

ПОПОЛНЕНИЕ СОВРЕМЕННОГО АРСЕНАЛА СРЕДСТВ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА. ОТЕЧЕСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА: АКЦЕНТ НА БЕЗОПАСНОСТЬ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ

И.С. Дыдыкина¹, П.С. Коваленко¹, А.А. Коваленко²

¹ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

ADDITION TO THE MODERN ARSENAL OF AGENTS FOR THE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS. DOMESTIC CHONDROITIN SULFATE PREPARATION: EMPHASIS ON THE SAFETY OF ITS APPLICATION

I.S. Dydykina¹, P.S. Kovalenko¹, A.A. Kovalenko²

¹ V.A. Nasonova Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Обсуждаются вопросы обоснованного выбора лекарственных средств для лечения остеоартрита с позиций доказательной медицины и безопасности. Представлена краткая историческая справка по вопросу трансформации мнений ведущих международных клинических ассоциаций и обществ о целесообразности назначения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия. Обращено внимание на то, что мнение российских ученых по этой проблеме оставалось взвешенным и объективным, базировалось на собственных данных и многолетнем опыте работы с различными препаратами. Представлены современные сведения о «точках приложения» симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия, обозначены конечные результаты (клинические и патогенетические) их воздействия на различные клетки и ткани организма. Обращено внимание на накопившуюся большую доказательную базу в отношении не только эффективности, но и безопасности препаратов хондроитина сульфата при лечении остеоартрита. Сообщено о результатах доклинических и клинических исследований отечественного препарата хондроитина сульфата (Мукосат) с акцентом на безопасность применения.

Ключевые слова: остеоартроз, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, хондроитина сульфат

The questions of a reasonable choice of agents for the treatment of osteoarthritis from the standpoint of evidence-based medicine and safety are discussed. A brief historical background on the transformation of the views of leading international clinical associations and societies on the reasonability of prescribing delayed-acting symptom-modulating agents is presented. It is emphasized that the opinion of Russian scientists on this issue has remained balanced and objective, and was based on their own data and long-term experience of the use of various drugs. Information about the «points of application» of delayed-acting symptom-modifying agents is presented; the eventual results (clinical and pathogenetic) of their effects on various cells and tissues of the body are characterized. Attention is drawn to the accumulated large evidence base regarding not only the efficacy, but also the safety of the chondroitin sulfate preparations in the treatment of osteoarthritis. The results of preclinical and clinical studies of the domestic chondroitin sulfate preparation (Mucosat) with an emphasis on safety of use are reported.

Key words: osteoarthritis, delayed-acting symptom-modifying agents, chondroitin sulfate

Введение

Несмотря на более чем столетнюю историю применения хондроитина сульфата (ХС) в терапии остеоартрита (ОА) – в виде монотерапии или в комбинации с глюкозамином (ГС), споры о целесообразности такого лечения не утихают. Не только потребители лекарственных средств (пациенты и их родственники), но и специалисты (терапевты, неврологи, травматологи-ортопеды, семейные врачи, врачи общей практики и др.) ведут дискуссию о том, какие ближайшие и

отдаленные эффекты возможны при добавлении к комплексному лечению гонартроза, коксартроза, артроза межпозвоночных сочленений и ОА других локализаций симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA).

Большинство препаратов на основе ХС имеют статус биологически активных добавок (БАД). Известно, что доказательной базы у БАДов нет и быть не может, т.к. их целевое назначение – восполнение недостающих в рационе питания компонентов. Причиной

скепсиса специалистов в Российской Федерации по поводу целесообразности и эффективности применения указанных средств служит факт использования именно БАДов. Между тем следует отметить, что в Северной Америке (США, Канада) именно БАДы широко используют в качестве SYSADOA при лечении ОА, но ответственность за безопасность использования этих «продуктов» несет Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA). Следует напомнить, что

ОА – это гетерогенная группа болезней различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями и исходом. Патологические изменения при ОА затрагивают все структуры и компоненты сустава: хрящ, субхондральную кость, синовиальную оболочку, связки, капсулу и периартикулярные мышцы. Нарастание распространенности ОА с возрастом создает проблему коморбидности и связанных с этим трудностей в подборе безопасной терапии. Причем эффект лечения ОА во многом зависит от того, насколько рано поставлен диагноз и начаты лечебные мероприятия. Своевременно начатая адекватная терапия ОА позволяет улучшить ближайшие и отдаленные исходы заболевания.

В Европе официальные и обоснованные рекомендации по использованию SYSADOA впервые появились сравнительно недавно [1–3]. Европейская антиревматическая лига (EULAR) на основании данных доказательной медицины сообщила, что ХС и ГС обладают симптоматическим (уменьшают выраженность болевого синдрома в коленных суставах) и, возможно, структурно-модифицирующим эффектами при длительном применении [1]. Противостояние между специалистами из Европы и Америки усилилось с 2010 по 2014 г., когда эксперты из Американской коллегии ревматологов (ACR) и Американская ассоциация ортопедических хирургов (AAOS) сообщили, что не рекомендуют включать препараты SYSADOA в терапию ОА, т.к. эти препараты оказывают сомнительный симптоматический и неопределенный структурно-модифицирующий эффекты [2].

Точку в споре поставили эксперты Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеоартроза и остеоартрита (ESCEO) в 2014 г. На основании изучения систематических обзоров, в т.ч. обзора клинических рекомендаций, опубликованного экспертами ACR в 2014 г., метаанализов, сделанных на основе качественных рандомизированных клинических исследований, проведенных ранее, был предложен пошаговый алгоритм лечебных (медикаментозных

и немедикаментозных) мероприятий и интервенций для лечения ОА (в частности, гонартроза). При этом ХС и ГС обозначены как препараты выбора (первой линии) при симптоматическом ОА, поскольку безусловно доказан их анальгетический, а при длительном применении – возможно, и структурно-модифицирующий эффект [3].

Следует подчеркнуть, что Ассоциация ревматологов России (АРР) все эти годы отстаивала право на использование медленнодействующих симптом-модифицирующих препаратов при лечении ОА, несмотря на негативное давление средств массовой информации (выступления с заявлениями на радио и с экранов телевизоров людей, не являющихся специалистами). В научно-исследовательском институте им. В.А. Насоновой было проведено несколько сравнительных и плацебо-контролируемых исследований, получены результаты проспективных многолетних (в течение 5 лет) наблюдений, свидетельствовавших о позитивном влиянии ХС и ГС, а также их комбинации на боль, качество жизни пациентов и структуры коленного сустава [4–6]. Эти исследования широко цитируются как в нашей стране, так и за рубежом. Опыт ревматологов поддерживают и внедряют в практику терапевты и врачи других специальностей. В 2015 г. были подготовлены и опубликованы клинические рекомендации на основе консенсуса экспертов РФ по ведению больных остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике [7].

Интерес к препаратам SYSADOA растет. Одним из самых изученных препаратов этой группы является ХС. Подтверждены данные, согласно которым ХС обладает противовоспалительной активностью, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибирует катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшает атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание ХС играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, обеспечивающего плотность и упругость хрящевого матрикса [8, 9]. Показано, что препараты ХС

при длительном применении способны уменьшать резорбцию субхондральной кости, предотвращать эрозивное разрушение суставных поверхностей суставов кистей рук при ОА верхних конечностей и замедлять сужение суставной щели при гонартрозе [10, 11]. Получены экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу, согласно которой ХС может ингибировать фактор ядерной транслокации NF- κ B в хряще, синовиальной мембране и других тканях [12].

Фармакологические свойства ХС и вопросы его безопасности

ХС представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярном весе (мол. масса – 20 тыс.– 30 тыс.). ХС – глюкозаминогликан, представленный в человеческом хряще, костной ткани, роговице, коже и артериальной стенке. Препараты ХС ингибируют разрушение хряща. Существует два типа ХС. Хондроитин-4-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 4-го атома углерода N-ацетилгалактозаминового остатка, преимущественно извлекают из тканей млекопитающих. Хондроитин-6-сульфат, у которого сульфогруппа расположена у 6-го атома углерода, в основном получают из акулевого хряща. Эти типы ХС неодинаковы: имеют различные молекулярный вес, потенциальную биодоступность и чистоту [13]. Использование ХС основано на гипотезе локального дефицита этого субстрата при ОА [14]. Доказано, что применение ХС оказывает комплексное воздействие на несколько звеньев патогенеза ОА. Происходит улучшение функции сустава, снижаются воспаление, боль в суставе и как следствие – уменьшается потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП) [15].

С учетом нарастающей потребности в препаратах SYSADOA в связи с большой распространенностью ОА особое внимание уделяется изучению безопасности этих средств. Очевидно, что токсичность препаратов ХС очень низкая, поскольку ХС широко пред-

ставлен в организме, им богаты некоторые продукты питания и блюда из них. Исследования острой токсичности ХС свидетельствуют, что препарат является практически нетоксичным соединением (LD 50 при однократном пероральном введении крысам >10 тыс. мг/кг) [13]. При исследовании острой и хронической токсичности при пероральном и внутривенном введении мышам в дозах до 2 г/кг массы тела гибели животных и каких-либо признаков токсичности препарата не наблюдалось. Определить среднелетальную дозу оказалось технически невозможно. Не выявлено значительного антикоагулянтного действия препарата [17, 18].

Исследование острой и субхронической токсичности препаратов, полученных из хряща грудины цыплят (BioCell Collagen II), проведено на крысах. Препарат содержал коллаген 2-го типа, ХС и гиалуроновую кислоту. При исследовании острой токсичности крысы Sprague-Dawley получали исследуемый продукт в дозе 5000 мг/кг массы тела и наблюдались в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При исследовании субхронической токсичности крысы Sprague-Dawley получали исследуемый продукт в дозах 30, 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Все животные выжили; существенных изменений со стороны массы тела и патологических изменений со стороны внутренних органов при гистопатологическом исследовании не выявлено [19, 20].

ХС не проявлял признаков мутагенности в серии тестов с *Salmonella typhimurium* (штаммы TA92, TA94, TA98, TA100, TA1535 и TA1537) в концентрациях до 5 мг на чашку, в т.ч. в тестах с метаболической активацией фракции S9 печени крыс. ХС не индуцировал хромосомные аберрации в клеточной линии фибробластов китайского хомячка в концентрациях до 3 мг/мл [16, 18].

Канцерогенность изучалась в исследованиях *in vitro*. Установлено, что ХС зависимо от дозы повышал скорость пролиферации фибробластоподобной

клеточной линии злокачественной мезотелиомы человека (SATV-FCS). Данный эффект не наблюдался в опытах с эпителиальноподобной клеточной линией злокачественной мезотелиомы человека (SATV-AB). ХС ингибировал рост клеток культуры саркомы Тава в период фазы быстрого роста и ускорял ее рост в период фазы медленного роста [16].

При подкожном введении ХС (20 мг) беременным мышам ddN на 9–11-й дни гестации не наблюдалось статистически значимого повышения частоты пороков развития у плода, а также ингибирования роста плода. В последующем в аналогичном по дизайну исследовании при введении ХС беременным мышам ddN одновременно с внутримышечными инъекциями кортизона (2,5 мг/сут) или витамина А (5000 МЕ/сут) наблюдалось синергичное тератогенное и подавляющее развитие плода действие при введении ХС с обоими препаратами. При введении ХС и одновременном воздействии шума (100 Фон, 6 ч/сут) ХС не проявлял синергичного тератогенного эффекта [16, 21].

В 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКГП) под руководством заведующей лабораторией биоконтроля гормонов и органопрепаратов д.м.н. В.Б. Белай было проведено экспериментальное изучение специфического фармакологического действия препарата ХС (условно названного «Артрон», в дальнейшем получившего название «Мукосат») в форме раствора для инъекций [22]. Препарат представляет собой раствор для внутримышечного введения, действующим веществом которого является ХС в количестве 100 мг в 1 мл, выпускается в ампулах по 1 и 2 мл. Препарат относится к группе стимуляторов репарации тканей. Показаниями к применению служат заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз (остеоартрит), межпозвоночный остеохондроз (артроз межпозвоночных сочленений). После внутримышечного введения ХС быстро распределяется. Уже через 30 минут после инъекции он в значительных концентрациях обнаруживается в

крови. Максимальная концентрация (C_{max}) ХС в плазме достигается через 1 час, затем постепенно снижается в течение 2 суток. ХС накапливается главным образом в хрящевой ткани суставов. Синовиальная оболочка не служит препятствием для проникновения препарата в полость сустава. При внутримышечном введении ХС быстро всасывается в системный кровоток с накоплением в синовиальной жидкости через 15, а в хрящевой ткани – через 30 минут. Максимальная концентрация ХС в суставном хряще достигается через 48 часов [23].

По неопубликованным данным, в доклинических исследованиях отечественного препарата ХС на лабораторных животных показано, что при однократном введении в дозах, превышающих максимальные терапевтические для человека в 10–1000 раз, он практически нетоксичен [24]. Препарат не оказывал неблагоприятного влияния на сердечно-сосудистую систему, кровь, функцию печени и почек. Не обладает алергизирующим и мутагенным действиями. В хронических опытах на белых крысах не наблюдалось симптомов токсического действия препарата при введении его в течение 6 месяцев. Препарат несколько ускорял прирост массы тела крыс и усиливал двигательную активность. В острых и хронических экспериментах на белых крысах, кроликах и собаках установлено, что при внутримышечном введении ХС оказывает стимулирующее коагуляцию крови действие. В хронических опытах на собаках при 6-месячном применении отмечены изменения ряда биохимических показателей, что можно расценивать как проявление побочного действия препарата. Так, установлены изменения соотношения белковых фракций в плазме крови в отсутствие отклонений в содержании общего белка. В частности, снижалось содержание альбуминов и α -глобулинов при увеличении содержания β - и γ -глобулинов. Уменьшение в крови количества альбуминов наблюдалось и у контрольных собак, но в меньшей, чем у подопытных, степени. У подопытных животных отмечено повышение содержания в крови мочевины и остаточного азота,

наличие в моче эритроцитов, лейкоцитов. У контрольных собак, получавших в течение 6 месяцев консервант (0,9%-ный бензиловый спирт) в дозе 2,0 мл/кг, изменения биохимических показателей крови были менее выраженными и нарастания количества эритроцитов и лейкоцитов в моче не отмечено. Предполагается, что указанные изменения связаны с тем, что ХС вводили собакам в течение 6 месяцев и в дозах, превышающих минимальные разовые для человека в 5–20 раз [24].

Таким образом, по нашему мнению, результаты изучения общетоксического действия препарата Мукостат позволяют сделать заключение об отсутствии у него токсичности. Препарат не обладает аллергизирующим и местнораздражающим действиями. При соблюдении необходимых условий его использования (дозирование, сроки и длительность применения) он не оказывает неблагоприятного воздействия на функцию органов и систем.

Клинические исследования ХС

Клинические данные убедительно свидетельствуют об эффективности и безопасности ХС, что подтверждено результатами рандомизированных клинических исследований, метаанализов и независимых обзоров, в т.ч. Кокрановского обзора, посвященного анализу терапии препаратами ХС. В последний были включены 43 исследования, отобранные из более чем 200 работ; проанализирован эффект и безопасность терапии для 9110 пациентов, из которых 4962 получали лечение ХС от 1 месяца до 3 лет, 4148 пациентов составили группу сравнения или контроля [15]. Данные для метаанализа были собраны из 30 исследований, остальные работы не были включены в метаанализ по причине расхождения основных критериев оценки, использованных в нем. Согласно данным этого обзора, число участников, которым терапии пришлось отменить по любым причинам, между группами ХС и плацебо значимо не различалось. Также получены сведения об отсутствии статистически значимых различий между этими группами по частоте отмены препаратов, связанной с развитием побочных эффектов [15].

Особый интерес с позиций безопасности представляют результаты фундаментальных исследований первого внутримышечного препарата фармацевтической субстанции ХС — отечественного препарата Мукосат. По неопубликованным данным, одно из первых клинических исследований препарата проведено в 1988 г. в Клинике внутренних болезней № 3 первого лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова (Москва) [26]. Целью исследования стало изучение переносимости и безопасности препарата. При этом помимо клинического наблюдения и обследования пациентов до начала лечения и на его этапах (через 2 недели и по окончании курса) исследовались активность аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, содержание билирубина, осадочные пробы, а также уровень сывороточного креатинина, проба Реберга, клинические анализы крови и мочи. В испытание были включены больные ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов I–II рентгенологических стадий. Во всех случаях имело место обострение с наличием моно- или олигоостеоартрита. Программа лечения во всех случаях предполагала госпитализацию пациентов для обследования и проведения 5–8 внутримышечных инъекций, после чего при хорошей переносимости больные продолжали лечение амбулаторно, к концу курса все они прошли амбулаторное обследование и осмотр в клинике. Лечение препаратом проведено 19 больным. Ни у одного из включенных в исследование больных не было сопутствующих заболеваний, способных вызвать нарушение функциональной способности печени и почек, но 4 пациента имели к началу лечения длительную артериальную гипертензию, 2 — пиелонефрит в состоянии неполной ремиссии. Поэтому этим пациентам одновременно проведена антигипертензивная или уроантисептическая терапия. Всем больным лечение начинали с пробной инъекции препарата, далее в отсутствие реакций на первую инъекцию вводили по 2 мл препарата внутримышечно через день. Всего на курс проводили 25 введений [26].

Все наблюдавшиеся неблагоприятные реакции не были тяжелыми, но у 3 больных они стали причиной отмены ХС. У одной больной после 5 инъекций возникла распространенная крапивница с локализацией на нижних конечностях, поясице, животе, сопровождавшаяся интенсивным зудом. Через несколько дней после отмены препарата кожные изменения существенно уменьшились как по распространенности, так и по интенсивности. Однако еще через 2 дня без применения каких-либо лекарственных средств они вновь усилились, появились на спине. Интенсивные и распространенные кожные высыпания сохранялись более 2 недель, больная была выписана до их полного исчезновения. Другая пациентка почувствовала ощущение скованности уже после пробной инъекции препарата, но не информировала исследователей. Впоследствии это неприятное ощущение (скованность в мышцах, внутреннее напряжение, бессонница) стало более ощутимым. После третьей инъекции препарат был отменен. Одна из больных 70 лет отметила мышечные судороги преимущественно в мышцах нижних конечностей уже после окончания лечения, во время лечения препаратом у нее не были отмечены неблагоприятные реакции. В ходе исследования значительных сдвигов активности аминотрансфераз у пациентов выявлено не было, однако у двоих больных отмечена тенденция к ее повышению. Осадочные пробы, уровень щелочной фосфатазы не менялись. Показатель фильтрационной способности почек в пробе Реберга в процессе лечения также не претерпел существенной динамики, концентрация креатинина была неизменной. Таким образом, тяжелых побочных реакций в исследовании выявлено не было, не было и скрытых («лабораторных») неблагоприятных проявлений. Возникшие нетяжелые кожные реакции были демонстративными, возникли на ранних сроках лечения, после отмены препарата полностью исчезли. Причина появления мышечных судорог после окончания лечения осталась неясной, и они не могут быть однозначно связаны с применением ХС [26].

Другое неопубликованное клиническое исследование эффективности и переносимости препарата Мукосат проведено на кафедре ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург) в 1990 г. [27]. Включенные в исследование больные в течение 3–4 недель находились в специализированных ревматологических отделениях, после выписки из стационара терапия препаратом продолжалась в амбулаторных условиях под контролем ревматолога каждые 2–3 недели. Схема назначения препарата: первые 2–3 инъекции его вводили по 1,0 мл внутримышечно через день. При хорошей переносимости дозу увеличивали до 2,0 мл внутримышечно через день, 25–30 инъекций на курс лечения. При необходимости через 3–4 месяца после окончания первого курса лечения проводился повторный курс в стационарных или амбулаторных условиях. В период лечения исключались внутрисуставные введения препаратов, физиотерапевтическое лечение, не использовались НПВП, если они не назначались ранее.

В исследование был включен 21 больной ОА с преимущественным поражением крупных суставов (коленных, тазобедренных, плечевых) с I–II стадиями заболевания. Среди больных было 5 мужчин и 16 женщин в возрасте от 29 до 74 лет [27].

В начале лечения у 5 больных отмечено усиление боли в суставах, в связи с чем им более длительно вводился препарат в дозе 1,0 мл, 2 пациентам он вводился по 1,0 мл на протяжении всего курса. Еще 1 больному препарат вводился по 1,0 мл на протяжении всего курса лечения из-за незначительной гипербилирубинемии, наблюдавшейся и до лечения. Одному пациенту препарат также вводился по 1,0 мл из-за повышения числа эозинофилов в крови.

У одной больной после 10-й инъекции появились жалобы на осиплость голоса, заложенность носа. При осмотре ЛОР-врачом отмечена отечность носоглотки, эта реакция была расценена как аллергическая, дальнейшее лечение было прекращено. Еще одной пациентке введение препарата было временно прекращено из-за появления

белка в моче (0,02‰) после 5-й инъекции. Однако от дальнейшего лечения больная отказалась.

К концу 1-го курса лечения препаратом отмечено статистически достоверное и значительное уменьшение счета боли, суставного индекса, суставного счета, числа пораженных суставов, функционального индекса Ли. Следует отметить, что эффект от лечения сохранялся в течение 2–4 месяцев после окончания курса терапии. Показатели суставного синдрома к началу 2-го курса были несколько меньше, чем до начала проведения 1-го курса [27].

Повторный курс терапии препаратом был проведен 10 больным. Уменьшение суставного синдрома отмечено, как и при проведении 1-го курса, со 2-й недели лечения и было максимальным к концу курса терапии. При этом все показатели суставного синдрома к концу 2-го курса были меньше, чем к концу 1-го курса ($p=0,001$).

При проведении 2-го курса терапии имела место хорошая переносимость препарата всеми больными, аллергических реакций не было. С учетом усиления болей в суставах при проведении 1-го курса 5 больным, а также 2 больным с гипербилирубинемией и эозинофилией препарат вводился в дозе 1,0 мл на инъекцию.

До начала лечения лабораторные показатели большинства больных были в пределах нормальных величин. У 3 пациентов отмечено незначительное повышение СОЭ (до 19–25 мм/ч). При проведении 1-го курса терапии препаратом СОЭ снизилась до 15–17 мм/ч. У 1 больной, у которой в процессе лечения возникло усиление боли в суставах и состояние которой не изменилось к концу проводимой терапии, СОЭ увеличилась с 14 до 23 мм/ч. При проведении 2-го курса незначительное повышение СОЭ до лечения отмечено у 2 больных, в процессе терапии СОЭ уменьшилась. Число тромбоцитов в процессе лечения колебалось незначительно и оставалось в пределах нормы у всех больных. У 1 больной, как уже отмечено, наблюдалось увеличение числа эозинофилов в анализах крови при про-

ведении 1-го курса лечения с 1 до 13% через 7 дней терапии со снижением до 8% — к 14-му дню и до 1% — к концу 1-го курса. При проведении 2-го курса также возникло увеличение числа эозинофилов до 5–8%. Следует отметить, что эозинофилия имела место у этой больной и ранее при приеме других препаратов.

Биохимические показатели крови и показатели свертывающей системы крови до и во время лечения препаратом оставались в пределах нормы у всех больных, кроме одного, у которого незначительное повышение уровня билирубина было и до начала лечения (26,62 мкмоль/л) с максимальным повышением до 31,2 мкмоль/л, при этом трансаминазы, сулемовый титр, тимоловая проба и другие биохимические показатели оставались в пределах нормы.

До применения препарата анализы мочи у всех больных были в пределах нормы, в процессе лечения анализы мочи у большинства пациентов ($n=18$) оставались без патологических изменений, у 2 больных появились следы белка через 7 дней от начала лечения, в дальнейшем анализы мочи были в пределах нормы. Как уже упоминалось, у 1 больной после 8-й инъекции появился белок в моче (0,02‰), препарат был временно отменен, однако от дальнейшего лечения больная отказалась [27].

До и во время проведения 1-го курса терапии препаратом 2 больных из-за выраженности болей в суставах были вынуждены принимать НПВП. К концу 1-го курса из-за значительного уменьшения болевого синдрома 4 больных смогли обходиться без НПВП, 6 пациентов уменьшили дозировку препарата или принимали его эпизодически, у 1 больной с отсутствием эффекта от проводимой терапии препаратом доза НПВП к концу лечения оставалась прежней.

Из 9 больных, получавших НПВП к началу проведения 2-го курса терапии препаратом, к концу курса 4 пациента смогли обходиться без них, пятеро уменьшили дозировку НПВП.

Авторы сделали вывод: Мукосат обладает достаточно высокой анальгетической активностью и хорошо пере-



Хондроитина сульфат

МУКОСАТ®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ³ ХОНДРОПРОТЕКТОР:

- Уменьшает воспаление и боль в пораженных суставах
- Улучшает подвижность суставов
- Препятствует разрушению хряща
- Снижает потребность в НПВП



ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ!^{1,2}

1-й в мире инъекционный препарат на основе чистого хондроитина сульфата*⁵

*на основе разработанной фармацевтической субстанции

ЗАЩИЩЕНО ПАТЕНТАМИ⁴ НА СОСТАВ И ТЕХНОЛОГИЮ ПРОИЗВОДСТВА



Реклама

1 - Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат® P N000570/01 от 02.03.2018 г.

2 - на 62 % снизилась выраженность болевого синдрома по окончании курса терапии препаратом Мукосат® (Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Мукосат®, кафедра ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г.)

3 - Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 «О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения» пункт 19.

4 - Патенты №№2200018, 2580589, 2612019.

5 - «Отчет об экспериментальном изучении хондроитин сульфата («Артрон»)» 18 ноября 1987 г., «Протокол Nell от 25 июня 1992 года о результатах клинических испытаний препарата Мукосат» патент №22021812 от 30.10.1994 года. ТЗ №222413 ИМП препарата Мукосат® P N000570/01.

Показания, противопоказания, способ применения и дозы, побочные действия – см. подробно инструкцию по применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача.

ООО «ДИАМЕД-фарма», 121596, г. Москва, ул. Горбунова, д. 2, стр. 3, телефон: +7 (499) 707-11-52, e-mail: kp@diamed-farma.com, web: www.diamed-farma.com

Горячая линия 8 (800) 200 17 74, mukosat.rf

носятся пациентами при лечении ОА I–II стадий [27].

В 2017 г. в Росздравнадзор был подан Периодический отчет по безопасности применения лекарственного препарата Мукосат за отчетный период с 27 июля 2015 по 30 мая 2017 г., в котором на основании зарегистрированной за этот период только одной нежелательной реакции сделан вывод, согласно которому опыт пострегистрационного применения лекарственного препарата (раствор для внутримышечного

введения) свидетельствует о стабильно положительном соотношении «польза–риск» [28].

Заключение

Таким образом, по нашему мнению, отечественный внутримышечный ХС (Мукосат) имеет в своей научной базе все необходимые фундаментальные доклинические и клинические исследования, доказал свою эффективность, а главное — обладает благоприятным профилем безопасности,

позволяющим применять его коморбидным пациентам длительно с целью замедления прогрессирования заболевания. Следует помнить, что побочные эффекты при длительном приеме НПВП гораздо более часты и опасны, чем таковые у хондропротекторов. Назначение комбинации НПВП и хондропротектора с первых дней лечения позволяет снижать потребность в НПВП. При длительном приеме ХС возрастают его противовоспалительный и обезболивающий эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. EULAR Recommendations for the Non-pharmacological Core Management of Hip and Knee Osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 2013;72(7):1125–35.
2. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T., Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J., Towheed T., Welch V., Wells G., Tugwell P.; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64:455–74.
3. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J., Branco J., Luisa Brandi M., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J.A., Kvien T.K., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J.Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.* 2014;44(3):253–63.
4. Алексеева Л.И., Шарапова Е.Л., Таскина Е.А. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование симптома- и структурно-модифицирующего действия препарата альфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. *Научно-практическая ревматология.* 2013;51:1.
5. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р., Бадюкин Н.В., Колова С.А. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *РМЖ.* 2013;21(32):1624–27.
6. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов, влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека.* 2017;7(340):40–5.
7. Мартынов А.И., Наумов А.В., Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Дыдыкина П.С. Ведение больных остеоартритом с коморбидностью в общей врачебной практике: мнение экспертов, основанное на доказательной медицине. *Лечащий врач.* 2015;4:39.
8. Engles C.D., Hauser P.J., Abdullah S.N., Culkin D.J., Hurst R.E. Intravesical chondroitin sulfate inhibits recruitment of inflammatory cells in an acute acid damage «leaky bladder» model of cystitis. *Urology.* 2012;79(2):483.e13–17.
9. Hardingham T.E. Chondroitin sulfate and joint disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6:3–5.
10. Kwan Tat S., Pelletier J.P., Verges J., Lajeunesse D., Montell E., Fahmi H., Lavigne M., Martel-Pelletier J. 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.
11. Алексеева Л.И. Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата. *Трудный пациент.* 2007;5:43–7.
12. Largo R., Sanches-Pernaute O., Moreno-Rubio J., et al. Chondroitin sulfate prevents synovial inflammation in an experimental model of chronic arthritis, which might be mediated by the inhibition of the NF-κB dependent pathway. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008;16(suppl. 4):28–9.
13. Monfort J., Pelletier J-P, Garcia-Giral N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues. *Ann. Rheum. Dis.* 2007;doi:10.1136/ard.2006.068882.
14. Partridge S.M. The chemistry of connective tissues. The state of combination of chondroitin sulphate in cartilage. *Biochem J.* 1948;43(3):387–97.
15. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for oteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;1:CD005614. Doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2/www.cochranelibrary.com
16. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(suppl. A):14–21.
17. Summary of data for chemical selection. Chondroitin Sulfate. June 20, 2002. http://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/Chem_Background/ExSumPdf/chondroitin.pdf (13.01.10).
18. Concise Polymeric Materials encyclopedia. Ed. Joseph C. Salamone, Bausch & Lomb, Rochester, New York, 1998 <http://books.google.ru/>. P. 251–54.
19. Ishidate J.M., Sofuni T., Yoshikawa K., et al. Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd. Chem. Toxic.* 1984;22:623–36.
20. Committee on toxicity of chemicals in food, consumer products and the environment. COT statement 2009/01 <http://cot.food.gov.uk/pdfs/cotstatementgluco200901.pdf> (15.01.10).
21. Schauss A.G., Merkel D.J., Glaza S.M., Sorenson S.R. Acute and subchronic oral toxicity studies in rats of a hydrolyzed chicken sternal cartilage preparation. *Food Chem. Toxicol.* 2007;45(2):315–21.
22. Данилов А.Б. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? *Manage pain.* 2018;1:8–13.
23. Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат® PN 000570/01.
24. Kamei T. The teratogenic effect of excessive administration of chondroitin sulfate in the ddN strain mice. *Med. Biol.* 1961;60:126–2c9.
25. Отчет об экспериментальном изучении препарата хондроитин сульфата («Артрон»),

Всесоюзный научно-исследовательский институт технологии кровеаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКГП) от 18 марта 1987 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

26. Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата

(Мукосат®). Клиника внутренних болезней № 3 1-го лечебного факультета I ММА им. И.М. Сеченова, 1988 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

27. Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВа

им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

28. Данные ПОБЛ препарата Мукосат® за отчетный период с 27 июля 2015 по 30 мая 2017 г. Отчет предоставлен компанией ДИАМЕД-фарма (из архива компании).

Поступила / Received: 23.03.2018

Принята в печать / Accepted: 04.04.2018

Автор для связи: И.С. Дыдыкина – к.м.н., ведущий науч. сотр. лаборатории по изучению безопасности антиревматических препаратов, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: dydykina_is@mail.ru

Corresponding author: I.S. Dydykina – PhD, Leading Researcher at the Laboratory for the Evaluation of the Safety of Antirheumatic Drugs, V.A. Nasonov Scientific Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: dydykina_is@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Коваленко А.А. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфата: акцент на безопасность его применения. Фарматека. 2018;Неврология/Ревматология:14–21

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s2.14-21>

Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Dydykina I.S., Kovalenko P.S., Kovalenko A.A. Addition to the modern arsenal of agents for the therapy of osteoarthritis. domestic chondroitin sulfate preparation: emphasis on the safety of its application. Farmateka. 2018;Nevrologija/Revmatologiya:14–21. (in Russian)

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2018.s2.14-21>

© И.С. Дыдыкина, П.С. Коваленко, А.А. Коваленко, 2018