

От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита

К.м.н. И.С. Дыдыкина¹, К.С. Нурбаева¹, к.м.н. П.С. Коваленко¹, к.м.н. А.А. Коваленко²,
д.м.н. Е.Г. Зоткин¹

¹ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждается положение о том, что представление о механизме действия лекарственного вещества позволяет успешно применять его в клинической практике. При этом именно клиническая практика является основным показателем и доказательством целесообразности использования лекарственного средства. Опыт длительного применения препарата позволяет уточнить его механизм действия и взаимодействия с другими лекарствами, получить и систематизировать отдаленные результаты или редкие неблагоприятные реакции, расширить показания или противопоказания для определенных групп пациентов. Обращается внимание на то, что многие заболевания, прежде всего остеоартрит, «помолодели», при этом доля пожилых людей неуклонно растет. Использование традиционных анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов у пациентов пожилого возраста ограничено или противопоказано в случаях высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, хронической болезни почек, язвы желудка. Этой категории больных могут быть назначены локальные средства терапии и/или альтернативные средства для снижения боли (медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты и др.). Расширение арсенала средств профилактики и лечения остеоартрита с доказанной эффективностью и безопасностью имеет важное значение.

В статье рассмотрены механизм действия, доказательства эффективности и безопасности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® (Сустафлекс®), возможность его использования у пациентов с остеоартритом.

Ключевые слова: болезни костно-мышечной системы, остеоартроз, лечение боли при гонартрозе, неденатурированный коллаген 2 типа UC-II (Сустафлекс).

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др. От знания механизма действия — к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита. РМЖ. 2020;7:14–18.

ABSTRACT

From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis

I.S. Dydykina¹, K.S. Nurbaeva¹, P.S. Kovalenko¹, A.A. Kovalenko², E.G. Zotkin¹

¹Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

²Sechenov University, Moscow

The article discusses the idea concerning the action mechanism of a drug substance allowing to successfully apply it in the clinical practice. This article also considers that the clinical practice is the main indicator and feasibility proof concerning the use of the drug substance. The long-term use experience of this drug allows to clarify its mechanism of action and interaction with other drugs, obtain and systematize late results or rare adverse events, and expand the indications or contraindications for certain groups of patients. Attention is drawn to the fact that many diseases, primarily osteoarthritis, have “become younger”, while the share of the elderly is steadily growing. The use of traditional analgesics and NSAIDs in elderly patients is limited or contraindicated in cases of high risk of cardiovascular complications, chronic kidney disease, and stomach ulcers. This category of patients may be prescribed with topical therapy and/or alternative means leading to pain relief (disease-modifying antirheumatic drugs — DMARDs). It is important to expand the arsenal of means for the prevention and treatment of osteoarthritis with proven efficacy and safety. The article considers the mechanism of action, evidence data on the efficacy and safety of UC-II Undenatured Type 2 Collagen® (Sustaflex®), and the possibility of its use in patients with osteoarthritis.

Keywords: musculoskeletal disorders, osteoarthritis, pain treatment, gonarthrosis, UC-II Undenatured Type 2 Collagen, Sustaflex.

For citation: Dydykina I.S., Nurbaeva K.S., Kovalenko P.S. et al. From knowing the mechanism of action to choosing a method for the prevention and treatment of osteoarthritis. RMJ. 2020;7:14–18.

ВВЕДЕНИЕ

При создании и использовании лекарственных средств наиболее важным и определяющим критерием целесообразности были и остаются клиническая эффективность и клиническая практика. Зачастую механизм действия соз-

данного лекарственного препарата до конца не известен и уточняется по мере использования и накопления клинических наблюдений, расширения «технических» возможностей и развития науки в целом. Так, механизм действия (ингибирование активности фермента циклооксигеназы)

нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), большинство из которых синтезированы для купирования лихорадки и боли в середине XX в., был открыт 30 лет спустя. В этот период были открыты простагландины, изучена их физиологическая роль и установлено влияние НПВП на изменение концентрации простагландинов, простациклина и лейкотриенов в очаге воспаления. Доказано подавление пролиферации синовиоцитов и, как следствие, уменьшение количества рецидивов синовита, изучено влияние НПВП на синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты хондроцитами, установлено влияние некоторых НПВП на таламические центры болевой чувствительности, стимуляцию капсаициновых рецепторов и многое другое. Определены ферменты, с помощью которых НПВП метаболизируются в печени и почках. Изучение полиморфизма генов, в частности цитохромов P450, позволило сделать вывод о том, что изоформа CYP2C9 влияет на фармакокинетику НПВП, их метаболизм и определяет риск возникновения осложнений [1, 2]. До настоящего времени изучаются фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия НПВП с другими лекарственными средствами. На основании полученных данных предложены рекомендации по оптимальному и безопасному использованию НПВП с учетом коморбидности и факторов риска возникновения серьезных осложнений. Определены противопоказания для применения НПВП [3].

Другим примером из клинической практики является расширение показаний для применения метотрексата (MT) с учетом его механизма действия и ожидаемых эффектов. MT относится к антиметаболитам фолиевой кислоты и успешно используется в медицине с 1948 г., прежде всего в онкологии. Кроме того, благодаря положительным результатам, полученным в двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, MT был рекомендован в 1988 г. для терапии ревматоидного артрита (РА) в США [4, 5]. Основным механизмом действия MT определяется его антифолатными свойствами. Фармакологическое действие низких доз MT (от 10 до 25 мг в неделю), которые используются в ревматологии, связывают с противовоспалительной активностью полиглутаминовой формы [6]. Однако с учетом способности MT подавлять пролиферацию эндотелиальных клеток и фибробластов, функциональную активность нейтрофилов, протеолитических ферментов в полости сустава, в частности активность металлопротеиназ, а также способности стимулировать синтез растворимых антагонистов ИЛ-1, растворимых рецепторов ФНО- α и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и ИЛ-10 интерес к препарату в ревматологии не ограничивается РА [7]. Появился ряд публикаций об успешном использовании MT при остеоартрите [8, 9].

ОСТЕОАРТРИТ — ВОПРОСЫ ПАТОГЕНЕЗА И КЛИНИКИ

Остеоартрит (ОА), или, в соответствии с МКБ-10, остеоартроз — форма поражения мелких, средних и крупных суставов, которая по распространенности занимает лидирующие позиции среди всех болезней костно-мышечной системы (БКМС). Долгие годы в определении делался акцент на то, что данное заболевание представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит

поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [10]. По мере накопления данных о патогенетических механизмах остеоартроза появилось основание называть его остеоартритом (ОА), потому что в основе болезни лежит клеточный стресс и деградация экстрацеллюлярного матрикса, инициирующие микро- и макроповреждения и активацию неадекватного восстановительного ответа, а также запускающие провоспалительные пути врожденного иммунитета. Болезнь начинается как молекулярное расстройство (нарушение метаболизма тканей сустава) с последующими анатомическими и/или физиологическими расстройствами (деградация хряща, нарушение ремоделирования кости, формирование остеофитов, воспаление и снижение функции сустава) [11]. Были сделаны попытки (пока, к сожалению, безуспешные) применения в качестве патогенетических средств лечения ОА современных генно-инженерных биологических препаратов с установленным механизмом действия и других базисных средств, применяемых для лечения системных воспалительных заболеваний соединительной ткани.

Воспаление при ОА может протекать субклинически, распространяться на сухожилия и связки, вызывать стойкое напряжение мышц, нарушение биомеханики, недостаточность антиноцицептивных механизмов и иметь признаки периферической и центральной сенситизации [12]. Характерной жалобой пациентов с ОА является боль (острая или хроническая, преимущественно механическая, у подавляющего большинства — ноцицептивная, разной степени интенсивности и локализации). Исследователи отмечают, что болезнь «помолодела». Клинические и рентгенологические признаки ОА отмечаются в возрасте 30–40 лет. По данным эпидемиологических исследований российских ученых, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [13], в США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45–64 лет и у 63–85% старше 65 лет [14]. По данным официальной статистики, в 2016 г. в России общая заболеваемость ОА составила 4 285 464 случая или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная заболеваемость — 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [15]. Однако эти данные не отражают истинную распространенность ОА в нашей стране.

ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОАРТРИТА

Выбор лечения БКМС предполагает анализ факторов риска заболевания, учетывание возраста пациента на момент возникновения болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), анализ доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое. Лечение должно быть направлено, прежде всего, на уменьшение боли и улучшение функционального состояния пациента. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) впервые предложило единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно внедрен во многих стра-

нах мира, в т. ч. в России [16, 17]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), а также определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания и эффективности проводимого лечения, учитывая коморбидность. Эти рекомендации являются первым опытом создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на различных стадиях развития заболевания. В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением доказательств того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные (вероятно, клинически незначимые) преимущества у пациентов с ОА тазобедренного или коленного сустава [18, 19].

Следует отметить, что арсенал лекарственных средств лечения больных ОА существенно расширился. В последние годы широкое распространение получили симптоматические лекарственные средства замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), в первую очередь глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат. Получены клинические доказательства того, что эти препараты обладают противовоспалительной и анальгетической активностью. При изучении механизма действия установлено, что SYSADOA стимулируют синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты, ингибируют катаболическую активность хондроцитов, синтез протеолитических ферментов и оксида азота, уменьшают атерогенез при ожирении. В суставном хряще высокое содержание хондроитина сульфата играет важную роль в создании высокого осмотического потенциала, придающего плотность и упругость хрящевому матриксу. Появились убедительные данные о предотвращении (снижении) неоангиогенеза в хрящевой и синовиальной ткани; показано, что эти препараты при длительном применении способны уменьшить резорбцию субхондральной кости, предотвратить эрозирование суставных поверхностей суставов кистей рук при ОА верхних конечностей и замедлить сужение суставной щели при гонартрозе. Получены экспериментальные данные, подтверждающие гипотезу о том, что хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат могут ингибировать фактор ядерной транслокации NF- κ B в хряще, синовиальной мембране и других тканях. Эти препараты обладают доказанной эффективностью в отношении снижения боли в суставах (мелких, средних, крупных), а при длительном применении демонстрируют структурно-модифицирующие и болезнь-модифицирующие эффекты [20, 21].

Наряду с известными традиционными методами лечения ОА, которые принято использовать в соответствии с международными, национальными клиническими рекомендациями и протоколами ведения пациентов, существуют альтернативные воздействия, такие как биорегуляционная терапия (фитотерапия), использование биологически активных добавок (БАД), функционального питания и др. Так, в США и Канаде именно БАД широко используются в качестве SYSADOA при лечении ОА. Ответственность за безопасность использования БАД в США несет Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA).

БАД занимают промежуточное место между фармакологией (лекарственными средствами) и диетологией (продуктами питания), используются как дополнительный

источник пищевых и биологически активных веществ, для оптимизации различных видов обмена веществ, нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем, снижения риска заболеваний, нормализации микрофлоры желудочно-кишечного тракта и др. Эта область знаний имеет несколько названий, одно из них — «фармаконутрициология». Существуют различные классификации БАД в зависимости от состава и физиологического действия, а также способов получения и формы производства.

С учетом нарастающей потребности в препаратах SYSADOA в связи с большой распространенностью ОА особое внимание уделяется изучению безопасности этих средств. Очевидно, что токсичность SYSADOA очень низкая, поскольку эти вещества широко представлены в организме, ими богаты некоторые продукты питания. Так, например, исследование острой и субхронической токсичности препаратов, полученных из хряща грудины цыплят, было проведено на крысах. При исследовании острой токсичности крысы получали исследуемый продукт (содержащий коллаген 2 типа, хондроитин и гиалуроновую кислоту) в дозе 5000 мг/кг массы тела однократно; за состоянием животных наблюдали в течение 14 дней. Гибели животных, клинических признаков токсичности и патологических изменений со стороны внутренних органов не выявлено. При исследовании субхронической токсичности крысы получали исследуемый продукт в дозах 30, 300 или 1000 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Все животные выжили; существенных изменений со стороны массы тела и патологических изменений со стороны внутренних органов при гистопатологическом исследовании не выявлено [22, 23].

Роль нативного коллагена 2 типа в профилактике и лечении остеоартрита

Интерес к применению при лечении ОА коллагена 2 типа объясняется тем, что он является основным структурным компонентом межклеточного матрикса хряща, помимо этого, служит внеклеточной сигнальной молекулой, которая регулирует пролиферацию, метаболизм, дифференцировку хондроцитов [24]. Мутации в гене коллагена 2 типа приводят к широкому спектру проявлений — от ахондроплазий, вызывающих антенатальную гибель плода, до преждевременного развития ОА [25]. Установлено, что деградация и уменьшение количества коллагена 2 типа наблюдаются в хряще при ОА [26]. Продукт деградации коллагена 2 типа, такой как С-телопептид коллагена 2 типа (СТХ-II), является одним из важнейших маркеров деструкции хряща [27].

Известно, что энтеральное введение аутоантигенов может вызывать снижение клинико-иммунологической активности ряда заболеваний, таких как экспериментальные модели аутоиммунного энцефалита, сахарного диабета, коллаген-индуцированного артрита [28]. В качестве БАД в комплексной терапии ОА предлагается нативный (неденатурированный) коллаген 2 типа UC-II® — вещество, получаемое из хряща грудины курицы. Предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена 2 типа сложен, связан с феноменом оральной толерантности [28]. Оральная толерантность — это отсутствие системного и местного иммунного ответа на перорально введенные «безопасные» антигены, например пищевые, представляет собой одну из форм периферической иммунологической толерантности.

Иммунологическая толерантность — это состояние, при котором не развивается иммунный ответ на собственные или чужеродные антигены. Выделяют центральную и периферическую иммунную толерантность. Центральная реализуется на этапе развития лимфоцитов в тимусе или костном мозге путем уничтожения Т- и В-лимфоцитов, которые «узнают» собственные антигены организма. Периферическая толерантность развивается в лимфатических узлах или других органах и тканях путем инактивации (анергии) или деплеции зрелых лимфоцитов, которые покинули центральные органы иммунной системы [29]. Как уже говорилось выше, оральная толерантность — это одна из форм периферической толерантности, которая представляет собой состояние специфического подавления клеточного и гуморального иммунного ответа на антигены, поступившие, как правило, пероральным путем. Считается, что данный феномен является защитным механизмом, который предотвращает развитие реакций гиперчувствительности на «безопасные» антигены пищи и бактерий микробиоты кишечника [30]. Дисрегуляция этого процесса может привести к развитию пищевых аллергий и целиакии. В формировании оральной толерантности ключевую роль отводят лимфоидной ткани кишечника (GALT-системе), которая включает Пейеровы бляшки, изолированные лимфоидные фолликулы и мезентериальные лимфатические узлы. Считается, что в низких дозах энтеральные антигены стимулируют созревание Т-регуляторных клеток, а в высоких — анергию и гибель Т-лимфоцитов (клональная деплеция).

Первое описание оральной толерантности было дано Wells и Osborne в 1911 г. В эксперименте ученые продемонстрировали, что у морских свинок, которые получали большое количество кукурузы, не развивается анафилактическая реакция к зеину, основному белку кукурузы, в отличие от морских свинок с другим рационом. В последующем было выполнено немало исследований, которые показали, что предварительное поступление антигенов в организм *per os* приводит к подавлению развития реакций гиперчувствительности к этим же антигенам, но введенным парентерально [31]. Несмотря на то, что подавляющее большинство макромолекул, потребляемых в пищу, разлагаются в желудочно-кишечном тракте, часть антигенов остаются интактными и поглощаются в количестве, достаточном для того, чтобы вызвать значительные изменения в иммунной системе, происходит угнетение как клеточного, так и гуморального иммунитета [32].

Точные механизмы развития оральной толерантности остаются не до конца известными. Главная роль принадлежит интестинальной иммунной системе, которая подразделяется на индуктивную и эффекторную зоны. Индуктивная включает Пейеровы бляшки и изолированные лимфоидные фолликулы (GALT-лимфоидная ткань, ассоциированная с кишечником), собственную пластинку слизистой оболочки (*lamina propria*) и мезентериальные лимфатические узлы. Эффекторная зона — эпителий кишечника, а также *lamina propria*, где расположены активированные Т-клетки и плазматические клетки, секретирующие антитела. В индуктивной зоне происходит поступление антигенов из просвета кишечника через специализированные М-клетки GALT-системы или другими путями: посредством диффузии или трансцитоза. В дальнейшем антигены поглощаются дендритными клетками. Ключевую роль в развитии оральной толерантности играют CD103⁺ дендритные клетки собственной пластинки слизистой оболочки, ко-

торые фагоцитируют антигены, а затем мигрируют в мезентериальные лимфатические узлы. В мезентериальных лимфатических узлах CD103⁺ дендритные клетки продуцируют ретиноевую кислоту, которая индуцирует экспрессию кишечных хоминговых рецепторов $\alpha 4\beta 7$ интегринов и С-С хемокинового рецептора типа 9 (С-С chemokine receptor type 9, CCR9) на антиген-специфических Т-клетках и способствует зависимой от трансформирующего ростового фактора β (TGF β) дифференцировке наивных CD4⁺ Т-клеток в Foxp3⁺ (Forkhead box p3⁺)-индуцированные регуляторные Т-клетки (iTreg). Т-регуляторные клетки мигрируют в собственную пластинку слизистой оболочки, где подавляют развитие иммунного ответа путем ингибирования пролиферации Т-клеток и образования провоспалительных цитокинов. Т-регуляторные клетки могут оказывать и системное действие, когда покидают *lamina propria* и поступают в кровотоки [32–38].

Учитывая предполагаемый механизм действия неденатурированного коллагена 2 типа С, с целью оценки безопасности и эффективности его применения провели ряд доклинических исследований на животных моделях и клинических исследований с участием здоровых добровольцев и пациентов с гонартрозом 1–2 стадии по Келлгрэну — Лоуренсу.

На модели ОА у крыс было продемонстрировано, что применение неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® после воздействия повреждающего фактора приводит к сохранению целостности губчатого вещества кости, повышает способность выдерживать весовую нагрузку у крыс и уменьшает формирование остеофитов, разрушение хряща [39]. В другом исследовании, также проведенном на крысах, было показано, что прием неденатурированного коллагена 2 типа у крыс в течение 13 дней приводит к достоверно значимому снижению уровня маркера хрящевой деструкции, С-телопептида коллагена 2 типа (СТХ-II) в плазме и моче, а также к повышению порога болевой чувствительности [40].

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование включили 55 здоровых добровольцев, которые не страдали ОА, но имели дискомфорт в коленных суставах при значительной физической нагрузке. Целью исследования являлась оценка безопасности и эффективности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®. Случайным образом все добровольцы были разделены на 2 группы: добровольцы в 1-й группе (n=27) в течение 4 мес. получали неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, во 2-й группе (n=28) — плацебо. Эффективность терапии оценивали по степени сгибания и разгибания коленных суставов, а также по времени возникновения дискомфорта в коленных суставах при нагрузке. У добровольцев, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, отмечали статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с данным показателем у добровольцев из группы плацебо (p=0,011). Кроме этого, на фоне применения неденатурированного коллагена регистрировали статистически значимое улучшение разгибания в коленных суставах по сравнению с первоначальными показателями (p=0,002); период времени между началом физической нагрузки и возникновением дискомфорта в коленных суставах также увеличился (p=0,019). У добровольцев из группы плацебо статистически значимых различий данных показателей не обнаружили. За время приема препарата не были зарегистрированы побочные эффекты [41].

В исследовании Crowley et al. сравнили эффективность применения комбинации хондроитина и глюкозамина и неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® у больных ОА. Пациентов (n=52) рандомизировали на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг/сут, во 2-й группе — хондроитина сульфат 1200 мг/сут в комбинации с глюкозамина хлоридом в дозе 1500 мг/сут в течение 3 мес. У пациентов, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, зарегистрировали более выраженное снижение индекса WOMAC, чем у пациентов из группы плацебо (33% против 14% соответственно). Статистически значимое улучшение по шкале WOMAC в группе, получавшей неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, было продемонстрировано как после 1-го, так и после 2-го и 3-го мес. лечения ($p < 0,005$), в то время как в группе хондроитина и глюкозамина статистически значимое улучшение было отмечено только после 1-го ($p < 0,005$) и 2-го мес. лечения ($p < 0,5$). Помимо этого, было показано, что у пациентов, получавших неденатурированный коллаген 2 типа UC-II®, в большей степени повышалась толерантность к физическим нагрузкам, чем у пациентов из группы хондроитина и глюкозамина. Не было выявлено существенных различий между группами в отношении неблагоприятных реакций [42].

В мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании сравнили эффективность неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, плацебо и комбинации глюкозамина хлорида (1500 мг/сут) и хондроитина сульфата (1200 мг/сут). Именно в такой дозировке — 40 мг — UC-II® содержится в БАД Сустафлекс®, продукте, произведенном по запатентованной технологии во Франции [43]. В исследование был включен 191 пациент с гонартрозом, длительность лечения составила 6 мес. Первичной конечной точкой являлось изменение индекса WOMAC. Вторичными конечными точками были изменение функционального индекса Лекена, оценка боли по визуальной аналоговой шкале боли, анализ показателей шкалы индекса WOMAC. На фоне приема неденатурированного коллагена 2 типа было выявлено статистически значимое снижение общего индекса WOMAC по сравнению с плацебо ($p = 0,002$) и комбинацией хондроитина сульфата и глюкозамина ($p = 0,04$). Прием неденатурированного коллагена UC-II® также ассоциировался со значимыми изменениями всех трех показателей индекса WOMAC: боль ($p = 0,0003$ против плацебо; $p = 0,016$ против комбинации хондроитина и глюкозамина); скованность ($p = 0,004$ против плацебо; $p = 0,044$ против хондроитина и глюкозамина); оценка двигательных функций ($p = 0,007$ против плацебо). Профили безопасности неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® и комбинации хондроитина и глюкозамина были сопоставимы с профилем безопасности плацебо [44].

На основании проведенных исследований, подтвердивших безопасность неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®, FDA зарегистрировало неденатурированный коллаген 2 типа как пищевую добавку для применения с целью профилактики и в комплексной терапии гонартроза.

В Российской Федерации зарегистрирована биологически активная добавка Сустафлекс®, которая является уникальной комбинацией. В ее состав входит неденатурированный коллаген 2 типа UC-II® в дозе 40 мг, витамин С (аскорбиновая кислота 80 мг), витамин D₃ (холекальциферол 5 мкг), медь (меди бисглицинат 1 мг), марганец (марганца цитрат 2 мг). Данная комбинация выпускается в капсулах небольшого раз-

мера, принимается 1 р./сут, что делает ее удобной в применении и обеспечивает высокий уровень комплаентности.

В настоящее время это первый и единственный препарат, содержащий уникальную комбинацию неденатурированного коллагена 2 типа (UC-II®), витамина С, витамина D₃ и минералов, участвующих в синтезе эндогенного коллагена 2 типа. Препарат отличается высоким европейское качество (полный цикл производства во Франции). Терапевтические свойства неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® в дозе 40 мг подтверждены представленными выше клиническими исследованиями.

Применение неденатурированного коллагена 2 типа UC-II® — абсолютно новый подход к профилактике и комплексной терапии ОА коленных суставов, может рассматриваться как альтернатива комбинации хондроитина и глюкозамина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Знание механизма действия лекарственного вещества позволяет успешно применять его в клинической практике. При этом именно клиническая практика является основным показателем и доказательством целесообразности использования лекарственного средства. Опыт длительного применения препарата позволяет получить и систематизировать данные об особенностях его действия у разных групп пациентов, уточнить механизм действия и взаимодействия с другими препаратами. Широкая распространенность БКМС, увеличение числа больных пожилого возраста, имеющих большой спектр сопутствующих заболеваний [45], которые ограничивают возможность назначения традиционных средств лечения боли, в первую очередь НПВП, предполагает комплексный подход при выборе лечения. Следует особо отметить, что применение биологически активных добавок (с доказанной эффективностью и механизмом действия, изученным в исследованиях), например неденатурированного коллагена 2 типа UC-II®, в качестве средства для профилактики и комплексной терапии ОА отличается высокой степенью безопасности и может служить альтернативой комбинации хондроитина и глюкозамина.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят компанию АО «ФП «Оболенское» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации

Литература

1. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4–23. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N. and other Clinical recommendations “The rational use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice”. *Modern rheumatology*. 2015;9(1):4–23 (in Russ.)].
2. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. Медицинский совет. 2018;21:204–209. [Leonova M.V., Alimova E.E. Pharmacogenetics of non-steroidal anti-inflammatory drugs: existing problems for clinical practice. *Medical advice*. 2018; 21: 204–209 (in Russ.)]. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-21-204-209.
3. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles for the treatment of musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Scientific and practical rheumatology*. 2016; 54 (3): 247–265 (in Russ.)].
4. Williams H.J., Willkens R.F., Samuelson C.O. et al. Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*. 1985;28(7):721–30. DOI: 10.1002/art.1780280702.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>