

Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморби

А. В. Наумов, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. О. Ховасова

Остеоартрит (ОА) — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях. Данная нозология характеризуется такими анатомическими и физиологическими нарушениями, как деградация хряща, ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление и потеря нормальной функции сустава. В современной клинической практике остеоартрит является одним из самых частых компонентов коморбидности. Клинико-эпидемиологические работы последних лет четко обозначили медико-социальное значение проблемы ОА:

1. Хроническая боль в суставах, посредством симпатoadреналовых реакций, приводит к увеличению тяжести коморбидных заболеваний пациента (сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, старческая астения).
2. Снижение функциональных возможностей сустава со временем служит причиной иммобилизации больных, что требует ежедневной помощи родственников, социальной службы, амбулаторного звена в выполнении рутинных задач.
3. Снижение ежедневной физической активности (из-за боли и нарушений функций) увеличивает декомпенсацию сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку не позволяет проводить реабилитационные мероприятия в полном объеме и увеличивает застойные явления.
4. В популяции ОА является главной и самой частой причиной низкого качества жизни в пожилом и старческом возрасте.

Наличие хронической боли является ключевым фактором, увеличивающим число сердечно-сосудистых катастроф. Данные исследования, опубликованные в Европейском журнале сердца [1], свидетельствуют о возрастании числа больших кардиоваскулярных осложнений при наличии ОА:

- риск инфаркта миокарда — 3,09 (2,69–3,54);
- риск инсульта — 2,47 (2,22–2,75);
- риск ХСН — 2,40 (2,06–2,79);
- риск кардиоваскулярной летальности — 1,71 (1,49–1,98).

Именно факт увеличения риска серьезных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и летальности при наличии у пациента клинически манифестированного ОА заставляет взглянуть на данную проблему с точки зрения не столько болезни, изменяющей качество жизни, сколько проблемы, вносящий существенный вклад в увеличение смертности популяции.

Воспаление является ключевым патогенетическим событием как в инициации, так и в прогрессировании коморбидности в целом и ОА в частности. Доказательством тому могут служить данные Роттердамского когортного исследования, демонстрирующие увеличение риска прогрессии ОА (1,3 (1,02–1,6), 0,03) при высоком уровне С-реактивного белка (как маркере интенсивности системного воспаления) и рецидива хронической боли при ОА (1,8 (1,3–2,4), 0,0003) [2].

Медиаторы, запускающие и поддерживающие воспаление в суставе, активно вырабатываются в следующих случаях, требующих обязательной медикаментозной коррекции:

- 1) избыточная масса тела (клетки жировой ткани продуцируют много провоспалительных и деструктивных медиаторов);
- 2) нефизиологическая нагрузка на сустав (высокий индекс массы тела, нарушение осей конечностей (деформация ног, халюс вальгус и т. п.), подъем тяжестей, падения, что требует протекции и разгрузки сустава ортезами);
- 3) гиперхолестеринемия, гипергликемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия, гипоксия — состояния, включающие синтез всех возможных медиаторов воспаления и приводящие к деструкции хряща и кости. Вследствие этого лечение боли при ОА возможно лишь в случае целевых значений указанных параметров.

Несомненно, что с повсеместным внедрением возможности эндопротезирования суставов проблема ОА получила революционное решение в случаях неэффективности консервативного лечения. Однако возрастающая потребность в эндопротезировании, явно несоответствующая реальным возможностям системы отечественного здравоохранения, вносит определенный скептицизм в решение проблемы терапии ОА в будущем.

Поэтому в настоящий момент особое внимание клиницистов привлекают рекомендации по консервативному

лечению ОА.

С этой точки зрения представляется концептуально правильным предложенный в Клинических рекомендациях РНМОТ [3] порядок врачебных интервенций при ведении больных с ОА и коморбидностью:

1. В случае отсутствия опыта лечения ОА следует провести консилиум с опытным врачом.
2. Провести общий медицинский осмотр и формирование развернутой диагностической концепции.
3. Поскольку полноценного обезболивания больного и ремиссии ОА невозможно достичь при гиперхолестеринемии, гипергликемии, гиперурикемии, высоком артериальном давлении (АД) и декомпенсированной ХСН, требуется полноценный, рекомендованный медикаментозный контроль данных состояний.
4. Определить нейропатический компонент боли (паттерны в описании болевых ощущений больным: холод, электричество, огонь, парестезии, колющие боли, иррадиирующие боли).
5. Назначить интервенции, направленные на снижение веса. Артрит при ожирении требует всех возможных методов лечения, включая хирургический, поскольку цитокины адипоцитов поддерживают воспаление в суставе.
6. Определить стратегию лечения осложнений сахарного диабета.
7. Обсудить со специалистом допустимый уровень интенсивности лечебной физкультуры.
8. Лечебная физкультура, содержащая упражнения на растяжение мышц, тренировку баланса и функциональных возможностей суставов, является обязательным компонентом терапии любой обезболивающей стратегии.
9. У больных моложе 65 лет всегда нужно обдумать необходимость заместительной гормональной терапии, поскольку дефицит половых стероидов является важным патогенетическим аспектом инициации воспаления. Решение о заместительной гормональной терапии (перименопауза у женщин и андрогенный дефицит у мужчин) применяется в консилиуме специалистов.
10. Определить стартовую терапию боли.
11. Не рекомендуется длительное назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), парацетамола и других анальгетических средств. Обезболивания следует достигать реабилитационными методами.
12. Определить наличие относительных (высокий сердечно-сосудистый риск) и абсолютных противопоказаний (прием оральных антикоагулянтов, комбинированная антиагрегантная терапия, перенесенные оперативные пособия на сосудах сердца, головы и шеи) для назначения НПВП. Проводить мониторинг АД в сроки приема НПВП.
13. В случае отсутствия навыка внутрисуставных инъекций следует прибегать к помощи ортопеда, ревматолога или врача общей практики, имеющего опыт и сертификат для выполнения таких процедур.
14. Острый артрит, синовит, а также период дифференциально-диагностического поиска требуют стратегии разгрузки сустава (ортезы и специальные повязки).
15. При сахарном диабете стратегия разгрузки сустава с болью является приоритетной задачей.

В отечественной клинической практике следующая панель аргументов определяет особое место медленнодействующих препаратов в терапии ОА.

Во-первых, это отсутствие достаточной двигательной реабилитации больных, объясняемое крайне низкой приверженностью отечественных пациентов к данной рекомендации. Во-вторых, трудности с назначением центральных анальгетиков. В-третьих, недостаточная доступность эндопротезирования. И, наконец, мнение ведущих лидеров и главных специалистов РФ, оценивающих данную терапию достаточно эффективной интервенцией в терапии боли при ОА.

Существенным событием, ознаменовавшим надежный уровень доказательности хондроитина, было появление в 2015 г. систематического Кохрановского обзора [4]. Эксперты заключили, что хондроитин сульфат (ХС) превосходил плацебо по влиянию на боль в суставах при ОА.

Однако остается открытым вопрос в скорости наступления обезболивающего эффекта. Не секрет, что пероральные формы ХС подвергаются существенной деградации кишечной микробиотой [5]. На основании перорального применения шести различных субстанций ХС показано, что до 76% изначальной дозы ХС обнаруживается в виде деградированных осколков хондроитина в фекалиях пациентов в течение 72 ч. Этот факт отчасти объясняет использование больших доз ХС в таблетированных формах и медленное наступление клинического эффекта.

Следовательно, можно предположить, что парентеральное введение ХС может повлиять на скорость наступления анальгетического эффекта и на размер клинического эффекта.

В отечественной практике особый интерес представляет гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — Румалон, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%), кератан-сульфат (4,0%) и пептиды.

Механизм действия ГПК (Румалон) обусловлен наличием высокой концентрации ХС, оказывающего тормозящее действие на синтез провоспалительных медиаторов в тканях сустава, путем снижения активации рецептора к ИЛ-1 и нарушения транслокации ядерного фактора транскрипции κB [6]. Дерматан- и кератан-сульфат, в совокупности с гиалуроновой кислотой, обеспечивают метаболическую активность клеточных структур сустава и структурирование матрикса хряща. К тому же гиалуроновая кислота, посредством взаимодействия с рецепторами CD-44, увеличивает синтез собственных нитей гиалуроната, служащих структурной единицей протеогликанов хряща.

Румалон хорошо известен врачам на протяжении последних десятилетий, поскольку был первым препаратом, относящимся к группе хондропротекторов, на территории Европы, а впоследствии СССР и стран СНГ. Имеется ряд клинических исследований, выполненных с учетом требований «доказательной медицины» (РКИ), показавших хороший размер клинического эффекта ГПК [7]. Определенный интерес представляет недавно опубликованное исследование ПРИМУЛА [8], данные которого подтверждают хорошее лечебное действие и благоприятную переносимость ГПК (Румалон). В ходе исследования были продемонстрированы быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект этого препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА. Применение инъекционной формы ГПК имеет свои преимущества: пациенты субъективно рассматривают такое лечение как «более активное», лечащему врачу проще отслеживать соблюдение назначений и оценивать результаты терапии, чем при использовании пероральных средств. Авторы рекомендуют ГПК при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе в тех случаях, когда предыдущая комплексная терапия не дала позитивного результата.

Однако результаты исследования ПРИМУЛА не дают ответа на вопрос, насколько парентеральная форма ГПК способна безопасно купировать болевой синдром в коленных суставах у коморбидных пациентов, и насколько проведенный инъекционный курс терапии позволяет пролонгировать безболевы периоды у данной категории больных, что и послужило целью нашего наблюдения.

Для оценки эффективности и безопасности применения ГПК (Румалон) у коморбидных больных с обострением хронической боли при ОА коленных суставов была спланирована открытая, наблюдательная программа ДАРТС (эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии остеоартрита коленных суставов у коморбидных больных). Кроме того, программа ДАРТС включала: контролируемую в рамках программы физическую активность (контроль и выполнение с инструкторами ЛФК в сроки инъекционного курса ГПК с последующим контролем ежедневного выполнения специально разработанного комплекса ЛФК и достаточного уровня ходьбы); контроль и компенсация компонентов коморбидности больных.

Целью данной программы было оценить эффективность, сроки наступления эффективного обезболивания и безопасность применения гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон) у коморбидных пациентов с ОА коленных суставов.

Материалы и методы исследования

Был проведен скрининг 82 пациентов с хронической болью в коленных суставах и коморбидными состояниями. Отобрано 50 пациентов, отвечающих критериям включения и исключения.

Критерии включения:

1. ОА коленного(ых) сустава(ов) или генерализованный ОА 2–3 рентгенологической стадии по Kellgren-Lowrence с коморбидностью.
2. Пациент прекратил прием хондропротекторов более чем за 4 месяца от момента включения в данное исследование.
3. Пациенту не вводили внутрисуставно любые препараты в течение 6 месяцев до начала данного исследования.
4. Пациент согласен следовать требованиям протокола в течение всего периода исследования.
5. Пациент будет доступен для консультаций и наблюдения в течение всего периода исследования, начиная от момента включения в исследование.
6. Готовность отказаться от приема НПВП на весь период исследования.
7. Пациент подписал форму информированного согласия.

Критерии исключения:

1. Онкологические заболевания любой локализации.
2. Сахарный диабет 1 типа.
3. Хроническая болезнь почек с выраженной почечной недостаточностью (креатинин ≥ 180 ммоль/л; СКФ < 30 мл/мин).
4. Заболевания печени с печеночной недостаточностью: гепатит, гемохроматоз, болезнь Вильсона, аутоиммунный гепатит, алкогольная болезнь печени.
5. Болезни крови.

6. Злоупотребление алкоголем: в среднем ≥ 20 г чистого этанола в день.
7. Психические заболевания.
8. Вторичный артроз: инфекционный, подагра, травма.
9. Асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой кости.
10. Операции на коленном суставе в анамнезе.

Для изучения эффективности и безопасности применения препарата Румалон в терапии ОА коленных суставов у пациентов с коморбидностью были определены первичные и вторичные точки оценки:

Первичные точки:

- динамика боли по ВАШ;
- динамика индекса WOMAC.

Вторичные точки:

- скорость наступления эффекта;
- динамика индекса EuroQol-5D;
- изменения качества жизни;
- метаболические эффекты на основные биохимические параметры сыворотки крови;
- динамика неспецифических провоспалительных маркеров: С-реактивного белка, СОЭ;
- частота нежелательных явлений.

Включенным в программу пациентам был назначен ГПК (Румалон) внутримышечно в дозе: 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день и с 4-го по 50-й день (через день) по 1 мл, суммарно — 25 инъекций препарата.

После окончания активной терапии контрольные визиты осуществлялись в 90-й и 180-й дни.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Клиническая характеристика больных в исследовании			Таблица 1
Показатели		n = 50	
Возраст, годы		58,42 ± 8,4	
Пол	Мужчины	13 (26%)	
	Женщины	37 (74%)	
Индекс массы тела, кг/м ²		29,8 ± 5,3	
Артериальная гипертензия		31 (62%)	
Ишемическая болезнь сердца, аритмическая форма (фибрилляция предсердий, постоянная форма)		3	
Сахарный диабет 2 типа		4	
Ожирение всего, из них:		25 (50%)	
1-я ст.		13 (52%)	
2-я ст.		9 (36%)	
3-я ст.		3 (12%)	
Цереброваскулярные заболевания		3	
Патология щитовидной железы (состояние эутиреоза)		15 (30%)	
Доброкачественная гиперплазия предстательной железы		7	
Миома матки		4	
Хроническая обструктивная болезнь легких/хроническая венозная недостаточность/желчекаменная болезнь/мочекаменная болезнь		4/3/4/1	

Характеристика болевого синдрома и тяжести ОА			Таблица 2
Показатели		n = 50	
Длительность ОА, годы		8,1 ± 5,2	
2-я рентгенологическая стадия ОА		36 (72%)	
3-я рентгенологическая стадия ОА		14 (28%)	
Длительность последнего рецидива боли в суставах, дни		8,9 ± 4,3	
Интенсивность боли в суставах (ВАШ, балл)		63,6 ± 17,5	

Все пациенты имели коморбидные заболевания, в среднем у одного пациента с ОА наблюдалось $2,7 \pm 1,2$ заболевания, индекс коморбидности по Чарлстону составил $1,65 \pm 0,92$.

Характеристика болевого синдрома представлена в табл. 2.

Методами оценки эффективности явились: ВАШ в 100-мм шкале (оценка проводилась в начале исследования, на 50-й, 90-й и 180-й дни); валидизированная шкала оценки тяжести ОА — WOMAC (оценка на старте исследования, на 50-й, 90-й и 180-й дни).

Оценка качества жизни проводилась по валидизированной русской версии общего опросника EuroQol-5D, в начале и на 50-й, 90-й и 180-й дни исследования.

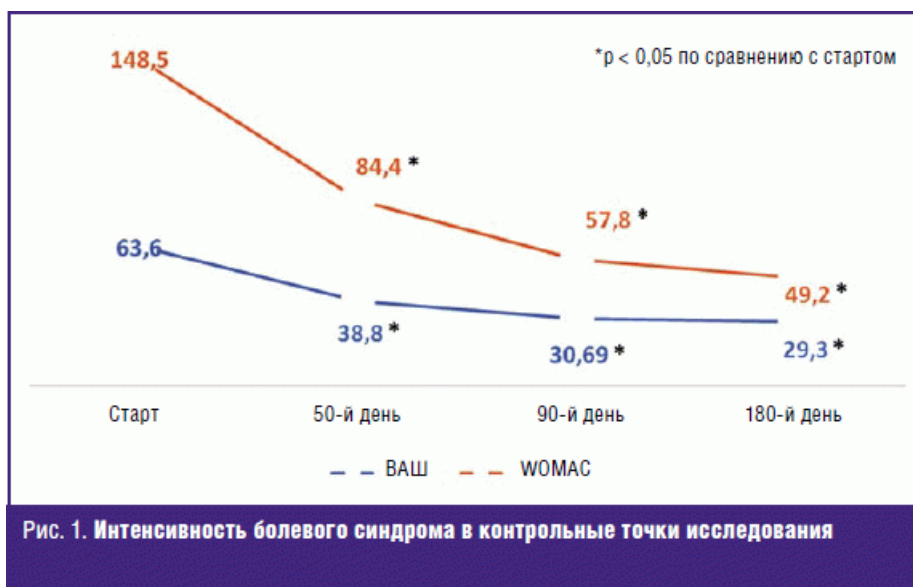
Выраженность воспалительных изменений определялась по уровню С-реактивного белка (на старте, 50-й и 90-й дни) и СОЭ (на старте и 50-й день).

Для анализа безопасности терапии были исследованы показатели общего анализа крови, глюкоза крови натощак, АСТ, АЛТ, креатинин, СКФ. Регистрировалась частота нежелательных явлений любого типа.

База данных создана в программе Microsoft Excel 2011 для MacOS. Вычислялись средние значения и стандартные отклонения. Достоверность различий оценивалась по критерию Стьюдента (двухпарный с неравным отклонением). Анализ данных проводили в программах Microsoft Excel.

Полученные результаты

Динамика интенсивности болевого синдрома в коленных суставах, оцененная по ВАШ, представлена на рис. 1.



В ходе наблюдения установлено, что среди включенных в программу пациентов «ответчики» на проводимую терапию составили 43 (86%).

Три пациента интенсивность болевого синдрома к 50-му дню (окончание активного лечения) оценили так же, как и на старте терапии, а 4 пациента отметили недостоверное усиление болевого синдрома. Однако к 90-му дню наблюдения у всех этих пациентов интенсивность болевого синдрома уменьшилась. Такая тенденция сохранялась и к окончанию исследования (180-й день). Это, вероятно, свидетельствует о возможности более позднего наступления эффекта препарата у некоторых пациентов, а также сохранения эффекта последствия в течение 6 месяцев с момента начала применения ГПК. Причины отсроченной эффективности предстоит узнать в будущих спланированных исследованиях.

Схожие данные установлены и при анализе интенсивности боли по опроснику WOMAC.

Следует констатировать, что к концу инъекционного курса терапии обострения хронической боли при гонартрите удалось снизить (рассчитаны из оценок боли по WOMAC, процент указан к первоначальному значению интенсивности боли на старте) интенсивность болевого синдрома на 43,2%, к 90-му дню — на 61,1% (с точки 50-го дня эффект последствия), к 180-му — на 66,9%.

Изменения функциональной недостаточности, оцененной по шкале WOMAC, представлены на рис. 2.

К концу инъекционного курса терапии ОА установлено расширение физической активности в целом и функциональных возможностей коленных суставов. Так, степень функциональной недостаточности (оценка по WOMAC) уменьшилась на 42,3% к 50-му дню наблюдения, на 59,4% и 65,7% к 90-му и 180-му дню соответственно.

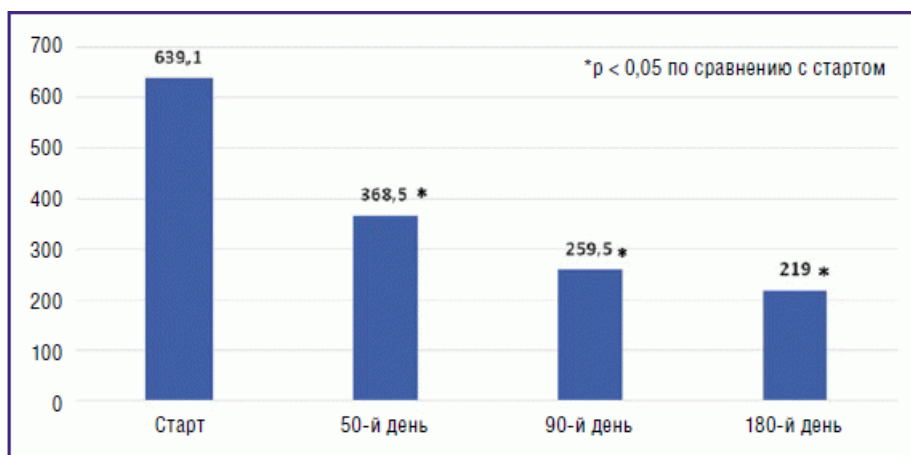


Рис. 2. Изменение функциональной недостаточности по WOMAC

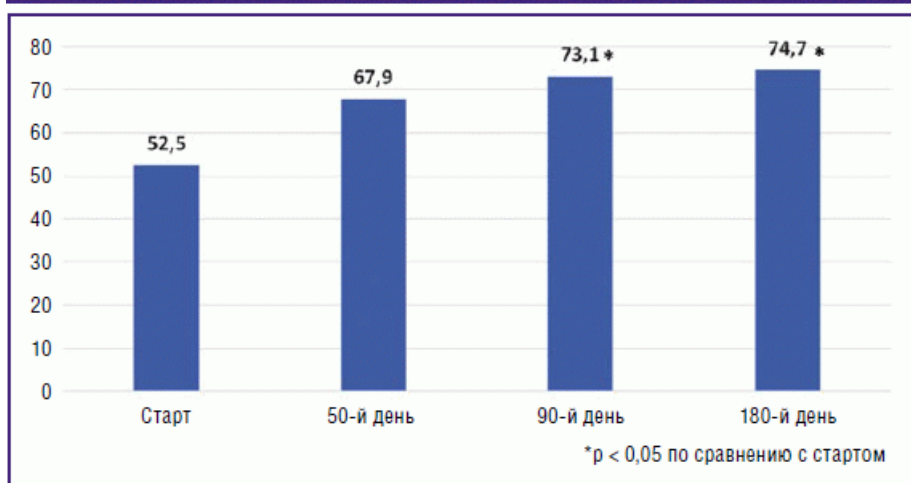


Рис. 3. Динамика качества жизни

Наиболее существенным вопросом эффективности ГПК является скорость наступления обезболивающего эффекта. Не секрет, что именно временные рамки обезболивания играют ведущую роль в приверженности пациента к терапии и оценке целесообразности использования препарата в дальнейшем, с точки зрения врача.

В среднем наступление эффективного обезболивания констатировано к $25,5 \pm 11$ дню. 11 пациентов (22%) этого эффекта достигли в первые 10 дней терапии.

Стоит подчеркнуть, что в клинической практике первичного звена здравоохранения целесообразность использования препаратов для лечения боли оценивается с точки зрения сопоставимости с НПВП, в т. ч. большое значение имеют сроки наступления клинического эффекта. Традиционно принято считать, что терапия в сроках 10–20 дней должна оказать существенный клинический эффект и способствовать удлинению сроков ремиссии (безболевые периоды). Как и было показано, терапия ГПК сопоставима по срокам наступления отчетливого обезболивания с НПВП.

Таким образом, инъекционная терапия ГПК обострений хронической боли при ОА коленных суставов у коморбидных больных оказывает достоверный анальгетический эффект, по срокам сопоставимый с наступлением обезболивания при приеме НПВП, с отчетливым эффектом последействия на сроках до 6 месяцев.

Оценка качества жизни по валидизированной русской версии общего опросника EuroQol-5D демонстрирует постоянное улучшение данного параметра во всех контрольных точках исследования (рис. 3).

Эффективное обезболивание и расширение функциональных возможностей суставов является ключевой стратегией терапии ОА. Однако эти два параметра являются и ключевыми аспектами качества жизни пациента. Повышение качества жизни пациентов является новой задачей современного здравоохранения.

В результате проведенного лечения у коморбидных больных с ОА мы установили увеличение балла по опроснику EuroQol-5D на 30% к концу инъекционного курса терапии. Причем за последующий месяц качество жизни улучшилось еще на 10%, что можно объяснить расширением физической активности и функциональных возможностей суставов. И в последующие сроки наблюдения не отмечено отрицательной динамики по данному показателю.

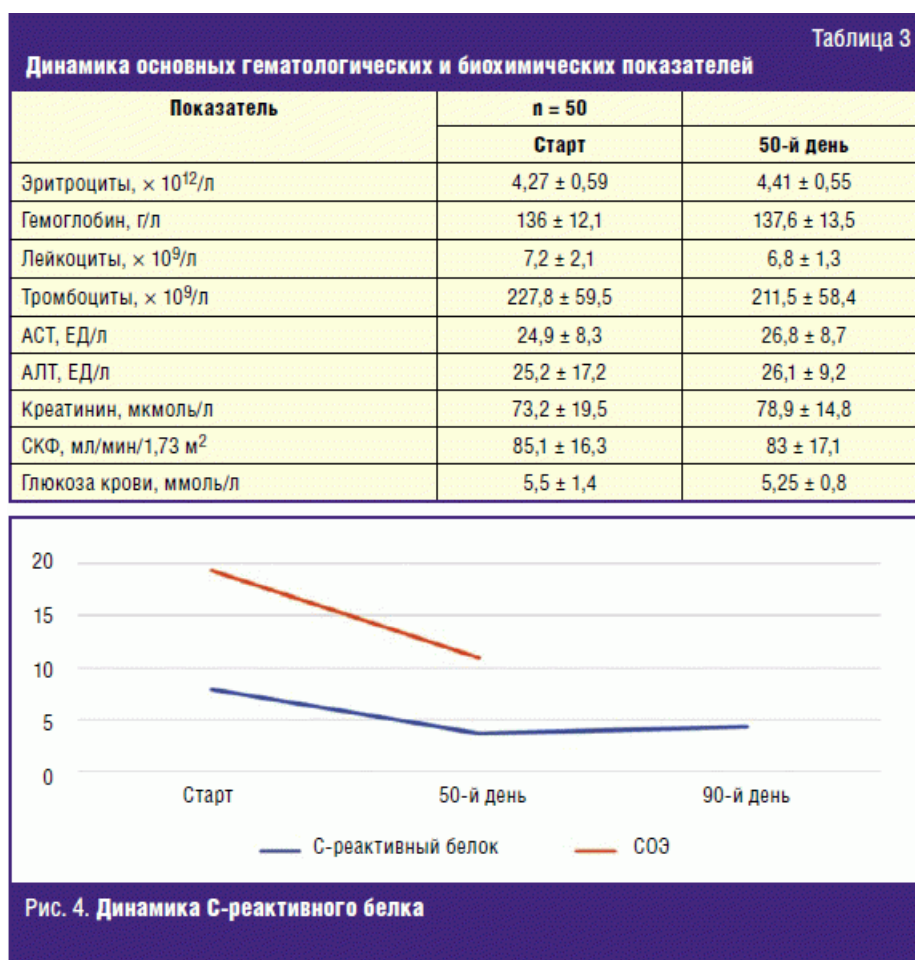
Интенсивность системного воспаления, обусловленная комплексным влиянием компонентов коморбидности, в т. ч. лежит в основе возникновения обострений хронической боли. С другой стороны, обострение хронической боли является симптоматическим проявлением усиления воспалительных и деструктивных патогенетических изменений в тканях сустава, которые также вносят вклад в усиление системного воспалительного ответа.

Поэтому для обоснования патогенетического действия лекарственных средств для лечения обострений хронической боли при ОА коленных суставов у коморбидных больных следует оценивать и динамику маркеров системного воспаления.

В рамках программы ДАРТС динамика интенсивности системного воспаления оценивалась по уровню С-реактивного белка и СОЭ (рис. 4).

Концентрация С-реактивного белка к 50-му дню снизилась на 54% по сравнению со стартовым значением, затем к 90-му дню возросла на 14,2%. СОЭ к 50-му дню снизилась на 43%.

Данные результаты демонстрируют снижение интенсивности системного воспаления в период активной терапии ГПК. Однако прирост С-реактивного белка в последующие 40 дней наблюдения, возможно, обосновывает длительное применение пероральных базисных средств для лечения ОА и предупреждения последующих обострений хронической боли.



Таким образом, программный анализ полученных данных, отражающих интенсивность болевого синдрома, функциональную недостаточность суставов, активность неспецифических провоспалительных маркеров, показал, что парентеральное применение ГПК (Румалон) является эффективным у коморбидных пациентов.

В программе оценивалась безопасность применения ГПК у коморбидных больных.

Ни у одного больного за период наблюдения не возникло сердечно-сосудистых катастроф, пациентам с артериальной гипертензией не требовалось дополнительной титрации доз гипотензивных препаратов, а у больных с сахарным диабетом 2 типа на протяжении всего времени наблюдения не возникала потребность в интенсификации сахароснижающей терапии.

Таким образом, инъекционный курс терапии ГПК не приводил к дестабилизации компонентов коморбидности, а достаточный контроль уровня боли способствовал стабильному течению соматических заболеваний.

За время наблюдения нежелательных явлений зарегистрировано не было. Четыре пациента (8%) отметили дискомфорт в месте инъекций, однако ни в одном случае это не послужило поводом к отмене инъекций.

За весь срок наблюдения основные гематологические и биохимические показатели не претерпели существенных изменений (табл. 3).

Это подтверждает отсутствие метаболических эффектов ГПК у коморбидных больных, что позволяет его использовать у данной категории пациентов.

Отдельно были проанализированы изменения уровня гликемии у 4 пациентов с сахарным диабетом 2 типа. На старте исследования глюкоза крови натощак составила $7,9 \pm 3,15$ ммоль/л, к 50-му дню наблюдения $5,57 \pm 0,97$ ммоль/л.

Таким образом, парентеральное введение ГПК (Румалон) безопасно, хорошо переносится больными, не вызывает изменений основных гематологических показателей, почечных и печеночных функций, не влияет на углеводный обмен.

Выводы

1. Применение ГПК при обострении хронической боли у коморбидных больных позволяет нивелировать интенсивность боли на 43% к концу инъекционного курса терапии, в последующем наблюдении установлено дополнительное снижение боли к 90-му и 180-му дню — на 61,1% и 66,9% соответственно.
2. Установлено снижение степени функциональной недостаточности (WOMAC) на 42,3% к концу инъекционного курса и на 59,4% и 65,7% к 90-му и 180-му дню соответственно.
3. Оптимальный уровень обезболивания, удовлетворяющий больного, в среднем был достигнут к 25-му дню инъекционного курса.
4. Установлено увеличение балла по опроснику EuroQol-5D на 30% к концу активного лечения, отражающее улучшение качества жизни, с последующим увеличением в сроках наблюдательной программы.
5. Отмечено снижение неспецифических маркеров системного воспаления, С-реактивного белка и СОЭ на 54% и 43% соответственно.
6. В ходе наблюдательной программы не установлено развития серьезных нежелательных явлений на фоне терапии ГПК, не выявлено негативной динамики биохимических маркеров, отражающих метаболические процессы при коморбидности.

Литература

1. Cheng K. H., Chu C. S., Lee K. T., Yang Y. H., Tsai W. C., Tang W. H., Sheu S. H., Lai W. T. Osteoarthritis is an independent risk factor for major adverse cardiovascular events-nationwide case-control studies // *European Heart Journal*. 2013, 1 August, Vol. 34, Issue suppl 1, P5173.
2. Hosnijeh F., Siebuhr A. S., Uitterlinden G., Oei E. H. G., Hofman A., Karsdal M. A., Bierma-Zeinstra S. M., van Meurs J. B. J. Association between biomarkers of tissue inflammation and progression of osteoarthritis: evidence from the Rotterdam study cohort // *Arthritis Research & Therapy*. 2016, 18: 81.
3. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации РНМОТ, 2016. Утверждены на XI Национальном конгрессе терапевтов.
4. Singh J. A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L. J. The Cochrane Collaboration Chondroitin for osteoarthritis (Review) // *Cochrane Libr*. 2015.
5. Qingsen Shang, Yeshe Yin, Liying Zhu, Guoyun Li, Guangli Yu, Xin Wang. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals // *International Journal of Biological Macromolecules*. 2016, vol. 86, p. 112–118.
6. Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids // *International Journal of Rheumatology*. 2011; 2011: 969012. DOI: 10.1155/2011/969012.
7. Насонова В. А. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом // *Русский медицинский журнал*. 2001; 3: 157–162.
8. Лиля А. М. и соавт. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоАртрита) // *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (1): 22–27.

А. В. Наумов*¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Ткачева*, доктор медицинских наук, профессор

Ю. В. Котовская*, доктор медицинских наук, профессор

Н. О. Ховасова**, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО МГМСУ им. А. И. Евдокимова МЗ РФ, Москва

¹ Контактная информация: nanton78@gmail.com

Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы «ДАРТС»)/ А. В. Наумов, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. О. Ховасова

Для цитирования: Лечащий врач № 7/2018; Номера страниц в выпуске: 31-37

Теги: коленные суставы, воспаление, рецидив, сердечно-сосудистые заболевания

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.