

Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO

Шавловская О.А.¹, Золотовская И.А.², Прокофьева Ю.А.^{3,4}

¹ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва; ²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара; ³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С.И. Спасокукоцкого» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34; ²Россия, 443099, Самара, ул. Чапаевская, 89;

³Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1; ⁴Россия, 127206, Москва, ул. Вучетича, 21

Хроническая боль (ХБ) по-прежнему является одной из актуальных проблем современной медицины. Представлен обзор основных фармакотерапевтических подходов с позиций рекомендаций Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO). При подготовке данного материала проведен анализ работ, опубликованных и доступных на ресурсах: PubMed, EMBASE, Cochrane, eLIBRARY. Представлены основные патогенетические механизмы развития болевого синдрома при остеоартрите (ОА), включая синовиальное воспаление и связанные с ним иммунные нарушения. Рассмотрены варианты формирования болевого синдрома, основные прогностические исходы в зависимости от механизма боли с обоснованием применения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и/или хондропротекторов (ХП). В соответствии с рекомендациями ESCEO отмечено, что при старте терапии ОА следует в качестве первого шага рассматривать ХП (с длительным назначением и фармацевтического качества), далее добавлять НПВП (местно), затем (при неэффективности) — пероральные НПВП, за исключением пациентов с ОА тазобедренного сустава. Известно, что внутримышечное введение ХП (в частности, хондроитина сульфата — ХС) позволяет увеличить их биодоступность. Назначение глюкозамина сульфата (ГС) рекомендуется пациентам старше 60 лет. Согласно рекомендациям экспертов ESCEO (2019), следует применять ХС и ГС в качестве препаратов базовой терапии ОА, с первого шага и на всех последующих этапах.

Ключевые слова: хондропротекторы; хондроитина сульфат; глюкозамина сульфат; остеоартрит; ESCEO.

Контакты: Ольга Александровна Шавловская; shavlovskaya@msmu.ru

Для ссылки: Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮА. Новый взгляд на лечение боли в спине в свете последних рекомендаций ESCEO. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95

A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines

Shavlovskaya O.A.¹, Zolotovskaya I.A.², Prokofyeva Yu.A.^{3,4}

¹Mental Health Research Center, Moscow; ²Samara State Medical University, Ministry of Health of Russia, Samara;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, Moscow;

⁴S.I. Spasokukotsky Moscow City Clinical Hospital, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²89, Chapayevskaya St., Samara 443099, Russia;

³20, Delegatskaya St., Build. 1, Moscow 127473, Russia; ⁴21, Vuchetich St., Moscow 127206, Russia

Chronic pain (CP) is still one of the urgent problems of modern medicine. The paper provides a review of the main pharmacotherapeutic approaches from the standpoint of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) guidelines. When preparing this material, the authors have analyzed the publications available in the resources: PubMed, EMBASE, Cochrane, and eLIBRARY. The paper presents the main pathogenetic mechanisms of pain syndrome development in osteoarthritis (OA), including synovial inflammation and associated immune disorders. It considers the types of development of pain syndrome and the main prognostic outcomes according the mechanism of pain, providing a rationale for the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and/or chondroprotectors (CPs). In accordance with the ESCEO guidelines, it is noted that when starting OA therapy, CPs should be considered as the first step (in their long-term prescription and pharmaceutical quality), then NSAIDs should be added (topically), then (if ineffective) orally, by excluding patients with hip OA. It is known that the intramuscular administration of CPs (chondroitin sulfate (CS) in particular) can increase their bioavailability. The use of glucosamine sulfate (GS) is recommended for patients over 60 years of age. According to the recommendations of the 2019 ESCEO experts, CS and GS should be used as a disease-modifying OA drug from the first step and at all subsequent stages.

Keywords: chondroprotectors; chondroitin sulfate; glucosamine sulfate; osteoarthritis; ESCEO.

Contact: Olga Aleksandrovna Shavlovskaya; shavlovskaya@msmu.ru

For reference: Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuA. A new look at back pain treatment in light of the latest ESCEO guidelines. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):90–95. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-90-95

Болезни опорно-двигательной системы стоят на первом месте по обращаемости за медицинской помощью по поводу хронической боли [1, 2]. Представленность боли в спине (БС) в общей популяции выглядит следующим образом: коленные/тазобедренные суставы — до 57,8% [3], плечевой сустав — 48–84% [4, 5], боль в нижней части спины (БНЧС) — до 85% [6]. Через год после дебюта БНЧС 33% больных испытывают умеренную, 15% — сильную боль [7], у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой БС наблюдается рецидив [8]. Распространенность хронической боли (ХБ) в старших возрастных группах варьирует от 27 до 86% [9].

Механизмы формирования болевого синдрома

Важная роль в патогенезе боли при остеоартрите (ОА) принадлежит синовиальному воспалению и иммунным нарушениям. Воспаление участвует в деградации хряща за счет гиперпродукции провоспалительных цитокинов: интерлейкина 1 (ИЛ1), фактора некроза опухоли α и др., которые способствуют активации ряда ферментов: коллагеназы, агреканиназы, эластазы, простагландина (ПГ) E2 и пр., — повреждающих коллаген и протеогликаны [10].

Среди этиопатогенетических механизмов БС рассматриваются скелетно-мышечный вариант боли (СМБ; чаще у лиц молодого и среднего возраста — как правило, острая боль) и периферический невропатический вариант боли (чаще ХБ в суставах у лиц старшего возраста) [11]. Пациенты молодого и среднего возраста (18–50 лет), у которых нет признаков опасного заболевания («красных флажков»), с типичной клинической картиной БНЧС, имеют благоприятный прогноз: интенсивность БС значительно уменьшается уже через 1–3 нед, полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90% случаев — до 6 нед) [12]. Для пациентов старших возрастных групп характерно длительное течение БС — от 3–6 до 25–30 лет [13–15].

Поиск новых подходов к терапии боли

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) традиционно применяются у пациентов со СМБ в минимально эффективных дозах и короткими курсами [16], что не всегда приемлемо при лечении ХБ у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями суставов и позвоночника. Основными стратегическими задачами терапии ОА являются уменьшение выраженности БС и сохранение хряща, в связи с чем несомненный интерес представляют лекарственные препараты (ЛП), сопоставимые по эффектам с НПВП, но с лучшим профилем безопасности и хондропротективным действием. НПВП характеризуются хорошим обезболивающим эффектом благодаря модуляции метаболизма ПГ посредством ингибирования циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Однако многие НПВП могут также ингибировать и другие ферменты и вызывать развитие серьезных осложнений, таких как язвы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кровотечения, кардиотоксичность и др. [17].

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является использование хондропротекторов (ХП). Гликозаминогликаны, входящие в состав ХП, являются структурными элементами натуральной хрящевой ткани, оказывают болезнь-модифицирующее действие, угнетая воспаление в тканях сустава и улучшая фосфорно-кальциевый обмен [18].

Европейской антиревматической лигой (European League Against Rheumatism, EULAR) [19] в 2003 г. ХП отнесены к ЛП замедленного действия симптоматической терапии ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA) [20], они включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [21]. К ЛП группы SYSADOA относятся хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС), обладающие хондростимулирующим и хондропротективным действием.

Рекомендации ESCEO

В России ориентируются на клинические рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO). В международную рабочую группу ESCEO вошли 13 клиницистов и ученых из разных стран, имевших опыт проведения клинических исследований по проблеме ОА. В 2019 г. появился обновленный Европейский алгоритм ведения пациентов с ОА коленного сустава [22, 23], согласно которому применение ХП составляет базовую часть лечения ОА (шаг 1). В Рекомендациях впервые выделены три принципиально важных момента: 1) начинать терапию ОА надо с ХС и ГС, а уже потом добавлять топические НПВП; 2) ХС и ГС должны быть фармацевтического качества; 3) пероральные (п/о) формы ХС и ГС должны применяться длительно (см. рисунок) [23].

В плане медикаментозного лечения ОА различной локализации как американские, так и европейские специалисты проявляют единодушие, за исключением внутрисуставного (в/с) введения глюкокортикоидов, в отличие от новых рекомендаций Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 2019 г. [23, 24], в которых рекомендуется начинать с топических НПВП, как препаратов с меньшими системными побочными эффектами. Именно такую терапию ACR считает предпочтительной: сначала топические, затем (при неэффективности) п/о НПВП. И только при ОА тазобедренного сустава сразу рекомендуются п/о НПВП, что связано с глубиной залегания структур, задействованных в патогенезе ОА.

НПВП рекомендуются при острой БНЧС (средний уровень доказательности) [12], и использование их должно проводиться коротким курсом, в минимальных эффективных дозах, с учетом риска возможных побочных эффектов [25].

Акцент на хондропротекторы

Противовоспалительные свойства ХП объясняются подавлением провоспалительных цитокинов: в подавлении каскада асептического воспаления вследствие активации ядерного фактора транскрипции κB , в том числе экспрессии матриксных металлопротеиназ, ИЛ1 β и ИЛ8, ЦОГ-2, фактора некроза опухоли α , — ХС и ГС ингибируют, а не активируют перечисленные процессы [26]. Способность данных молекул снижать активность ферментов, вызывающих поражение хрящевой ткани, стимулировать синтез гликозаминогликанов и увеличивать продукцию синовиальной жидкости, можно рассматривать как репаративный эффект при ОА. Данные эффекты способствуют замедлению прогрессирования дегенеративных процессов и способствуют восстановлению структуры хрящевой ткани [27].

Эксперты ESCEO, ссылаясь на доказательства высокой биодоступности, неоднократно продемонстрированной клинической эффективности, в отличие от других солей и разновидностей ГС, настоятельно рекомендуют использовать при ОА ХС и ГС фармацевтического рецептурного качества [28]. Данные рекомендации не относятся к БАДам, имеющим «следы» нестандартизированных по содержанию ХС и ГС.

Назначение ХС рекомендовано пациентам старше 60 лет с целью купирования и профилактики обострений БС, но при наличии противопоказаний к НПВП или старческой астении [29–31] (*уровень убедительности рекомендации А, уровень достоверности доказательств 1*; <http://rgnkc.ru>). Большая часть ХС выпускается в виде форм для п/о применения, биодоступность которых составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в ЖКТ [32], тогда как внутримышечное (в/м) введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС и повышает эффективность терапии. В России доступны парентеральные формы ХС фармацевтического качества (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс»), эффективность которого доказана в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) К1/1216-1 [33]. Для купирования БС в суставах

рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг/сут, через день, курсом 25–30 инъекций. ХС также может быть рекомендован пациентам с генерализованным ОА и старческой астений [34].

Назначение ГС рекомендуется пациентам старше 60 лет с болью в суставах с целью купирования БС [35, 36] (*уровень убедительности рекомендации В, уровень достоверности доказательств 2*; <http://rgnkc.ru>). Имеющиеся доказательства эффективности ГС при боли в суставах относятся к фармацевтической субстанции [22, 37]. Целесообразно использовать ГС п/о в дозе 1500 мг/сут курсом 12 нед, можно повторять с интервалом 2 мес. Размер клинического эффекта для ГС при БС, оцениваемый по результатам анализа РКИ, можно считать умеренным, но он выше, чем у парацетамола [38], и в том же диапазоне, что у п/о НПВП при коротком назначении [36]. ГС может быть использован как адьювантное средство при назначении НПВП, приводя к развитию анальгетического и противовоспалительного эффекта на меньших дозах НПВП [39]. В России доступны парентеральные формы ГС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в РКИ [40].

Результаты исследований, подтверждающие высокую эффективность ХП

В метаанализе с участием пациентов (n=3791) с ОА коленных и тазобедренных суставов в возрасте 58,2–67,3 года 1886 получали п/о фармацевтический ХС (основная группа) ≥800 мг/сут и 1905 – плацебо (группа контроля). Длительность лечения составила 13–104 нед. Часть пациентов по требованию принимали НПВП. Один из основных выводов метаанализа – что влияние ХС на боль и функциональное состояние неодинаково и что его эффект зависит от бренда ЛП. Наиболее высокая эффективность в отношении подавления БС получена в исследованиях с назначением фармацевтического ХС, нежели ХС других производителей [31]. Это объясняет позицию ESCEO относительно необходимости назначать исключительно патентованные ЛП, в основе которых есть ГС и ХС, для достижения клинического эффекта при ОА [28, 41].

Качество ХС должно строго регулироваться и быть стандартизированным, что обеспечивает профиль его безопасности. Следует использовать ЛП фармацевтического класса, поскольку ХС экстрагируется из различных тканей (бычьих, свиных, куриных, акулиных, рыбных) [10]; таким образом, любые изменения его физико-химических свойств могут отразиться на профиле безопасности препарата [42] и получаемые препараты будут иметь различные молекулярную массу, паттерны сульфатирования [43], фармакологическую вязкость, абсорбцию, биодоступность [44].

В России применяется ЛП Хондрогард® (для в/м и в/с введения), содержащий фармацевтическую эталонную европейскую субстанцию ХС CS-BIOACTIVE©Биоиберики С.А.У. (Испания), получаемую из хрящевой ткани быка. В 2017 г. Научно-исследовательским институтом ревматологии (НИИР) им. В.А. Насоновой проведено открытое рандомизированное многоцентровое исследование (n=102) по оценке эффективности и безопасности Хондрогарда® при ОА коленных суставов при различных способах введения (<https://grls.rosminzdrav.ru>). Преимущества отмечены в группе комбинированного лечения (в/с + последующее в/м введение). При любом способе введения препарат быстро и эффективно уменьшал боль

Основные принципы	
Базовый набор:	информированное обучение контроль массы тела комплекс физических упражнений
Шаг 1. Базовая терапия	
при наличии симптомов:	коррекция опорной нагрузки:
– рецептурный ГС и/или ХС – при необходимости – парацетамол	– ортезы и бандажи коленного сустава – ортопедические стельки
если симптомы сохраняются:	рекомендации специалиста:
– местные формы НПВП	– иные реабилитационные мероприятия
Шаг 2. Расширенное фармакологическое лечение	
при сохранении симптомов:	при усугублении симптоматики:
– п/о НПВП (алгоритм выбора)	– в/с гиалуроновая кислота (ГК) – в/с стероиды
Шаг 3. Последние фармакологические попытки	
– опиоиды (недельный курс) – дулоксетин	
Шаг 4. Хирургические методы лечения	

Алгоритм терапии ОА согласно рекомендациям ESCEO 2019 г. (сокращенный вариант) [23]

OA therapy algorithm according to the 2019 ESCEO guidelines (abridged version) [23]

и скованность, улучшал функциональное состояние суставов, имел высокий профиль безопасности, отмечалось снижение потребности применения НПВП [45].

Интермиттирующая схема парентерального введения ХС (Хондрогард®) и ГС (Сустагард® Артро) позволила добиться эффективного обезболивания в 91,4% случаев, прием НПВП — в 62,9%. В течение 6 нед лечения ХС и ГС интенсивность боли в суставах уменьшилась на 62%, в спине — на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, существенных нежелательных явлений не отмечено, в том числе изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек. Выявлена тенденция к снижению уровня СРБ [46].

Заключение

Обновленные рекомендации ESCEO, согласно «Системе классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций» (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; GRADE), предлагают комплексный подход к лечению ОА: базисной является терапия ХП с пошаговым назначением других ЛП [47], при этом ХП не отменяются, а продолжается их применение на всех последующих этапах терапии ОА. Эксперты ESCEO обращают внимание, что в качестве первого шага при ОА необходимо на длительный срок назначать высококачественный ХС и/или кристаллический ГС [48].

При сопоставлении эффективности глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты отмечено, что глюкокортико-

иды позволяют получить эффект в более короткие сроки, но инъекции гиалуроновой кислоты обеспечивают гораздо более продолжительное улучшение (до 6–12 мес) [49]. Накоплена большая доказательная база эффективности и безопасности применения в/м ХС и ГС, как в монотерапии, так и в их комбинации. Более чем в 90% случаев наблюдается эффективное обезболивание (снижение боли на 50% и более), эффект от п/о применения комбинированных препаратов ХС + ГС наступает отсроченно, через 3–6 мес [50].

Цель лечения ОА — уменьшить симптомы, замедлить прогрессирование, уменьшить влияние ОА на качество жизни пациента. Согласно рекомендациям ESCEO (2019), следует применять ХП как препараты базовой терапии ОА с первого шага и на всех последующих этапах.

1. Назначение ХС и ГС может быть рекомендовано лицам старше 60 лет, если методы немедикаментозной терапии оказались неэффективными; выбор ЛП и режима их дозирования лучше проводить в рамках междисциплинарной гериатрической бригады.
2. Рекомендуются использовать ХП исключительно фармацевтических субстанций ХС и ГС. В России доступны парентеральные формы ХС и ГС фармацевтического качества, эффективность которых доказана в РКИ (Хондрогард®, Сустагард® Артро).
3. ХП (ХС, ГС) предпочтительно назначать длительно (6–12 мес), но не курсами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006 May;10(4):287–333. doi: 10.1016/j.ejpain.2005.06.009. Epub 2005 Aug 10.
2. Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, et al. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015 Feb 18;350:h444. doi: 10.1136/bmj.h444
3. Thiem U, Lamsfus R, GЯnther S, et al. Prevalence of self-reported pain, joint complaints and knee or hip complaints in adults aged ≥ 40 years: a cross-sectional survey in Herne, Germany. *PLoS One*. 2013 Apr 30;8(4):e60753. doi: 10.1371/journal.pone.0060753. Print 2013.
4. Murphy R, Carr A. Management of shoulder pain in general practice. *InnovAiT: Educating General Pract*. 2009;2(7):402–7. doi: 10.1093/innovait/inp044
5. Murphy R, Carr A. Shoulder pain. *BMJ Clin Evid*. 2010 Jul 22;2010:1107. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21418673> (accessed 26.10.2020).
6. Becker HH, Redaelli M, Strauch K, et al. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2010 Aug 15;35(18):1714–20. doi: 10.1097/brs.0b013e3181cd656f
7. Tegner H, Frederiksen P, Esbensen BA, et al. Neurophysiological pain education for patients with chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*. 2018;34(8):778–86. doi: 10.1097/ajp.0000000000000594
8. McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102. Available from: <http://www.biomedsearch.com/nih/Low-back-pain-acute/21549023.html> (accessed 26.10.2020).
9. Шавловская ОА, Золотовская ИА, Прокофьева ЮС. Противовоспалительные и антивозрастные эффекты хондроитина сульфата. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020;12(5):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 [Shavlovskaya OA, Zolotovskaya IA, Prokofyeva YuS. Anti-inflammatory and anti-aging effects of chondroitin sulfate. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2020;12(5):111–6. doi: 10.14412/2074-2711-2020-5-111-116 (In Russ.)].
10. Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, et al. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules*. 2015 Mar 6;20(3):4277–89. doi: 10.3390/molecules20034277
11. Jones MR, Ehrhardt KP, Ripoll JG, et al. Pain in the elderly. *Curr Pain Headache Rep*. 2016;20(4):23. doi: 10.1007/s11916-016-0551-2
12. Парфенов ВА, Яхно НН, Кукушкин МЛ, и др. Острая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 [Parfenov VA, Yakhno N.N, Kukushkin ML, et al. Acute nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):4–11. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-4-11 (In Russ.)].
13. Wilkie R, Tajar A, McBeth J. The onset of widespread musculoskeletal pain is associated with a decrease in healthy ageing in older people: a population-based prospective study. *PLoS One*. 2013;8(3):e59858. doi: 10.1371/journal.pone.0059858. Epub 2013 Mar 29.
14. Leung Y-Y, Teo SL, Chua MB, et al. Living arrangements, social networks and onset or progression of pain among older adults in Singapore. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(6):693–700. doi: 10.1111/ggi.12539. Epub 2015 Jun 16.
15. Van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013;111(1):13–8. doi: 10.1093/bja/aet123
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др.; Ассоциация ревматологов России, Российское общество по изучению боли, Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Российское научное медицинское общество терапевтов, Ассоциация травматологов-ортопедов России, Российская ассоциация паллиативной медицины. Рацио-

- нальное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(Прил. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al; Association of Rheumatologists of Russia, Russian Society for the Study of Pain, Russian Gastroenterology Association, Russian Scientific Medical Society of Therapists, Association of Traumatologists and Orthopedists of Russia, Russian Association of Palliative Medicine. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(Suppl. 1):1-29. doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29 (In Russ.)].
17. Наумов АВ, Ткачева ОН. Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП. *Терапевтический архив*. 2018;(5):81-7. doi: 10.26442/terarkh201890581-87 [Naumov AV, Tkacheva ON. Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDs. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2018;(5):81-7. doi: 10.26442/terarkh201890581-87 (In Russ.)].
18. Шавловская ОА. Хондропротекторы: спектр применения в общесоматической практике. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):98-104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104 [Shavlovskaya OA. Chondroprotectors: a range of application in general somatic practice. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2017;89(5):98-104. doi: 10.17116/terarkh201789598-104 (In Russ.)].
19. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
20. Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-9. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.09.008. Epub 2006 Oct 11.
21. Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662. Epub 2018 May 3.
22. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J, et al. 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 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
23. Bruyere O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
24. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology / Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(2):149-62. doi: 10.1002/acr.24131. Epub 2020 Jan 6.
25. Парфенов ВА, Яхно НН, Давыдов ОС и др. Хроническая неспецифическая (скелетно-мышечная) поясничная боль. Рекомендации Российского общества по изучению боли (РОИБ). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019;11(Прил. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 [Parfenov VA, Yakhno NN, Davydov OS, et al. Chronic nonspecific (musculoskeletal) low back pain. Guidelines of the Russian Society for the Study of Pain (RSSP). *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(Suppl. 2):7-16. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2S-7-16 (In Russ.)].
26. Золотовская ИА, Давыдкин ИЛ. Антирезорбтивно-цитокиновые эффекты хондропротективной терапии у пациентов с болью в нижней части спины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 [Zolotovskaya IA, Davydkin IL. A antiresorptive-cytokine effects of chondroprotective therapy in patients with lower back pain. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020;120(4):65-71. doi: 10.17116/jnevro202012004165 (In Russ.)].
27. Jerosch J. Effects of glucosamine and chondroitin sulfate on cartilage metabolism in OA: outlook on other nutrient partners especially omega-3 fatty acids. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:969012. doi: 10.1155/2011/969012. Epub 2011 Aug 2.
28. Bruyere O, Cooper C, Al-Daghri NM, et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(2):111-7. doi: 10.1007/s40520-017-0861-1
29. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomized, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2015;75:37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
30. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, et al. The Cochrane Collaboration Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1:CD005614. doi: 10.1002/14651858.cd005614.pub2
31. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of chondroitin sulfate in patients with knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis exploring inconsistencies in randomized, placebo-controlled trials. *Adv Ther*. 2019;36(5):1085-99. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w
32. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol*. 2016;86:112-8. doi: 10.1016/j.ijbmac.2016.01.055
33. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: КИ/1216-1 «Двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эффективности и безопасности препарата Хондрогард®, раствор для внутримышечного введения 100 мг/мл (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) у пациентов с гонартрозом». Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 26.10.2020). [Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: КИ/1216-1 «Double-blind, placebo-controlled, randomized study of the efficacy and safety of Chondrogard®, solution for intramuscular injection 100 mg / ml (ZAO PharmFirma Sotex, Russia) in patients with gonarthrosis». Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 10.26.2020) (In Russ.)].
34. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarthralgic osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2019;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
35. Gregori D, Giacomelli G, Minto C, et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;320(24):2564-79. doi: 10.1001/jama.2018.19319
36. Simental-Mendia M, Sanchez-Garcia A, Vilchez-Cavazos F, et al. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int*. 2018;38(8):1413-28. doi: 10.1007/s00296-018-4077-2
37. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167-80. doi: 10.1177/1759720x12437753
38. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartil*. 2010;18:476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
39. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265. Epub 2011 Oct 9
40. Идентификационный номер протокола КИ Минздрава РФ: КИ/0113-1 «Рандомизированное слепое многоцентровое плацебо-

контролируемое клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата Сустакс-Артро, раствор для внутримышечного у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (гонартрозом) в параллельных группах». Доступно по ссылке: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (дата обращения 26.10.2020).

[Identification number of the CI protocol of the Ministry of Health of the Russian Federation: KI / 0113-1 «Randomized, blind, multicenter, placebo-controlled clinical study to study the efficacy and safety of Sustagard-Arthro, solution for intramuscular injection in patients with osteoarthritis of the knee joint (gonarthrosis) in parallel groups». Available from: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (accessed 10.26.2020) (In Russ.)].

41. Bruyere O, Cooper C, Pelletier J-P, et al. A consensus statement on the european society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-from evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4):S3-11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010

42. Sobal G, Dorotka R, Menzel J, et al. Uptake studies with chondrotropic ^{99m}Tc-chondroitin sulfate in articular cartilage. Implications for imaging osteoarthritis in the knee. *Nucl Med Biol.* 2013;40(8):1013-7. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2013.07.007

43. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartil.* 2003;11(6):433-41. doi: 10.1016/s1063-4584(03)00051-7

44. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci.* 2007;96:3168-80. doi: 10.1002/jps.20997

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

[Alekseeva LI, Sharapova EP, Kashevarova NG, et al. Comparative study of the efficacy and safety of Chondroguard® during its combined (intra-articular and intramuscular) and intramuscular injection in patients with kneeosteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(2):44-9. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-44-49 (In Russ.)].

46. Наумов АВ, Шаров МН, Ховасова НО и др. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. *РМЖ.* 2018;4(II):47-54. Доступно по ссылке:

https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/ (дата обращения 26.10.2020).

[Naumov AV, Sharov MN, Khovasova NO, et al. Results of the intermittent regimen of initial pain therapy with chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for patients with osteoarthritis, back pain and comorbidity. *RMJ.* 2018;4(II):47-54. Available from:

https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Rezulytaty_primeneniya_intermittiruyushey_shemy_parenteralnogo_vvedeniya_hondroitina_sulyfata_i_glyukozamina_sulyfata_v_start-terapii_hronicheskoy_boli_v_sustavah_i_spine_u_komorbidnyh_pacientov/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

47. Алексеева ЛИ. Обновление клинических рекомендаций по лечению больных остеоартритом 2019 года. *РМЖ.* 2019;27(4):2-6. Доступно по ссылке:

<https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084> (дата обращения 26.10.2020).

[Alekseeva LI. Clinical guidelines update on the treatment of patients with osteoarthritis in 2019. *RMJ.* 2019;27(4):2-6. Available from: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=38502084> (accessed 26.10.2020). (In Russ.)].

48. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоарт-

рита с учетом обновленных международных рекомендаций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;11(2):48-52. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uc_hetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/ (дата обращения 26.10.2020).

[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2019;11(2):48052. Available from:

https://www.rmj.ru/articles/revmatologiya/Sovremennye_podhody_k_terapii_osteoartrita_s_uchetom_obnovlennyh_meghdunarodnyh_rekomendaciy/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

49. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21

[Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21 (In Russ.)].

50. Шавловская ОА, Романов ИД, Артеменко АР. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;11(1):6-12. Доступно по ссылке: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciy_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/ (дата обращения 26.10.2020).

[Shavlovskaya OA, Romanov ID, Artemenko AR. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. *RMZh. Meditsinskoye obozreniye = RMJ. Medical Review.* 2019;11(1):6-12. Available from: https://www.rmj.ru/articles/bolevoy_sindrom/Lechenie_nespecificheskoy_boli_v_spine_i_osteoartrita_kombinaciy_inyeksionnyh_form_hondroprotektorov/ (accessed 26.10.2020) (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

26.09.2020/3.11.2020/8.11.2020

Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья опубликована при поддержке компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Publication of this article has been supported by Sotex PharmFirma. The article expresses the position of the authors, which may differ from that of Sotex PharmFirma. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Шавловская О.А. <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>

Золотовская И.А. <https://orcid.org/0000-0002-0555-4016>

Прокофьева Ю.С. <https://orcid.org/0000-0003-4454-7174>