

<https://doi.org/10.17116/jnevro201911903112>

Возможности применения хондроитина сульфата у пациентов с хронической болью в спине

Е.В. ИСТОМИНА, Р.К. ШИХКЕРИМОВ

ГБУЗ «Городская поликлиника №166 Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Цель исследования. Определение эффективности и безопасности применения хондроитина сульфата (мукосат) в терапии хронической боли в нижней части спины. **Материал и методы.** Изучена медицинская документация 46 пациентов с хронической пояснично-крестцовой дорсалгией, получивших в условиях поликлиники курс 25 внутримышечных инъекций 2 мл препарата Мукосат. Оценка состояния больных, эффективности и безопасности лечения проводили, исходя из информации, полученной в ходе четырех визитов (на 1, 10 и 25-й день терапии и через 3 мес после окончания курса лечения). Учитывали данные клинико-неврологического обследования, оценку интенсивности боли в покое и при движении по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), выраженность симптомов Ласега и Вассермана, степень ограничения подвижности в поясничном отделе позвоночника. **Результаты.** Применение мукосата привело к достоверному снижению выраженности болевого синдрома. Уровень боли в покое по шкале ВАШ до лечения составлял $4,22 \pm 1,28$ балла, на 25-й день терапии — $2,13 \pm 0,24$ балла, через 3 мес после окончания курса лечения — $2,37 \pm 0,31$ балла; уровень боли при движении — $5,78 \pm 1,15$ балла, $4,56 \pm 0,47$ балла и $4,78 \pm 0,22$ балла соответственно ($p < 0,01$). Также было отмечено увеличение подвижности в поясничном отделе позвоночника, сокращение дозы ранее применяемых нестероидных противовоспалительных препаратов к концу курса лечения и сохранение результатов терапии через 3 мес после окончания курса лечения. Проведенный курс лечения также показал хорошую переносимость препарата и отсутствие значимых побочных эффектов. **Заключение.** Результаты исследования свидетельствуют об эффективности и безопасности хондроитина сульфата (мукосат) в терапии амбулаторных пациентов с хроническим болевым синдромом в нижней части спины.

Ключевые слова: хронический болевой синдром, хондроитина сульфат, хондропротекторы, боль в нижней части спины.

The possibilities of using chondroitin sulfate in patients with chronic back pain

E.V. ISTOMINA, R.K. SHIKHKERIMOV

State budgetary healthcare institution «City polyclinic №166 of Moscow Healthcare Department», Moscow, Russia

Objective. To study the efficacy and safety of chondroitin sulfate (mucosat) in the treatment of chronic lower back pain. **Material and methods.** The medical documentation of 46 outpatients with chronic lumbosacral dorsalgia, who received 25 intramuscular injections of 2 ml mucosat, was studied. The assessment of patients' condition and efficacy and safety of the treatment was conducted based on the data of four visits (1-st, 10-th and 25-th day and 3 months after the end of treatment). Results of the clinical-neurological examination, pain intensity at rest and at movement according to the Visual Analogue Scale (VAS) and the severity of Lasegue and Wasserman signs and limitation of movements in the lumbar spine were taken into account. **Results.** The use of mucosat at a dose of 2 ml intramuscularly 1 time in 2 days led to a significant decrease in the severity of pain syndrome and increased mobility in the lumbar spine (before treatment, the level of pain at rest according to the VAS was 4.22 ± 1.28 scores, on the 25-th day 2.13 ± 0.24 , 3 month after treatment 2.37 ± 0.31 ; the level of pain at movement: 5.78 ± 1.15 ; 4.56 ± 0.47 ; 4.78 ± 0.22 , respectively ($p < 0.01$). There were a reduction of the dose of previously used non-steroidal anti-inflammatory drugs in the end of treatment and maintenance of the results of therapy for 3 months after the end of treatment. Good tolerability of the drug and the absence of significant side-effects were shown as well. **Conclusion.** This study showed the efficacy and safety of chondroitin sulfate (mucosat) in the treatment of outpatients with chronic lower back pain.

Keywords: chronic pain syndrome, chondroitin sulfate, chondroprotectors, low back pain.

Проблема хронической боли является одной из наиболее сложных в современной медицине. По данным российских и зарубежных исследователей, на первом месте по обращаемости за медицинской помощью по поводу хронической боли занимают болезни опорно-двигательной системы, а именно боли в суставах и спине [1, 2]. И те, и другие являются причиной длительной нетрудоспособности пациентов [3]. От 50 до 85% людей когда-либо в жизни испытывают боли в поясничном отделе позвоночника [4], при этом через год от начала заболевания 33% пациентов все еще испытывают умеренную, а 15% — сильную боль в спине. А у 75% пациентов после перенесенного эпизода острой боли в спине возникает рецидив [5].

Большинство исследователей в качестве первопричины дорсалгии называют дегенеративно-дистрофическое поражение межпозвонковых дисков и фасеточных суста-

вов. Далее в патогенез вовлекаются связочный аппарат, мышцы, фасции, а также спинномозговые корешки и нервы [6]. Гипертрофия связок и стойкий мышечный спазм вызывают изменение биомеханики движений и нарушение осанки, которые в свою очередь поддерживают текущий патологический процесс. Также более быстрому развитию дегенеративных и дистрофических процессов именно в данном отделе позвоночного столба способствуют большой объем движений в различных плоскостях, вертикальная статическая нагрузка, вызывающая повышенное давление на нижележащие позвонки и диски. Ускоряют процессы дегенерации повторные травмы, наследственная предрасположенность, избыточная статическая или динамическая нагрузка, а также гиподинамия.

В зависимости от продолжительности боли в спине классифицируются на три категории: острые (2—4 нед),

подострые (4—12 нед) и хронические (>12 нед), которые в свою очередь делятся на постоянные и эпизодические [7].

Как известно, хроническая боль отличается от острой не только по временным характеристикам, но и по лежащим в ее основе сложным нейрофизиологическим механизмам. Если в патогенезе острой боли ведущую роль играет ноцицептивная афферентация от структур пораженного позвоночно-двигательного сегмента, то причинами формирования хронического болевого синдрома могут быть как периферическое ноцицептивное воздействие, так и дисфункция центральных структур соматосенсорного анализатора [8].

В последнее время в лечении хронической боли в спине преимущество отдается неинвазивным методам терапии. Задачами терапевтического воздействия являются не только борьба с болью, но и ранняя мобилизация пациента и в перспективе возвращение его к привычному образу жизни. При лечении пациентов с хронической болью в спине легкой и умеренной интенсивности предпочтительно применение немедикаментозных методик, в том числе кинезиотерапии, психотерапии и когнитивно-поведенческой терапии [9]. В то же время при выраженном болевом синдроме сохраняется актуальной фармакотерапия, которая включает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве первой линии и опиоидов или дулоксетина в качестве второй линии терапии [9, 10]. При диагностировании нейропатического компонента боли к терапии также могут добавляться антиконвульсанты [8].

НПВП высокоэффективны в отношении купирования боли, однако их длительное применение ограничено риском ulcerогенного поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [11]. Решением данной проблемы может быть применение селективных ингибиторов циклооксигеназы-2, однако и в данном случае есть ограничения в приеме, в частности у пожилых пациентов с ишемической болезнью сердца [12]. В целом нет достоверных сведений о безопасности длительного приема НПВП [13].

Анализ клинических исследований, проведенных за последние годы, показал также более низкую эффективность применения НПВП в лечении хронической боли в спине, чем считалось ранее [14]. Ограничения существуют и в длительном приеме дулоксетина, который может оказывать негативное влияние на гепатоциты [15].

В связи с вышесказанным несомненный интерес вызывает поиск новых препаратов, сопоставимых по эффективности с НПВП, но с более безопасным профилем применения. В последние годы был проведен ряд клинических и экспериментальных исследований по изучению препаратов из группы SYSADOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis) — медленно действующие препараты для симптоматического лечения остеоартрита [16]. В группу SYSADOA входят различные хондропротекторы, в том числе глюкозамин и хондроитина сульфата (ХС). Применение данной группы препаратов является патогенетически оправданным, поскольку, как уже было сказано, одной из первопричин развития боли в спине является дегенерация фасеточных суставов.

ХС — природный гликозаминогликан, состоящий из повторяющихся дисахаридных единиц глюкуроновой кислоты и N-ацетил-D-галактозамина, играет важную роль в биологических процессах. Он обильно представлен во всех соединительных тканях млекопитающих, особенно в хрящевой ткани, коже, кровеносных сосудах, связках, сухожилиях, терминалах аксонов, во внеклеточном матриксе

[17]. В клинической практике наиболее широко используется 4,6-натриевая форма ХС.

Основные причины использования ХС как SYSADOA:

1. ХС замедляет развитие остеоартрита. Это продемонстрировано в нескольких клинических испытаниях, при этом в отличие от НПВП не поражает ЖКТ и почки у пожилых пациентов.

2. Изучены противовоспалительные эффекты ХС: стимуляция синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты, уменьшение катаболической активности хондроцитов, ингибирование синтеза веществ, вызывающих повреждение хрящевого матрикса.

3. Снижение боли и уменьшение тугоподвижности сустава в результате приема ХС сохраняется после проведенного курса лечения в течение нескольких месяцев, что никогда не наблюдается при использовании анальгетиков, которые требуют непрерывного применения.

4. ХС играет роль в формировании новых костей, хрящей и сухожилий, поддерживает структурную целостность тканей, а также хорошо заживляет повреждения.

5. Обеспечивает специфические биологические функции в клетке: адгезию, морфогенез, образование нервной сети и деление клеток [17].

В клиниках Бельгии, Франции и Швейцарии было проведено многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором приняли участие 353 пациента обоих полов старше 45 лет с остеоартрозом коленного сустава [18]. Минимальные критерии включения: показатель альгофункционального индекса M. Lequesne, равный 7 и более, и сила боли, равная 40 мм и более, по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Пациенты получали ХС в дозе 1200 мг/сут (однократно или в три приема по 400 мг) в течение 3 мес. В результате проведенного лечения у пациентов достоверно почти на 40% по сравнению с начальным уровнем уменьшилось значение альгофункционального индекса и на 45% снизился уровень боли по ВАШ. Статистически значимых различий между формами приема препарата не выявлено, что также было отмечено исследователями как положительный момент, так как несоблюдение пациентами режима приема препаратов является одной из частых причин неэффективности назначенного лечения.

Mitsuhiro Morita и соавт. в своем исследовании [19] сравнивали воздействие различных доз хондроитина у пациентов с рентгенологически подтвержденным остеоартрозом коленного сустава: одна группа пациентов получала 260 мг/сут, другая — 1560 мг/сут. Пациенты были разделены по группам случайным образом. Симптомы оценивали по индексу Lequesne и ВАШ. Альгофункциональный индекс в обеих группах быстро уменьшился во время первых 3 мес лечения и далее продолжал постепенно снижаться до конца курса терапии. Анальгетический эффект дозы 1560 мг/сут был более выраженным, чем у дозы 260 мг/сут, но это различие наблюдали только в подгруппе пациентов с тяжелыми симптомами. У пациентов с менее выраженными нарушениями в суставе различий при приеме малых и больших доз ХС не наблюдали, обе дозы показали сопоставимую эффективность по ВАШ. Также исследователи отметили хорошую переносимость препарата.

Сравнительные испытания глюкозамина и ХС в терапии пациентов с остеоартритом тазобедренных и/или коленных суставов [20] показали, что хондроитин был более эффективен в купировании болевого синдрома и повыше-

нии физической активности пациентов, тогда как глюкозамин только способствовал уменьшению тугоподвижности пораженного сустава.

Сравнительный анализ глюкозамина и диацереина [21] показал, что оба препарата одинаково эффективно облегчают симптомы гонартроза, но первый имеет значимое преимущество в виде практически полного отсутствия побочных эффектов.

В полугодовом исследовании CONCEPT, проведенном в пяти Европейских странах, у 604 пациентов с остеоартритом коленных суставов проводили сравнение 6-месячного приема 800 мг ХС, плацебо и 200 мг целекоксиба. Оба препарата эффективно уменьшали боли в ноге и повышали функциональную активность сустава [22].

Экспериментальные исследования по изучению противовоспалительного действия хондропротекторов (ХС, глюкозамина и комбинированного препарата из авокадо и соевых бобов) в комплексе с НПВП карпрофеном показали, что при совместном применении с хондропротекторами противовоспалительный эффект карпрофена значимо усиливался [23].

Бельгийские исследователи изучали противовоспалительный эффект хондроитина сульфата у 72 пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Пациенты получали препарат в дозе 800 мг/сут в течение полугода. В результате через 3 и 6 мес от начала терапии в крови пациентов значимо уменьшился уровень биомаркера распада хрящевой ткани Coll2-1, а также к концу лечения было отмечено достоверное снижение боли и улучшение подвижности сустава [24].

Таким образом, анализ проведенных клинических и экспериментальных исследований демонстрирует эффективность и безопасность применения ХС в лечении пациентов с остеоартритом коленного сустава, что дает основания предполагать аналогичную эффективность препарата в лечении пораженных суставов другой локализации, в том числе фасеточных суставов позвоночника. К сожалению, пока недостаточно клинических данных по использованию хондропротекторов в терапии дорсалгии.

Цель исследования — определение эффективности и безопасности применения препарата хондроитина сульфата (муколат) в терапии хронической боли в нижней части спины.

Материал и методы

Ретроспективно были изучены амбулаторные карты 46 пациентов (27 женщин и 19 мужчин) в возрасте 42–65 лет (средний возраст составил $53,8 \pm 9,1$ года) с хронической болью в поясничном отделе позвоночника, пролеченных в неврологическом отделении ГБУЗ «Городская поликлиника №166 ДЗМ». Критериями включения было наличие болевого синдрома в нижней части спины продолжительностью от 6 мес, силой боли по ВАШ 4–7 баллов, требовавшей постоянного ежедневного приема НПВП в предшествующие 3 мес.

ХС (муколат) назначали курсом в виде 25 внутримышечных инъекций по 2 мл через день. Первые 3 инъекции выполняли в дозе 1 мл (100 мг), последующие — в дозе 2 мл (200 мг). В случае необходимости пациенты продолжали терапию НПВП. За неделю и более до начала инъекционной терапии отменялся прием миорелаксантов, глюкокортикоидов, физиотерапии. Критериями невключения являлись компрессионно-корешковые синдромы, травмы и

оперативные вмешательства на позвоночнике в анамнезе, наличие заболеваний крови, длительный прием с целью обезболивания антидепрессантов и антиконвульсантов. Клиническое обследование включало оценку интенсивности болевого синдрома по ВАШ в покое и при движении, объем движений в поясничном отделе позвоночника, наличие и степень выраженности симптомов натяжения (Ласега и Вассермана) при первичном приеме, на 10-й, 25-й день терапии и через 3 мес после окончания курса лечения ХС. Также оценивали потребность в приеме НПВП во время терапии хондроитином, частоту и характер побочных эффектов. Лабораторный контроль включал оценку коагулограммы (МНО, АЧТВ, уровень тромбоцитов крови, время свертывания и время кровотечения).

Статистическую обработку проводили с использованием программ Microsoft Office Excel 2010 («Microsoft Corp.», США). Непрерывные параметры учитывали в виде средних (M) и стандартных отклонений (σ). Для сравнения в двух группах этих параметров, в предположениях их нормальной распределенности использовали непарный t -критерий Стьюдента для равных дисперсий. Для выявления динамики непрерывных показателей применяли парный t -критерий Стьюдента. Для анализа таблицы сопряженности 2×2 использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой на непрерывность Йетса. Уровень значимости предполагали равным 0,05.

Результаты

До начала терапии ограничение подвижности в поясничном отделе позвоночника отмечено у всех пациентов, у 38 (82,6%) больных выявлено наличие рефлекторного мышечно-тонического синдрома (болезненность и напряжение паравerteбральных мышц). На рентгенограммах поясничного отдела позвоночника у всех пациентов отмечены структурные изменения позвоночно-двигательных сегментов дегенеративно-дистрофического характера различной степени выраженности. У 35 (76,08%) пациентов было проведено магнитно-резонансное исследование поясничного отдела позвоночника с целью исключения компрессионно-корешковой патологии. Были выявлены протрузии дисков медианной и/или парамедианной локализации без компрессии корешков спинного мозга и признаков стеноза позвоночного канала. В анализах мочи, при ультразвуковом исследовании органов малого таза, почек и брюшной полости, гинекологическом осмотре у женщин патологии не выявлено.

В результате проведенного лечения уменьшение болевого синдрома отмечали уже на 10-й день терапии, но статистически значимые различия были выявлены к концу проведенного курса. Выраженность спонтанной боли по ВАШ до лечения составляла в среднем $4,22 \pm 1,28$ балла, при движении — $5,78 \pm 1,15$ балла, к 25-му дню терапии выраженность боли в покое уменьшилась до $2,13 \pm 0,24$ балла в покое, а при движении — до $4,56 \pm 0,47$ балла ($p < 0,01$). К 3-му месяцу нарастания болевого синдрома не отмечено (выраженность боли в покое составляла в среднем $2,37 \pm 0,31$ балла, а при движении — $4,78 \pm 0,22$ балла ($p < 0,01$)).

Также у пациентов после курса лечения хондроитина сульфатом значительно снизилась потребность в применении НПВП. До лечения препараты из группы НПВП постоянно (5–7 раз в неделю) принимали 36 (78,26%) пациентов. К 25-му дню от начала терапии у 21 (58,33%) пациента потребность в приеме НПВП снизилась до 2 раз в

неделю, 10 пациентов (27,77%) полностью отказались от приема НПВП. Через 3 мес после окончания приема ХС потребность в приеме НПВП сохранялась у 24 (52,17%) пациентов, т.е. еще 2 пациента полностью отказались от приема обезболивающих препаратов. Частота приема НПВП осталась на прежнем уровне. Наряду с купированием болевого синдрома у больных зафиксировано улучшение подвижности в поясничном отделе позвоночника.

Среди нежелательных эффектов у 3 (6,5%) пациентов отмечена диспепсия, которая купировалась самостоятельно. Значимых изменений в анализах крови отмечено не было.

Проведенный ретроспективный анализ эффективности и безопасности применения инъекционной формы ХС (мукосат) в терапии больных с хроническим болевым синдромом в нижней части спины, прошедших лечение в амбулаторных условиях, подтвердил предположение о возможности положительного применения хондропротекторов в комплексной терапии хронической боли в спине.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006;10(4):287-333. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2005.06.009>
- Kamper SJ, Apeldoorn AT, Chiarotto A, Smeets RJ, Ostelo RW, Guzman J, van Tulder MW. Multidisciplinary biopsychosocial rehabilitation for chronic low back pain: Cochrane systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015;350:444. <https://doi.org/10.1136/bmj.h444>
- Павленко С.С. *Боли в нижней части спины (эпидемиология, клинико-диагностическая классификация, современные направления в диагностике, лечении и стандартизации медицинской помощи)*. Новосибирск: Сибмедицдат НГМУ; 2007. [Pavlenko SS. *Boli v nizhnei chasti spiny (epidemiologiya, kliniko-diagnosticheskaya klassifikatsiya, sovremennye napravleniya v diagnostike, lechenii i standartizatsii meditsinskoj pomoshchi)*. Novosibirsk: Sibmedizdat NGMU; 2007. (In Russ.)].
- Becker Held H, Redaelli M, Strauch K, Chenot JF, Leonhardt C, Keller S, Baum E, Pflingsten M, Hildebrandt J. Low back pain in primary care: costs of care and prediction of future health care utilization. *Spine*. 2010;35:1714-1720. <https://doi.org/10.1097/brs.0b013e3181cd656f>
- McIntosh G, Hall H. Low back pain (acute). *BMJ Clin Evid*. 2011;1102. <http://www.biomedsearch.com/nih/Low-back-pain-acute/21549023.html>
- Michael H. Ebert, Robert D. Kerns. *Behavioral and psychopharmacologic pain management*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511781445>
- Honorio T Benzon, Srinivasa N Raja, Spencer S Liu, Scott M Fishman, Steven P Cohen. *Essentials of pain medicine (Fourth edition)*. Philadelphia, PA: Elsevier; 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-40196-8.12001-7>
- Воробьева О.В. Хроническая боль в спине: от патогенетических концепций к терапевтическим стратегиям. *Медицинский совет*. 2017;17:36-42. [Vorobieva OV. Chronic back pain: from pathogenetic concepts to therapeutic. *Med. sovet*. 2017;17:36-42 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-17-36-42>
- Qaseem A, Wilt TJ, McLean RM, Forcica MA, for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Noninvasive Treatments for Acute, Subacute, and Chronic Low Back Pain: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2017;166(7):514-530. <https://doi.org/10.7326/M16-2367>
- Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine*. 2016;41(22):1709-1717. <https://doi.org/10.1097/brs.0000000000001707>
- Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *Int J Rheum Dis*. 2015;19(3):262-270. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12667>
- Becker MC, Wang TH, Wisniewski L, Wolksi K, Libby P, Lüscher TF, Borer JS, Mascette AM, Husni ME, Solomon DH, Graham DY, Yeomans ND, Krum H, Ruschitzka F, Lincoff AM, Nissen SE. Rationale, design, and governance of Prospective Randomized Evaluation of Celecoxib Integrated Safety versus Ibuprofen or Naproxen (PRECISION), a cardiovascular end point trial of nonsteroidal anti-inflammatory agents in patients with arthritis. *Am Heart J*. 2009;157(4):606-612. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2008.12.014>
- Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012087>
- Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Weimer M, Rochelle F, Fu R, Dana T, Kraegel P, Griffin J, Grusing S. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: a systematic review for an american college of physicians clinical practice guideline. *Ann of Intern Med*. 2017;166:480-492. <https://doi.org/10.7326/m16-2458>
- Knadler MP, Lobo E, Chappell J, Bergstrom R. Duloxetine: clinical pharmacokinetics and drug interactions. *Clinical Pharmacokinetics*. 2011;50(5):281-294. <https://doi.org/10.2165/11539240-000000000-00000>
- Dougados M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? *Joint Bone Spine*. 2006;73(6):606-609. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2006.09.008>
- Bishnoi M, Jain A, Hurkat P, Jain SK. Chondroitin sulphate: a focus on osteoarthritis. *Glycoconj J*. 2016;33(5):693-705. <https://doi.org/10.1007/s10719-016-9665-3>
- Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(1):22-27. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2012.09.017>
- Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2018;41(2):163-171. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00556>
- Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res*. 2018;13(1):170. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0871-5>
- Kongtharvonskul J, Anothaisintawee T, McEvoy M, Attia J, Woratanarat P, Thakkinstant A. Efficacy and safety of glucosamine, diacerein, and NSAIDs in osteoarthritis knee: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2015;20:24. <https://doi.org/10.1186/s40001-015-0115-7>
- Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the Chondroitin versus Celecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017;76:1537-1543. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210860>
- Grzanna MW, Secor EJ, Fortuno LV, Au AY, Frondoza CG. Anti-Inflammatory Effect of Carprofen Is Enhanced by Avocado/Soybean Unsaponifiables, Glucosamine and Chondroitin Sulfate Combination in Chondrocyte Microcarrier Spinner Culture. *Cartilage*. 2018. <https://doi.org/10.1177/1947603518783495>
- Möller I, Gharbi M, Serrano HM, Barbero MH, Milano JV, Henrotin Y. Effect of chondroitin sulfate on soluble biomarkers of osteoarthritis: a method to analyze and interpret the results from an open-label trial in unilateral knee osteoarthritis patients. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2016;17:416-421. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1268-4>

Поступила 24.01.19

Принята в печать 08.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Истомина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1004-7000>

Istomina E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1004-7000>

Шихкеримов Р.К. — <https://orcid.org/0000-0002-3422-5967>

Shikhkerimov R.K. — <https://orcid.org/0000-0002-3422-5967>