

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КО-АНАЛЬГЕТИКОВ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА

Е.Д. Хайтович, Е.В. Ших

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:

Ших Евгения Валерьевна, chih@mail.ru

Ключевые слова:

боль, воспаление, нестероидные противовоспалительные препараты, ко-анальгетики, остеоартрит, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, гарпагофитум, комплекс NEM®, Мукосат

Аннотация

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одними из самых популярных безрецептурных препаратов во всем мире. Однако данная группа лекарственных средств имеет ограничения по продолжительности назначения, а также обусловленные многочисленными нежелательными явлениями. В связи с этим продолжает оставаться актуальной задача поиска соединений с анальгетическим эффектом, применение которых в составе комплексной терапии позволило бы снизить дозу/избежать назначения НПВП и в то же время способствовать модификации заболевания. Ко-анальгетическим эффектом обладают глюкозамин, хондроитина сульфат, гиалуроновая кислота, коллаген, экстракт корня гарпагофитума. Проведенные исследования продемонстрировали возможность использования глюкозамина для облегчения боли при остеоартрите, улучшения физической функции. Эффекты основаны на снижении экспрессии ряда воспалительных и дегенеративных медиаторов. Результаты метаанализов показали, что величина эффекта хондроитина на боль колеблется от 0,13 (95% ДИ 0,00–0,27) до 0,75 (95% ДИ 0,50–0,99). Хондроитина сульфат оказывает влияние на структурные изменения суставов с симптоматическим эффектом в виде анальгезии. Имеющаяся доказательная база лежит в основе широкого применения хондроитина сульфата в фармакотерапии заболеваний суставов как в виде монотерапии в качестве лекарственных препаратов, так и в составе биологически активных добавок в качестве компонентов лечебной диеты. Согласно опубликованным результатам многочисленных исследований, гидролизат коллагена обладает хорошим профилем безопасности и обеспечивает снижение показателей интенсивности боли у пациентов, страдающих артритом. Экстракт корня гарпагофитума способен снизить потребность в НПВП за счет ингибирования экспрессии ЦОГ-2 и простагландина PGE₂, а также оказывает дополнительное хондропротекторное действие, что играет важную роль в терапии боли у пациентов с заболеваниями суставов. Снижение выраженности болевого синдрома, а также замедление патологических процессов в суставах при применении ко-анальгетиков природного происхождения дают возможность избежать использования высоких дозировок и/или продолжительной терапии НПВП. Капсулы Мукосат® (экстракт корня гарпагофитума, запатентованный комплекс NEM® (содержит в своем составе коллаген), а также хондроитина и глюкозамина сульфат) – инновационная комбинация ко-анальгетиков природного происхождения.

PROSPECTS FOR THE USE OF CO-ANALGESICS IN THE THERAPY OF OSTEOARTHRITIS

E.D. Khaitovich, E.V. Shikh

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

For correspondence:

Evgenia V. Shikh, chih@mail.ru

Key words:

pain, inflammation, non-steroidal anti-inflammatory drugs, co-analgesics, osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, harpagophytum, complex NEM®, Mucosat

For citation:

Khaitovich E.D., Shikh E.V. Prospects for the use of co-analgesics in the therapy of osteoarthritis. Pharmacology & Pharmacotherapy. 2022; (2): 25–31. DOI 10.46393/ 27132129_2022_2_25

Annotation

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most popular over-the-counter drugs worldwide. However, this group of drugs has limitations in terms of duration of administration, as well as due to numerous adverse events. In this regard, the problem of searching for compounds with an analgesic effect, the use of which as part of complex therapy, would make it possible to reduce the dose/avoid the prescription of NSAIDs and at the same time contribute to the modification of the disease, continues to be an urgent task. Glucosamine, chondroitin sulfate, hyaluronic acid, collagen, harpagophytum root extract have a co-analgesic effect. Studies have demonstrated the possibility of using glucosamine to relieve pain in osteoarthritis, improve physical function. The effects are based on a decrease in the expression of a number of inflammatory and degenerative mediators. The results of meta-analyses showed that the magnitude of the effect of chondroitin on pain ranged from 0.13 (95% CI 0.00–0.27) to 0.75 (95% CI 0.50–0.99). Chondroitin sulfate has an effect on structural changes in the joints with a symptomatic effect in the form of analgesia. The available evidence base underlies the widespread use of chondroitin sulfate in the pharmacotherapy of joint diseases, both as monotherapy as drugs and as part of dietary supplements as components of a therapeutic diet. Numerous published studies have shown that collagen hydrolyzate has a good safety profile and reduces pain scores in arthritis patients. Harpagophytum root extract can reduce the need for NSAIDs by inhibiting the expression of COX-2 and prostaglandin PGE₂, and also have an additional chondroprotective effect, which plays an important role in the treatment of pain in patients with joint diseases. The reduction in the severity of the pain syndrome, as well as the slowing down of pathological processes in the joints with the use of co-analgesics of natural origin, make it possible to avoid the use of high dosages and/or prolonged therapy with NSAIDs. Mucosat® capsules (harpagophytum root extract, patented NEM® complex (contains collagen), as well as chondroitin and glucosamine sulfate) is an innovative combination of co-analgesics of natural origin.

С момента открытия аспирина в Германии в 1897 г. нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) пользуются статусом «блокбастера» в фармацевтической промышленности [1]. В настоящее время НПВП являются одними из самых популярных безрецептурных препаратов во всем мире, составляя 5% от всех назначаемых лекарств [2]. Большинство НПВП относятся к производным салициловой, уксусной, эноловой, антраниловой или пропиононовой кислот. С развитием научных знаний классификация была изменена: в основу новой классификации легла селективность в отношении ингибирования ферментов циклооксигеназы (ЦОГ) / простагландин-эндопероксидсинтазы, которые являются основными мишенями воздействия НПВП. Чаще всего данные препараты используются для лечения пациентов, страдающих от боли и воспаления. Механизм действия включает ингибирование ЦОГ/простагландин-эндопероксидсинтазы – регуляторных ферментов, участвующих в биосинтезе простагландина, который играет ведущую роль в воспалении. Данная группа лекарственных препаратов применяется при хронической боли, остеоартрите (ОА), ревматоидном артрите, послеоперационной боли, при менструальных спазмах, дисменорее, а также широко используется в качестве жаропонижающих средств [3].

Факторы, ограничивающие длительное применение НПВП

Лечение пациентов с суставным синдромом долгое время было основано на применении пероральных НПВП и внутрисуставных кортикостероидов, то есть представляло собой симптоматическую терапию [4]. Однако такая терапия имеет ограничения по продолжительности назначения, а также в связи с многочисленными нежелательными явлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и печени, тромбогенного действия [5–8].

При курсовом применении НПВП повышают систолическое артериальное давление на 5 мм рт. ст. и приводят к задержке жидкости в организме. У пациентов, принимающих коксибы, диклофенак или более высокие дозы ибупрофена, перечисленные эффекты повышают риски возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [9].

Все НПВП удваивают риск госпитализации из-за сердечной недостаточности. Использование НПВП в течение 30 дней у пациентов старше 65 лет более чем вдвое увеличивает риск острого повреждения почек [10].

Кровотечение является наиболее известным побочным эффектом применения всех типов НПВП. Неселективные НПВП увеличивают риск желудочно-кишечного кровотечения в 4 раза, тогда как ингибиторы ЦОГ-2 увеличивают этот риск в 3 раза [11]. Побочные эффекты НПВП являются дозозависимыми и фиксируются чаще при длительном приеме препаратов. НПВП последних поколений имеют значительно более низкие риски ulcerогенных эффектов, но более высокую вероятность развития тромботических осложнений [12].

В связи с этим продолжает оставаться актуальной задача поиска активных соединений, применение которых в составе комплексной терапии позволило бы снизить дозу/избежать назначения НПВП и способствовать модификации заболевания.

Биологически активные соединения, обладающие свойствами адьювантных анальгетиков

Применение адьювантных анальгетических препаратов (ко-анальгетиков) является одним из ключей к успеху в эффективном и безопасном обезболивании. На данный момент адьювантные обезболивающие препараты нашли применение в различных областях медицины и занимают свое место в терапии хронического болевого синдрома.

Термин «адъювантный анальгетик» появился после того, как в 1986 г. Всемирная организация здравоохранения опубликовала руководство по купированию боли при раке, в котором в качестве ко-анальгетиков были предложены некоторые кортикостероиды, антиконвульсанты и психотропные средства в случае, если опиоидная терапия оказывалась неэффективной и небезопасной [13]. Современные рекомендации Всемирной организации здравоохранения также демонстрируют эффективность применения ко-анальгетических препаратов при купировании болевого синдрома при онкологических заболеваниях [14]. В последующие десятилетия значение термина «адъювантный анальгетик» эволюционировало в тандеме с новыми данными клинических исследований лекарственных препаратов для лечения различных типов хронической боли. В настоящее время термин применяется в отношении большой и разнообразной группы препаратов, показания к применению которых не включают болевой синдром, но которые в той или иной степени проявляют обезболивающие свойства при лечении состояний, сопровождающихся болевой симптоматикой. При сочетанном применении данных препаратов с классическими обезболивающими препаратами может наблюдаться эффект синергизма. Ко-анальгетики проявляют свои эффекты на различных уровнях. В этом качестве могут использоваться антидепрессанты, противосудорожные препараты, кортикостероиды, метаболитические соединения, препараты природного происхождения и другие биологически активные вещества. Согласно опубликованным данным литературы, ко-анальгетическим эффектом обладают такие соединения, как глюкозамин [15], хондроитина сульфат [16], гиалуроновая кислота [17], витамин D [18], коллаген [19] и др.

Противосудорожные препараты блокируют нервные импульсы, уменьшают невропатическую боль, например вызванную невралгией тройничного нерва, диабетической невропатией, комплексным региональным болевым синдромом, фибромиалгией, которая может включать невропатию мелких волокон и другие виды нервных болей [20]. Противосудорожные препараты достаточно широко используются для лечения хронической боли.

Витамины группы В. Боль в пояснице и шее, ОА и другие состояния служат наиболее частыми причинами обращения к врачу. Острая боль в пояснице может иметь различные ноцицептивные и невропатические компоненты, что позволяет рассматривать ее как боль смешанного типа. Концепция симптоматического купирования смешанной боли требует мультимодального терапевтического подхода путем воздействия на различные фармакологические мишени. Антиноцицептивные эффекты комплекса витаминов группы В были доказаны в течение последних десятилетий как в экспериментальных и клинических исследованиях, так и в повседневной врачебной практике. Адъювантное обезболивающее действие комплекса витаминов группы В можно объяснить противовоспалительным, антиноцицептивным, нейропротекторным и нейромодулирующим действием на нисходящую систему боли [21].

L-карнитин. По данным экспериментальных исследований, можно предположить, что ацетилкарнитин способен улучшать регенерацию нервной ткани, увеличивая окислительную способность митохондрий, тем самым обеспечивая более высокие потребности в энергии поврежденных нервных клеток. Положительное влияние на метаболизм, обусловленное активизацией синтеза, подвижности и функциональности нейрональных мембран, способствует увеличению синтеза белка и улучшению аксонального транспорта белков нейрофиламентов и тубулина [22]. Ацетилкарнитин усиливает чувствительность нервных волокон к фактору роста – эффект, который, как считается, увеличивает общий рост нейритов. На животных моделях с повреждением седалищного нерва при последующем восстановлении нервных волокон применение парентеральных инфузий ацетилкарнитина в течение 12 недель привело к более активному по сравнению с контрольной группой восстановлению нервных клеток и значительно более низкому проценту потери веса икроножной мышцы. Эти эффекты ассоциированы с увеличением числа миелинизированных аксонов и толщины миелина, более качественной регенерацией нервных клеток и реиннервацией органов-мишеней [23, 24]. На моделях животных с периферической невропатией, вызванной химиотерапией, исследователи обнаружили, что введение ацетилкарнитина может способствовать восстановлению скорости нервной проводимости. Ацетилкарнитин потенцирует действие физиологического фактора роста нервной ткани, усиливая экспрессию различных генов и тем самым уменьшая тяжесть сенсорной нейропатии, индуцированной цисплатином [25]. Подобный эффект влияния на скорость нервной проводимости наблюдался в исследовании D. De Grandis, C. Minardi, проведенном с участием 333 больных сахарным диабетом. Наибольшие изменения скорости проведения по нервному волокну были отмечены через год наблюдения в чувствительном икроножном нерве, чувствительном локтевом нерве и двигательном малоберцовом нерве у пациентов, принимавших ацетилкарнитин [26].

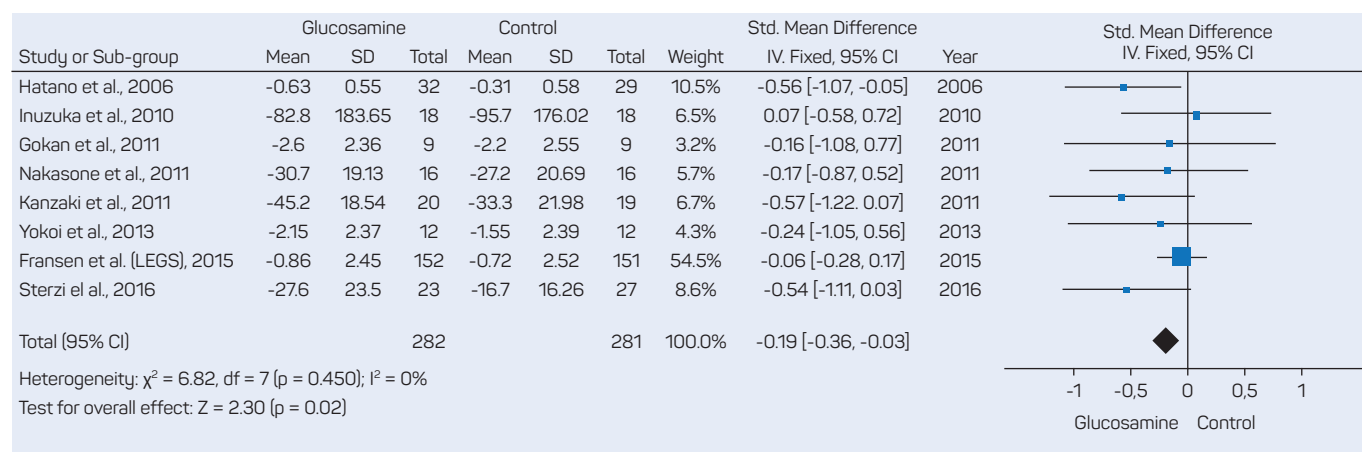
Хондропротекторы (глюкозамин, хондроитин). Высокая частота заболеваемости артритами является предпосылкой широкого применения хондропротекторов как в составе биологически активных добавок (БАД) в качестве компонента лечебной диеты, так и в составе лекарственных препаратов. Согласно данным литературы, остеоартритом, к примеру, страдают не менее 20 млн американцев, и ожидается, что это число удвоится в течение следующих двух десятилетий [27]. В России, согласно данным эпидемиологического исследования, коксартрозом и гонартрозом страдает 13% населения старше 18 лет [28]. БАД, содержащие глюкозамин и хондроитина сульфат, зарекомендовали себя как безопасные и эффективные компоненты профилактики и комплексной терапии ОА. Метаанализ исследований, оценивающих эффективность, показал потенциальную пользу применения препаратов на основе данных хондропротекторов [29].

Глюкозамин является естественным компонентом гликозаминогликанов в хрящевой матрице и синовиальной жидкости, который при экзогенном введении оказывает фармакологическое действие на хрящ и хондроциты. Эффекты глюкозамина основаны на данных о снижении экспрессии нескольких воспалительных и дегенеративных медиаторов, что приводит к ослаблению дегенерации хряща с уменьшением прогрессирования заболевания. *In vitro* продемонстрировано, что глюкозамин снижает выработку простагландина E2 и ингибирует активацию пути каппа-фактора В, тем самым ингибируя внутриклеточный цитокиновый каскад в хондроцитах и синовиальных клетках. При остеоартрите глюкозамин индуцирует реверсирование провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина-1 (ИЛ-1). ИЛ-1 β представляет собой мощный провоспалительный цитокин, продуцируемый в больших количествах в тканях сустава, пораженного заболеванием, где он запускает экспрессию воспалительных факторов: ЦОГ-2, индуцируемой формы оксида азота, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли альфа. Исследования на клеточных моделях хондроцитов человека показали, что глюкозамина сульфат ингибирует стимулированную ИЛ-1 экспрессию генов медиаторов дегенерации суставов [30]. Длительный пероральный прием глюкозамина сульфата может уменьшить разрушение хряща. Более того, имеются данные, указывающие на возможность использования глюкозамина для облегчения боли при остеоартрите, улучшения физической функции [31]. Так, в метаанализе, представленном коллективом зарубежных авторов в 2017 г., имеются статистически значимые данные о снижении интенсивности болевого синдрома у пациентов, получавших глюкозамин [32]. В 10 исследованиях использовалась оценка боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), в 7 – по шкале боли WOMAC. Как показано на рисунке, суммарный анализ показателей боли по ВАШ (-0,19, 95% ДИ -0,36...-0,03) свидетельствует о статистически значимом положительном эффекте глюкозамина.

Исследования хондроитина сульфата продемонстрировали аналогичные преимущества в отношении модификации структуры суставов у пациентов с ОА коленного сустава легкой и средней степени тяжести [33]. Величина эффекта хондроитина на боль, указанная в метаанализах, колеблется от 0,13 (95% ДИ 0,00–0,27) до 0,75 (95% ДИ 0,50–0,99) [34]. Ряд исследований показывают, что хондроитин оказывает влияние на структурные изменения суставов с симптоматическим эффектом в виде анальгезии [16].

В исследовании J.A. Singh и соавт. [35] оценивались эффективность и безопасность применения монодобавки хондроитина в форме препаратов для перорального приема для лечения ОА в сравнении с плацебо или препаратами сравнения, которые включали в себя НПВП, опиоиды, глюкозамин, а также препараты растительного происхождения. В анализ было включено 43 рандомизированных клинических исследования (РКИ): 4962 участника, получавших хондроитин, и 4148 участников, получавших плацебо или другой препарат контроля. В большинстве исследований терапия хондроитином рассматривалась в рамках лечения ОА коленного сустава, в части исследований – тазобедренного сустава и кисти. Продолжительность наблюдения составила в среднем от 1 месяца до 3 лет. В исследованиях продолжительностью менее 6 месяцев у пациентов, получавших хондроитин, наблюдалось статистически и клинически значимое улучшение показателей боли (0–100) по сравнению с теми, кто получал плацебо, с абсолютной разницей риска ниже 10%. В исследованиях продолжительностью более 6 месяцев абсолютная разница в риске боли составила 9%. Продemonстрировано клинически значимое улучшение (по шкалам WOMAC MCII), выражавшееся в снижении интенсивности болевого синдрома. Результаты метаанализа С. Beaudart и соавт. на основе данных 80 РКИ продемонстрировали эффективность некоторых препаратов, назначаемых при ОА коленного сустава. Применение хондроитина сульфата привело к снижению болевого синдрома, а также к значительному улучшению функции пораженного сустава [36].

Глюкозамин и хондроитин имеют сходные эффекты – анаболический, антикатаболический, противовоспалительный – и разные точки приложения: глюкозамин



Динамика выраженности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале у пациентов, получавших глюкозамин, в сравнении с плацебо

преимущественно влияет на состав синовиальной жидкости, хондроитин активирует продукцию хрящевого матрикса. Эти особенности лежат в основе синергизма действия компонентов [37, 38].

Коллаген представляет собой соединение, которое обычно содержится в таких продуктах, как рыба и мясо. Гидролизированный коллаген является физиологически более доступным, лучше всасывается. При поступлении в организм в адекватном количестве может индуцировать регенерацию хряща за счет увеличения синтеза макромолекул во внеклеточном матриксе. В свою очередь неденатурированный коллаген II типа, который получают из хряща грудины цыпленка, влияет на гуморальный и клеточный иммунный ответ, тем самым защищая суставы от повреждения за счет индукции и миграции Т-регуляторных клеток и продукции противовоспалительных цитокинов [39]. Т-регуляторные клетки обладают способностью стимулировать синтез хондроцитами компонентов хрящевой матрицы, что значительно замедляет прогрессирование заболевания и развитие интенсивного болевого синдрома, требующего назначения НПВП в высоких дозировках длительными курсами [40]. Метаанализ, целью которого было оценить влияние БАД на основе коллагена на симптомы остеоартрита [41], показал, что применение коллагена привело к значительному снижению индекса выраженности остеоартроза WOMAC (взвешенная разность средних (ВРС) 8,00; 95% ДИ -13,04...-2,95; $p = 0,002$), а также к значительному снижению интенсивности болевого синдрома по ВАШ (ВРС 16,57; 95% ДИ -26,24...-6,89; $p < 0,001$).

Другие исследования также подтвердили значительное снижение выраженности боли при приеме БАД, содержащих коллаген. Установлено, что гидролизат коллагена для перорального приема хорошо всасывается в кишечнике и затем накапливается в хрящевой ткани суставов. Прием внутрь гидролизата коллагена приводит к статистически значимому увеличению синтеза хондроцитами макромолекул внеклеточного матрикса ($p < 0,05$). Данные результаты открывают перспективы применения БАД, содержащих гидролизат коллагена, в профилактике и комплексной терапии пациентов, страдающих заболеваниями суставов, такими как ОА. Согласно опубликованным результатам многочисленных исследований, гидролизат коллагена обладает хорошим профилем безопасности и обеспечивает снижение показателей интенсивности боли у пациентов, страдающих артритами [41].

Экстракты ряда лекарственных растений могут быть использованы в качестве ко-анальгетиков. Так, растения рода Гарпагофитум (*Harpagophytum*) стали предметом экспериментальных и клинических исследований. Коготь дьявола – собирательное название растений из рода *Harpagophytum* (семейство Педалиевые), к которому относятся два вида: *H. procumbens* и *H. zeyheri*, разделяющиеся на пять подвидов [42]. Впервые гарпагофитум был описан в литературе еще в 1822 г., свое второе распространенное название (коготь дьявола, или Devil's claw) он получил по своеобраз-

ной длинной форме плода с извитыми шипами, но в медицине с лекарственной целью применяется именно корень гарпагофитума. В настоящее время корень дявольского когтя широко используется во всем мире при производстве как БАД, так и лекарственных препаратов. Основными фармакологически активными веществами экстракта корня гарпагофитума являются иридоидные соединения (гарпагозиды), обладающие противовоспалительной, обезболивающей, антиаритмической, спазмолитической активностью. Существует гипотеза о том, что фармакологический механизм действия опосредуется через центральную нервную систему с возможными периферическими антиноцицептивными эффектами. Экспериментальные исследования продемонстрировали снижение эффективности применения при введении налоксона, что подтверждает вовлеченность в механизм опиоидергических путей.

Препараты на основе экстракта корня гарпагофитума способны снизить потребность в НПВП за счет ингибирования экспрессии ЦОГ-2 и простагландина PGE₂, а также оказывают дополнительное хондропротекторное действие, что играет важную роль в терапии боли у пациентов с заболеваниями суставов (в частности, ОА), в основе патогенеза которых лежат воспалительные и дегенеративно-дистрофические изменения суставного хряща [43].

Экстракт корня гарпагофитума является предметом активного изучения. Количество зарубежных публикаций по гарпагофитуму, начиная с 1822 по 2021 г., иллюстрирует растущий и устойчивый исследовательский интерес к нему [43]. Более чем в 50 клинических исследованиях была показана анальгетическая активность гарпагофитума при дегенеративных заболеваниях суставов, а также при хронической боли в нижней части спины. Суточная доза гарпагозидов в данных исследованиях варьировала от 30 до 100 мг. При анализе двух исследований получены убедительные данные, показавшие, что 50 мг гарпагозидов обеспечивают статистически значимое кратковременное снижение болевого синдрома в пояснице, другое исследование продемонстрировало, что 100 мг экстракта снижает боль в долгосрочной перспективе [43]. Сравнительное РКИ подтвердило сопоставимость анальгетического эффекта: 60 мг гарпагозидов и 12,5 мг рофекоксиба, принимаемых ежедневно для кратковременного лечения хронической боли в пояснице; гарпагозидов с диацереином у пациентов с ОА [44]. Авторы указывают на существующую перспективу применения экстракта растения в составе лечебного питания с целью профилактики дегенеративных заболеваний суставов [45].

Комиссия международных экспертов (Комиссия Е) рекомендует прием препаратов экстракта гарпагофитума в качестве адъювантной терапии при воспалительных заболеваниях опорно-двигательного аппарата [43, 46]. Экстракт корня гарпагофитума представлен в монографии ВОЗ по избранным лекарственным растениям (2007 г.) и применяется в странах Европы как традици-

онное растительное лекарственное средство для уменьшения суставной боли [47, 48]. В России зарегистрированы капсулы Мукосат®, содержащие в качестве одного из компонентов экстракт корня гарпагофитума.

Краткосрочное и долгосрочное использование экстракта корня гарпагофитума (в среднем 30–60 дней, в нескольких долгосрочных исследованиях до 54 недель) было описано как безопасное и хорошо переносимое, а в клинических исследованиях чаще всего сообщалось о нежелательных явлениях легкой степени тяжести со стороны желудочно-кишечного тракта [49].

Заключение

Имеющаяся доказательная база эффективности хондроитина сульфата лежит в основе широкого применения этого соединения в фармакотерапии заболеваний суставов как в виде монотерапии в качестве лекарственных препаратов, так и в составе биологически активных добавок в качестве компонентов лечебной диеты. Помимо хондроитина сульфата, целый ряд соединений природного происхождения обладают ко-анальгетическими эффектами, подтвержденными результатами РКИ и метаанализов, что открывает перспективы их использования у пациентов с интенсивным болевым синдромом, значительно снижающим качество жизни. Уменьшение выраженности болевого синдрома, а также замедление патологических процессов в суставах дают возможность избежать применения высоких дозировок и/или продолжительной терапии НПВП, обладающих широким спектром серьезных, а зачастую и угрожающих побочных эффектов. Капсулы Мукосат® – это инновационная комбинация компонентов природного происхождения (экстракт корня гарпагофитума, запатентованный комплекс NEM® (содержит в своем составе коллаген), а также хондроитина и глюкозамина сульфат), обуславливающих возможность применения капсул в качестве ко-анальгетика.

Применение ко-анальгетиков является перспективным направлением повышения эффективности и безопасности комбинированной фармакотерапии пациентов с остеоартритом.

Литература

- Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – a concise summary. *Vascul. Pharmacol.* 2019; 113: 1–8.
- Tsutsumi S., Gotoh T., Tomisato W. et al. Endoplasmic reticulum stress response is involved in nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis. *Cell. Death Differ.* 2004; 11 (9): 1009–1016.
- Gupta A., Bah M. NSAIDs in the treatment of postoperative pain. *Curr. Pain Headache Rep.* 2016; 20 (11): 62.
- Nelson A.E., Allen K.D., Golightly Y.M. et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: the chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin. Arthritis Rheum.* 2014; 43: 701–712.
- James D.S. The multisystem adverse effects of NSAID therapy. *J. Am. Osteopath. Assoc.* 1999; 99 (Suppl. 11): S1–S7.
- Arfè A., Scotti L., Varas-Lorenzo C. et al.; Safety of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs (SOS) Project Consortium. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ.* 2016; 354: i4857.
- Dreischulte T., Morales D.R., Bell S., Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney Int.* 2015; 88 (2): 396–403.
- Nussmeier N.A., Whelton A.A., Brown M.T. et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1081–1091.
- Bhala N., Emberson J., Merhi A. et al.; Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet.* 2013; 382 (9894): 769–779.
- Schneider V., Lévesque L.E., Zhang B. et al. Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2006; 164 (9): 881–889.
- Straube S., Tramèr M.R., Moore R.A. et al. Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol.* 2009; 9: 41.
- Kearney P.M., Baigent C., Godwin J. et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2006; 332 (7553): 1302–1308.
- World Health Organization. Cancer pain relief. 1986.
- WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva: World Health Organization, 2018.
- Kwoh C.K., Roemer F.W., Hannon M.J. et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66: 930–939.
- Zegels B., Crozes P., Uebelhart D. et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage.* 2013; 21 (1): 22–27.
- Tashiro T., Seino S., Sato T. et al. Oral administration of polymer hyaluronic acid alleviates symptoms of knee osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Sci. World J.* 2012; 2012: 1–8.
- Hussain S., Singh A., Akhtar M., Najmi A.K. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* 2017; 37: 1489–1498.
- Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr. J.* 2016; 15: 14.

20. Maizels M., McCarberg B. Antidepressants and antiepileptic drugs for chronic non-cancer pain. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71 (3): 483–490.
21. Nava-Mesa M.O., Aispuru Lanche G.R. Role of B vitamins, thiamine, pyridoxine, and cyanocobalamin in back pain and other musculoskeletal conditions: a narrative review. *Semergen.* 2021; 47 (8): 551–562.
22. De Grandis D. Acetyl-L-carnitine for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a short review. *CNS Drugs.* 2007; 21 (Suppl. 1): 39–43.
23. Evans J., Jacobs T., Evans E. Role of acetyl-L-carnitine in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann. Pharmacother.* 2008; 42: 1686–1691.
24. Wilson A.D., Hart A., Wiberg M., Terenghi G. Acetyl-L-carnitine increases nerve regeneration and target organ reinnervation – a morphological study. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010; 63: 1186–1195.
25. Pisano C., Pratesi G., Laccabue D. et al. Paclitaxel and cisplatin-induced neurotoxicity: a protective role of acetyl-L-carnitine. *Clin. Cancer. Res.* 2003; 9 (15): 5756–5767.
26. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levacecarnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Drugs R. D.* 2002; 3 (4): 223–231.
27. United States Senate Committee on Health, Education, Labor and Pensions, Subcommittee on Aging. Center for Disease Control's role in combating the burden of arthritis. Washington, D.C.: Department of Health and Human Services, 2004.
28. Гонартроз. Клинические рекомендации ассоциации травматологов-ортопедов России и ассоциации ревматологов России, 2021 г. [Электронный ресурс] <https://cr.minzdrav.gov.ru>. Доступно на 06.04.2022.
29. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA.* 2000; 283 (11): 1469–1475.
30. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int. J. Rheumatol.* 2011; 2011: 939265.
31. Mantovani V., Maccari F., Volpi N. Chondroitin sulfate and glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs). *Curr. Med. Chem.* 2016; 23 (11): 1139–1151.
32. Ogata T., Ideno Y., Akai M. et al. Effects of glucosamine in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2018; 37 (9): 2479–2487.
33. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann. Rheum. Dis.* 2011; 70 (6): 982–989.
34. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014; 22 (3): 363–388.
35. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 1: CD005614.
36. Beaudart C., Lengelé L., Leclercq V. et al. Symptomatic efficacy of pharmacological treatments for knee osteoarthritis: a systematic review and a network meta-analysis with a 6-month time horizon. *Drugs.* 2020; 80 (18): 1947–1959.
37. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (8): 795–808.
38. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015; 74 (3): 547–556.
39. Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutritional supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016; 17: 2042.
40. Müller R.D., John T., Kohl B. et al. IL-10 overexpression differentially affects cartilage matrix gene expression in response to TNF- α in human articular chondrocytes in vitro. *Cytokine.* 2008; 44: 377–385.
41. García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omaña R.E. et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int. Orthop.* 2019; 43 (3): 531–538.
42. Muzila M., Werlemark G., Ortiz R. et al. Assessment of diversity in *Harpagophytum* with RAPD and ISSR markers provides evidence of introgression. *Hereditas.* 2014; 151 (4–5): 91–101.
43. Brendler T. From bush medicine to modern phytopharmaceutical: a bibliographic review of Devil's claw (*Harpagophytum* spp.). *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14 (8): 726.
44. Chantre P., Cappelaere A., Leblan D. et al. Efficacy and tolerance of *Harpagophytum procumbens* versus diacerhein in treatment of osteoarthritis. *Phytotherapy.* 2000; 7 (3): 177–183.
45. Vlachojannis J.E., Cameron M., Chrubasik S. A systematic review on the effectiveness of willow bark for musculoskeletal pain. *Phytother. Res.* 2009; 23 (7): 897–900.
46. The complete German Commission E monographs. Therapeutic guide to herbal medicines. 2014: 120–121.
47. World Health Organization. *Radix Harpagophyti*. In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants. Geneva: World Health Organization, 2007; 3: 182–193. ISBN 9241545372EMA.
48. Assessment Report on *Harpagophytum procumbens* DC and/or *Harpagophytum zeyheri* Decne., *Radix*. EMA/HMPC/627058/2015. London, UK: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), 2016. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/devils-claw-root-summary-public_en.pdf.
49. Mahomed I.M., Ojewole J.A. Analgesic, antiinflammatory and antidiabetic properties of *Harpagophytum procumbens* DC (Pedaliaceae) secondary root aqueous extract. *Phytother. Res.* 2004; 18 (12): 982–989.