбинированным ХП Артра. Автор [40] заключил, что интермиттирующая схема назначения может быть назначена в качестве начальной терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском сочетанной патологии.

Сравнительная характеристика эффективности ХП разных групп. В рамках сравнительного исследования эффективности НПВП и комплексной терапии НПВП+ХП, О.Ю. Майко и соавт. [41] обследован 281 больной в возрасте 41–65 лет, страдающий гонартрозом и коксартрозом,

I—III стадии. Пять групп больных получали курсовое лечение НПВП (1-я группа — диклофенак, 2-я — нимесулид) или НПВП + ХП (3-я — Структум, 4-я — Хондролон, и 5-я — Цель-Т). Динамика состояния оценивалась по ВАШ, индексу Лекена, шкале WOMAC, опроснику КЖ SF-36. В течение двухлетнего наблюдения у больных, получавших НПВП или НПВП + ХП, отмечалось волнообразное течение процесса, для которого характерно улучшение уже после первого и последующих курсов лечения с наступлением ухудшения спустя некоторое время. Авторами отмечено [41], что только при включении в сочетанное лечение Структума все клинические параметры и показатели КЖ, начиная с 3-го месяца от начала лечения, были лучше исходных на протяжении всего срока наблюдения, тогда как при приеме других ХП — через 12 и 24 мес. Таким образом, лучшие результаты, по мнению авторов [41], получены при использовании Структума по сравнению с другими ХП.

Л.Е. Сивордовой и соавт. [42] проведено открытое рандомизированное проспективное исследование по сравнению эффективности Хондрогарда и Алфлутопа. Обследованы 40 амбулаторных больных гонартрозом (II—III стадии) в возрасте 45—70 лет. Две группы больных получали инъекции ХП: 1-я ($n=20$) — Хондрогард по 100 мг (1 мл) внутримышечно через день первые 3 инъекции, начиная с 4-й инъекции до 200 мг (2 мл), всего 30 инъекций; 2-я ($n=20$) — Алфлутоп по 1 мл внутримышечно 1 раз в день, 20 инъекций. Через 3 нед терапии в обеих группах уменьшились выраженность болевого синдрома по шкале WOMAC и скованность в коленных суставах. В обеих группах выявлено достоверное снижение потребности в приеме НПВП и показана сопоставимая эффективность терапии, положительный эффект Хондрогарда оценен в 86,67%, алфлутопа — в 73,33% [42].

В.И. Кравцовым и соавт. [43] дана оценка эффективности Хондрогарда и его влияния на потребность в приеме НПВП по сравнению с Алфлутопом. В исследование включили 30 больных гонартрозом, в возрасте 45—70 лет. Длительность исследования составила 2 мес. Пациенты 1-й группы ($n=15$) получали внутримышечные инъекции Хондрогарда в дозе по 100 мг/1 мл через день (первые 3 инъекции), начиная с 4-й инъекции — по 200 мг/2 мл, курсом 30 инъекций. Пациенты 2-й группы ($n=15$) получали внутримышечно (глубоко в мышцу) инъекции Алфлутопа по 1 мл 1 раз в сутки, курсом 20 инъекций. Через 3 нед отмечено

снижение болевого синдрома по шкале WOMAC в 1-й группе на 15%, во 2-й — на 17%. Наиболее высокую субъективную оценку получил Хондрогард, однако выявленные различия между группами статистически незначимы. В ходе исследования положительный эффект составил 87% при терапии Хондрогардом и 73% — Алфлутопом [43].

Заключение

Накоплен большой опыт применения ХП в общесоматической практике у больных гонартрозом и коксартрозом, а также у пациентов с неспецифическими болями в спине, плече-лопаточным периартритом, люмбагоишалгией. У пациентов с выраженным болевым синдромом, рентгенологически подтвержденным ОА II—III стадии различной локализации, имеющих множественную сочетанную патологию, следует начинать терапию с инъекционных форм ХП в виду более высокой биодоступности и быстрого наступления клинического эффекта.

Оптимальный режим дозирования при назначении инъекционных форм при внутримышечном введении ХП (Хондрогард) у больных гонартрозом и коксартрозом составляет введение 3 инъекций по 1 мл (100 мг) через день, начиная со 2-й недели — по 2 мл (200 мг) через день, всего 25—30 инъекций на курс, повторный курс рекомендован через 6 мес; при проведении паравертебральных блокад в первый день вводят по 1 мл в 2 точки (т.е. по 0,5 мл в каждую точку), затем 2 мл в 4 точки (т.е. по 0,5 мл в каждую точку) через день, на курс 10—20 инъекций; при артропатии плечевого сустава внутримышечно вводят 1 мл (100 мг) через день, на курс 20 инъекций. Оптимальный режим дозирования Сустагарда Артро — по 400 мг 3 раза в неделю в течение 4 нед.

Патогенетически оправдана схема назначения комбинации ХС и ГА при дорсопатиях. Так, инъекционные формы ХП, такие как ХС (Хондрогард) и ГА (Сустагард Артро), могут быть рекомендованы в качестве стартовой терапии при ОА и у больных с дорсопатией в общесоматической практике. Высокая эффективность показана при назначении по интермиттирующей схеме внутримышечных инъекций ХС (Хондрогард) по 2,0 мл (200 мг) через день на курс 20 инъекций и ГА (Сустагард Артро) по 3 мл (200 мг/2 мл действующего вещества и 1 мл растворителя) через день, на курс 20 инъекций.

ЛИТЕРАТУРА

- Имамстидина Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *РМЖ*. 2016;24(22):1481-1488.
- Martel-Pelletier J, Fattar A, Montell E, Vergés J, Pelletier JP. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015;20(3):4277-4289. doi: 10.3390/molecules20034277
- Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарипова Е.П., Чичасова Н.В., Имамстидина Г.Р., Бадюкин Н.В., Колова С.А. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека*. 2013;7(260):58-62.
- Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *РМЖ*. 2013;21(30):1543-1545.
- Инструкция по медицинскому применению препарата Хондроитин сульфат. Доступно по: http://www.rlsnet.ru/mnn_index_id_1787.htm
- David-Raoudi M, Mendichi R, Pujol JP. For intra-articular delivery of chondroitin sulfate. *Glycobiology*. 2009;19(8):813-815. doi:10.1093/glycob/cwp069
- Буйлова Т.В. Открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондроксид в комплексном лечении больных с хронической вертеброгенной люмбагоишалгией. *РМЖ*. 2010;17:1678-1686.
- Chen L, Ling PX, Jin Y, Zhang TM. Hyaluronic acid in combination with chondroitin sulfate and hyaluronic acid improved the degeneration of synovium and cartilage equally in rabbits with osteoarthritis. *Drug Discov Ther*. 2011;5(4):190-194. doi:10.5582/dtd.2011.v5.4.190

9. Чичасова Н.В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность. *РМЖ*. 2009;17(3):170-176.
10. Бадюкин В.В. Остеоартроз: современное состояние проблемы и тактика лечения. *РМЖ*. 2012;7:576-580.
11. Бадюкин В.В. Новая форма хондроитина сульфата в терапии остеоартроза. *РМЖ*. 2014;22(7):532-534.
12. Вакуленко О.Ю., Жильяев Е.В. Остеоартроз: современные подходы к лечению. *РМЖ*. 2016;24(22):1494-1498.
13. Шостак Н.А. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. *РМЖ*. 2014;22(4):278-281.
14. Имаметдинова Г.Р., Иголкина Е.В. Комплексный подход к терапии остеоартроза. *РМЖ*. 2016;2:115-120.
15. Шавловская О.А. Обзор зарубежной литературы по применению хондроитин сульфата. *РМЖ*. 2012;20(34):1678-1682.
16. Инструкция по медицинскому применению препарата Структум: Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_3118.htm
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Хондроксид: Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5615.htm
18. Инструкция по медицинскому применению препарата Артра: Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_23442.htm
19. Инструкция по медицинскому применению препарата Сустагард Артро: Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_87219.htm
20. Инструкция по медицинскому применению препарата Хондрогард. Рег. №ЛСР-005817/09 от 03.08.2010. Доступно по: http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_42802.htm
21. Ахопов С. Хондрогард: закономерное лидерство. *Ремедиум*. 2016;12:32-33.
doi: 10.21518/1561-5936-2016-12-32-33
22. Бадюкин В.В. Сустагард Артро — новый препарат глюкозамин сульфат в терапии остеоартроза. *Фарматека*. 2016; 19:16-21.
23. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, Odensten M, Ryd L, Sernbo I, Suomalainen O, Tegnander A. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebo controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 1996; 55(7):424-431.
doi: 10.1136/ard.55.7.424
24. Майко О.Ю., Багирова Г.Г. Функциональные индексы при оценке эффективности лечения гонартроза препаратами Структум и Хондролон. *Терапевтический архив*. 2006; 78(6):47-52. PMID: 16881363
25. Шмитд Е.И., Билинская М.А., Белозерова И.В., Солдатов Д.Г., Дмитриева М.Е. Отдаленная эффективность и безопасность хондроитин сульфата (Структум) у больных коксартрозом. *Терапевтический архив*. 2007;79(1):65-67. PMID: 17385470
26. Railhac JJ, Zaim M, Saurel AS, Vial J, Fournie B. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol*. 2012; 31(9):1347-1357.
doi: 10.1007/s10067-012-2022-4
27. Schneider H, Maheu E, Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum. *The Open Rheumatology Journal*. 2012;6(1):183-189.
doi: 10.2174/1874312901206010183
28. Шавловская О.А. Пациент с болью в спине на приеме у врача поликлиники. *Справочник поликлинического врача*. 2013; 10:10-13.
29. Баринев А.Н., Жестикова М.Г. Современные методы эффективной терапии дорсалгий. *Эффективная фармакотерапия*. 2015;13:38-47.
30. Чебыкин А.В. Опыт применения хондропротектора артра у пациентов с болью в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;3:69-71.
doi: 10.14412/2074-2711-2012-408
31. Алексеева Л.И., Алексеев В.В., Баринев А.Н., Сингх Г. Новые подходы к лечению неспецифической боли в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16-20.
doi: 10.14412/1995-4484-2016-16-20
32. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. *РМЖ*. 2012; 20(30):1500-1503.
33. Колоколов О.В., Стародубова А.В., Колоколова А.М. Лечение и профилактика дорсопатий и артропатий у больных, перенесших инсульт. *РМЖ*. 2014;22(10):739-743.
34. Шостак Н.А., Правдок Н.Г., Клименко А.А. Геронтологические аспекты боли в спине в ревматологии. *РМЖ*. 2016;22: 1518-1522.
35. Удовика М.И. Оценка эффективности препарата Хондрогард в терапии остеоартроза при различных режимах введения. *РМЖ*. 2014;31:2192-2195.
36. Волошин В.П., Сараванан С.А., Еремин А.В., Ошурков С.А., Темесов С.А., Семенов Д.В., Моркин К.Л., Лунев А.Л. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитин сульфат) у пациентов с переломами различной локализации. *Фарматека*. 2016;7(320):76-79.
37. Игнатова А.В. Опыт применения препарата Хондрогард в составе лечебно-медикаментозных блокад в лечении фасеточного синдрома и дисфункции крестцово-подвздошного сочленения в амбулаторных условиях. *РМЖ*. 2013;21(10):524-526.
38. Балыева Т.В., Гусев В.В., Львова О.А. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде инсульта. *РМЖ*. 2013;21(21):1044-1045.
39. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С., Леднева В.С. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 2(130): 84-89.
doi: 10.15829/1560-4071-2016-2-84-89
40. Удовика М.И. Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов. *РМЖ*. 2017;7:446-450
41. Майко О.Ю., Багирова Г.Г. Влияние курсового лечения с применением хондропротекторов и нестероидных противовоспалительных препаратов на качество жизни больных остеоартрозом. *Клиническая медицина*. 2009;87(4):47-54. PMID: 19514322
42. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Исследование клинической эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитинсульфата. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2014;12-2(31):103-104.
43. Кравцов В.И., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Фофанова Н.А., Рогаткина Т.Ф., Заводовский Б.В. Сравнительное исследование клинической эффективности новой инъекционной формы хондроитинсульфата — препарата «Хондрогард» в терапии гонартроза. *Лекарственный вестник*. 2016;10(63):31-36.

Поступила 06.04.2017