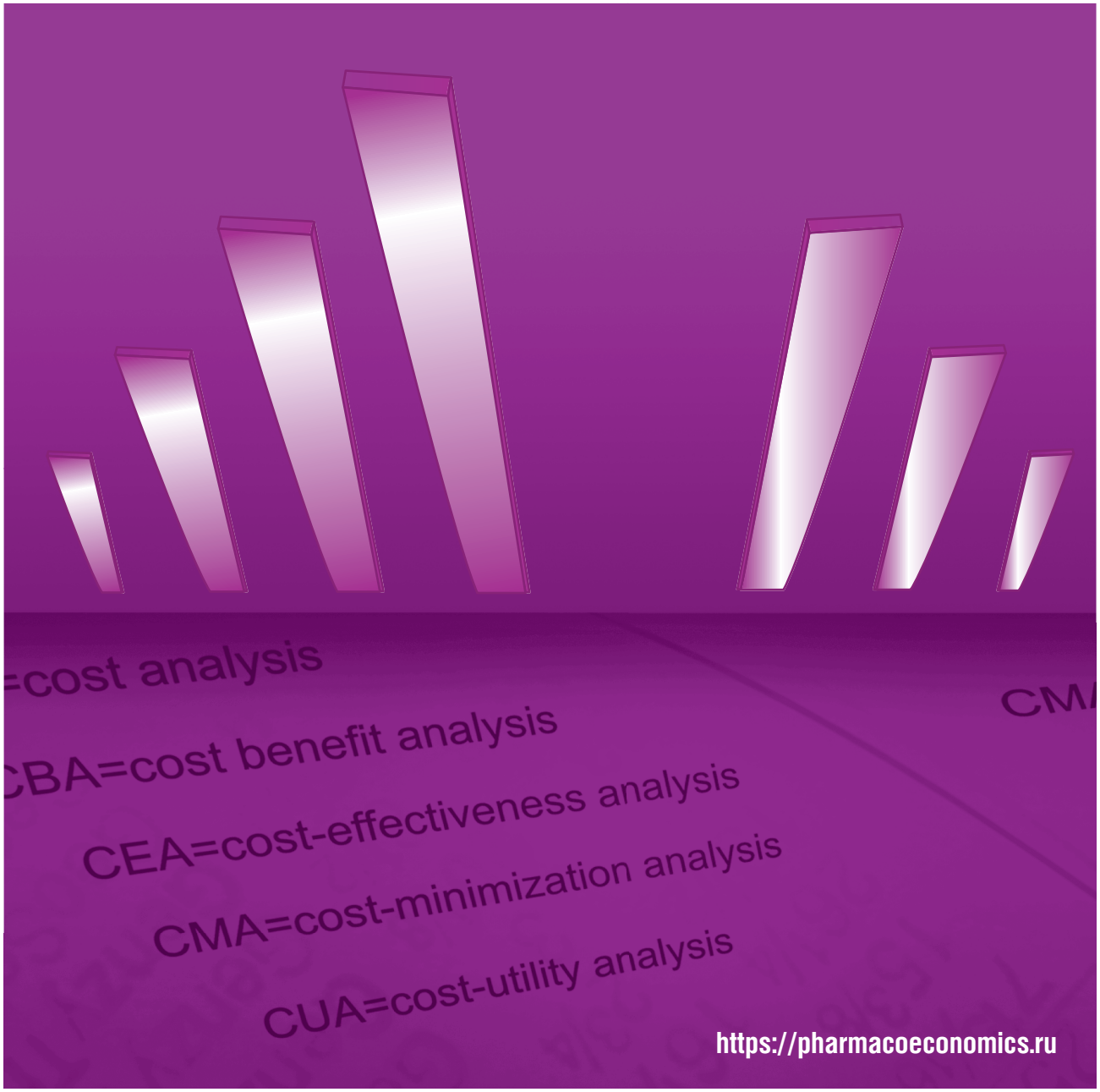
ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



FARMAKOEKONOMIKA

Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 2

№2

Том 16

2023

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

BY-NC-SA Check for updates

https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183

ISSN 2070-4909 (print)
ISSN 2070-4933 (online)

От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом

Шавловская О.А.[1], Громова О.А.[2], Торшин И.Ю.[2], Романов И.Д.[3]

[1] *Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины» (Фурманный пер., д. 8/2, Москва 105062, Россия)*

[2] *Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук (ул. Вавилова, д. 4, Москва 211933, Россия)*

[3] *Общество с ограниченной ответственностью «МД Клиник» (ул. Дмитриевского, д. 11, Москва 111674, Россия)*

Для контактов: *Шавловская Ольга Александровна, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru*

РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) – это болезненное и инвалидизирующее заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире. ОА является наиболее распространенной формой артрита и характеризуется болью в суставах и скованностью, приводящими к снижению функциональной активности и утрате качества жизни. Подходы к терапии ОА постоянно пересматриваются, т.к. появляются новые молекулы, накапливаются данные об уже применяющихся препаратах/молекулах, в т.ч. о нежелательных явлениях, становятся доступными результаты новых рандомизированных контролируемых испытаний, новых методов вспомогательной терапии. В терапии и профилактике ОА назначаются лекарственные препараты (ЛП) с хондропротективными свойствами согласно мнению европейских экспертов (2019 г.): хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС), гиалуроновая кислота (ГК) для внутрисуставного введения. Доказанной эффективностью и уровнем рекомендаций А1 обладают только ХС и ГС, включенные в клинические рекомендации и стандарты Минздрава России и международные рекомендации, согласно которым они должны применяться длительно (до 6 мес). В статье сделан акцент на разбор ошибочных суждений в отношении классификации, состава и механизмов действия разных ЛП данной группы. Приведены различия в терминологии по группам ЛП: хондропротекторы, симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД), болезнь-модифицирующие ОА препараты, между которыми нельзя ставить знак равенства. На основании проведенного анализа сделан вывод об ошибочных установках в отношении некоторых СЛСЗД: 1) по анатомо-терапевтическо-химической классификации действующие вещества ХС, ГС, диацереин и ГК отнесены к нестероидным противовоспалительным препаратам за счет своей противовоспалительной активности; 2) ЛП на основе биоактивного концентрата мелкой морской рыбы и гликоаминогликан-пептидный комплекс не относятся к СЛСЗД ни по одной из существующих общепризнанных классификаций, в их составе отсутствует достаточное количество активных веществ ХС, нет должного уровня доказательности, они не входят в рекомендации международных медицинских сообществ и клинические рекомендации и стандарты Минздрава России. В нашей стране врачи должны следовать клиническим рекомендациям и стандартам терапии ОА Минздрава России.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Остеоартрит, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, СЛСЗД, болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат.

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 05.04.2023. **В доработанном виде:** 05.05.2023. **Принята к печати:** 08.05.2023. **Опубликована онлайн:** 10.05.2023.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

Вклад авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования

Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Романов И.Д. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (2): 317–330. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183.

From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy

Shavlovskaya O.A.[1], Gromova O.A.[2], Torshin I.Yu.[2], Romanov I.D.[3]

[1] *International University of Restorative Medicine (8/2 Furmannyy Passage, Moscow 105062, Russia)*
[2] *Federal Research Center "Computer Science and Control", Russian Academy of Sciences (4 Vavilov Str., Moscow 211933, Russia)*
[3] *"MD Clinic" LLC (11 Dmitrievskiy Str., Moscow 111674, Russia)*

Corresponding author: *Olga A. Shavlovskaya, e-mail: shavlovskaya@1msmu.ru*

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

SUMMARY

Osteoarthritis (OA) is a painful and disabling disease that affects millions of people around the world. OA is the most common form of arthritis and is characterized by joint pain and stiffness, leading to a decrease in functional activity and loss of quality of life. Approaches to OA therapy are constantly being revised, as new molecules appear, data on drugs/molecules already in use, including data on adverse events, new randomized controlled trials results, new methods of adjunctive therapy become available. OA therapy and prevention, drugs with chondroprotective properties are prescribed according to the opinion of European experts (2019): chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), diacerein, avocado soybean unsaponifiables, hyaluronic acid (HA) for intra-articular administering. Only CS and GS have proven effectiveness and the level of recommendations A1, they are included in clinical recommendations and standards of the Ministry of Health of the Russian Federation (MHRF), and international recommendations according to which CS and GS should be used for a long time (up to 6 months). The article focuses on the analysis of erroneous statements regarding the classification, composition and mechanisms of action of different drugs of this group. Differences in terminology of drug groups are given, such as: chondroprotectors, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis (SYSADOAs), disease-modifying osteoarthritis drugs, between which an equal sign cannot be placed. Based on the analysis, a conclusion was made about erroneous attitudes towards some SYSADOAs: 1) according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification, the active substances CS, GS, diacerein and HA are classified as nonsteroidal anti-inflammatory drugs due to their anti-inflammatory activity; 2) quite often, drugs based on bioactive concentrate of small sea fish and glycoaminoglycan-peptide complex do not belong to SYSADOAs according to any of the existing generally recognized classifications, they do not contain a sufficient amount of active substances (CS or peptides), there is no proper level of evidence, they are not included in the recommendations of international medical communities and MHRF clinical recommendations and standards. In Russia, physicians must follow MHRF clinical guidelines and standards for OA therapy.

KEYWORDS

Osteoarthritis, symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOAs, disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate.

ARTICLE INFORMATION

Received: 05.04.2023. **Revision received:** 05.05.2023. **Accepted:** 08.05.2023. **Published online:** 10.05.2023.

Conflict of interests

The authors declare they have nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

Authors' contrubution

The authors contributed equally to this article.

For citation

Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Romanov I.D. From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (2): 317–330 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2023.183.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Хондропротекторы (ХП) – группа препаратов, которые применяют для профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний позвоночника и суставов, таких как остеоартрит (ОА)
- К лекарственным препаратам (ЛП) с ХП-свойствами относят хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), глюкозамина гидрохлорид, гиалуроновую кислоту, гликозаминогликаны, экстракционные препараты из животного или растительного сырья

Что нового дает статья?

- Определены основные различия групп ЛП с ХП-свойствами: ХП, симптоматические лекарственные средства замедленного действия, болезнь-модифицирующие ОА препараты
- Сделан акцент на разбор ошибочных утверждений в отношении классификации, состава и механизмов действия разных ХП

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Даны опорные ориентиры при выборе ЛП с хондропротективными свойствами в терапии ОА, что поможет врачу быстро принять решение по тактике ведения пациента с ОА

Highlights

What is already known about the subject?

- Chondroprotectors (CP) are a group of medicines used for the prevention and treatment of degenerative-dystrophic diseases of the spine and joints such as osteoarthritis (OA)
- Drugs with CP characteristics include chondroitin sulfate (CS), glucosamine sulfate (GS), glucosamine hydrochloride, hyaluronic acid, glycosaminoglycans, extraction preparations made of animal or vegetable raw materials

What are the new findings?

- The main differences between groups of drugs with CP characteristics were determined: CP, symptomatic slow acting drugs, disease-modifying OA drugs
- The emphasis was placed on the analysis of erroneous statements regarding the classification, composition and mechanisms of action of different CP

How might it impact the clinical practice in the foreseeable future?

- The reference points were listed for choosing drugs with CP properties in OA therapy, which will help a specialist to make decision concerning the tactics of managing an OA patient

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Термин «мисконцепция» (лат. *misconceptio* – заблуждение) используется в научной дискуссии для обозначения взглядов, противоречащих существующей реальности. Зачастую причиной той или иной мисконцепции является недостаточное знание фактического материала, его неверная интерпретация или заведомое искажение имеющихся фактов.

Остеоартрит (ОА) – это болезненное и инвалидизирующее заболевание, от которого страдают миллионы людей во всем мире.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ОА является наиболее распространенной формой артрита и характеризуется болью в суставах и скованностью, приводящими к снижению функциональной активности и утрате качества жизни [1]. В основе патогенеза ОА лежит нарушение ультраструктурного равновесия между анаболическими и катаболическими процессами внутри гиалинового хряща и субхондральной кости. Основу суставного хряща составляют гидратированный внеклеточный матрикс и погруженные в него хондроциты. При ОА отмечаются снижение гидрофильности хряща, изменение регенерационной активности хондроцитов, которые приводят к дегенерации, а в итоге – к уменьшению количества хондроцитов и утрате хрящевым матриксом нормальных биомеханических свойств [2].

Увеличение содержания лизосомальных ферментов вызывает разрушение структуры хряща. Высвободившиеся протеогликаны, продукты распада коллагена и хондроцитов являются сильными антигенами, что способствует присоединению вторичного воспалительного процесса аутоиммунной природы [3] и, таким образом, формированию замкнутого «порочного круга». Поражение сосудистой сети, питающей субхондральную кость, приводит к внутрикостной «гипертензии» и сопровождается очаговой гипоксией и ишемией кости. Вследствие разрушения хряща субхондральная костная ткань подвергается существенному сдавлению, в ней возникают трабекулярные микротрещины, микропереломы, происходит склерозирование и образование остеофитов [4].

В данной статье разобраны очевидные заблуждения и подмена понятий, которые требуют разъяснения с точки зрения позиции доказательной медицины.

ТЕРМИНОЛОГИЯ / TERMINOLOGY

Эволюция терминологии, применяемой для обозначения препаратов с хондропротективными свойствами / Evolution of terminology used to designate drugs with chondroprotective properties

Подходы к терапии ОА постоянно пересматриваются, т.к. появляются новые молекулы, накапливаются данные об уже применяющихся препаратах/молекулах, в т.ч. о нежелательных явлениях (НЯ), становятся доступными результаты новых рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ), новых методов вспомогательной терапии. Лечение ОА регламентируется в документах нескольких медицинских профессиональных международных сообществ, а на территории Российской Федерации юридическую силу имеют клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России, и стандарты терапии по заданному профилю.

На заседании рабочей группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (англ. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) в 2019 г. был предложен и одобрен обновленный пошаговый алгоритм терапии ОА коленного сустава [1]. В его основе лежит методологический подход Системы классификации, оценки, разработки и экспертизы рекомендаций (англ. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE), который строится на объективной оценке качества доказательной базы и подразумевает голосование экспертов с учетом доказательных данных [5]. Изначально система GRADE использовалась с целью разработки и обобщения фактических данных для рекомендаций по клинической практике [6].

В России при лечении пациентов с ОА ориентируются на клинические рекомендации ESCEO [1], согласно которым лекарственные препараты (ЛП) замедленного действия симптоматической терапии ОА (англ. symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA) применяются как базисная терапия ОА с 1-го этапа (шаг 1) и на всех этапах терапии ОА. Эксперты ESCEO относят к классу SYSADOA препараты, эффективность и безопасность которых подтверждена РКИ: хондроитина сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои (НСАС), гиалуроновая кислота (ГК) при внутрисуставном режиме введения. В рекомендациях ESCEO впервые выделены три принципиально важные позиции:

– начинать терапию ОА надо с ХС и ГС, а уже потом добавлять топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП);

– ХС и ГС должны быть фармацевтического качества;

– пероральная форма ХС и ГС должна применяться длительно (до 6 мес) [1].

Именно эти рекомендации служат основой терапии ОА.

Хондроитин, глюкозамин и НСАС являются натуральными продуктами. Так, экзогенный глюкозамин часто применяют в виде соли глюкозамина гидрохлорида (ГГ). ГГ – это простая молекула, получаемая путем экстракции и используемая в качестве нутрицевтического (безрецептурного) продукта. В свою очередь, ГС представляет собой более сложную молекулу, которая получена только полусинтетическим способом (процессом стабилизации) и относится к фармацевтическому (рецептурному) ГС. Только рецептурный ГС обеспечивает стабильно высокую биодоступность глюкозамина и концентрацию в плазме крови человека, что подтверждено его клинической эффективностью и безопасностью. Наоборот, ГГ и неохарактеризованные продукты ГС (обычно состоящие из ГГ с добавлением сульфата натрия для получения вводящей в заблуждение маркировки «сульфат») неоднократно продемонстрировали отсутствие эффективности при ОА.

Хондроитин – это высокомолекулярный длинноцепочечный полимер с различной молекулярной массой, с повторяющимися звеньями в виде сульфатов, с различными паттернами сульфатирования (хондроитина-4 и -6), разными технологиями производства из разных источников сырья, что влияет на конечные свойства препаратов. Только фармацевтический ХС оценивается как очищенный и отвечает всем требованиям рецептурного ЛП по составу и физико-химическим характеристикам. Эталонной субстанцией ХС в Европе признана субстанция CS-Bioactive® (Биоиберика С.А.У., Испания) [7].

ХС способствует снижению воспалительных процессов за счет торможения активации провоспалительного транскрипционного фактора – ядерного фактора κB (англ. nuclear factor κB, NF-κB), активность которого тесно связана с маркерами воспаления (интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-6 и С-реактивный белок (СРБ)), а также снижает интенсивность воспаления, боли, улучшает функцию суставов [8, 9]. Если рассматривать данный вопрос с точки зрения фармакологии, то ХС проявляет противовоспалительный эффект (ингибирование NF-kB через рецептор CD44, ингибирование толл-подобных рецепторов) и тем самым уменьшает катаболическую активность хондроцитов и повреждение матрикса соединительной ткани хряща, стимулируя синтез протеогликанов и ГК, что важно для замедления прогрессирования дегенеративных процессов в суставах, реализации обезболивающего и структурно-модифицирующего свойств [10].

Фармакологические эффекты ХС: замедление прогрессирования дегенеративных процессов в суставах, противовоспалительный (стимуляция синтеза протеогликанов и ГК, уменьшение катаболической активности хондроцитов, ингибирование синтеза индукто-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

ров, повреждение матрикса хрящевой ткани), обезболивающий и структурно-модифицирующий эффекты со снижением тугоподвижности сустава и сохранением последнего после проведенного курса лечения в течение нескольких месяцев, поддержание структурной целостности костной ткани, хрящей и сухожилий [10].

По сути, ХС и ГС являются двумя нутрицевтиками, наиболее часто используемыми у пациентов с ОА как для облегчения боли, так и для поддержки метаболизма хряща. На сегодняшний день не вызывает сомнений эффективность парентерального и перорального применения фармакологически стандартизированных форм ХС и ГС при отсутствии побочных эффектов при длительном применении. Подчеркнем еще раз, что ХС и ГС не только способствуют снижению болевого синдрома у пациентов с ОА, но и существенно замедляют деградацию хряща, субхондральной кости, а также восстанавливают качество синовиальной жидкости. Фармакопротеомные исследования показали, что экзогенные ХС и ГС улучшают метаболизм протеогликанов, нормализуют соотношение анаболических/катаболических процессов в соединительной ткани хряща, снижая активность провоспалительных и катаболических факторов (в частности, провоспалительного транскрипционного NF-kB) [11]. Данные экспериментальных и клинических исследований, подтвержденные результатами метаанализов, указывают на то, что ХС и ГС непосредственно действуют на такой важный показатель прогрессии ОА, как ширина межсуставной щели. Таким образом, ХС и ГС следует относить не просто к препаратам «симптоматического действия», а к особой группе фармаконутрицевтиков патофизиологического действия [10].

На российском рынке доступно множество средств, отпускаемых как по рецепту, так и в виде биологических активных добавок к пище. Однако претендовать на включение в клинические рекомендации Минздрава России по терапии пациентов с ОА могут только фармацевтические стандартизированные ЛП с изученной фармакокинетикой, клинические эффекты которых подтверждены РКИ и метаанализами [12].

Трансформация термина «хондропротектор» / Term “chondroprotector” transformation

В настоящий момент можно встретить различную терминологию, применяемую для группы препаратов с хондропротективными свойствами: хондропротекторы (ХП), SYSADOA, симптоматические лекарственные средства замедленного действия (СЛСЗД), болезнь-модифицирующие ОА препараты (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) (**табл. 1**).

Приведем разъяснения по данной терминологии. По результатам поискового запроса в российской Научной электронной библиотеке[1], в отечественных публикациях термин «хондропротектор» появился в 1995 г. В поисковой системе по биомедицинским исследованиям, созданной американским Национальным центром биотехнологической информации (англ. National Center for Biotechnological Information, NCBI)[2], термин “chondroprotector” впервые упоминается в 1990 г., термин “SYSADOA” введен с 1995 г., “DMOADs” – с 1999 г. Еще один термин – «СЛСЗД» («симптоматические лекарственные средства замедленного действия») используется только в России. Он был введен с 2020 г. в клинических рекомендациях, утвержденных Минздравом России, чтобы избежать использования аббревиатуры на иностранном языке.

Хондропротекторы (ХП) – группа препаратов, которые применяют для профилактики и лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника. ХП назначают с целью предотвратить прогрессирование дегенеративно-дистрофического процесса (структурно-модифицирующий эффект), уменьшить выраженность болевого синдрома, улучшить функции суставов и позвоночника (симптом-модифицирующий эффект).

Впоследствии для обозначения группы ЛП с ХП-действием термин «хондропротектор» стал постепенно заменяться на «препарат замедленного действия симптоматической терапии ОА» (“SYSADOA”), пришедший из Европы. SYSADOA были выделены в отдельную группу ЛП в 2019 г. Европейской антиревматической лигой (англ. European League Against Rheumatism, EULAR) [13], которая в 2021 г. переименована в Европейский альянс ассоциаций ревматологов (англ. European Alliance of Associations for Rheumatology) с сохранением аббревиатуры EULAR. SYSADOA включены в российские и европейские рекомендации по лечению ОА наряду с немедикаментозными методами терапии.

Трансформация термина, определяющего одну и ту же группу ЛП, происходила в зависимости от вновь выявленных свойств ЛП в этой группе. По сути, термин «хондропротектор» изначально обозначал «препарат для защиты хряща» (гр. «хондро» – хрящ, «протекция» – защита). В определении SYSADOA заложен смыл длительного назначения ЛП, обладающего симптом-модифицирующим действием. И наконец, “S/DMOADs” обозначает, что у ЛП этой группы обнаружены структурно- и болезнь-модифицирующий (англ. structure/disease modifying) эффекты.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА / DRUGS FOR OSTEOARTHRITIS THERAPY

Не все хондропротекторы относятся к болезнь-модифицирующим препаратам ОА / Not all chondroprotectors are disease-modifying osteoarthritis drugs

В отечественной практической медицине употребляются все указанные термины (ХП, SYSADOA, СЛСЗД, DMOADs): неврологи чаще используют термин “SYSADOA” и реже «ХП», ревматологи и травматологи – «СЛСЗД». Зарубежные коллеги подразумевают под «терапией SYSADOA», что данная группа ЛП обладает симптом-модифицирующим эффектом (т.е. способствует уменьшению боли, улучшению функции) и структурно/болезнь-модифицирующим эффектом (т.е. оказывает влияние на структуру хряща, субхондральной кости, синовий) [14, 15]. Сегодня все чаще используется термин “DMOADs” («болезнь-модифицирующие препараты ОА» [16], способные влиять на прогрессию заболевания). Применительно к ОА к группе DMOADs относятся препараты SYSADOA, перечень которых обозначен в рекомендациях ESCEO 2019 г.

Согласно анализу терминологии правомерно использовать ХС и ГС под любым групповым термином (ХП, SYSADOA, СЛСЗД, DMOADs), что не распространяется на гликозаминогликаны (ГАГ) и биоактивные концентраты из животного и растительного сырья, относящиеся к группе ХП, но не SYSADOA/СЛСЗД и DMOADs. Препараты SYSADOA/СЛСЗД обладают эффектами DMOADs, что не распространяется на биоактивный концентрат мелкой морской рыбы (БКММР) и гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГАГПК) (см. табл. 1). Вследствие одновременного использования разных терминов зачастую возникает терминологическая путаница и необоснованное приписывание некоторым хондропротекторам, а именно БКММР и ГАГПК, свойств SYSADOA/СЛСЗД и DMOADs.

В то время как хорошо известные потенциальные DMOADs в терапии ОА, такие как хондроитин и глюкозамин, популярны и используются во всем мире в качестве ЛП, модифицирующих течение

[1] https://www.elibrary.ru.
[2] https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 1. Термины, используемые в разных странах для обозначения лекарственных препаратов, которые участвуют в репарации костной, хрящевой ткани и синовии
Table 1. Terms used in different countries to refer to drugs involved in bone, cartilage and synovia repair

Период использования / Period of use	Название группы / Group name	МНН / INN	Страны, использующие термин / Countries using the term
1990–2023	ХП / CP	**Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат,** глюкозамина гидрохлорид, гиалуроновая кислота, гликозаминогликаны, экстракционные препараты из животного или растительного сырья / **Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate,** glucosamine hydrochloride, hyaluronic acid, glycosaminoglycans, extracts from animal or vegetable raw materials	Великобритания, Испания, Италия, Китай, **Россия**, Украина, Франция, Чешская Республика, Япония / Great Britain, Spain, Italy, China, **Russia**, Ukraine, France, Czech Republic, Japan
1995–2023	SYSADOA	**Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат,** диацереин, НСАС, гиалуроновая кислота (в/с) // **Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate,** diacerein, ASU, hyaluronic acid (IA)	Венгрия, Германия, Италия, **Россия**, Соединенные Штаты Америки, Франция, Чешская Республика, Швейцария / Hungary, Germany, Italy, **Russia,** United States of America, France, Czech Republic, Switzerland
1999–2023	DMOADs	**Хондроитин, глюкозамин,** диацереин, НСАС, гиалуроновая кислота, гидролизат коллагена, ингибиторы ММП, витамин Е, витамин D, ингибиторы индуцируемой СОА, ранелат стронция, доксициклин, бисфосфонаты, кальцитонин, ликофелон / **Chondroitin, glucosamine,** diacerein, ASU, hyaluronic acid, collagen hydrolysate, MMP inhibitors, vitamin E, vitamin D, induced COA inhibitors, strontium ranelate, doxycycline, bisphosphonates, calcitonin, lycophelon	Австралия, Великобритания, Германия, Испания, Канада, Китай, Южная Корея, **Россия**, Соединенные Штаты Америки / Australia, Great Britain, Germany, Spain, Canada, China, South Korea, **Russia**, United States of America
2020–2023	СЛСЗД / SSAD	**Хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат,** диацереин, НСАС, гиалуроновая кислота (в/с) // **Chondroitin sulfate, glucosamine sulfate,** diacerein, ASU, hyaluronic acid (IA)	**Россия / Russia**

Примечание. *МНН – международное непатентованное наименование; ХП – хондропротекторы; SYSADOA (англ. symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) – лекарственные препараты замедленного действия симптоматической терапии остеоартрита; DMOADs (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs) – болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты; СЛСЗД – симптоматические лекарственные средства замедленного действия; НСАС – неомыляемые соединения авокадо и сои; ММП – матриксная металлопротеиназа; СОА – синтаза оксида азота; в/с – внутрисуставно.*

Note. *INN – international nonproprietary name; CP – chondroprotectors; SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis; DMOADs – disease-modifying osteoarthritis drugs; SSAD – symptomatic slow acting drugs; ASU – avocado and soybean unsaponifiables; MMP – matrix metalloproteinase; NOS – nitric oxide synthase; IA – intra-articular.*

ОА, другие ЛП группы ХП не обладают доказанной долгосрочной терапевтической эффективностью [2]. Несмотря на четыре десятилетия исследований в области внутрисуставного применения ГК и более двух десятилетий изучения препаратов DMOADs, модифицирующих течение заболевания при ОА, до сих пор есть сомнения в модифицирующем эффекте некоторых ЛП при ОА [17].

Для оценки сравнительной эффективности перорального применения разных DMOADs (ХС, ГС, НСАС, диацереин, бисфосфонаты, доксициклин, ликофелон, ранелат стронция, ингибиторы матриксной металлопротеиназы (ММП), витамин Е, витамин D, ингибиторы индуцируемой синтазы оксида азота) проведен анализ 28 РКИ, включивший 11 890 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов [16]. Дополнительными критериями включения были продолжительность лечения не менее 12 мес (6 мес для магнитно-резонансной томографии). Только хондроитин и глюкозамин обладают умеренно выраженными структурными эффектами (минимальная ширина сустава или объем хряща) и влияют на симптомы заболевания (боль, функция) в дополнение к благоприятному профилю безопасности. Все остальные ЛП проявляли незначительное структурное действие или симптоматическое улучшение: стронций продемонстрировал только улучшение структуры (минимальная ширина сустава или объем хряща), а витамин D – нивелирование симптомов (боль, функция), доксициклин показал благоприятный профиль эффективности при низком профиле безопасности. Клинические эффекты других ЛП оказались незначительными. Авторами сделан вывод, что ни один из исследуемых DMOADs (кроме ХС и ГС) не обладает убедительными долгосрочными выраженными структурно-модифицирующими эффектами [16].

В России в 2022 г. проведено проспективное рандомизированное клиническое исследование, которое продемонстрировало структурно-модифицирующий эффект ХС (Хондрогард®, ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) на клеточном и тканевом уровне у 67 пациентов в возрасте 41–73 лет с ОА коленного сустава 3-й ст. и функциональной недостаточностью 2-й ст. в условиях периоперационной подготовки к эндопротезированию суставов [18]. Пациенты были разделены на две группы: группа контроля (n=35, средний возраст 60 лет) и основная (n=32, средний возраст 57 лет). Все обследуемые принимали НПВП в стандартной суточной дозе. В основной группе дополнительно за 2 мес до проведения тотального эндопротезирования коленного сустава внутримышечно через день вводили ХС (Хондрогард®): первые три инъекции – 100 мг/сут, при хорошей переносимости начиная с четвертой увеличивали дозу до 200 мг/сут, курс 25 инъекций. Также проведено морфологическое исследование биообразцов субхондральной кости, суставного хряща бедренной и большеберцовой костей, суставной капсулы. У пациентов основной группы на фоне инъекций ХС в гиалиновом хряще бедренной и большеберцовой костей отмечены признаки

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

адаптивной перестройки: под поверхностным слоем выявлены округлые клетки, напоминающие малодифференцированные хондроциты, в гомогенном матриксе встречались регенераты из малодифференцированных хондробластов, в регенератах и колонкообразных структурах глубокая и промежуточная зоны гиалинового хряща интенсивно воспринимали краситель, что свидетельствует об активном синтезе ГАГ. Суставной хрящ пациентов, получавших до операции парентеральный препарат ХС, содержал области с активными регенераторными процессами, а также недифференцированными клетками. Кроме того, получено значимое снижение уровня всех исследуемых воспалительных биомаркеров в крови (ультрачувствительный СРБ, ММП-13, ИЛ-6, фактор некроза опухоли альфа и др.) при увеличении концентраций остеокальцина и $25(OH)D_3$ при выписке из стационара и через 3 мес после тотального эндопротезирования коленного сустава. Таким образом, выявленный структурно-модифицирующий эффект ХС в исследуемом суставе отражает данные изменения, происходящие и в других суставах, что открывает возможности применения ХС при ОА различной локализации [18].

В этом же исследовании продемонстрирован противовоспалительный, анальгезирующий и долгосрочный структурно-модифицирующий (хрящевая ткань, субхондральная кость) эффекты парентеральной формы ХС. Установлено достоверное уменьшение выраженности боли по визуальной аналоговой шкале в покое и при ходьбе, шкале оценки исходов травмы колена и ОА (англ. Knee and Osteoarthritis Outcome Score, KOOS), индексу остеоартроза университетов Западного Онтарио и Макмастера (англ. Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC), а также снижение уровня функциональной недостаточности коленного сустава по индексам WOMAC и Лекена [19].

Таким образом, препарат Хондрогард® (ХС) продемонстрировал все эффекты DMOADs (болезнь-, симптом- и структурно-модифицирующий) в исследовании при участии пациентов с ОА. Полученные результаты биообразцов хрящевой ткани являются убедительным доказательством наличия структурно-модифицирующего действия DMOADs, в отличие от экспериментальных исследований на животных или клеточных культурах *in vitro*.

Не следует путать очень схожие на первый взгляд аббревиатуры двух групп ЛП: болезнь-модифицирующие препараты ОА (DMOADs) и болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). Термин “DMARDs” широко используется в странах Европы (Австрия, Бельгия, Великобритания, Германия, Италия, Нидерланды, Польша, Португалия, Швейцария), Канаде, США, Японии с 1945 г. и по сей день. К ЛП этой группы относятся [20]:

– синтетические DMARDs – метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин;

– биологические DMARDs – ингибиторы фактора некроза опухоли (адалимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт, голимумаб, инфликсимаб), абатацепт, ритуксимаб, тоцилизумаб, сарилумаб, биоаналоги DMARDs;

– таргетные синтетические DMARDs – ингибиторы янус-киназы, тофацитиниб, барицитиниб, филготиниб, упадацитиниб) и глюкокортикоиды.

Доказательность заявленных производителем хондропротективных свойств отдельных препаратов / Evidence for chondroprotective properties claimed by drug manufacturer

В основе объективной оценки эффективности и безопасности терапевтических подходов при любой нозологической форме лежит уровень достоверности доказательств (УДД) и уровень убедительности рекомендаций (УУР), которыми должен руководствоваться врач в повседневной практике (**табл. 2**) [21].

Уровни убедительности рекомендаций:

– уровень А – высокая достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых клинических исследований с совпадением результатов, обобщенных в систематических обзорах;

– уровень В – умеренная достоверность, информация основана на результатах нескольких независимых рандомизированных и близких по целям исследований;

– уровень С – ограниченная достоверность, информация об эффективности основана на результатах одного клинического исследования;

– уровень D – строгие научные доказательства отсутствуют, соответствующие клинические исследования не проводились, сведения об эффективности основаны на мнениях отдельных экспертов, а не на критериях доказательной медицины.

В ряде случаев некоторые эксперты допускают высказывания в отношении выбора тактики терапии, противоречащие регламентирующим документам Минздрава России и основанные на единичных исследованиях низкого уровня доказательности или на собственных впечатлениях. Мнения отдельных экспертов соответствуют уровню доказательности 5D и значительно уступают систематическим обзорам и метаанализам с уровнем доказательности 1А. В Российской Федерации врач должен следовать стандартам терапии Минздрава России, за соблюдением которых он несет юридическую ответственность. Назначение ХП, имеющих в показаниях ОА и другие дегенеративно-дистрофические заболевания суставов позвоночника, но не входящих в обязательные регламентируемые Минздравом России документы (клинические рекомендации и стандарты), согласно требованиям регулятора рассматривается комиссией только в случае индивидуальной непереносимости или по жизненным показаниям [22].

Сегодня в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России ЛП, содержащий стандартизированный ХС (Хондрогард®), следует использовать на начальных стадиях коксартроза (2021 г., УДД 1, УУР А [23]) и гонартроза (2021 г., УДД 2, УУР В [24]), а также при множественном поражении суставов. Препарату посвящен собственный метаанализ (2020 г.) [12]. Фармацевтический ХС и глюкозамин рекомендованы Минздравом России пациентам пожилого и старческого возраста с падениями (2020 г., УДД 1, УУР А [25]), пациентам пожилого и старческого возраста при хронической боли, пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к НПВП с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома (2020 г., УДД 1, УУР А [26]).

Ошибочные трактовки / Erroneous interpretations

В разных источниках имеются четкие обоснованные доказательства, которые опровергают мнения некоторых российских экспертов. Ниже приведены наиболее часто встречающиеся ошибочные трактовки касательно классификации, фармакологических свойств, фармакодинамики и фармакокинетики ЛП, относящихся в группе ХП (**табл. 3**). Представленные заблуждения в отношении отдельных ХП не имеют доказательности и не должны рассматриваться врачами при выборе терапии.

СЛСЗД в АТХ-классификации / SYSADOA in Anatomical Therapeutic Chemical classification system

В России широко применяются препараты, содержащие ХС/ГС и их комбинации: Хондрогард® (99% ХС), Сустагард® (ЗАО «Фарм-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 2. Уровни доказательности [21]

Table 2. Evidence levels [21]

УУР / RCL	УДД / ERL	Типы исследований / Study types
A	1	1a: систематические обзоры, РКИ, выполненные на высоком методическом уровне и с включением однородных групп пациентов / 1a: systematic reviews, RCTs performed at a high methodological level and with the inclusion of homogeneous patient groups
		1b: отдельные РКИ, результаты которых имеют узкий доверительный интервал / 1b: individual RCTs with results that have a narrow confidence interval
		1c: отдельные РКИ, результаты которых имеют расхождения / 1c: individual RCTs with results that have discrepancies
B	2	2a: систематические обзоры когортных исследований / 2a: systematic reviews of cohort studies
		2b: отдельные когортные исследования, включающие исследования невысокого методического уровня / 2b: individual cohort studies, including studies of low methodological level
		2c: неконтролируемые когортные исследования / 2c: uncontrolled cohort studies
	3	3a: систематические обзоры однотипных популяционных исследований «случай–контроль» / 3a: systematic reviews of the same type population-based case-control studies
		3b: отдельные исследования «случай–контроль» / 3b: individual case-control studies
C	4	Серии наблюдений или отдельные когортные/популяционные исследования невысокого методического уровня / Series of observations or individual cohort/population studies of low methodological level
D	5	Мнение экспертов или лабораторные данные / Expert opinion or laboratory data
E	–	Имеются достаточно убедительные отрицательные доказательства, чтобы полностью исключить данный метод из рекомендаций / There is sufficiently convincing negative evidence to completely exclude this method from the recommendations

Примечание. *УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств; РКИ – рандомизированные контролируемые испытания.*

Note. *RCL – recommendations credibility level; ERL – evidence reliability level; RCT – randomized controlled trials.*

Фирма «Сотекс», Россия) (100% ГС), а также препараты на основе БКММР, ГАГПК.

Анатомо-терапевтическо-химическая (АТХ) классификация является международной системой классификации ЛП, которая ведется Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) и широко используется во многих странах для изучения обращения ЛП. В данной системе указаны действующие вещества (ДВ) и торговые наименования ЛП. Последний пересмотр ВОЗ АТХ-классификации состоялся 23 января 2023 г. (**табл. 4**) [32].

Ошибочные трактовки возникают в отношении препаратов ХП из-за разных классификационных подходов. Действующие вещества ХП с разным уровнем доказательности (ХС, ГС, НСАС) по АТХ-классификации отнесены к одной группе – НПВП (M01AX). В некоторых случаях это может привести к неправильной интерпретации и ошибочному рассмотрению ДВ с низким уровнем доказательности (5D) или вообще без уровня доказательности (как у БКММР и ГАГПК) только за счет групповой принадлежности в качестве потенциальных терапевтических агентов наряду с ХС/ГС, имеющими высокий уровень доказательности (1A).

ГК входит в подгруппу M «Костно-мышечная система»: M09 Другие препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы, M09AX Другие лекарственные средства для лечения заболеваний костно-мышечной системы, M09AX01 Гиалуроновая кислота. БКММР и ГАГПК в АТХ-классификации отсутствуют.

АТХ-группа M01AX объединяет ЛП с противовоспалительным типом действия, которое наступает быстро у НПВП и отсрочено у ХП, что обусловливает их разный режим назначения. У НПВП это 7–10 дней, учитывая риск развития НЯ. У ХП период применения более длительный – до 6 мес. Пропаганда коротких курсов ХП необоснованна и противоречит европейским клиническим рекомендациям ESCEO 2019 г.

Симптоматический эффект от применения ХП развивается через 8–12 нед после начала приема, для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2 лет. В отличие от НПВП, ХП обладают эффектом последействия после прекращения лечения в течение 2–4 мес. Еще одно преимущество ХП заключается в возможности снизить дозу или полностью отказаться от приема НПВП, снижая риск развития НЯ, связанных с применением НПВП. В начале терапии для повышения биодоступности и достижения более быстрого обезболивающего эффекта ХП и НПВП могут назначаться парентерально.

В ряде случаев происходит подмена классификационных определений ЛП – как, например, с ХС, который имеет уровень доказательности 1A, а попадая в группу НПВП по АТХ-классификации, необоснованно снижает свой уровень доказательности до 2B.

Качественные и количественные исследования состава препаратов с заявленными производителем хондропротекторными свойствами / Qualitative and quantitative studies of drugs composition with claimed chondroprotective properties

В официальных инструкциях ЛП, которые представлены на российском рынке и размещены на сайте Государственного реестра лекарственных средств (ГРЛС)[3], отсутствуют данные о количественном выражении ХС в составе БКММР и ГАГПК, но это не останавливает производителей от утверждения о наличии ХС в составе препаратов.

[3] http://grls.rosminzdrav.ru.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 3. Разъяснения по некоторым ошибочным мнениям экспертов

Table 3. Clarifications on some erroneous expert opinions

Misконцепция / Misconception	Разъяснение / Explanation
ХП подразделяются на поколения / CP are divided into generations	Данное утверждение в научных медицинских изданиях ничем не подкреплено / This statement is not supported by any scientific medical publications
ГАГПК влияет на стимуляцию синтеза эндорфинов / GAGPc impacts the stimulation of endorphin synthesis	Высказано в качестве предположения и является единичной неподтвержденной гипотезой, выдвинутой в 2000 г. [27] / Suggested as an assumption and is a single unconfirmed hypothesis put forward in 2000 [27]
ГАГПК обладает структурно-модифицирующим действием / GAGPc has a structure-modifying effect	Данное утверждение в 2000 г. было опровергнуто по результатам 5-летнего рандомизированного контролируемого двойного слепого исследования терапии пациентов с ОА тазобедренного (n=277) и коленного (n=117) суставов [28] / This statement was refuted in 2000 based on the results of a 5-year randomized, controlled, double-blind study on the treatment of patients with hip (n=277) and knee (n=117) joints OA [28]
БКММР/ГАГПК являются стандартизированными ЛП, потому что производятся по стандарту GMP // BC SSF / GAGPc are standardized drugs, because they are produced according to GMP standard	Соответствие производства требованиям GMP не означает стандартизацию производимого ЛП по содержанию ХС, пептидов и других компонентов / Compliance of production with GMP requirements does not mean standardization of a manufactured drug in terms of CS, peptides and other components content
Можно точно охарактеризовать фармакологические свойства пептидов в составе природных экстрактов (с указанием таргетных белков протеома человека) / It is possible to accurately characterize the pharmacological properties of peptides in natural extracts (indicating the target proteins of human proteome)	Доказать данное утверждение для небелковых экстрактов (в т.ч. ХС) затруднительно, поскольку в экстрактах ХС белки/пептиды являются примесью к основному действующему веществу (ХС), а содержание общего белка в разных образцах сильно варьирует [29] / It is difficult to prove this statement for non-protein extracts (including CS), since in CS extracts proteins/peptides are an admixture to the main active substance (CS), and the total protein content in different samples varies greatly [29]
ГАГПК стимулирует синтез протеогликанов и НК-II в зависимости от дозы / GAGPc stimulates the proteoglycans and UC-II synthesis depending on the dose	Данное утверждение было высказано в 1990 г. единожды при исследовании культуры клеток *in vitro* [30] / This statement was made in 1990 once during the study of cell culture *in vitro* [30]
ГАГПК перепрограммирует макрофаги при помощи пептидов с провоспалительных на противовоспалительные / GAGPC reprograms macrophages by peptides from pro-inflammatory to anti-inflammatory	На 2021 г. данное предположение не получило убедительных доказательств о существовании возможного механизма иммунометаболического и фенотипического перепрограммирования макрофагов при помощи пептидов, полученных из ультрагидролизованного и гидролизованного коллагена [31] / As of 2021, this assumption has not received definitive evidence of the existence of a possible mechanism for reprogramming macrophages by peptides derived from ultrahydrolyzed and hydrolyzed collagen [31]

Примечание. *ХП – хондропротекторы; ГАГПК – гликозаминогликан-пептидный комплекс; БКММР – биоактивный концентрат мелкой морской рыбы; ЛП – лекарственный препарат; GMP (англ. good manufacturing practice) – надлежащая производственная практика (единая система требований по организации производства и контролю качества лекарственных средств от начала переработки сырья до получения готовых продуктов, включая общие требования к помещениям, оборудованию, персоналу и т.д.); НК-II – неденатурированный коллаген II типа; ОА – остеоартрит; ХС – хондроитина сульфат.*

Note. *CP – chondroprotectors; GAGPc – glycosaminoglycan peptic complex; BC SSF – bioactive concentrate from small sea fish; GMP – good manufacturing practice (unified system of requirements for the organization of production and quality control of drugs from the beginning of raw materials processing to the finished products, including general requirements for premises, equipment, personnel, etc.); UC-II – undenatured type II collagen; OA – osteoarthritis; CS – chondroitin sulfate.*

Препараты с заявленными хондропротекторными свойствами производятся по разным технологиям, в ходе которых исходное природное сырье подвергается различным процессам: гидролизу, протеолизу и др. Очевидно, что условия выращивания животных, сбора и обработки сырья уникальны для каждого препарата. Поскольку именно ДВ обусловливает клинические эффекты ЛП, а наличие примесей в комплексных препаратах может потенциировать развитие НЯ, для сравнения эффективности и безопасности необходимо проведение сравнительных доклинических экспериментальных исследований качественного и количественного состава ЛП.

Выполнено сравнительное исследование шести различных хондропротекторов для инъекционного введения, содержащих ХС или влияющих на его биосинтез (по пять образцов на каждый препарат), по профилям микроэлементного состава, содержанию серы, результатам хроматографического анализа и теста на общий белок [29]. Показано, что исследованные образцы существенно отличаются друг от друга по суммарному и индивидуальному содержанию серы, токсичных и условно токсичных микроэлементов. По итогам анализа на серу и микроэлементы выделен кластер более стандартизированных экстрактов ХС. Продемонстрировано, что оценки фармацевтического качества исследованных экстрактов, выполненные по элементному профилю, соответствуют оценкам качества по степени очистки от белков и молекулярно-весовым характеристикам ХС-экстрактов. Наибольшим содержанием ХС и серы (и в то же время наименьшим содержанием токсичных микроэлементов и белков) отличался экстракт, полученный из трахеи быка. Для данного экстракта, являющегося действующим

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таблица 4. Кодирование некоторых хондропротекторов в системе анатомо-терапевтическо-химической (АТХ) классификации ВОЗ (от 23.01.2023) [32]

Table 4. Some chondroprotectors coding in WHO Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system (from 23.01.2023) [32]

№/ No.	Тип группы/подгруппы // Group/subgroup type	Наименование группы ЛП/ДВ // Drug / active substance group name	Код АТХ / ATC code
1	Основная анатомическая группа ДВ / Main anatomical active substance group	Костно-мышечная система / Musculoskeletal system	M
2	Основная терапевтическая группа / Main therapeutic group	Противовоспалительные и противоревматические препараты / Anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs	M01
3	Терапевтическая подгруппа / Therapeutic subgroup	Нестероидные противовоспалительные и противоревматические препараты, нестероиды / Nonsteroidal anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs, nonsteroids	M01A
4	Терапевтическо-химическая группа / Therapeutic and chemical group	Прочие противовоспалительные и противоревматические средства, нестероидные / Other anti-inflammatory and anti-rheumatic drugs, nonsteroidal	M01AX
5	Наименование ДВ или их комбинации / Active substances or their combination name	Глюкозамин* / Glucosamine*	M01AX05
		Гликозаминогликан полисульфат* / Glycosaminoglycan polysulfate*	M01AX12
		Диацереин* / Diacerein*	M01AX21
		Хондроитина сульфат* / Chondroitin sulfate*	M01AX25
		Авокадо и соевых бобов масло неомыляемое* / Unsaponifiable avocado and soybean oil*	M01AX26

Примечание. *ЛП – лекарственный препарат; ДВ – действующее вещество. * Далее в каждой группе ДВ содержится информация о торговых наименованиях ЛП.*

Note. ** Further, each group of active substances contains information about drug trade names.*

началом препарата Хондрогард®, заявлена степень очистки более 99%. Действительно, указанный экстракт, образующий центр кластера стандартизированных экстрактов ХС, отличается достаточно низким суммарным содержанием примесей токсичных микроэлементов (2,98 мкг/л) и самым низким содержанием общего белка (2,87 мг/мл). В то же время он содержит значительное количество эффективной и безопасной формы ХС (средняя молекулярная масса 15–17 кДа) и моносульфатированного дисахарида ХС, который также проявляет терапевтическое действие при ОА [29].

Результаты исследования показали, что концентраты и биоактивные комплексы из сырья животного происхождения неэквивалентны монопрепаратам ХС как с точки зрения очистки от примесей, так и по содержанию ХС. Поэтому экстраполировать эффекты, установленные для фармацевтически чистых субстанций ХС, на такого рода препараты, содержащие несертифицированные белковые примеси и токсичные микроэлементы, не представляется возможным. Так, в 1 мл БКММР содержится в 32 раза меньше ХС, чем в 1 мл стандартизированного экстракта ХС (Хондрогард®). В 1 мл ГАГПК содержится в 4–5 раз меньше ХС, чем в 1 мл стандартизированного экстракта ХС (Хондрогард®). Полученные данные свидетельствуют о высокой степени очистки и содержания ХС в ЛП Хондрогард® [29].

Содержание ХС в БКММР не является стандартизированным. Данный факт был продемонстрирован методами инфракрасной спектроскопии и высокоэффективной жидкостной хроматографии, благодаря которым были установлены концентрации ХС натрия, ГК, глюкозамина, белка, свободных аминокислот и аминокислот, входящих в состав пептидов для внутримышечного введения БКММР и ГАГПК [33]. В качестве стандартных образцов использовались ХС натрия (стандарт Европейской фармакопеи), гиалуронат натрия (стандарт Американской фармакопеи), ГГ (стандарт Американской фармакопеи), аминокислотный стандарт (США). При сравнении с большинством зарегистрированных на территории Российской Федерации монокомпонентных ЛП, содержащих ХС натрия в концентрации 100 мг/мл, ГС (200 мг/мл), ГК (10 мг/мл), основные активные компоненты исследованных препаратов оказались более чем в 50, 100 и 7 раз меньше соответствующих значений для монопрепаратов [33].

Таким образом, именно ДВ высокой степени очистки обусловливает клинические эффекты ХС. Следовые количества ХС в комбинированных препаратах в терапевтически неэффективных дозировках не являются достоинством ХП – напротив, достижение клинических эффектов ставится под сомнение. А наличие примесей в БКММР и ГАГПК может быть одной из причин анафилактических реакций, что и отражено в инструкциях по использованию медицинского препарата данных комплексных ЛП.

Заблуждения о принадлежности гликозаминогликан-пептидного комплекса к классу пептидов / Misconcepts about glycosaminoglycan peptic complex belonging to the peptide class

ГАГПК и пептиды – это фонетически созвучные, но абсолютно разные вещества, которые нельзя рассматривать в одной группе. ГАГ представляют собой класс биомолекул, обычно ковалентно связанных с белками, образующих протеогликаны, которые иногда называют мукополисахаридами [34]. Это естественные линейные отрицательно заряженные гетерополисахариды (полисахариды), дисахаридные строительные блоки которых состоят из аминосахара (D-глюкозамина, N-ацетилированного, или N-сульфатированного, или N-ацетил-D-галактозамина) и либо уроновой кислоты (D-глюкуроновой или L-идуроновой), либо галактозы [34].

В составе ГАГ имеются повторяющиеся дисахаридные звенья, включающие либо сульфатированные, либо несульфатированные моносахариды. ГАГ отличаются друг от друга по типу мономерной единицы, связям между каждой мономерной единицей, положению сульфатных групп и степени сульфатирования. В зависимости от типа ткани ГАГ проявляют структурную гетерогенность (положение и степень сульфатирования, состав дисахаридных звеньев): хондроитина сульфат / дерматансульфат, гепарин / гепа-

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

рансульфат, гиалуронан и кератансульфат. Они связаны с основным белком ковалентно (протеогликаны) или в виде свободных цепей (гиалуронан) [35]. Гиалуронан является единственным ГАГ, который не сульфатирован и, следовательно, является наименее отрицательно заряженным [34].

В одном из исследований утверждалось, что ГАГ, но не ГАГПК, содержит хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматансульфат (3,4%), гиалуронан (2,1%) и кератансульфат (4,0%); 1 мл ГАГПК содержит 2,5 мг комплекса ГАГ с молекулярным весом более 100 000 дальтон [28]. Словосочетание «пептидный комплекс» было получено за счет содержания в ГАГКП (согласно инструкции к ЛП) экстракта реберного хряща и экстракта костного мозга телят. Реберный (или гиалиновый) хрящ содержит белок (аггрекан), межклеточный матрикс представлен волокнистым компонентом, преимущественно неденатурированным коллагеном II типа (НК-II) [36]. Экстракт костного мозга телят не содержит белка.

Подтверждением вышесказанному является исследование по оценке измерения содержания общего белка в экстрактах ХС из хрящевой ткани быка (Хондрогард®) и смеси экстрактов ХС животного происхождения (ГАГПК). Так, на калиброванной хроматограмме в экстракте ЛП Хондрогард® установлены наименьшие уровни содержания белка (2,87 мг/мл) по сравнению с ГАГПК (9,62 мг/мл) [29]. Авторы подчеркивают, что концентраты и биоактивные комплексы из сырья животного происхождения неэквивалентны монопрепаратам ХС по содержанию ХС, в них содержатся следовые количества ХС – в десятки раз меньше, чем в монопрепаратах, действующим веществом которых является ХС. Экстраполировать эффекты ХС на такого рода препараты не представляется возможным.

Пептиды – это семейство веществ, молекулы которых построены из двух и более остатков аминокислот, соединенных в цепь пептидными (амидными) связями. Пептиды разделяются по числу аминокислотных остатков (олиго- и полипептиды), молекулярной массе (высоко- и низкомолекулярные), функциям (пептиды-гормоны, пептиды, принимающие участие в пищеварении, вазоактивные пептиды, нейропептиды, антимикробные пептиды и др.) [37]. На сегодняшний день идентифицировано приблизительно 40 нейропептидов и/или пептидных гормонов и несколько родственных рецепторов [38]. Пептиды с последовательностью до 10 аминокислотных остатков – олигопептиды, более 10 аминокислотных остатков – полипептиды, которые также могут иметь в молекуле неаминокислотные фрагменты (углеводные остатки). Белки – это полипептиды, содержащие более 50 аминокислотных остатков, а полипептиды с молекулярной массой 5000–10000 дальтон – это белки [39].

Отметим, что пептиды/полипептиды представляют собой белки и включают более короткие полимеры аминокислот, а ГАГ – это полисахариды (линейные или разветвленные цепочки сахарных углеводов). Согласно действующей системе АТХ-классификации ВОЗ от 23 января 2023 г. имеется понятие «ДВ ГАГ полисульфат» и отсутствует понятие «ГАГПК». Таким образом, ГАГПК не относится к классу пептидов и не включен в АТХ-классификацию.

Заблуждение о потенциальном влиянии гликозаминогликан-пептидного комплекса на синтез коллагена II типа / Misconcept about potential effect of glycosaminoglycan peptide complex on collagen type II synthesis

Коллагены играют важную структурную роль и вносят вклад в механические свойства, организацию и форму тканей. Нативный (неденатурированный) коллаген II типа является основной частью коллагеновых фибрилл гиалинового хряща суставов, он также присутствует в пульпозном ядре межпозвонкового диска [40].

Действие стандартизированных экстрактов НК-II связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов. Эпитопы нативного коллагена в структуре НК-II способствуют уменьшению активности аутоиммунных реакций, стимулирующих деградацию хряща. Взаимодействуя с дискоидиновыми рецепторами (англ. discoidin domain receptor, DDR) DDR1 и DDR2 [41], НК-II ускоряет реконструкцию соединительной ткани хряща и тормозит провоспалительные эффекты эндогенных коллагенов. НК-II активирует иммунные клетки в пейеровой бляшке с последующей индукцией Т-клеток в регуляторных Т-клетках для НК-II. Когда регуляторные Т-клетки мигрируют, они распознают НК-II в суставном хряще и выделяют противовоспалительные медиаторы и индукторы восстановления хрящевого матрикса [42].

Разрушение внеклеточного матрикса, особенно НК-II и аггрекана, является важным признаком дегенерации межпозвоночных дисков. В исследовании с участием 6 пациентов в возрасте 27–38 лет с дегенеративными изменениями в межпозвонковых дисках показана важная роль морфогенетического белка 1 (англ. cartilage-derived morphogenetic protein-1, CDMP-1), полученного из хряща, в синтезе НК-II и аггрекана клетками студенистого ядра (СЯ) при дегенеративных процессах, индуцированных ИЛ-1β [43]. Культивировали первичные клетки СЯ человека в среде с различными концентрациями ИЛ-1β и анализировали уровень CDMP-1. Рекомбинантный человеческий белок CDMP-1 использовали для совместного культивирования с ИЛ-1β и изучения его влияния на синтез НК-II и аггрекана в клетках СЯ. Использовали ген рецептора костного морфогенетического белка типа 1B (англ. bone morphogenetic protein type 1B, BMPR1B), который регулирует функцию клеток СЯ. Уровень экспрессии НК-II, аггрекана, MMP-9, MMP-13 и TIMP4 анализировали для оценки стабильности внеклеточного матрикса клеток СЯ. В ходе эксперимента сделан вывод: белок CDMP-1 эффективен в стимулировании синтеза НК-II и аггрекана в клетках СЯ опосредованно через BMPR1B [43].

В одном из исследований изучали индукцию экспрессии НК-II и ГАГ в первичных хондроцитах человека с применением трансформирующего фактора роста-β1 (англ. transforming growth factor β1, TGF-β1) [44]. Использовали смесь из аллогенных человеческих хондроцитов и облученных хондроцитов, продуцирующих TGF-β1, которые прикрепляются к поврежденному участку хряща для образования комплекса НК-II + ГАГ. Образцы человеческого хряща получали во время операции по удалению пальца у пациентов с полидактилией. Авторы заключили, что TGF-β1 стимулирует хондрогенез (регенерацию хряща) за счет синтеза НК-II и протеогликана (а именно ГАГ) [44].

То, в какой степени НК-II переваривается и всасывается после приема внутрь у людей (*in vivo*), еще предстоит оценить, но было высказано предположение, что потенциальные биоактивные пептиды могут сохраняться и всасываться в виде свободных аминокислот, особенно глицина и пролина [31]. НК-II, полученный из хряща куриной грудины, назначается при ОА коленного сустава [45]. Коллагеновые пептидные добавки гидролизуются на небольшие пептиды, называемые биоактивными пептидами, и отдельные аминокислоты. Эти биоактивные пептиды связаны с преимуществами, наблюдаемыми при приеме добавок пептидов коллагена, и могут играть решающую роль в обмене коллагена [46]. Добавление коллагеновых пептидов способствует восстановлению соединительной ткани и уменьшает боль за счет увеличения выработки коллагена [46].

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

Таким образом, ошибочное утверждение о положительном влиянии ГАГКП на синтез НК-II на данный момент не имеет подтверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

В отношении основных мисконцепций, касающихся некоторых СЛСЗД, можно констатировать следующее:

– БКММР и ГАГПК не входят в группу СЛСЗД, не имеют должных УДД и УУР, которые есть у ХС и ГС, не включены в рекомендации международных медицинских сообществ и клинические рекомендации Минздрава России;

– БКММР и ГАГПК ошибочно приписываются свойства СЛСЗД, при том что в их составе отсутствует достаточное количество активного ДВ – ХС, благодаря которому и проявляются клинические эффекты СЛСЗД на основе ХС;

– нельзя ставить знак равенства между СЛСЗД и DMOADs, т.к. в группу DMOADs включено гораздо большее число препаратов (в т.ч. и СЛСЗД), но только ХС и ГС обладают структурно/болезнь-модифицирующим действием;

– в АТХ-классификации ДВ, входящие в понятие «СЛСЗД» (ХС, ГС, диацереин, НСАС, ГК), обладают противовоспалительным действием и по типу химической реакции включены в группу НПВП, однако по своей терапевтической направленности они относятся к корректорам метаболизма костной и хрящевой ткани и применение данных ДВ регламентируется клиническими рекомендациями Минздрава России и стандартами терапии;

– БКММР и ГАГПК отсутствуют в системе АТХ-классификации ВОЗ от 23 января 2023 г., т.к. эти комплексы не имеют ДВ, не отнесены ни к одному из разделов рубрикации и не могут быть рекомендованы в регламентирующих документах, включая клинические рекомендации Минздрава России и стандарты терапии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. 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. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Bennell K.L., Paterson K.L., Metcalf B.R., et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326 (20): 2021–30. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415.
3. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 3527579. https://doi.org/10.1155/2016/3527579.
4. Jevotovsky D.S., Alfonso A.R., Einhorn T.A., Chiu E.S. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2018; 26 (6): 711–29. https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.906.
5. Druyan M.E., Compher C., Boullata J.I., et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012; 36 (1): 77–80. https://doi.org/10.1177/0148607111420157.
6. Compher C., Bingham A.L., McCall M., et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2022; 46 (1): 12–41. https://doi.org/10.1002/jpen.2267.
7. Volpi N. Chondroitin sulfate safety and quality. *Molecules*. 2019; 24 (8): 1447. https://doi.org/10.3390/molecules24081447.
8. Шавловская О.А. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (3): 38–45. https://doi.org/10.17116/jnevro202212203138.
9. Шавловская О.А., Сарвилина И.В., Громова О.А. и др. Фармакотерапия боли при заболеваниях костно-мышечной системы: эволюция и революция взглядов. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (4): 87–95. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95.
10. Сарвилина И.В., Данилов А.Б. Сравнительный анализ применения симптоматических препаратов замедленного действия, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, у пациентов с неспецифической болью пояснично-крестцовой локализации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023; 123 (1): 81–96. https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181.
11. Лила А.М., Громова О.А., Торшин И.Ю. и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
12. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В. и др. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (4): 388–99. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
13. Jordan K.M., Arden N.K., 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. https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742.
14. Volpi N. Condrosulf®: structural characterization, pharmacological activities and mechanism of action. *Curr Med Chem*. 2014; 21 (34): 3949–61. https://doi.org/10.2174/09298673216614091514251 4.
15. Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2006; 20 (3): 539–57. https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003.
16. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021; 36 (7): 2085–93. https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z.
17. Gao J., Xia Z., Mary H.B., et al. Overcoming barriers for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Trends Pharmacol Sci*. 2022; 43 (3): 171–87. https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.12.004.
18. Минасов Т.Б., Лила А.М., Назаренко А.Г. и др. Морфологические проявления действия высокоочищенного хондроитина сульфата у пациентов с декомпенсированной формой остеоартрита коленных суставов. *Современная ревматология*. 2022; 16 (6): 55–63. https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-55-63.
19. Сарвилина И.В., Минасов Т.Б., Лила А.М. и др. Об эффективности парентеральной формы высокоочищенного хондроитина сульфата в режиме периоперационной подготовки к эндопротезированию коленных суставов. *РМЖ*. 2022; 7: 7–16.
20. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 685–99. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655.
21. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. и др. Рациональное

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (прил. 1): 1–29. https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29.
22. Розанов А.В., Романов И.Д., Габай П.Г. Медицинские и правовые аспекты соблюдения клинических рекомендаций Минздрава России в амбулаторно-поликлинической практике (интервью с экспертами). *РМЖ*. 2022; 30 (3): 64–9.
23. Рубрикатор клинических рекомендаций. Коксартроз. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (дата обращения 23.03.2023).
24. Рубрикатор клинических рекомендаций. Гонартроз. 2021. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (дата обращения 23.03.2023).
25. Клинические рекомендации Минздрава России. Падения у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. URL: https://sgp14.ru/allfiles/592f079455623f68e45212941bcff737-1888.pdf (дата обращения 23.03.2023).
26. Клинические рекомендации Минздрава России. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. 2020. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/118/original/12.Хроническая_боль_у_пациентов_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1641888378 (дата обращения 23.03.2023).
27. Klein R., Becker E.W., Berg P.A., Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific igG4 antibodies. *J Rheumatol*. 2000; 27 (2): 448–54.
28. Pavelka K., Gatterova J., Gollerova V., et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosamino glycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000; 8 (5): 335–42. https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Зайчик Б.Ц. и др. О различиях в стандартизации лекарственных препаратов на основе экстрактов хондроитина сульфата. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2021; 14 (1): 50–62. https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.
30. Bassleer C., Henrotin Y., Franchimont P. In vitro assays of chondrocyte functions: the influence of drugs and hormones. *Scand J Rheumatol Suppl*. 1990; 81: 13–20. https://doi.org/10.3109/03009749009096940.
31. Mobasheri A., Mahmoudian A., Kalvaityte U., et al. A white paper on collagen hydrolyzates and ultrahydrolyzates: potential supplements to support joint health in osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep*. 2021; 23 (11): 78. https://doi.org/10.1007/s11926-021-01042-6.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. URL: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (дата обращения 23.03.2023).
33. Венгерович Н.Г., Ефимов Н.В., Рогожина Н.И., Степченков В.И. Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс. *Формулы Фармации*. 2020; 2 (1): 8–15. https://doi.org/10.17816/phf20390.
34. Morla S. Glycosaminoglycans and glycosaminoglycan mimetics in cancer and inflammation. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (8): 1963. https://doi.org/10.3390/ijms20081963.
35. Mohamed H.T., Untereiner V., Sockalingum G.D, Brézillon S. Implementation of infrared and Raman modalities for glycosaminoglycan characterization in complex systems. *Glycoconj J*. 2017; 34 (3): 309–23. https://doi.org/10.1007/s10719-016-9743-6.
36. Курков А.В., Шехтер А.Б., Пауков В.С. Структурные и функциональные изменения реберных хрящей при воронковидной и килевидной деформации грудной клетки у детей. *Архив патологии*. 2017; 79 (5): 57–62. https://doi.org/10.17116/patol201779557-62.
37. Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide chemistry toolbox – transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem*. 2018; 26 (10): 2759–65. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.01.012.
38. Satake H., Shin Matsubara S., Shiraishi A., et al. Neuropeptides, peptide hormones, and their receptors of a tunicate, ciona intestinalis. *Results Probl Cell Differ*. 2019; 68: 107–25. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23459-1_5.
39. Хавинсон В.Х., Анисимов В.Н. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения. *Успехи геронтологии*. 2009; 22 (1): 11–23.
40. Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю. Точки приложения неденатурированного коллагена II типа в терапии скелетно-мышечных болевых синдромов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122 (11): 40–5. https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140.
41. Elango J., Hou C., Bao B., et al. The molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers (Basel)*. 2022; 14 (5): 876. https://doi.org/10.3390/polym14050876.
42. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (4): 697. https://doi.org/10.3390/ani10040697.
43. Yang Z., Gao X.J., Zhao X. CDMP1 promotes type II collagen and aggrecan synthesis of nucleus pulposus cell via the mediation of ALK6. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24 (21): 10975–83. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23581.
44. Yoon H.J., Kim S.B., Somaiya D., et al. Type II collagen and glycosaminoglycan expression induction in primary human chondrocyte by TGF-β1. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 141. https://doi.org/10.1186/s12891-015-0599-x.
45. Selistre L., Goncalves G., Vasilceac F. The relationship between urinary C-telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. 2021; 25 (1): 62–9. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.02.002.
46. Kviatkovsky S.A., Hickner R.C., Ormsbee M.J. Collagen peptide supplementation for pain and function: is it effective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022; 25 (6): 401–6. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000870.

REFERENCES:

1. 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. https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
2. Bennell K.L., Paterson K.L., Metcalf B.R., et al. Effect of intra-articular platelet-rich plasma vs placebo injection on pain and medial tibial cartilage volume in patients with knee osteoarthritis: The RESTORE Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021; 326 (20): 2021–30. https://doi.org/10.1001/jama.2021.19415.
3. Battelli M.G., Polito L., Bortolotti M., Bolognesi A. Xanthine oxidoreductase-derived reactive species: physiological and pathological effects. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: 3527579. https://doi.org/10.1155/2016/3527579.
4. Jevotovsky D.S., Alfonso A.R., Einhorn T.A., Chiu E.S. Osteoarthritis and stem cell therapy in humans: a systematic review. *Osteoarthr Cartil*. 2018; 26 (6): 711–29. https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.02.906.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

5. Druyan M.E., Compher C., Boullata J.I., et al. Clinical guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients: applying the GRADE system to development of A.S.P.E.N. clinical guidelines. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012; 36 (1): 77–80. https://doi.org/10.1177/0148607111420157.
6. Compher C., Bingham A.L., McCall M., et al. Guidelines for the provision of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: The American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2022; 46 (1): 12–41. https://doi.org/10.1002/jpen.2267.
7. Volpi N. Chondroitin sulfate safety and quality. *Molecules.* 2019; 24 (8): 1447. https://doi.org/10.3390/molecules24081447.
8. Shavlovskaya O.A. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122 (3): 38–45 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212203138.
9. Shavlovskaya O.A., Sarvilina I.V., Gromova O.A., et al. Pharmacotherapy of pain in musculoskeletal diseases: evolution and revolution of views. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2022; 14 (4): 87–95 (in Russ). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-4-87-95.
10. Sarvilina I.V., Danilov A.B. Comparative analysis of the use of symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis containing chondroitin sulfate or affecting its biosynthesis in patients with non-specific low back pain. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2023; 123 (1): 81–96 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312301181.
11. Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., et al. Molecular effects of Chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2017; 9 (3): 88–97 (in Russ.). https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97.
12. Torshin I.Yu., Lila A.M., Naumov A.V., et al. Meta-analysis of clinical trials of osteoarthritis treatment effectiveness with Chondroguard. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2020; 13 (4): 388–99 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066.
13. Jordan K.M., Arden N.K., 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. https://doi.org/10.1136/ard.2003.011742.
14. Volpi N. Condrosulf®: structural characterization, pharmacological activities and mechanism of action. *Curr Med Chem.* 2014; 21 (34): 3949–61. https://doi.org/10.2174/0929867321666140915142514.
15. Akkoc N., van der Linden S., Khan M.A. Ankylosing spondylitis and symptom-modifying vs disease-modifying therapy. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20 (3): 539–57. https://doi.org/10.1016/j.berh.2006.03.003.
16. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis – systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (7): 2085–93. https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z.
17. Gao J., Xia Z., Mary H.B., et al. Overcoming barriers for intra-articular delivery of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Trends Pharmacol Sci.* 2022; 43 (3): 171–87. https://doi.org/10.1016/j.tips.2021.12.004.
18. Minasov T.B., Lila A.M., Nazarenko A.G., et al. Morphological reflection of highly purified chondroitin sulfate action in patients with decompensated form of knee osteoarthritis. *Modern Rheumatology Journal.* 2022; 16 (6): 55–63 (in Russ.). https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-6-55-63.
19. Sarvilina I.V., Minasov T.B., Lila A.M., et al. On the efficacy of the parenteral form of highly purified chondroitin sulfate in the mode of perioperative preparation for total knee arthroplasty. *RMJ.* 2022; 7: 7–16 (in Russ.).
20. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (6): 685–99. https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655.
21. Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T., et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya / Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56 (Suppl. 1): 1–29 (in Russ.). https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29.
22. Rozanov A.V., Romanov I.D., Gabay P.G. Medical and legal aspects compliance Russian Federation Health Ministry clinical recommendations in outpatient practice (experts interviews). *RMJ.* 2022; 30 (3): 64–9 (in Russ.).
23. Rubricator of clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1 (in Russ.) (accessed 23.03.2023).
24. Rubricator of clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1 (in Russ.) (accessed 23.03.2023).
25. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Falls in elderly and senile patients. 2020. Available at: https://sgp14.ru/allfiles/592f079455623f68e45212941bcff737-1888.pdf (in Russ.) (accessed 23.03.2023).
26. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. Chronic pain in elderly and senile patients. 2020. Available at: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/059/118/original/12.Хроническая_боль_у_пациентов_пожилого_и_старческого_возраста.pdf?1641888378 (in Russ.) (accessed 23.03.2023).
27. Klein R., Becker E.W., Berg P.A., Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific igG4 antibodies. *J Rheumatol.* 2000; 27 (2): 448–54.
28. Pavelka K., Gatterova J., Gollerova V., et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosamino glycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 2000; 8 (5): 335–42. https://doi.org/10.1053/joca.1999.0307.
29. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zaychik B.Ts., et al. Differences in the standardization of medicinal products based on extracts of chondroitin sulfate. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2021; 14 (1): 50–62 (in Russ.). https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2021.083.
30. Bassleer C., Henrotin Y., Franchimont P. In vitro assays of chondrocyte functions: the influence of drugs and hormones. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1990; 81: 13–20. https://doi.org/10.3109/03009749009096940.
31. Mobasheri A., Mahmoudian A., Kalvaityte U., et al. A white paper on collagen hydrolyzates and ultrahydrolyzates: potential supplements to support joint health in osteoarthritis? *Curr Rheumatol Rep.* 2021; 23 (11): 78. https://doi.org/10.1007/s11926-021-01042-6.
32. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2023. Available at: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/ (accessed 23.03.2023).
33. Vengerovich N.G., Efimov N.V., Rogozhina N.I., Stepchenkov V.I. Approaches to the assessment of quantitative composition of drugs based on natural peptides containing glycosaminoglycan-peptide complex. *Pharmacy Formulas.* 2020; 2 (1): 8–15 (in Russ.). https://doi.org/10.17816/phf20390.
34. Morla S. Glycosaminoglycans and glycosaminoglycan mimetics in cancer and inflammation. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (8): 1963. https://doi.org/10.3390/ijms20081963.
35. Mohamed H.T., Untereiner V., Sockalingum G.D, Brézillon S. Implementation of infrared and Raman modalities for glycosaminoglycan

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях.
Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.

characterization in complex systems. *Glycoconj J*. 2017; 34 (3): 309–23. https://doi.org/10.1007/s10719-016-9743-6.
36. Kurkov A.V., Shekhter A.B., Paukov V.S. Costal cartilage structural and functional changes in children with a funnel or keeled chest: a literature review. *Arkhiv Patologii*. 2017; 79 (5): 57–62 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/patol201779557-62.
37. Erak M., Bellmann-Sickert K., Els-Heindl S., Beck-Sickinger A.G. Peptide chemistry toolbox – transforming natural peptides into peptide therapeutics. *Bioorg Med Chem*. 2018; 26 (10): 2759–65. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.01.012.
38. Satake H., Shin Matsubara S., Shiraishi A., et al. Neuropeptides, peptide hormones, and their receptors of a tunicate, ciona intestinalis. *Results Probl Cell Differ*. 2019; 68: 107–25. https://doi.org/10.1007/978-3-030-23459-1_5.
39. Khavinson V.K., Anisimov V.N. 35-year experience in study of peptide regulation of aging. *Advances in Gerontology*. 2009; 22 (1): 11–23 (in Russ.).
40. Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu. Points of undenatured type II collagen application in musculoskeletal pain syndromes treatment. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022; 122 (11): 40–5 (in Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212211140.
41. Elango J., Hou C., Bao B., et al. The molecular interaction of collagen with cell receptors for biological function. *Polymers (Basel)*. 2022; 14 (5): 876. https://doi.org/10.3390/polym14050876.
42. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals (Basel)*. 2020; 10 (4): 697. https://doi.org/10.3390/ani10040697.
43. Yang Z., Gao X.J., Zhao X. CDMP1 promotes type II collagen and aggrecan synthesis of nucleus pulposus cell via the mediation of ALK6. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020; 24 (21): 10975–83. https://doi.org/10.26355/eurrev_202011_23581.
44. Yoon H.J., Kim S.B., Somaiya D., et al. Type II collagen and glycosaminoglycan expression induction in primary human chondrocyte by TGF-β1. *BMC Musculoskelet Disord*. 2015; 16: 141. https://doi.org/10.1186/s12891-015-0599-x.
45. Selistre L., Goncalves G., Vasilceac F. The relationship between urinary C-telopeptide fragments of type II collagen, knee joint load, pain, and physical function in individuals with medial knee osteoarthritis. *Braz J Phys Ther*. 2021; 25 (1): 62–9. https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2020.02.002.
46. Kviatkovsky S.A., Hickner R.C., Ormsbee M.J. Collagen peptide supplementation for pain and function: is it effective? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2022; 25 (6): 401–6. https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000870.

Сведения об авторах

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., профессор кафедры организации медицинской реабилитации и санаторно-курортного лечения АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины» (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3726-0730; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; РИНЦ SPIN-код: 5300-4282. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.

Громова Ольга Алексеевна – д.м.н., профессор, научный руководитель Института фармакоинформатики ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; РИНЦ SPIN-код: 6317-9833.

Торшин Иван Юрьевич – к.ф-м.н., к.х.н., старший научный сотрудник ФИЦ «Информатика и управление» РАН (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

Романов Игорь Дмитриевич – врач-невролог, руководитель по научной и консультативной неврологической помощи ООО «МД Клиник» (Москва, Россия). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0756-7961; РИНЦ SPIN-код: 5960-1607.

About the authors

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Organization of Medical Rehabilitation and Sanatorium Treatment, International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-3726-0730; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; RSCI SPIN-code: 5300-4282. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.

Olga A. Gromova – Dr. Med. Sc., Professor, Research Supervisor, Institute of Pharmacoinformatics, Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-7663-710X; WoS ResearcherID: J-4946-2017; Scopus Author ID: 7003589812; RSCI SPIN-code: 6317-9833.

Ivan Yu. Torshin – PhD (Phys. Math.), PhD (Chem.), Senior Researcher, Federal Research Center "Computer Science and Control", RAS (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-2659-7998; WoS ResearcherID: C-7683-2018; Scopus Author ID: 7003300274; RSCI SPIN-code: 1375-1114.

Igor D. Romanov – Neurologist, Head of Scientific and Advisory Neurological Care, "MD Clinic" LLC (Moscow, Russia). ORCID ID: https://orcid.org/0000-0002-0756-7961; RSCI SPIN-code: 5960-1607.

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта https://www.pharmacoeconomics.ru. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-95; эл. почта: info@irbis-1.ru.