

Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике

Погожева Е.Ю., Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия
115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Цель исследования — статистический анализ клинического материала, полученного в ходе открытого наблюдательного исследования эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитина сульфата (ИХС) в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследовано 170 больных остеоартритом (ОА) коленного сустава (78,8% женщин, средний возраст $60,5 \pm 8,3$ года), испытывавших выраженную боль и нуждавшихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты получили курс терапии ИХС (25 внутримышечных инъекций через день). Результаты лечения оценивались по динамике боли в покое, боли при движении и общего самочувствия (по визуальной аналоговой шкале 100 мм) через 2 мес после начала терапии. Также учитывались динамика использования НПВП, переносимость терапии и оценка больными результатов лечения.

Результаты и обсуждение. Медиана выраженности боли в покое уменьшалась с 40,0 [20,0; 70,0] до 10,0 [0,0; 20,0] мм, боли при движении — с 65,0 [58,0; 80,0] до 20,0 [10,0; 30,0] мм, общей оценки самочувствия — с 60,0 [50,0; 70,0] до 20,0 [10,0; 40,0] мм ($p < 0,001$). У 87,9% больных удалось отменить НПВП или снизить дозу/кратность их приема. Хорошую и отличную оценку результатам лечения дали 83,3% больных. Серьезных неблагоприятных реакций не наблюдалось.

Столь благоприятный эффект терапии следует воспринимать с определенной осторожностью, поскольку он получен в ходе открытого неконтролируемого наблюдательного исследования. Хотя в западных странах методика инъекционного введения данного типа фармакологических средств практически не используется, в России имеется значительный и в целом позитивный опыт применения инъекционных форм медленно действующих симптом-модифицирующих средств (МДС), в том числе ХС. Преимуществами такой методики являются повышение биодоступности МДС, ускорение наступления обезболивающего действия, более высокая приверженность больных терапии.

Выводы. Полученные данные показали хорошую эффективность и переносимость ИХС у пациентов с ОА коленного сустава в реальной клинической практике.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; инъекционная форма хондроитина сульфата; эффективность; безопасность.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Погожева ЕЮ, Каратеев АЕ. Оценка эффективности инъекционной формы хондроитина сульфата при остеоартрите коленного сустава в реальной клинической практике. Современная ревматология. 2019;13(3):130–134.

Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice

Pogozheva E. Yu., Karateev A. E.

V. A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Objective: to carry out a statistical analysis of clinical material obtained in an open-label observational study of the efficacy and safety of injectable chondroitin sulfate (ICS) in real clinical practice.

Patients and methods. A total of 170 patients with knee osteoarthritis (OA) (78.8% females; mean age, 60.5 ± 8.3 years) who experienced severe pain and needed to regularly take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) were examined. All the patients received a cycle of therapy with ICS (25 intramuscular injections every other day). The treatment results were assessed by the changes of pain intensity at rest and during movement and general health status (a 100 mm visual analogue scale) at 2 months after therapy initiation. The dynamics of NSAID use, therapy tolerance, and patient assessment of treatment outcomes were also taken into account.

Results and discussion. There were decreases in the median severity of pain at rest from 40.0 [20.0; 70.0] to 10.0 [0.0; 20.0] mm, in pain during movement from 65.0 [58.0; 80.0] to 20.0 [10.0; 30.0] mm, and in overall health status assessment from 60.0 [50.0; 70.0] to 20.0 [10.0; 40.0] mm ($p < 0.001$). It might be possible to discontinue NSAIDs or to reduce their dose/frequency in 87.9% of patients. 83.3% of patients rated their treatment results as good and excellent. No serious adverse reactions were observed.

Such a beneficial effect of therapy should be taken with some caution, since it has been obtained during an open-label uncontrolled observational study. Although the injection of this type of pharmacological agents is practically not used in Western countries; Russia has meaningful and generally positive experience with injectable slow-acting symptom-modifying drugs (SMDs), including CS. The advantages of this procedure are an enhanced bioavailability of SMDs, an accelerated onset of an analgesic effect, and higher patient adherence to therapy.

Conclusion. The findings showed the good efficacy and tolerance of ICS in patients with knee OA in real clinical practice.

Keywords: osteoarthritis; treatment; injectable chondroitin sulfate; efficiency; safety.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aekarat@yandex.ru

For reference: Pogozheva EYu, Karateev AE. Evaluation of the efficacy of injectable chondroitin sulfate for knee osteoarthritis in real clinical practice. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*; 2019;13(3):130–134.

DOI: 10/14412/1996-7012-2019-3-130-134

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, причина развития хронической боли и инвалидизации пациентов во всем мире. Эффективное лечение ОА является одной из приоритетных задач здравоохранения. Терапия ОА основывается на комплексном использовании фармакологических и нефармакологических средств с разным механизмом действия [1, 2]. Важным элементом лечения ОА являются медленно действующие симптом-модифицирующие средства (МДС), такие как хондроитин сульфат (ХС). По современным представлениям, действие ХС связано с подавлением хронического катаболического воспаления, снижением активности металлопротеиназ, а также усилением синтеза протеогликанов, определяющих гидрофильность и эластичность суставного хряща [1–3].

Эффективность ХС показана в многочисленных российских и международных рандомизированных клинических исследованиях, а также соответствующих метаанализах. ХС оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, замедляет прогрессирование структурных изменений при ОА, снижает потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах (НПВП), которые могут быть опасными для пожилых пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. При этом сам ХС хорошо переносится и редко вызывает серьезные неблагоприятные реакции (НР) [4–7].

В то же время ряд экспертов отмечает низкую и нестабильную биодоступность ХС при пероральном приеме, возможность его разрушения кишечными бактериями [8–10]. Поэтому для повышения биодоступности и скорости наступления анальгетического эффекта ХС его используют в виде внутримышечных (в/м) инъекций.

В нашей стране накоплен большой опыт применения подобных лекарственных средств [11, 12]. Одним из препаратов ХС для парентерального введения, представленных на отечественном фармакологическом рынке, является Мукосат®. Однако результаты его использования в реальной клинической практике освещены недостаточно полно.

Цель исследования – оценить эффективность и переносимость инъекционной формы ХС (ИХС) при лечении ОА коленного сустава.

Пациенты и методы. Изучение терапевтического потенциала ИХС проводилось в рамках проекта ПРИМА (Постмаркетинговое Ретроспективное Исследование Мукосата при остеоАртрите) – наблюдательного исследования, в котором оценивались результаты применения ИХС у больных ОА в реальной клинической практике. Лечащим врачам предлагалось за фиксированный срок (1 мес) выбрать из общего числа лиц, обратившихся на прием с суставной болью, связанной с ОА, 10–15 пациентов, соответствующих критериям включения, и оценить динамику их состояния через 2 мес после начала курса ИХС.

Критерии включения: 1) диагноз ОА коленного сустава, соответствующий критериям, одобренным Ассоциацией

ревматологов России [1]; 2) выраженность боли в коленном суставе на момент обращения к врачу ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 100 мм); 3) согласие больных на участие в исследовании, внесение данных об их состоянии в анонимную исследовательскую карту с дальнейшей статистической обработкой и представлением этого материала в научной медицинской печати.

Критерии исключения: 1) тяжелая функциональная недостаточность, затрудняющая визиты больных; 2) аллергическая реакция на ХС в анамнезе.

Обследовано 170 больных ОА коленного сустава. Характеристика пациентов представлена в табл. 1. Большинство пациентов были женского пола, среднего и пожилого возраста, имели II и III рентгенологическую стадии ОА, избыточная масса тела зарегистрирована примерно у трети больных, отмечались множественные коморбидные заболевания (в частности, артериальная гипертензия, АГ у 50,0% больных). Пациенты испытывали выраженную боль, которая усиливалась при движении, однако была достаточно интенсивной и в состоянии покоя.

У всех пациентов был длительный фармакологический анамнез. Большинство из них в течение последних 6 мес получали НПВП (71,8%) и МДС (59,4%), 19,4% – внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК). Тем не менее сохранение умеренной и выраженной боли в суставах на момент включения в исследование свидетельствовало о недостаточной эффективности предшествовавшей терапии.

Таблица 1. Характеристика больных ОА

Параметр	Значение
Пол (женщины/мужчины), %	78,8/21,2
Возраст, годы, М \pm δ	60,5 \pm 8,3
Стадия ОА по Kellgren–Lawrence, %:	
I	14,8
II	59,8
III	25,4
ИМТ, кг/м ² , М \pm δ	27,7 \pm 5,2
ИМТ ≥ 30 кг/м ² , %	31,8
Наличие травмы коленного сустава в анамнезе, %	70,8
Коморбидность:	
АГ, %	50,0
ИБС, %	11,8
Язва желудка/двенадцатиперстной кишки, %	2,9
Диспепсия, %	31,2
СД 2-го типа, %	20,6
Курение, %	14,8

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

ПОСТМАРКЕТИНГОВЫЕ И НАБЛЮДАТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблица 2. Клиническая картина у больных ОА

Параметр	Значение
Боль по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]: в покое при движении	40,0 [20,0; 70,0] 65,0 [58,0; 80,0]
Общая оценка самочувствия по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 70,0]
Боль при пальпации коленного сустава, %	78,8
Признаки синовита, %	61,2
Признаки энтезопатии, %	55,9

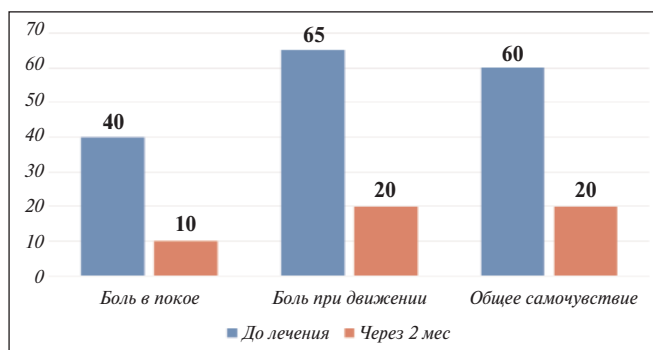


Рис. 1. Динамика медианы боли в покое, боли при движении и общего самочувствия (по ВАШ, мм)

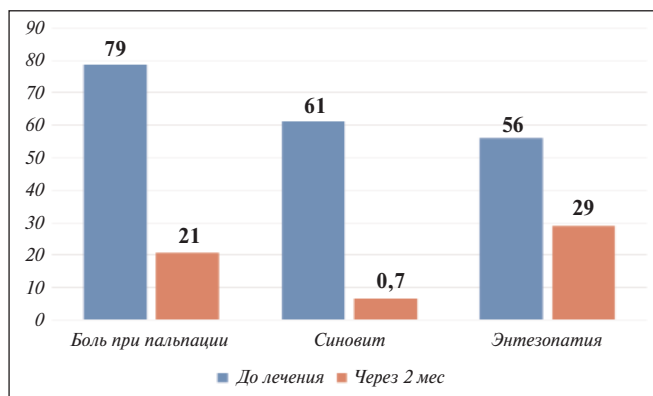


Рис. 2. Динамика частоты отдельных симптомов ОА (в %)

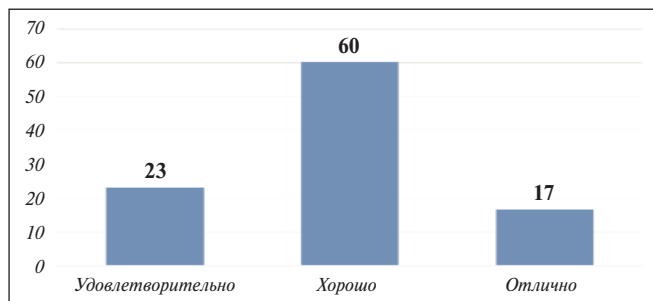


Рис. 3. Оценка больными результатов лечения (в %)

Всем пациентам проведен курс терапии ИХС (25 в/м инъекций через день). Решение о назначении этого препарата принималось лечащими врачами на основании имею-

щихся рекомендаций по лечению ОА [1] и утвержденной инструкции по использованию ИХС. Кроме того, всем больным были назначены НПВП (или продолжена терапия этими препаратами, если они принимали их ранее). Выбор НПВП соответствовал реальной клинической практике, при этом лечащим врачам предлагалось использовать существующие рекомендации по применению данного класса лекарственных средств [1]. В основном пациенты получали нимесулид 200 мг/сут (26,1%), мелоксикам 15 мг/сут (26,1%) и ацеклофенак 200 мг/сут (18,3%).

Результаты лечения оценивались через 2 мес после начала в/м терапии ИХС. Критериями оценки эффективности лечения являлись динамика боли в покое и при движении, оценка общего самочувствия (по ВАШ 100 мм), наличие отдельных симптомов ОА: болезненности при пальпации коленного сустава, клинических признаков синовита (припухлость, симптом баллотации надколенника) и клинических признаков энтезопатии области «гусиной лапки», коллатеральных связок, а также препателлярного бурсита. Для оценки безопасности лечения предлагалось фиксировать любые НР, возникшие в период терапии ИХС (табл. 2).

Полученные данные вносились в специальную карту. Информация из этой карты стала основой для формирования единой компьютерной базы данных и проведения дальнейшего статистического анализа. Для математической обработки данных использована программа SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Ме), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. При сравнении количественных значений использован критерий Уилкоксона для связанных выборок, качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. На фоне терапии ИХС отмечалось выраженное статистически значимое снижение интенсивности боли в покое и при движении, а также улучшение общего самочувствия (рис. 1). Медиана выраженности боли в покое уменьшилась с 40,0 [20,0; 70,0] до 10,0 [0,0; 20,0] мм, боли при движении – с 65,0 [58,0; 80,0] до 20,0 [10,0; 30,0] мм, оценки самочувствия – с 60,0 [50,0; 70,0] до 20,0 [10,0; 40,0] мм ($p < 0,001$ для всех показателей).

Также отмечалось уменьшение частоты отдельных проявлений ОА – боли при пальпации, синовита и энтезопатии (рис. 2). Для всех клинических показателей динамика была статистически значимой ($p < 0,001$). Пациенты в целом дали высокую оценку проведенной терапии – большинство определили результат лечения как хороший (рис. 3).

Позитивный результат терапии позволил отказаться от НПВП у 4,0% пациентов, существенно снизить дозу или кратность их приема у 40,9%. Необходимость в применении внутрисуставного введения ГК из-за сохраняющегося синовита и выраженной боли возникла лишь у 15 (8,8%) больных.

Серьезных НР на фоне лечения ИХС не было. НР наблюдались лишь у 2 пациентов (дестабилизация АГ) и, по-видимому, были связаны с приемом НПВП (в обоих случаях использовался нимесулид 200 мг/сут). Для нормализации артериального давления была проведена коррекция антигипертензивной терапии.

Обсуждение. Согласно полученным данным, курсовое использование ИХС обеспечило существенное улучшение состояния больных ОА коленного сустава. Отмечалось статистически значимое уменьшение интенсивности боли в покое, боли при движении, а также улучшение общего самочувствия. На фоне лечения зафиксировано уменьшение частоты синовита и энтезопатии коленного сустава. Хороший терапевтический потенциал ИХС подтверждается значительным снижением потребности в НПВП и высокой оценкой результатов терапии, которую дали пациенты (хорошая и отличная оценка в 83,3% случаев). Необходимость внутрисуставного введения ГК, которую следует расценивать как отсутствие ответа на лечение, возникла лишь у 8,8% больных. При этом терапия ИХС хорошо переносилась и не вызывала серьезных НР.

Конечно, столь благоприятный результат терапии следует воспринимать с определенной осторожностью, поскольку он получен в ходе открытого неконтролируемого наблюдательного исследования. Как показывает практика, клинические испытания, выполненные по такому дизайну, почти всегда демонстрируют более высокие результаты, чем организованные в соответствии с жесткими требованиями «доказательной медицины» контролируемые исследования [13, 14].

В то же время, как было отмечено выше, в России имеется значительный и в целом позитивный опыт применения инъекционных форм МДС, в том числе ХС [3, 11, 12]. Хотя в западных странах методика инъекционного введения данного типа фармакологических средств практически не используется [15, 16], в нашей стране она достаточно популярна и считается эффективным и безопасным методом лечения ОА [11, 12]. Ее преимуществами являются повышение

биодоступности МДС, ускорение наступления обезболивающего действия, более высокая приверженность больных терапии [17]. Так, А.Б. Данилов [18] в обзоре, посвященном обезболивающему потенциалу МДС, приводит сведения о фармакокинетике ИХС, представленные производителем: после в/м введения этого препарата повышение концентрации ХС в полости коленного сустава отмечается уже через 15 мин, а в ткани хряща — через 30 мин.

Полученные нами данные подтверждают результаты предшествующих исследований эффективности и безопасности данного препарата ИХС. Так, в ходе его открытого исследования у 21 больного ОА было достигнуто значительное снижение интенсивности суставной боли: если исходно она составляла в среднем 9 баллов по 10-балльной шкале, то спустя 60 дней — лишь 4,5 балла (уменьшение на 50%). При этом не отмечалось серьезных НР [18]. Л.В. Персанова и К.Г. Хлябич [19] представили результаты сравнения эффективности ИХС и гликозаминогликан-протеинового комплекса (ГПК) у 311 больных ОА. После курса лечения значительное улучшение состояния в группе ИХС отмечалось у 30,0–63,1% больных, улучшение — у 20,0–60,0%, отсутствие эффекта — лишь у 5,2–13,3%. При этом признаки синовита исчезли у 75% больных. Лечебное действие и переносимость ИХС и ГПК существенно не различались.

Клинические достоинства изученного нами препарата ИХС, прежде всего его безопасность, отражены в обзоре И.С. Дыдыкиной и соавт. [20].

Выводы. Таким образом, полученные в ходе наблюдательного исследования ПРИМА данные подтверждают мнение российских специалистов о целесообразности использования ИХС для лечения ОА коленного сустава.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонов ЕЛ, редактор. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 446 с. [Nasonov EL, editor. *Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya* [Russian clinical guidelines. Rheumatology]. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 446 p.]
2. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S3-11. doi:10.1016/j.semarthrit.2015.11.010 Epub 2015 Dec 2
3. Лила АМ, Громова ОА, Торшин ИЮ и др. Молекулярные эффекты Хондрогарда при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2017;9(3):88–97. [Lila AM, Gromova OA, Torshin IYu, et al. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017;9(3):88–97. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2017-3-88-97
4. Honvo G, Bruyere O, Geerinck A, et al. Efficacy of Chondroitin Sulfate in Patients with Knee Osteoarthritis: A Comprehensive Meta-Analysis Exploring Inconsistencies in Randomized, Placebo-Controlled Trials. *Adv Ther*. 2019 May;36(5):1085-1099. doi: 10.1007/s12325-019-00921-w. Epub 2019 Mar 16.
5. Knapik JJ, Pope R, Hoedebecke SS, et al. Effects of Oral Chondroitin Sulfate on Osteoarthritis-Related Pain and Joint Structural Changes: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Spec Oper Med*. Spring 2019; 19(1):113-124.
6. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1: S28-31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016. Epub 2010 Apr 27.
7. Насонова ВА, Алексеева ЛИ, Архангельская ГС и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структурм в России. Терапевтический архив. 2001;(11):84–7. [Nasonova VA, Alekseeva LI, Arkhangel'skaya GS, et al. The results of the multicenter clinical trial of Structum in Russia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2001;(11):84–7. (In Russ.)].
8. Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacol Ther*. 2014 Jun;142(3):362-74. doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.01.002. Epub 2014 Jan 21.
9. Rainsford KD. Importance of pharmaceutical composition and evidence from clinical trials and pharmacological studies in determining effectiveness of chondroitin sulphate and other glycosaminoglycans: a critique. *J Pharm Pharmacol*. 2009 Oct;61(10):1263-70. doi: 10.1211/jpp/61.10.0001.
10. Shang Q, Yin Y, Zhu L, et al. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals. *Int J Biol Macromol*. 2016 May;86:112-8. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2016.01.055. Epub 2016 Jan 19.
11. Зоткин ЕГ, Харитоновна ТВ, Шкиреева СЮ. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике. Успехи геронтологии. 2014;27(2):366-75. [Zotkin EG, Kharitonova TV, Shkireeva SYu. Possibilities of clinical application of chondroitin sulfate for parenteral administration in patients with osteoarthritis in geriatric practice. *Uspekhi gerontologii*. 2014;27(2):366-75. (In Russ.)].
12. Каратеев АЕ, Лила АМ. Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина

- сульфата: обзор клинических исследований. Современная ревматология. 2018; 12(1):33-40. [Karateev AE, Lila AM. Russian experience with injectable chondroitin sulfate and glucosamine sulfate: a review of clinical trials. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(1):33-40]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-33-40
13. Белоусов ДЮ. Пострегистрационные клинические исследования. Качественная клиническая практика. 2017;(1):20-3. [Belousov DYU. Post-registration clinical trials. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2017;(1):20-3. (In Russ.)].
14. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 28;1: CD005614. doi: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
15. Reichelt A, Förster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994 Jan;44(1):75-80.
16. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulfuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep; 8(5):335-42.
17. Шостак НА. Остеоартроз: актуальные вопросы диагностики и лечения. Русский медицинский журнал. 2014;(4):278-81. [Shostak NA. Osteoarthritis: topical issues of diagnosis and treatment. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2014;(4):278-81. (In Russ.)].
18. Данилов АБ. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? *Manage pain*. 2018;(1):8-13. [Danilov AB. Antinociceptive effect of chondroprotectors – myth or reality? *Manage pain*. 2018;(1):8-13. (In Russ.)].
19. Персанова ЛВ, Хлябич КГ. МУКОСАТ (mucosatum). Эффективное средство для лечения дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. Вестник службы крови России. 2011;(1):43-4. [Persanova LV, Khlyabich KG. MUCOSAT (mucosatum). An effective treatment for degenerative and inflammatory diseases of the musculoskeletal system. *Vestnik sluzhby krovi Rossii*. 2011;(1):43-4. (In Russ.)].
20. Дыдыкина ИС, Коваленко ПС, Коваленко АА. Пополнение современного арсенала средств терапии остеоартрита. Отечественный препарат хондроитина сульфат: акцент на безопасность его применения. *Фарматека*. 2018;(2):12-9. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Kovalenko AA. The completion of the modern arsenal of the treatment of osteoarthritis. Domestic product chondroitin sulfate: focus on the safety of its use. *Farmateka*. 2018;(2):12-9. (In Russ.)].

Поступила 20.05.2019

Исследование проведено при финансовой поддержке компании ДИАМЕД-фарма (Россия).

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.