

УДК: 615.034

Сравнение терапевтической эффективности пероральной и парентеральной форм лекарственного препарата Мукосат на основе гликозаминогликана при лечении остеоартрита

©2021. Л.К. Пешехонова^{1,2}, Д.В. Пешехонов^{1,2}, А.О. Пятибрат³, Н.Г. Венгерович^{4,5*}

¹ Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия

² Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины
Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Поступила в редакцию 11.02.2021 г.

После доработки 27.03.2021 г.

Принята к публикации 30.03.2021 г.

В настоящем исследовании сравниваются способы введения и применения лекарственного препарата Мукосат при проведении терапии остеоартрита для достижения необходимого терапевтического эффекта.

Несмотря на обширную доказательную базу, задача совершенствования схем комплексной терапии с использованием преемственных и взаимодополняющих лекарственных форм, соответствующих способам введения и применения лекарственного препарата и обеспечивающее достижение необходимого терапевтического эффекта, все еще остается актуальной.

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. нами проведено обследование и лечение 50 пациентов, страдающих остеоартритом коленных суставов.

Для оценки эффективности пероральной и парентеральной форм введения Мукосата этим пациентам, проведено клиническое исследование в отношении их физической активности, степени функциональной недостаточности и качества жизни. Установлена переносимость примененных способов терапии с подсчетом количества нежелательных побочных реакций на фоне выявленных коморбидных заболеваний. Проведена сравнительная оценка терапевтической эффективности и переносимости внутримышечного введения Мукосата и назначения его в форме капсул, выявлены комплаентность при выполнении назначений и потребность приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Статистический анализ полученных данных выполнялся с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Проведенное исследование в целом характеризовалось точностью диагностики с применением современных методик, однородности сравниваемых групп, проспективного дизайна наблюдения.

К моменту завершения фармакотерапии в исследуемых группах оптимизировалась повседневная активность. Однако, при парентеральном введении эффективность терапии была достоверно выше по всем сравниваемым субшкалам. Также в результате лечения достоверно уменьшилась клиническая выраженность суставного синдрома и расширилось функциональное состояние суставов.

Таким образом, результаты исследования показали, что лекарственный препарат Мукосат, назначаемый как в виде инъекций, так и в форме капсул, демонстрирует высокую терапевтическую эффективность в качестве базисного хондропротектора. Проведение курса фармакотерапии Мукосатом способствовало полной отмене нестероидных противовоспалительных препаратов до завершения терапии. Доказано превосходство парентеральной лекарственной формы введения Мукосата над пероральной.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Мукосат; гликозаминогликан; хондроитина сульфат; остеоартрит; коленный сустав; нестероидные противовоспалительные препараты; терапевтическая эффективность; лекарственная форма; РКИ

DOI: 10.17816/phf60598/2713-153X-2021-1-3-66-75

ВВЕДЕНИЕ

Структурно-модифицирующие противовоспалительные препараты, или хондропротекторы, в настоящее время активно назначаются врачами при проведении терапии остеоартрита [1–3], так как им присущ симптом-модифицирующий эффект, способный уменьшать выраженность болей и воспаления. Они также оказывают фармакологическое воздействие на метаболизм хряща, восстанавливая его структуру и функцию [4, 5]. В ряде исследований подчеркивается рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов, а также практическое отсутствие нежелательных побочных эффектов [6, 7].

Одну из групп подобных соединений составляют препараты на основе гликозаминогликана, которые служат основой для регенерации хрящевой и костной ткани [8]. Механизмы действия подобных лекарственных средств многогранны. Так, Т.И. Николаева и соавторы показали, что, поступая в клетку, физиологически активные вещества на основе гликозаминогликанов встраиваются в матрикс, участвуют в образовании коллагена и протеогликанов, восполняют недостающие компоненты, влияют на формирование тканей [9]. К другим механизмам действия относят возможность подобных соединений выступать в качестве инициатора направленной дифференциации стволовых клеток [10].

К наиболее распространенным препаратам, эффективно воздействующим на патогенетические механизмы остеоартрита, относят симптоматические средства замедленного действия, включающие ряд медикаментов, избирательно модифицирующих структуру хряща [11–13]. Наиболее активными представителями данной группы являются хондроитин сульфат [14–16] и глюкозамин сульфат [17, 18].

В литературе по изучению эффективности и безопасности ХС и ГС при проведении терапии остеоартрита указано, что более чем в 40 клинических исследованиях отмечалась высокая степень доказательной эффективности хондропротек-

торов, обусловленная снижением интенсивности болей, улучшением функциональной способности пораженных суставов и уменьшением потребности в НПВП [19, 20]. Также показано, что ХС достоверно положительно влияет на клеточный компонент воспаления. Близким по фармакодинамике к ХС является ГС, который стимулирует хондроциты, повышает синтез протеогликанов, оказывая хондропротекторное действие, а также подавляет выработку ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО α [21, 22]. Однако в ряде многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований продемонстрировано отсутствие превосходства (с точки зрения уменьшения боли в суставах и функциональных нарушений у пациентов с симптоматическим коленным остеоартритом) комбинированной терапии ХС + ГС над плацебо и применением их в моноварианте [23, 24].

Несмотря на обширную доказательную базу, задача совершенствования схем комплексной терапии с использованием преемственных и взаимодополняющих лекарственных форм, соответствующих способам введения и применения лекарственного препарата и обеспечивающих достижение необходимого терапевтического эффекта, все еще остается актуальной. Лекарственный препарат Мукосат применяется в инъекционной, пероральной и топической лекарственных формах.

Последовательное применение всех лекарственных форм препарата, как в амбулаторной, так и в клинической практике, позволяет эффективно воздействовать на болевой синдром и снизить темпы прогрессирования заболевания, минимизировав риски нежелательных явлений. В настоящее время продолжают исследования по выбору оптимального сочетания инъекционных, пероральных и топических форм Мукосата. Наше исследование посвящено применению парентеральных и пероральных способов введения и применения лекарственного препарата Мукосат.

СОКРАЩЕНИЯ:

WOMAC – The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index, индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера;

KOOS – Knee and Osteoarthritis Outcome Score, шкала для оценки функции коленного сустава и активности пациента;

EQ-5D – EuroQoL-5D, опросник качества жизни;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ХС – хондроитин сульфат;

ГС – глюкозамина сульфат;

ИЛ-1 – интерлейкин 1;

ИЛ-6 – интерлейкин 6;

ФНО – фактор некроза опухолей;

ФНО α – лимфотоксин α ;

PRP-терапия – терапия с помощью введения обогащенной тромбоцитами плазмы пациента в место на его теле, требующее скорейшего заживления;

МРТ – магнитно-резонансная томография;

РКТ – рентгеновская компьютерная томография;

ХИБС – хроническая форма ишемической болезни сердца;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ДЭП – дисциркуляторная энцефалопатия;

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения;

ВАШ – визуально-аналоговая шкала;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования.

Цель исследования – сравнить эффективность внутримышечного введения или назначения в форме капсул Мукосата при проведении терапии остеоартрита и изучить возможность отказа пациентов от применения НПВП.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с ноября 2019 г. по апрель 2020 г. нами проведено обследование и лечение 50 пациентов, страдающих остеоартритом коленных суставов.

Критерии включения в исследование:

- возраст пациентов от 18 до 65 лет;
- рентгенографическая стадия 2 по классификации Келлгрена-Лоуренса, при наличии как одностороннего, так и двустороннего поражения суставов;
- боль при движениях или в покое, не менее 50 мм по ВАШ;
- суммарный алгофункциональный индекс Лекена от 5 баллов и выше;
- отсутствие противопоказаний к введению Мукосата;
- отсутствие в анамнезе указаний на непереносимость Мукосата.

Критерии исключения из исследования:

- применение симптом-модифицирующих препаратов в течение последних трех месяцев;
- внутрисуставное введение глюкокортикоидов и гиалуроновой кислоты в течение предшествующего исследованию месяца;
- проведение PRP-терапии в течение предшествующего исследованию месяца, наличие соматических заболеваний в стадии декомпенсации;
- наличие органических заболеваний нервной системы, психических заболеваний, травм головного мозга и позвоночника в анамнезе;
- склонность к кровоточивости, тромбозам в анамнезе, применение антикоагулянтов прямого и непрямого действия;
- беременность и лактация;
- остеоартрит I и IV рентгенологической стадии по классификации Келлгрена – Лоуренса;

Диагноз остеоартрита был поставлен на основании классификационных диагностических критериев Американского колледжа ревматологов для коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей.

Для оценки эффективности пероральной и парентеральной форм введения Мукосата проведено клиническое исследование, в которое были включены 16 мужчин и 34 женщины, средний возраст которых составлял 59,5 лет, в диапазоне от 42 до 65 лет.

Коморбидные заболевания наблюдались у 45 больных, составляя в среднем 2,02 нозологические единицы у каждого исследуемого.

Сердечно-сосудистые заболевания были выявлены у 17 больных:

- гипертоническая болезнь II-III – 13;
- ХИБС, кардиосклероз, атеросклероз коронарных сосудов и артерии – 4.

Желудочно-кишечные заболевания отмечались у 17 больных:

- хронический гастрит, дуоденит – 15;
- хронический панкреатит – 1;
- хронический гепатит – 1.

Заболевания костно-мышечной системы диагностированы у 34 больных:

- спондилоартроз – 20;

– остеопороз с патологическими переломами – 10;

– остеопороз без переломов – 4.

Ожирение, метаболический синдром – 27.

Сахарный диабет 2-го типа – 4.

Мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит – 5.

Гиперурикемический синдром – 5.

ХОБЛ – 1.

ДЭП – 2 ст., последствия ОНМК – 4.

Все пациенты полностью соответствовали критериям включения-исключения и подписали информированное согласие.

Участники исследования были разделены на две равные группы по 25 человек в каждой, сопоставимые по основному и коморбидным заболеваниям, а также демографическим параметрам.

Больным первой группы амбулаторно проводилась курсовая фармакотерапия Мукосатом по стандартной схеме: первые три инъекции по 1,0 мл и, далее, по 2,0 мл через день. Пациенты принимали НПВП и миорелаксанты согласно стандартам диагностики и лечения в индивидуально подобранных дозах. При отсутствии гастроинтестинальной патологии и язвенного анамнеза назначался Кеторол (Кеторолак) по 60 мг в сутки, при наличии заболеваний желудочно-кишечного тракта – Мелоксикам по 15 мг в сутки. Лечение спастических синдромов проводилось в течение 5–10 дней курсом миорелаксантов: 150 мг Мидокалма раз в день внутримышечно.

Пациентам второй группы амбулаторно в течение 20 дней назначался Мукосат по две капсулы два раза в день утром и вечером во время еды. На курс выдавались по две упаковки, всего 160 капсул. НПВП и миорелаксанты назначались по показаниям, по тем же принципам, что и у пациентов первой группы.

В исследовании применяли:

- Мукосат, раствор для инъекций 100 мг/мл – 2,0;
- Мукосат, капсулы.

Оценка общей выраженности болей в суставах определялась по ВАШ. Окружность суставов измерялась в миллиметрах. Проводилась оценка числа болезненных и припухших суставов, а также динамики утренней скованности в минутах. Изучались качественные параметры ограничения движений в суставах (по мнению больного).

Для определения тяжести и функционального состояния суставов использовался индекс Лекена. Оценивались боли, дискомфорт, дистанция ходьбы, повседневная активность с определением суммарного индекса Лекена.

Кроме того, для самостоятельной оценки пациентом боли в покое и при ходьбе (пять вопросов), выраженности и длительности скованности (два вопроса) и затруднений при выполнении повседневной активности (17 вопросов), рассчитывался суммарный индекс WOMAC [25].

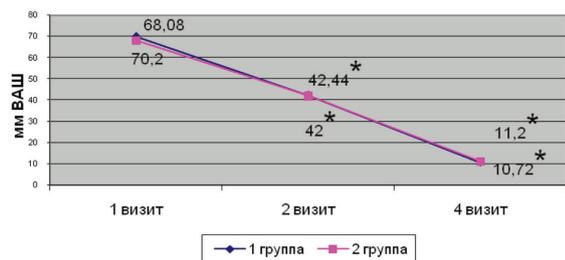
С помощью опросника EQ-5D оценивалась физическая, функциональная активность и параметры качества жизни. Опросник позволил оценить подвижность, уход за собой, привычную повседневную активность, боль/дискомфорт, тревогу/депрессию.

Шкала оценки исходов повреждений и заболеваний коленного сустава Knee and Osteoarthritis Outcome Score [26] позволила получить значения субшкал «боль» (P1–P9), «симптомы» (S1–S7), «сложность выполнения повседневных бытовых движений» (A1–A17), «спорт, активность на отдыхе» (SP1–SP5), «качество жизни» (Q1–Q4), а также определить итоговый индекс KOOS.

Изучались возможности пациентов отказаться от приема НПВП на фоне проводимой Мукосатом терапии. Оценивалась

эффективность и переносимость лечения различными формами Мукосата как по мнению врачей, так и пациентов, констатировались побочные реакции и нежелательные явления лекарственного взаимодействия на протяжении всех четырех визитов больных к врачу.

Статистический анализ полученных данных выполняли с помощью пакетов Statistica 12 и Excel 2016. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения статистическим критерием достигнутого уровня значимости считали нулевую гипотезу. Проверку нормальности распределения данных в отдельных группах сравнения проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для оценки однородности дисперсий применяли критерий Фишера и тест Левена. В качестве мер центральных тенденций для всех количественных признаков в сравниваемых группах проводили оценку средних арифметических и среднеквадратических (стандартных) ошибок среднего. Дескриптивные статистики в тексте представлены в формате $M \pm SD$, где M – среднее, SD – стандартное отклонение. Межгрупповое сравнение мер центральных тенденций выполняли методом дисперсионного анализа с использованием апостериорных критериев Тьюки/Даннета, или ранговых меток Вилкоксона, критерия Краскела-Уоллиса.



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 1. Динамика интенсивности боли по ВАШ в обеих группах

Fig. 1. Trends in pain intensity on the visual analogue scale (VAS) in the groups

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнивая клинические проявления суставного синдрома в обеих группах на протяжении всех визитов, определяя эффективность проводимой терапии нам удалось установить, что пероральный и парентеральный курс достоверно оптимизировали интенсивность боли по ВАШ (табл. 1, рис. 1). Также отмечено уменьшение окружности сустава в миллиметрах, что определялось значительным исходным распространением синовита (выявлялся у 20 пациентов в первой группе и у 17 во второй). В обеих группах достоверно уменьшилось число припухших суставов. Причем к четвертому визиту этот синдром не выявлялся.

Число болезненных суставов в обеих группах наблюдения достоверно уменьшалось ко второму и четвертому визитам, сопровождаясь регрессом энтезопатии (их исходное количество в первой группе составляло 16, во второй – 15). Больше число болезненных суставов после проведенной терапии оставалось во второй группе наблюдения. Наиболее оптимальный результат фармакотерапии был достигнут в первой группе.

Оценивая продолжительность утренней скованности, следует подчеркнуть ее изначально высокие значения, так как пациенты имели значительные параметры болей по ВАШ как в покое, так и при движении. Выраженность динамических болей способствовала увеличению продолжительности утренней скованности и болей после вставания, которые удалось купировать в обеих группах к четвертому визиту, с максимальной оптимизацией в первой группе.

По мнению больных в обеих группах ограничение движений в суставах отмечались у всех пациентов. Ко второму визиту в первой группе они остались у 11 (44%), во второй – у 24 (96%) больных. К четвертому визиту в первой группе не наблюдалось ограничения движений, а во второй они оставались у 10 (40%) человек, что свидетельствует о более значимом эффекте парентерального введения Мукосата по сравнению с его применением в виде капсул.

Таким образом, не было достигнуто межгрупповых различий по интенсивности болей по ВАШ, окружностей суставов и числу припухших суставов. Тем не менее, были выявлены достоверные различия по числу болезненных суставов,

Сравнительная оценка суставного синдрома в обеих группах

Табл. 1.

Comparison of the articular syndrome in the study group

Table 1.

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	Визит			Визит		
	1-й	2-й	4-й	1-й	2-й	4-й
Боль по ВАШ (мм)	70,2±6,86	42,44±5,54*	10,72±3,10*	68,08±7,01	42,0±5,97*	11,2±4,28*
Окружность сустава (мм)	42,18±3,53	40,28±3,48*	37,76±3,74*	40,88±3,83	39,52±3,48*	37,48±3,28*
Число болезненных суставов (ед.)	1,92±0,76	1,0±0,58*	0,44±0,51*	1,8±0,87*	1,48±0,59*	1,0±0,29#
Число припухших суставов (ед.)	1,4±0,96	0,36±0,49*	0,0±0,0*	1,4±1,08	0,36±0,57*	0,0±0,0*
Продолжительность утренней скованности (мин.)	20,2±8,84	9,6±6,6*	3,8±3,62*	26,2±12,77	14,0±8,04*	6,0±4,08*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

продолжительности утренней скованности и ограничению движений, с приоритетом в первой группе.

К моменту завершения фармакотерапии Мукосатом в обеих группах (по данным шкалы Лекена) оптимизировалась повседневная активность (рис. 2). Однако, при парентеральном введении эффективность терапии была достоверно выше по всем сравниваемым субшкалам (табл. 2).

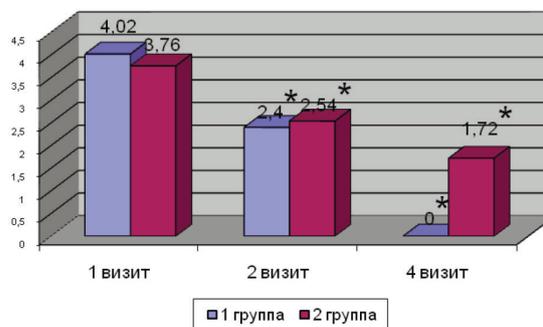
В обеих группах (по данным индекса WOMAC) получены достоверные результаты уменьшения выраженности болевого синдрома (рис. 3).

Однако в первой группе в большей степени была достигнута коррекция скованности, уменьшение затруднений при выполнении повседневной активности, что подтверждается величиной суммарного индекса (табл. 3).

Сравнительная динамика параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D показала высокую эффективность по подвижности, уходу за собой, повседневной деятельности, боли/дискомфорту и тревоге/депрессии (табл. 4).

При проведении курсовой парентеральной терапии были достигнуты оптимальные статистически достоверные результаты по всем перечисленным параметрам шкалы EQ-5D (рис. 4).

ВВО второй группе при назначении капсул также достоверно модифицировались все параметры, но по степе-



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 2. Динамика повседневной активности по шкале Лекена
 Fig. 2. Trends in activities of daily living applying the Lequesne index

ни коррекции они были достоверны ниже, за исключением субшкалы тревога/депрессия, не отличавшейся в динамике от первой группы.

Многоаспектный опросник KOOS дал возможность достаточно глубокого изучения болевых и клинических синдромов (девять рубрик по болям, семь – по симптомам). Также

Табл. 2. Оценка болей, дискомфорта, дистанции передвижения и повседневной активности по шкале Лекена
 Table 2. Assessment of pain, discomfort, maximum distance walked and activities of daily living score applying the Lequesne index

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	Визит			Визит		
	1-й	2-й	4-й	1-й	2-й	4-й
Боль или дискомфорт	4,6±1,38	2,88±0,83*	1,64±0,7*	4,6±0,87	3,2±0,65*	2,08±0,57*#
Дистанция ходьбы	3,44±0,65	2,2±0,58*	1,08±0,28*	3,84±0,69	2,6±0,65*	1,48±0,51*#
Повседневная активность	4,02±0,87	2,4±0,76*	1,14±0,37*	3,76±0,63	2,54±0,56*	1,72±0,43*#
Суммарный индекс Лекена	12,06±2,62	7,48±1,77*	3,88±1,02*	12,2±1,84	8,34±1,54*	5,28±1,16*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

Табл. 3. Оценка болей, скованности и функции суставов по индексу WOMAC (усл. ед)

Table 3. Assessment of pain, stiffness and function on the WOMAC

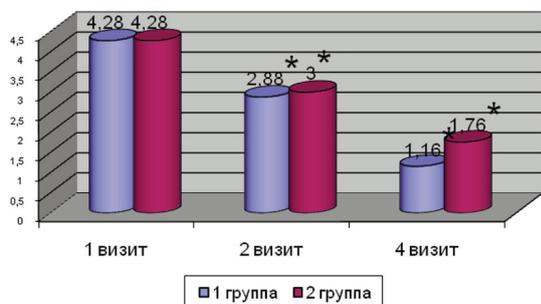
Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	Визит			Визит		
	1-й	2-й	4-й	1-й	2-й	4-й
Боль	11,12±1,86	6,6±1,8*	2,96±1,14*	6,84±1,43	4,8±1,0*	2,48±0,87*
Скованность	4,28±1,02	2,88±0,83*	1,16±0,62*	4,28±0,89	3,0±0,76*	1,76±0,66*#
Затруднения при выполнении повседневной активности (функция сустава)	33,08±6,63	21,0±6,08*	9,8±2,04*	30,6±3,21	20,2±3,76*	9,08±1,22*#
Суммарный индекс	48,48±7,74	29,88±6,12*	13,92±7,1*	41,72±4,23	28,04±4,84*	13,32±2,14*#

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

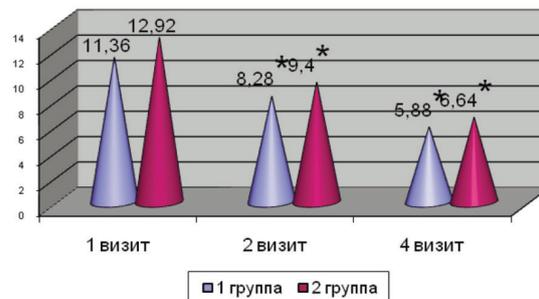
Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC
 Fig. 3. Trends in stiffness on the WOMAC



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$

Рис. 4. Суммарная оценка параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D
 Fig. 4. Functional ability and quality of life total score using the EQ-5D

Динамика параметров функциональных возможностей и качества жизни по шкале EQ-5D
 Trends evaluation in the functional ability and quality of life scores using the EQ-5D

Табл. 4.
 Table 4.

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	Визит			Визит		
	1-й	2-й	4-й	1-й	2-й	4-й
Подвижность	2,6±0,5	2,0±0,29*	1,24±0,44*	2,8±0,41	2,0±0,29*	1,12±0,33* #
Уход за собой	2,36±0,49	1,68±0,48*	1,08±0,28*	2,72±0,46	2,0±0,29*	1,24±0,44* #
Повседневная деятельность	2,44±0,58	1,56±0,51*	1,04±0,2*	2,56±0,51	1,92±0,4*	1,4±0,5* #
Боль/дискомфорт	2,68±0,56	1,84±0,37*	1,56±0,51*	3,0±0,1	2,4±0,5*	1,88±0,33* #
Тревога/депрессия	1,28±0,46	1,04±0,2*	1,0±0,1*	1,8±0,41	1,08±0,28*	1,0±0,1*
Сумма баллов	11,36±1,58	8,28±1,31*	5,88±0,8*	12,92±0,81	9,4±0,96*	6,64±0,95* #

Примечание:
 * – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.
 Note:
 * – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

детально изучалась сложность выполнения повседневных бытовых движений, так как использовались 17 параметров опроса.

Было выявлено, что в обеих группах достоверно изменились показатели всех исследованных рубрик. Од-

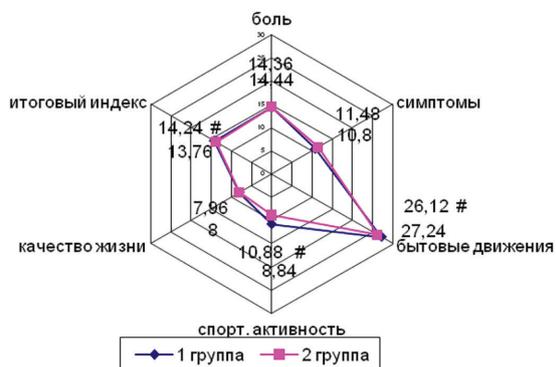
нако не установлено межгрупповых отличий в динамике боли, клинической симптоматике и качестве жизни. Приоритет первой группы составили достоверное улучшение по коррекции сложности выполнения бытовых повседневных движений и спортивная активность на отдыхе, определившие достоверные преимущества по итоговому индексу шкалы KOOS (табл. 5, рис. 5).

Заметим, что проведенное исследование характеризовалось точностью диагностики с применением современных методик, однородности сравниваемых групп, проспективного дизайна наблюдения. Однако отсутствие рандомизации и маскирования могло привести к переоценке положительного эффекта. Отсутствие группы плацебо-контроля не позволило оценить в полной мере эффективность лекарственного средства.

Отказ от приема НПВП является одним из важных критериев эффективности терапии остеоартрита, свидетельствующий о достижении клинического улучшения и уменьшения болевого синдрома.

В клинических рекомендациях по рациональному применению НПВП в качестве основных положений, связанных с осложнениями, обусловленными назначением этой группы препаратов указано следующее:

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны ЖКТ:



* – отличия от исходных значений первого визита, $p < 0,05$
 * – significance of the baseline difference scores, $p < 0,05$
 Рис. 5. Сравнительная оценка показателей опросника KOOS после 4-го визита
 Fig. 5. Comparison of the KOOS questionnaire total score

Динамика показателей опросника KOOS

Табл. 5.

Trends in the KOOS questionnaire

Table 5.

Показатель	Первая группа			Вторая группа		
	Визит			Визит		
	1-й	2-й	4-й	1-й	2-й	4-й
Боль $P_1 - P_9$	29,6±2,16	22,36±2,27*	14,44±1,19*	28,44±1,8	20,68±2,17*	14,36±0,95*
Симптомы $S_1 - S_7$	22,48±3,63	16,56±3,04*	10,8±2,71*	21,36±2,81	15,12±2,19*	11,48±1,29*
Сложность выполнения повседневных бытовых движений $A_1 - A_{17}$	51,08±6,49	39,68±6,14*	27,24±2,54*	47,6±3,29	37,04±3,6*	26,12±1,24* #
Спорт, активность на отдыхе $SP_1 - SP_5$	18,84±1,97	14,44±1,45*	10,88±1,42*	17,24±1,88	12,68±1,73*	8,84±1,14* #
Качество жизни $Q_1 - Q_4$	15,72±1,51	11,72±1,4*	7,96±0,2*	15,92±0,4	11,28±1,1*	8,0±0,1*
Итоговый индекс	28,48±2,34	20,93±2,35*	14,24±1,11*	26,11±1,47	19,36±1,61*	13,76±0,6* #

Примечание:

* – отличия от исходных значений первого визита; # – межгрупповые различия после проведенного лечения, $p < 0,05$.

Note:

* – significance of the baseline difference scores; # – significance of the inter-group differences after the treatment, $p < 0,05$.

диспепсию, язвы, кровотечение и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, поражение тонкой кишки в виде энтеропатии, обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника;

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны системы кровообращения: дестабилизацию артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности, повышение риска инфаркта миокарда и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями;

– НПВП могут вызвать осложнения со стороны функционирования почек и печени; в ряде случаев – серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

Изучая потребность в НПВП на фоне комбинированной терапии, включавшей Мукосат, нами установлено, что к двадцать третьему дню от приема НПВП отказались все больные.

Динамика отказов была следующей. В первой группе 7 (28%) пациентов принимали НПВП до 10 дней, от 10 до 20 дней – 15 (60%), более 20 дней – 3 (12%). Во второй группе: до 10 дней – 6 (24%) пациентов, от 10 до 20 дней – 16 (64%), более 20 дней – 2 (8%). Исходно от приема НПВП отказался один больной из второй группы. При этом в процессе лечения в первой группе – 6 (24%), во второй – 7 (28%) человек вдвое сократили дозы НПВП.

ВЫВОДЫ

Лекарственный препарат Мукосат, назначаемый как в форме инъекций, так и в форме капсул, показал высокую эффективность в качестве базисного хондропротектора.

При этом его использование способствовало полной отмене НПВП до завершения терапии.

По нашему мнению, последовательное применение всех лекарственных форм Мукосата, как в амбулаторной, так и в клинической практике, позволяет эффективно воздействовать на болевой синдром и снизить темпы прогрессирования заболевания, минимизировав риски нежелательных явлений.

Достоверно ($p < 0,05$) доказано превосходство парентеральной формы введения Мукосата над парентеральной, так как ремиссия наступала быстрее. В клинической практике при обострении остеоартрита предпочтительнее использовать парентеральную форму Мукосата.

Несмотря на полученные положительные результаты по высокой эффективности применения парентеральной формы Мукосата, целесообразно провести дополнительные исследования в области безопасности и характеристики сравниваемых выборов исследуемых препаратов; дополнительные рандомизированные контролируемые исследования с дальнейшим описанием дизайна в соответствии с актуальными источниками права; расширить сопоставление полученных результатов с данными литературы.

Продолжение исследований в этом направлении способно привести к новым результатам с получением дополнительных достоверно обоснованных сведений, которые можно будет обсудить в формате научной дискуссии на страницах доступных медицинских изданий и представить в новых статьях.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мазуров, В.И. Хондропротекторы в клинике остеоартроза: лечение и прогноз / В.И. Мазуров, М.С. Шестак, В.В. Рипачев // Фарматека. – 2013. – № 19 (272). – С. 45–50.
2. Пешехонова, Л.К. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Российский медицинский журнал. – 2012. – Т. 20. – № 30. – С. 1500–1503.
3. Шостак, Н.А. Остеоартроз – новые возможности симптом-модифицирующей терапии замедленного действия / Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, А.А. Клименко [и др.] // Клинический журнал. – 2013. – № 3–4. – С. 93–97.
4. 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; Suppl 1: S28–S31. DOI: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
5. Hunziker EB. Articular cartilage repair: basic science and clinical progress. A review of the current status and prospects. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (6): 432–63. DOI: 10.1053/j.joca.2002.0801.
6. Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 (11): 1270–85. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
7. Кузовкина, Т.Н. Проведение ступенчатой терапии хондропротекторами большим первичным остеоартрозом / Т.Н. Кузовкина, Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов // Материалы 17-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, 2010. – С. 156.
8. Венгерович, Н.Г. Подходы к оценке количественного состава лекарственных средств на основе пептидов природного происхождения, содержащих гликозаминогликан-пептидный комплекс / Н.Г. Венгерович, Н.В. Ефимов, Н.И. Рогожина, В.И. Степичников // *Формулы Фармации*. – 2020. – Т. 2. – № 1. – С. 8–15. DOI: 10.17816/phf20390/2713-153x-2020-1-2-08-15.
9. Николаева, Т.И. Разработка комплекса низкомолекулярных пептидов коллагена с гликозаминогликановыми компонентами / Т.И. Николаева, К.С. Лауринавичюс, В.В. Капцов [и др.] // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2018. – Т. 165. – № 5. – С. 571–576. DOI 10.1007/s10517-018-4229-0.
10. Camarero-Espinosa S, Cooper-White J.J. Combinatorial presentation of cartilage-inspired peptides on nanopatterned surfaces enables directed differentiation of human mesenchymal stem cells towards distinct articular chondrogenic phenotypes. *Biomaterials*. 2019; 210: 105–15. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.04.003.
11. Пешехонова, Л.К. Актуальные вопросы терапии остеоартроза в реальной клинической практике / Л.К. Пешехонова, Д.В. Пешехонов, П.А. Красюков // *Медицинский совет*. – 2017. – № 15. – С. 97–102.
12. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. CPMP/EWP/784/97. Rev. 1. London: European Medicines Agency, 2010.
13. Аникин, С.Г. Хондроитина сульфат: механизмы действия, эффективность, безопасность при терапии остеоартроза / С.Г. Аникин, Л.И. Алексеева // *Современная ревматология*. – Т. 6. – № 3. – 2012. – С. 78–82.
14. Зоткин, Е.Г. Возможности клинического применения хондроитин сульфата для парентерального введения у пациентов с остеоартрозом в гериатрической практике / Е.Г. Зоткин, Т.В. Харитоновна, С.Ю. Шкиреева // *Успехи геронтологии*. – 2014. – Т. 27. – № 2. – С. 366–375.
15. Капустина, Н.В. Хондропротекторная терапия (инъекционная форма хондроитина сульфата) посттравматического остеоартроза коленных суставов / Н.В. Капустина, Т.Д. Кобракова // *Лечащий врач*. – 2013. – № 7. – С. 112.
16. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357 (9252): 251–6. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
17. Reginster JY, Neuprez A, Lecart M, et al. Role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2012; 32 (10): 2959–67. DOI: 10.1007/s00296-012-2416-2.
18. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P. Etiopathogenesis of osteoarthritis. *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. 15th Edition. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Baltimore, USA: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005; 2199–2226.
19. Лапшина, С.А. Исследование эффективности, безопасности и переносимости сочетанного применения препаратов глюкозамина сульфата («Артракам») и хондроитина сульфата («Артрадол») у пациентов с остеоартрозом коленных суставов / С.А. Лапшина, М.А. Афанасьева, Е.В. Сухорукова // *Вестник современной клинической медицины*. – 2016. – Т. 9. – № 1. – С. 45–51.
20. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a metaanalysis. *Rheumatol. Int*. 2010; 30: 357–363. DOI: 10.1007/s00296-009-0969-5.
21. Волошин, В.П. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом / В.П. Волошин, А.В. Еремич, С.А. Санкаранараян [и др.] // *Трудный пациент*. – 2015. – Т. 13. – № 2. – С. 29–33.
22. Kahan A, Uebelhart D, Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism*. 2009; 60 (2): 524–33. DOI: 10.1002/art.24255.
23. Veronese N, Demurtas J, Smith L, et al. Glucosamine sulphate: an umbrella review of health outcomes. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12: 1759720X20975927. DOI: 10.1177/1759720X20975927.

24. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol.* 2017; 69 (1): 77–85. DOI: 10.1002/art.39819.

25. WOMAC Osteoarthritis Index. Physiopedia [Internet]. Available from: https://www.physio-pedia.com/WOMAC_Osteoarthritis_Index.

26. Golubev G, Baranenko A. Validation and reliability of Russian version of KOOS. KOOS [Internet]. Available from: <http://www.koos.nu/russian.pdf>.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Людмила Константиновна Пешехонова, д-р мед. наук, профессор кафедры производственной медицины Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия; заведующая ревматологическим отделением; заведующая ревматологическим отделением Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; e-mail: dmmad@yandex.ru

Дмитрий Владимирович Пешехонов, д-р мед. наук, врач-ревматолог ревматологического отделения Дорожной клинической больницы на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко Министерства здравоохранения Российской Федерации, Воронеж, Россия; e-mail: dmmad@yandex.ru

Александр Олегович Пятибрат, д-р мед. наук, профессор кафедры мобилизационной подготовки здравоохранения и медицины катастроф Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: a5brat@yandex.ru

Николай Григорьевич Венгерович, д-р мед. наук, заместитель начальника отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; профессор кафедры промышленной экологии Санкт-Петербургского государственного химико-фармацевтического университета Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

ADDITIONAL INFORMATION ABOUT AUTHORS

Lyudmila K. Peshekhonova, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Industrial Medicine, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia; Head of the Rheumatology Department, Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC «Russian Railways», Voronezh, Russia; e-mail: dmmad@yandex.ru

Dmitry V. Peshekhonov, Doctor of Medicine (MD), rheumatologist of the rheumatology department, Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC «Russian Railways», Voronezh, Russia; N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia; e-mail: dmmad@yandex.ru

Alexander O. Pyatibrat, Doctor of Medicine (MD), Professor of the Department of Mobilization Training of Public Health and Disaster Medicine, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; e-mail: a5brat@yandex.ru

Nikolay G. Vengerovich, Doctor of Medicine (MD), Deputy Head of the Department of the Research and Testing Center (Medical and Biological Protection), State Scientific Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia; Professor at the Industrial Ecology Department, Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia; e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

Comparison of the therapeutic effectiveness of the drug Mucosat based on glycosaminoglycans in oral and parenteral dosage forms in the treatment of osteoarthritis

©2021. L.K. Peshekhonova^{1,2}, D.V. Peshekhonov^{1,2}, A.O. Pyaibrat³, N.G. Vengerovich^{4,5*}

¹ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Voronezh, Russia

² Road Clinical Hospital at the station Voronezh-1 of JSC "Russian Railways", Voronezh, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ State Research Testing Institute of Military Medicine of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁵ Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* e-mail: nikolai.vengerovich@pharminnotech.com

Received February 11, 2021;

Revised March 27, 2021;

Accepted March 30, 2021

The study aims to compare the methods of Mucosat drug use and administration for achieving the desired therapeutic effect in the treatment of osteoarthritis.

Despite extensive evidence base, improving complex therapy schemes for the use of successive and complementary dosage forms with the appropriate drug administration and use in order to achieve the desired therapeutic effect is still a valid aim.

In the course of the study, 50 knee osteoarthritis patients were examined and treated during the period from November, 2019 to April, 2020.

A clinical trial was carried out to assess Mucosat oral and parental administration effectiveness in the patients comparing their physical activity, functional ability and quality of life. The number of undesired side effects identified the degree of therapeutic tolerance against the comorbid diseases identified. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of Musocat intramuscular and capsule administration, patient compliance, the need to take non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was drawn.

Statistica 12 and Excel 2016 were used to carry out the statistical analysis of the data obtained. The study was generally marked by diagnostic accuracy with the use of modern methods, group homogeneity, prospective observational design.

By the time of pharmacotherapy completion, physical activity has become optimal in the study groups. However, parental therapy had significantly higher effectiveness than the oral one on all the subscales. As a result, articular syndrome severity has been reduced and the functional state of the joints expanded.

The study has shown that Mucosat demonstrates high efficacy both in injectable solution and capsule dosage forms as a basic chondroprotective drug. Mucosat pharmacotherapy course has contributed to permanent discontinuation of NSAIDs before completion of the therapy. The superiority of Mucosat parenteral administration over the oral one has been proven.

KEYWORDS: Mucosat; glycosaminoglycans; chondroitin sulfate; osteoarthritis; knee joint; non-steroidal anti-inflammatory drugs; therapeutic efficacy; dosage form; RCT