

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-102-106

## Хондроитина сульфат: стратегии лечения остеоартрита

А.В. Алабут

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

### РЕЗЮМЕ

Остеоартрит (ОА) наиболее часто встречается среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата, становясь основной причиной хронического болевого синдрома, нарушения статико-динамической функции и инвалидности среди пожилых людей, и представляет собой основное бремя для здравоохранения во всех странах мира. Современные фармакологические методы лечения ОА ориентированы на уменьшение симптомов заболевания и снижение интенсивности болевого синдрома. Одним из подходов в этом направлении является применение симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия, которые показали многообещающее положительное влияние на боль и другие симптомы ОА. В статье представлен обзор основных экспериментальных и клинических исследований и метаанализов, посвященных оценке эффективности и безопасности препарата хондроитина сульфат (ХС) как одного из наиболее часто назначаемых лекарственных средств для лечения пациентов с ОА. Одни исследования посвящены оценке структурных изменений суставного хряща на фоне терапии ХС и плацебо, в других сделан акцент на динамику болевого синдрома и степень функциональной недостаточности, на оценку частоты и времени отложенного эндопротезирования коленного сустава. Рассматривается место ХС в структуре рекомендаций EULAR и ESCEO.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартрит, хондроитина сульфат, симптоммодифицирующие препараты замедленного действия, медиальный мыщелок, толщина хряща, эндопротезирование сустава.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Алабут А.В. Хондроитина сульфат: стратегии лечения остеоартрита. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(2):102–106. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-102-106.

## Chondroitin sulfate: treatment tactics in osteoarthritis

A.V. Alabut

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

### ABSTRACT

Osteoarthritis (OA) is the most common among all musculoskeletal disorders, becoming the main cause of chronic pain, impaired static and dynamic function and disability among the elderly, and represents the main burden for public health worldwide. Modern pharmacological treatment methods of OA are focused on reducing the disease symptoms and the pain syndrome intensity. One method in this direction is the use of symptom-modifying slow-acting drugs, which have shown promising positive effects on pain and other OA symptoms. The article presents an overview of the main experimental and clinical studies, and meta-analyses devoted to the evaluation of chondroitin sulfate (CS) efficacy and safety as one of the most commonly prescribed drugs for the treatment of OA. Some studies are devoted to the assessment of structural changes in articular cartilage during CS and placebo therapy, while others focus on the dynamics of pain syndrome and the degree of functional insufficiency, and on the assessment of the incidence and time of delayed knee replacement. The place of CS in the structure of EULAR and ESCEO recommendations is considered.

**KEYWORDS:** osteoarthritis, chondroitin sulfate, symptom-modifying slow-acting drugs, medial condyle, articular cartilage thickness, articular replacement.

**FOR CITATION:** Alabut A.V. Chondroitin sulfate: treatment tactics in osteoarthritis. Russian Medical Inquiry. 2021;5(2):102–106. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-2-102-106.

Остеоартрит (ОА) наиболее часто встречается среди всех заболеваний опорно-двигательного аппарата, становясь основной причиной хронического болевого синдрома, нарушения статико-динамической функции и инвалидности среди пожилых людей, и представляет собой основное бремя современного здравоохранения во всех странах мира [1–4]. Данные Глобального исследования бремени болезней, травм и факторов риска за 2019 г. показывают значительное увеличение бремени ОА и потребности в медицинской помощи в связи с ним и его перемещение с 26-го на 18-е место в период с 1990 по 2019 г. В 2019 г. среди женщин в возрасте 50–74 лет ОА вошел в первую десятку бремени болезней и травм [4]. За это время первичное эндопротезирование тазобе-

дренного и коленного суставов, выполняемое в основном по поводу ОА, значительно возросло количественно в странах с высоким уровнем дохода, что еще больше увеличило бремя ОА для здравоохранения [5–8]. По приблизительным оценкам общие и косвенные издержки лечения ОА составляют 0,25–0,50% валового внутреннего продукта в странах с высоким уровнем доходов [9, 10].

Как правило, клинические проявления ОА, включающие боль, скованность, ограничение подвижности, деформацию, возникают на фоне прогрессирующих структурных изменений, дегенерации суставного хряща, ремоделирования субхондральной кости, хронического воспаления мягких тканей [2, 11, 12]. Консервативным лечением восстановить структуру и функцию пораженного

сустава, предотвратить прогрессирование заболевания или повернуть его вспять невозможно. Современные фармакологические средства лечения ОА ориентированы на уменьшение симптомов заболевания и снижение интенсивности болевого синдрома. Однако основная цель терапии ОА заключается в том, чтобы замедлить темпы дегенерации хряща и свести к минимуму долгосрочные последствия. Одним из подходов в этом направлении является применение симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA), которые показали многообещающее положительное влияние на боль и другие симптомы ОА.

Симptomмодифицирующие препараты замедленного действия предназначены для использования в качестве основной терапии ОА. Эти соединения не являются быстродействующими агентами, такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и их клиническая эффективность в отношении альго-функциональных симптомов может быть оценена только через несколько недель регулярного приема. После прекращения приема эффект SYSADOA сохраняется в течение примерно 3 мес. для пероральных форм и 6–9 мес. для внутрисуставных составов. Основными аргументами в пользу использования терапевтического класса SYSADOA являются уменьшение количества НПВП в общей медикаментозной нагрузке при лечении ОА и, следовательно, снижение риска эрозий и язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта [13].

Высокоочищенный стандартизированный препарат хондроитина сульфат (ХС) показал активность при ОА и стал одним из наиболее часто назначаемых SYSADOA. В Европе в соответствии с рекомендациями EULAR и ESCO хондроитина сульфат внесен в схемы лечения ОА коленного, тазобедренного суставов, суставов кисти с уровнем доказательности 1А и 1b и силой рекомендации А, что представляет собой наивысший уровень терапевтической стратегии [14–19].

Хондроитина сульфат — природный компонент протеогликанов внеклеточного матрикса ряда соединительных тканей, включая хрящи, кости, связки, сухожилия и кожу, это полисахаридная цепь, построенная из дисахаридов, образованных уруновыми кислотами (глюкуроновой, галактуроновой и идуроновой), N-ацетилгексозаминами и нейтральными сахарами. Данные полисахаридные цепи не способны к самостоятельному существованию в тканях и соединяются ковалентной связью с белками, образуя протеогликаны [20, 21].

*In vitro* установлено, что ХС оказывает ряд положительных эффектов при ОА на метаболизм различных клеточных линий, включая хондроциты, синовиоциты и клетки субхондральной кости — все клетки, участвующие в патофизиологии заболевания [22]. Хотя ХС сам по себе не считается противовоспалительным препаратом, было показано, в частности, что он оказывает ряд иммуномодулирующих и противовоспалительных эффектов, включая уменьшение ядерной транслокации NF- $\kappa$ B и снижение выработки провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и др.), а также снижение экспрессии синтазы оксида азота 2 и циклооксигеназы-2 [23, 24].

Доклинические данные свидетельствуют о том, что ХС обладает проанаболическим действием (усиление синтеза протеогликана и коллагена типа II) и антикатаболическим действием (ингибирует дегградацию компонентов гиалуроновой кислоты и основного белка агрекана) на хондроциты, подавляя процесс клеточной гибели и способствуя восстановлению анаболического и катаболического ба-

ланса внеклеточного матрикса [22, 25–27]. Благоприятное воздействие на синовиальную мембрану и остеобласты субхондральной кости также было продемонстрировано *in vitro* [28–30].

Однако именно результаты клинических исследований позволили широко внедрить ХС в клиническую практику врачей разных специальностей в разных странах при лечении ОА. Подходы и контрольные точки в исследовании препаратов группы SYSADOA претерпели существенные эволюционные изменения, как и подходы к лечению ОА. Ряд исследований посвящены оценке структурных изменений суставного хряща на фоне терапии SYSADOA и плацебо. Другие авторы делали акцент на динамику болевого синдрома и степень функциональной недостаточности на фоне приема препаратов для лечения ОА. В то же время отсутствие общепринятых критериев оценки скорости, рентгенологической и морфологической динамики прогрессирования ОА побудило OARSI-OMERACT в 2012 г. выступить с инициативой считать эндопротезирование сустава пороговым фактором в оценке тяжести симптомов и структурных изменений в клинических испытаниях лекарств от ОА [31].

Важным с точки зрения оценки патоморфологических и рентгенологических изменений является многоцентровое рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование L.M. Wildi et al. [32], зарегистрированное Национальным институтом здравоохранения (NCT00604539), по сравнению ХС и плацебо в лечении первичного ОА коленного сустава. В исследовании приняли участие 69 пациентов в возрасте от 40–80 лет. Критерии включения: показатель боли по ВАШ >40 мм, II–III стадия ОА по Келлгрону — Лоуренсу, ширина суставной щели >2 мм. Пациенты получали 800 мг ХС или плацебо. Двойная слепая фаза длилась 6 мес., за ней следовала открытая фаза — применение ХС у пациентов обеих групп в течение 6 мес. Оценивали данные МРТ, показатели по ВАШ, WOMAC и нежелательные явления. МРТ выполняли на исходном уровне и через 6 и 12 мес. на сканерах 1,5 T (Siemens, Германия; General Electric, США) с использованием стандартной катушки для коленного сустава. Объем хряща измеряли два обученных специалиста с помощью компьютерной программы Cartiscopre (ArthroVision, Канада) [33, 34]. Пациенты, получавшие ХС, показали значительно меньшую потерю объема хряща, чем пациенты группы плацебо, уже через 6 мес. для всего коленного сустава ( $p=0,030$ ), латерального компартмента ( $p=0,015$ ) и большеберцового плато ( $p=0,002$ ), при этом значительная разница сохранялась через 12 мес. Намного более низкие показатели на фоне лечения ХС были определены через 12 мес. в латеральном компартменте ( $p=0,035$ ) и латеральном мышечке бедренной кости ( $p=0,044$ ).

Сходные результаты продемонстрировали J.J. Railhac et al. [35] в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах. Группа из 43 пациентов в возрасте 50–75 лет с гонартрозом II–III стадии по Келлгрону — Лоуренсу и показателем по ВАШ >30 мм получала ХС (Structum®, Laboratoires Pierre Fabre, Франция) 1000 мг ( $n=22$ ) или плацебо ( $n=21$ ) в течение 12 мес. По данным МРТ общий объем хряща в группе ХС увеличился (+180 мм<sup>3</sup>) в противоположность потере хряща в группе плацебо (-46 мм<sup>3</sup>).

J.-P. Pelletier et al. [36] провели двухлетнее многоцентровое исследование с участием 138 пациентов, оценивая эффективность ХС (1200 мг/сут) по сравнению с целекоксибом (200 мг/сут) на структурные изменения при ОА коленного

сустава с использованием МРТ. Первичной конечной точкой было определение влияния на потерю объема хряща в латеральном отделе в динамике, измеренного с помощью МРТ. Вторичные конечные точки включали оценку структурных изменений сустава, признаков и симптомов ОА. МРТ проводилась исходно, через 12 и 24 мес. Согласно данным МРТ пациенты, получавшие ХС, через 24 мес. имели значительно меньшую потерю объема хряща в медиальном отделе, чем получавшие целекоксиб (целекоксиб  $-8,1 \pm 4,2\%$ , ХС  $-6,3 \pm 3,2\%$ ,  $p=0,018$ ), и медиальном мышечке ( $-7,7 \pm 4,7\%$ ,  $-5,5 \pm 3,9\%$  соответственно;  $p=0,008$ ); в латеральном отделе значительного эффекта не отмечено. У пациентов с ХС наблюдалась тенденция к статистически значимому уменьшению толщины синовиальной оболочки (целекоксиб  $+17,9 \pm 33,73$  мм, ХС  $-0,66 \pm 22,72$  мм;  $p=0,076$ ) в медиальной надпателлярной сумке. В обеих группах наблюдалось уменьшение отека и синовита и показан одинаково хороший профиль безопасности.

Следующая группа исследований была направлена на оценку интенсивности болевого синдрома и динамику функциональных нарушений на фоне терапии ХС. В двойное слепое рандомизированное исследование с параллельными группами, проведенное В. Mazieres et al. [37], были включены 130 пациентов старше 50 лет. Критерии включения: индекс Лекена 4–11, показатель боли по ВАШ  $>30$  мм, ОА II–III стадии по Келлгрэну — Лоуренсу. В задачу исследователей входила оценка эффективности и безопасности ХС в дозе 1 г/сут перорально по сравнению с плацебо у пациентов с бедренно-большеберцовым ОА. Основным критерием оценки был функциональный недостаток, оцениваемый с помощью альго-функционального индекса Лекена. Вторичными критериями эффективности были: самооценка боли при активности и в покое, самооценка влияния ОА на повседневную жизнь. Пациент и врач оценивали ежемесячно общее изменение состояния пациента с момента предыдущего посещения, а также ежедневное потребление НПВП и анальгетиков. Исследователи продемонстрировали: улучшение индекса Лекена на 33% через 3 мес. при лечении ХС в сравнении с плацебо; снижение боли по ВАШ при движении на 54% через 3 мес. при лечении ХС по сравнению с плацебо ( $p>0,05$ ); снижение боли в покое на 57%; отсутствие серьезных нежелательных реакций, связанных с препаратом.

В. Mazieres et al. [38] продолжили свои исследования, проанализировав группу из 307 пациентов в возрасте 50–80 лет с ОА коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну — Лоуренсу, с индексом Лекена 6–12, показателем боли по ВАШ  $>40$  мм. Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с использованием ХС в дозе 1 г/сут (продолжительностью 24 нед.) при лечении пациентов с симптоматическим ОА коленного сустава ставило основной задачей оценить боль при повседневной активности и индекс Лекена. В конце лечения боль по ВАШ уменьшилась на  $26,2 \pm 24,9$  мм и  $19,9 \pm 23,5$  мм, а улучшение функции и изменение индекса Лекена составило  $2,4 \pm 3,4$  ( $-25\%$ ) и  $1,7 \pm 3,3$  ( $-17\%$ ) в группах ХС и плацебо соответственно ( $p=0,029$  и  $p=0,109$ ). Оценки исследователя и результаты оценки физического компонента по SF-12 свидетельствовали о более частых случаях улучшения в группе ХС, чем в группе плацебо ( $p=0,044$  и  $p=0,021$  соответственно).

J.Y. Reginster et al. [39] представили результаты проспективного рандомизированного 6-месячного 3-группового двойного слепого контролируемого исследования ХС

(800 мг/сут), плацебо и целекоксиба (200 мг/сут). Оценивали динамику боли по ВАШ и индекс Лекена как первичные конечные точки. В качестве вторичной конечной точки использовалось минимальное клинически значимое улучшение. В исследование вошли 604 пациента старше 50 лет с ОА коленных суставов IV стадии по Келлгрэну — Лоуренсу, с показателем боли по ВАШ  $>50$  мм. ХС и целекоксиб показали более значительное снижение боли и индекса Лекена, чем плацебо. Уменьшение боли по ВАШ на 182-й день в группе ХС составило  $-42,6$  мм и в группе целекоксиба  $-39,5$  мм, что было значительно больше, чем в группе плацебо ( $-33,3$  мм) ( $p=0,001$  для ХС и  $p=0,009$  для целекоксиба), в то время как разницы между результатами для ХС и целекоксиба не наблюдалось. Аналогичная тенденция отмечена для индекса Лекена, поскольку снижение этого показателя в группе ХС ( $-4,7$ ) и группе целекоксиба ( $-4,6$ ) было более выраженным, чем в группе плацебо ( $-3,7$ ) ( $p=0,023$  для ХС и  $p=0,015$  для целекоксиба). Оба вида лечения продемонстрировали отличные профили безопасности.

H. Schneider et al. [40] провели метаанализ трех рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований с участием 588 пациентов для оценки эффективности ХС (Structum®) в качестве препарата, изменяющего симптомы ОА коленного сустава. Объединенные результаты продемонстрировали умеренный, но значимый эффект препарата Structum® (1 г/сут) по сравнению с плацебо относительно уменьшения боли во время физической активности после лечения в течение 3–6 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) от  $-9,50$  до  $-1,72$ ,  $p=0,005$ ) по ВАШ и снижение альго-функционального индекса Лекена на средневзвешенную разницу  $-0,73$  (95% ДИ от  $-1,28$  до  $-0,18$ ,  $p=0,01$ ).

J.A. Singh et al. [41] включили в свой метаанализ 43 исследования ХС с участием 9110 человек. Основные выводы исследования заключаются в следующем: 1) интенсивность болевого синдрома по ВАШ через 6 мес. терапии ХС была на 10% ниже, чем в группе плацебо; 2) у пациентов, принимавших ХС, индекс Лекена был на 2 балла меньше (диапазон баллов от 0 до 24), чем в группе плацебо; 3) у пациентов, принимавших ХС, уменьшение минимальной ширины суставной щели было на 0,18 мм меньше, чем в группе плацебо.

G. Nonvo et al. [42] провели метаанализ эффективности ХС у пациентов с ОА коленного сустава. Было отобрано 43 статьи для полнотекстовой проверки, что позволило включить 18 исследований, удовлетворяющих заранее определенным критериям отбора в метаанализ. В этих исследованиях участвовал 3791 пациент, 1886 из которых получали пероральный ХС, а 1905 были рандомизированы в группу плацебо. В исследовании оценивали динамику болевого синдрома и функциональную недостаточность. В целом использование ХС привело к значительному снижению боли по ВАШ по сравнению с плацебо (стандартизованное среднее различие (ССР)  $-0,63$ ; 95% ДИ от  $-0,91$  до  $-0,35$ ), однако со значительной неоднородностью. В 10 исследованиях оценивался индекс Лекена. В целом эти исследования показали значительное влияние ХС на функциональный статус (ССР  $-0,82$ ; 95% ДИ от  $-1,31$  до  $-0,33$ ), хотя и с высокой несогласованностью и вариабельностью результатов [42]. Большинство исследователей настаивают на том, что препараты ХС фармацевтического класса обладают высокой стандартизированной



чистой в отличие от препаратов ХС нефармацевтического класса [19, 43].

В соответствии с рекомендациями OARSI-OMERACT следующая группа исследований была направлена на оценку частоты и времени отложенного эндопротезирования коленного сустава у пациентов, получающих SYSADOA. J.-P. Raynaud et al. [44] в своем 4-летнем клиническом исследовании оценивали частоту тотального эндопротезирования коленного сустава у пациентов с ОА, которые участвовали в 12-месячном испытании, оценивающем влияние ХС (800 мг/сут) по сравнению с влиянием плацебо в течение 6 мес., с последующим наблюдением и 6-месячной открытой фазой, в которой все пациенты получали ХС. Кроме того, были определены клинические предикторы и МРТ-предикторы эндопротезирования коленного сустава. В изучаемую когорту вошли 57 пациентов из 70, участвовавших в исследованиях. Тринадцать эндопротезирований были выполнены в популяции после 4-летнего наблюдения. В группе плацебо было проведено в 2 раза больше эндопротезирований, чем в группе ХС (69% против 31%,  $p=0,150$ , логистическая регрессия). Статистически значимыми предикторами эндопротезирования коленного сустава на исходном уровне были более высокие показатели боли и функции по шкале WOMAC, наличие поражений костного мозга (по данным МРТ) и более высокие уровни С-реактивного белка. Потеря объема медиального хряща и увеличение боли и функции WOMAC через год также были предикторами эндопротезирования коленного сустава. Время до выполнения эндопротезирования коленного сустава было больше в группе ХС по сравнению с плацебо ( $p=0,094$ ).

Лекарственные препараты ХС оцениваются по степени чистоты, составу и физико-химическим параметрам с помощью высокочувствительных аналитических методов, при этом биологически активные добавки, содержащие ХС, производятся без соблюдения строгих правил. ESCEO рекомендует ХС только в виде лекарственных препаратов с высоким уровнем доказательной базы. Структур — ХС, зарегистрированный в Европе и в мире как лекарственный препарат [45, 46]. Полный цикл производства от субстанции до упаковки выполняется компанией Pierre Fabre Medicament Production (Франция). Контроль качества осуществляется на всех этапах: сертификация производства субстанции (GMP), сертификация Европейского директората по качеству лекарственных препаратов (EDQM) [47–49]. Контроль качества говорит о чистоте готового продукта, что положительно влияет на эффективность и профиль безопасности.

Таким образом, Структур как ХС фармацевтического класса имеет наивысший уровень терапевтической рекомендации в соответствии с выводами EULAR и ESCEO, по данным большого количества метаанализов, эффективно уменьшает болевой синдром, улучшает функцию суставов, а также позволяет существенно отсрочить эндопротезирование суставов по поводу ОА.

#### Благодарность

Редакция благодарит компанию «Пьер Фабр» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

#### Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Pierre Fabre for the assistance in technical edition of this publication.

#### Литература/References

1. Yu D., Jordan K.P., Bedson J. Population trends in the incidence and initial management of osteoarthritis: age-period-cohort analysis of the Clinical Practice Research Datalink, 1992–2013. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(11):1902–1917. DOI: 10.1093/rheumatology/kex270.
2. Glyn-Jones S., Palmer A.J., Agricola R. Osteoarthritis. *Lancet*. 2015;386(9991):376–387. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60802-3.
3. GBD 2015 DALYs, HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388(10053):1603–1658. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31460-X.
4. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–1222. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9.026.
5. Kurtz S.M., Lau E., Ong K.L. Universal health insurance coverage in Massachusetts did not change the trajectory of arthroplasty use or costs. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(5):1090–1098. DOI: 10.1007/s11999-015-4643-9.
6. Pabinger C., Geissler A. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(6):734–741. DOI: 10.1016/j.joca.2014.04.009.
7. Pabinger C., Lothaller H., Geissler A. Utilization rates of knee-arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(10):1664–1673. DOI: 10.1016/j.joca.2015.05.008.
8. Nemes S., Rolfson O., W.-Dahl A. et al. Historical view and future demand for knee arthroplasty in Sweden. *Acta Orthop*. 2015;86(4):426–431. DOI: 10.3109/17453674.2015.1034608.
9. Number of knee replacements in select countries 2019, Published by Conor Stewart, Oct 16, 2020 (Electronic resource.) URL: <https://www.statista.com/statistics/236586/number-of-knee-operations-in-selected-countries/> (access date: 01.22.2021).
10. Hilgsmann M., Cooper C., Arden N. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2013;43(3):303–313. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.07.003.
11. Puig-Junoy J., Ruiz Zamora A. Socio-economic costs of osteoarthritis: a systematic review of cost-of-illness studies. *Semin Arthritis Rheum*. 2015;44(5):531–541. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.10.012.
12. Chu L., Liu X., He Z. et al. Articular Cartilage Degradation and Aberrant Subchondral Bone Remodeling in Patients with Osteoarthritis and Osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2020;35:505–515. DOI: 10.1002/jbmr.3909.
13. Robinson W.H., Lepus C.M., Wang Q. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580–592. DOI: 10.1038/nrrheum.2016.136.
14. Uebelhart D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(Suppl 3):S19–21. DOI: 10.1016/j.joca.2008.06.006.
15. Kloppenburg M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(1):16–24. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-213826.
16. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
17. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2005;64:669–681. DOI: 10.1136/ard.2004.028886.
18. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–350. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
19. Bruyère O., Cooper C., Al-Daghri N.M. et al. Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(2):111–117. DOI: 10.1007/s40520-017-0861-1.
20. Martel-Pelletier J., Kwan Tat S., Pelletier J.P. Effects of chondroitin sulfate in the pathophysiology of the osteoarthritic joint: a narrative review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl 1):S7–11. DOI: 10.1016/j.joca.2010.01.015.

21. Volpi N. Analytical aspects of pharmaceutical grade chondroitin sulfates. *J Pharm Sci.* 2007;96(12):3168–3180. DOI: 10.1002/jps.20997.
22. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin.* 2013;29(3):259–267. DOI: 10.1185/03007995.2012.753430.
23. Du Souich P., Garcia A.G., Verges J. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate. *J Cell Mol Med.* 2009;13(8A):1451–1463. DOI: 10.1111/j.1582-4934.2009.00826.x.
24. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology.* 2011;19(6):299–306. DOI: 10.1007/s10787-011-0098-0.
25. Monfort J., Pelletier J.P., Garcia-Giralt N. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulphate on osteoarthritis articular tissues. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(6):735–740. DOI: 10.1136/ard.2006.06888.
26. Bassler C.T., Combal J.P., Bougaret S. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(3):196–204. DOI: 10.1053/joca.1998.0112.
27. Uebelhart D., Thonar E.J., Zhang J. Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage.* 1998;6(Suppl A):6–13. DOI: 10.1016/S1063-4584(98)80005-8.
28. Pecchi E., Priam S., Mladenovic Z. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1beta-stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(2):127–135. DOI: 10.1016/j.joca.2011.12.002.
29. Cho S.Y., Sim, J.S., Jeong C.S. Effects of low molecular weight chondroitin sulfate on type II collagen-induced arthritis in DBA/1J mice. *Biol Pharm Bull.* 2004;27(1):47–51. DOI: 10.1248/bpb.27.47.
30. Omata T., Itokazu Y., Inoue N. Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung.* 2000;50(2):148–153. DOI: 10.1055/s-0031-1300180.
31. Manno R.L., Bingham C.O. 3rd, Paternotte S. et al. OARSI-OMERACT initiative: defining thresholds for symptomatic severity and structural changes in disease modifying osteoarthritis drug (DMOAD) clinical trials. *Osteoarthritis Cartilage.* 2012;20(2):93–101. DOI: 10.1016/j.joca.2011.11.013.
32. Wildi L.M., Raynauld J., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:982–989. DOI: 10.1136/ard.2010.140848.
33. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Berthiaume M.J. et al. Quantitative magnetic resonance imaging evaluation of knee osteoarthritis progression over two years and correlation with clinical symptoms and radiologic changes. *Arthritis Rheum.* 2004;50:476–487. DOI: 10.1002/art.20000.
34. Kauffmann C., Gravel P., Godbout B. et al. Computer-aided method for quantification of cartilage thickness and volume changes using MRI: validation study using a synthetic model. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2003;50:978–988. DOI: 10.1109/TBME.2003.814539.
35. Railhac J.J., Zaim M., Saurel A.S. et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol.* 2012;31(9):1347–1357. DOI: 10.1007/s10067-012-2022-4.
36. Pelletier J.-P., Raynauld J.P., Beaulieu A.D. et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):256. DOI: 10.1186/s13075-016-1149-0.
37. Mazieres B., Combe B., Phan van A. et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol.* 2001;28(1):173–181. PMID: 11196521.
38. Mazières B., Hucher M., Zaïm M., Garnero P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis.* 2007;66(5):639–645. DOI: 10.1136/ard.2006.059899.
39. Reginster J.Y., 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(9):1537–1543. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
40. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with Structum®. *Open Rheumatol J.* 2012;6:183–189. DOI: 10.2174/1874312901206010183.
41. Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2015;1:CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2.
42. Honvo G., Bruyère 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;36:1085–1099. DOI: 10.1007/s12325-019-00921-w.
43. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:1271–1280. DOI: 10.1211/jpp.61.10.0002.
44. Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., Dorais M. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. *Cartilage.* 2013;4(3):219–226. DOI: 10.1177/1947603513483547.
45. Structum. (Electronic resource.) URL: <https://www.drugs.com/international/structum.html> (access date: 24.01.2021).
46. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Структурм. Регистрационный номер П N013685/01. (Электронный ресурс.) URL: [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=1489ccd5-c3f6-4af1-aea8-2e749c52595d&t=\(дата обращения: 24.01.2021\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1489ccd5-c3f6-4af1-aea8-2e749c52595d&t=(дата обращения: 24.01.2021)). [Instructions for the medical use of the drug Structum. Registration number П N013685/01. (Electronic resource.) URL: [\(access date: 24.01.2021\)](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1489ccd5-c3f6-4af1-aea8-2e749c52595d&t=(access date: 24.01.2021)). (in Russ.)].
47. EDQM. Certificates catalogue. (Electronic resource.) URL: [https://extranet.edqm.eu/publications/recherches\\_CEP.shtml](https://extranet.edqm.eu/publications/recherches_CEP.shtml) (access date: 24.01.2021).
48. Certificate number HPF/FR/300/2017. (Electronic resource.) URL: <http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/searchGMPCompliance.do> (access date: 24.01.2021).
49. Приказ №7 от 09.01.2018 «О выдаче заключения о соответствии производителя лекарственных средств для медицинского применения Пьер Фабр Медикамент Продакшн требованиям правил надлежащей производственной практики». (Электронный ресурс.) URL: <https://minpromtorg.gov.ru/docs/#!17614> (дата обращения: 24.01.2021). [Order No. 7 of 01/09/2018 "On the issuance of an opinion on the compliance of the manufacturer of medicines for medical use Pierre Fabre Medicament Production with the requirements of the rules of good manufacturing practice". (Electronic resource.) URL: <https://minpromtorg.gov.ru/docs/#!17614> (access date: 24.01.2021) (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Алабут Анна Владимировна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры травматологии и ортопедии, заведующая травматолого-ортопедическим отделением № 1 клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пр-т, д. 29; ORCID iD 0000-0002-5247-2646.

**Контактная информация:** Алабут Анна Владимировна, e-mail: [alabut@mail.ru](mailto:alabut@mail.ru). **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.01.2021, поступила после рецензирования 17.02.2021, принята в печать 17.03.2021.

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Anna V. Alabut** — Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Traumatology and Orthopedics, Head of the Department of Traumatology and Orthopedics No. 1, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5247-2646.

**Contact information:** Anna V. Alabut, e-mail: [alabut@mail.ru](mailto:alabut@mail.ru). **Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 25.01.2021, revised 17.02.2021, accepted 17.03.2021.



# СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

Необходимый компонент  
базисного лечения остеоартроза



Произведено  
во Франции



2 капсулы в день

## Рекомендован\*:

- ESCEO 2019 препарат первого выбора для лечения ОА коленных суставов<sup>1</sup>
- ACR 2019 медикаментозная терапия ОА суставов кистей<sup>2</sup>
- EULAR 2018 препарат выбора для лечения ОА суставов кистей<sup>3</sup>
- APP «Хондроитин сульфат применяют по 500 мг 2 раза в день»<sup>4</sup>

### \*хондроитин сульфат

Список литературы: 1. Olivier Bruyere et al. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2019;00:1–14. 2. Sharon L. Kolasinski et al. *Arthritis Care & Research*. 2020; Vol.0; No.0:1-14. 3. Margreet Kloppenburg et al. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug 28. pii: annrheumdis-2018-213826. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. 4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Приказ №01-01/ф-19 от 02.04.2014 Ассоциации ревматологов России. Стр.14, 2013 г.

ОА – остеоартроз. АСR – Американский колледж ревматологов. ESCEO – Европейское общество по изучению остеоартрита и остеопороза. EULAR – Европейская антиревматическая лига. APP – Ассоциация ревматологов России.

Торговое название: Структурм. МНН: Хондроитин сульфат. Показания: Остеоартрозы, межпозвоночный остеохондроз. Способ применения: внутрь по 1 г/сут (по 1 капс. 2 раза в день). Противопоказания: повышенная чувствительность к компонентам препарата; возраст до 15 лет. Меры предосторожности: не рекомендуется во время беременности и грудного вскармливания. С осторожностью: пациентам с кровотечениями и склонностью к кровотечениям. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. (РУ П N013685/01).

Производитель: «Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция. Адрес для приема претензий: 000 «Пьер Фабр», 119435, Москва, Саввинская наб., 15.

Тел.: +7 (495) 789-95-33, факс: +7 (495) 789-95-34. <http://www.pierre-fabre.com/ru-ru>

Подробную информацию см. в инструкции по медицинскому применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.