

Хемореактомный анализ анти тромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов

Громова О.А.¹, Торшин И.Ю.¹, Лила А.М.², Наумов А.В.³, Рудаков К.В.¹

¹Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской академии наук, Москва, Россия; ²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; ³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России – ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Россия
¹119333, Москва, Вавилова, 44, корп. 2; ²115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ³129226, Москва, ул. 1-я Леонова, 16

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) являются одним из самых эффективных средств современной фармакотерапии. В то же время установлено, что они могут вызвать развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Глюкозамина сульфат (ГС) используется для терапии остеоартрита и, судя по данным экспериментальных исследований, может оказывать анти тромботическое действие. В настоящей работе проведена оценка анти тромботических эффектов ГС и ряда НПВП (ацетилсалициловой кислоты – АСК, декскетопрофена, диклофенака, мелоксикама) посредством хемореактомного анализа. Установлено, что анти тромботические эффекты ГС могут быть в среднем всего в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП. Полученные результаты позволяют предположить, что ГС может усиливать анти тромботическое действие АСК, в частности при наличии кардиоваскулярной патологии у больных остеоартритом.

Ключевые слова: глюкозамина сульфат (Сустагард Артро); ацетилсалициловая кислота; декскетопрофен; диклофенак; мелоксикам; хемореактомный анализ.

Контакты: Ольга Алексеевна Громова; unesco.gromova@gmail.com

Для ссылки: Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Хемореактомный анализ анти тромботических эффектов глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов. Современная ревматология. 2019;13(1):129–134.

Chemoreactome analysis of antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Gromova O.A.¹, Torshin I. Yu.¹, Lila A.M.², Naumov A.V.³, Rudakov K.V.¹

¹Federal Research Center «Informatics and Management», Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia; ²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ³N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, – SD «Russian Gerontological Scientific-Clinical Center», Moscow, Russia
¹44, Vavilova St., Build. 2, Moscow 119333; ²34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; ³16, 1st Leonova St., Moscow 129226

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are among the most effective medications in modern pharmacotherapy. However, some NSAIDs have been found to cause cardiovascular events. Glucosamine sulfate (GS) is used in therapy of osteoarthritis and, according to experimental data, it can produce antithrombotic effect.

We have assessed the antithrombotic effects of GS and a number of NSAIDs (acetylsalicylic acid [ASA], dexketoprofen, diclofenac, meloxicam) by means of chemoreactome analysis. We have found that the antithrombotic effects of GS can be, on average, only 1.5–3 times weaker than the effects of the studied NSAIDs. The obtained results suggest that GS can enhance the antithrombotic effect of ASA, particularly in those patients with osteoarthritis who have concomitant cardiovascular pathology.

Key words: microcrystalline glucosamine sulfate (Sustaguard Arthro); acetylsalicylic acid; dexketoprofen; diclofenac; meloxicam; chemoreactome analysis.

Contact: Olga Alekseevna Gromova; unesco.gromova@gmail.com

For reference: Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Chemoreactome analysis of antithrombotic effects of glucosamine sulfate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(1):129–134.

DOI: 10.14412/1996-7012-2019-1-129-134

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) широко используются в современной медицине как высокоэффективные противовоспалительные, анальгетические и антипиретические средства. В ряде клинических исследований показано, что они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий [1]. Например, в ко-

горте пациентов со спондилоартритом (n=8140) без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе при наблюдении в течение нескольких лет выявлено 115 случаев ИМ (1,9%). Прием диклофенака был ассоциирован с 3-кратным повышением риска ИМ (отношение шансов 3,32; 95% доверительный интервал 1,57–7,03) [2]. Риск возникновения такой

патологии увеличивается при наличии в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний.

Пациенты с коморбидными состояниями требуют особого подхода к лечению, минимизирующего полипрагмазию. В частности, перспективным направлением фармакотерапии является сочетанное использование НПВП с хондропротектором глюкозамин, который применяется в виде глюкозамина сульфата (ГС).

Глюкозамин необходим для биосинтеза биополимерных гликозаминогликанов соединительной ткани. Он также обладает противовоспалительными свойствами. ГС взаимодействует с рецепторами CD44, TLR4 и ICAM1 на поверхности хондроцитов, ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB, фактор некроза опухоли α, цитокиновый сигнальный путь JAK/STAT, регулирует синтез IgA в кишечнике, миграцию лейкоцитов, активность рецепторов гемопозитина и интерферонов [3]. Такие НПВП, как декскетопрофен (и в меньшей степени кеторолак), наиболее эффективно дополняют противовоспалительные свойства ГС [4].

ГС способствует снижению не только активности белков протеома, осуществляющих передачу сигнала на разных уровнях каскада NF-κB (CD44, NF-κB, JAK/STAT и др.), но и транскрипции генов, вовлеченных в провоспалительный сигнальный каскад NF-κB (*NFKB2*, *TNFRSF1B*, *PYCARD*, *TRAF2*, *TNFSF12* и др.). Такое воздействие одновременно на протеом и транскриптом важно для лечения остеоартрита (ОА) и коморбидных ему заболеваний, сопровождающихся хроническим воспалением.

Глюкозамин и ГС также проявляют антикоагулянтные и антиагрегантные свойства [5, 6]. Например, глюкозамин ингибировал агрегацию тромбоцитов человека и кролика, индуцированную аденозиндифосфатом (АДФ), коллагеном, тромбином, фактором активации тромбоцитов (PAF) или высокими концентрациями арахидоната натрия [7]. Основными молекулярными механизмами антитромботического действия ГС являются, по-видимому, активация рецептора CD44 и инактивация сигнальных каскадов NF-κB тромбоцитов.

Как известно, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (АСК, 50–100 мг/сут) используются для долговременной профилактики тромботических событий [8, 9]. Результаты отдельных экспериментальных исследований позволяют предположить, что действие АСК и других НПВП на агрегацию тромбоцитов может быть отчасти сходным [10]. Так, в клиническом исследовании декскетопрофен снижал агрегацию тромбоцитов в 3,5 раза по сравнению с контролем (17%, контроль 72±6%; p=0,001). Декскетопрофен замедлял процесс роста тромба приблизительно в 1,7 раза (237±25 с, контроль 138±21 с; p=0,02) [11].

Тем не менее для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний используется только АСК, тогда как остальные НПВП достоверно повышают риск возникновения кардиоваскулярной патологии. Поскольку механизмы антитромботического действия АСК и ГС различны, не исключено, что при их совместном применении данный эффект может суммироваться.

В настоящей работе посредством хемореактомного анализа изучены наиболее перспективные комбинации ГС и НПВП. Хемореактомный анализ антитромботических эффектов исследуемых молекул позволил устано-

вить их действие на различные показатели свертывания крови, связанные с агрегационной активностью тромбоцитов, размером тромботических агрегатов, синтезом тромбосанов.

Проведен дифференциальный хемоинформационный анализ антитромботических эффектов ГС в составе препарата Сустагард Артро (субстанция Биоиберики, С.А.У. Испания) и ряда НПВП (АСК, декскетопрофен, диклофенак и мелоксикам).

При анализе антитромботических свойств молекул ГС и НПВП использован хемоинформационный подход, т. е. сравнение химической структуры исследуемых молекул со структурами миллионов других молекул, для которых молекулярно-фармакологические свойства известны [12, 13]. Хемоинформационный анализ позволяет найти молекулы, схожие с исследуемыми (рис. 1) и, соответственно, предпо-

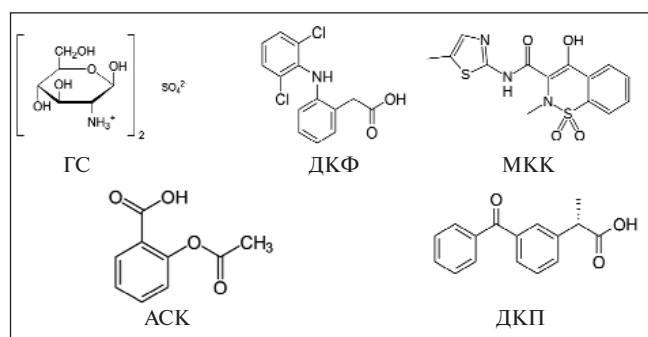


Рис. 1. Химические формулы исследованных молекул.
ДКП – декскетопрофен; ДКФ – диклофенак;
МКК – мелоксикам

ложить физиологические, фармакологические и другие свойства изучаемой молекулы на основе имеющейся информации о свойствах молекул, наиболее близких к ней по структуре.

Посредством хемореактомного анализа для изучаемых молекул были получены оценки более 1200 биологических активностей, связанных с их антитромботическими эффектами, на моделях животных и в тромбоцитах человека.

Оценка антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных мышей показала, что все исследуемые молекулы могут ингибировать фактор активации тромбоцитов (PAF) и рецептор фактора роста тромбоцитов (PDGFr). Эти эффекты замедляют активацию тромбоцитов и интенсивность роста тромба. При усреднении по всем антитромботическим активностям мы установили, что эффекты молекулы ГС были слабее эффектов АСК на 50%, декскетопрофена – на 55%, мелоксикама – на 40%, а диклофенака – только на 5%.

Хемореактомное моделирование антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных крыс показало, что молекулы могут ингибировать 12-липоксигеназу тромбоцитов, снижать синтез тромбосана A₂ и B₂ в цельной крови, повышать активность антитромбина и в целом ингибировать агрегацию тромбоцитов, вызванную коллагеном, арахидоновой кислотой или АДФ. При этом антитромботическая активность АСК и мелоксикама была выше в среднем в 2,5–3 раза, чем активность ГС, а декскетопрофена и диклофенака – только на 15–20%.

Таблица 1. Оценки антитромботических эффектов ГС и различных НПВП у человека

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
Ингибирование агрегации тромбоцитов								
–	27,1	%	Ингибирование тромбин-индуцированной агрегации тромбоцитов (при 50 мкМ)	16,23	67,9	67,9	67,9	16,23
IC ₅₀	1261	нМ	Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов	1368	104,5	102,2	102,2	1368
–	11,0	%	Ингибирование АДФ-опосредованной агрегации тромбоцитов, %	9,47	26,28	17,78	17,78	26,28
IC ₅₀	1,0	мкг/мл	Ингибирование <i>in vitro</i> агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	1,701	0,153	0,303	3,705	0,004
–	68,1	–	Относительное (по сравнению с АСК) ингибирование <i>in vitro</i> агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном	0,182	1,01	0,888	0,182	0,182
IC ₅₀	414	нМ	Ингибирование агрегации, индуцированной арахидоновой кислотой	891	295,5	260,8	260,8	732
IC ₅₀	169	нМ	Концентрация, необходимая для ингибирования набухания тромбоцитов на 50%	974	315,5	134,4	650	373,6
2аРТ	5,1	μМ	Концентрация, необходимая для удвоения частичного протромбинового времени	4,408	0,553	0,539	0,545	0,539
–	23,2	%	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином при добавлении 0,5 мкМ за 4 мин	6,349	25,78	0	0	67,4
Ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов								
IC ₅₀	329	нМ	Ингибирование интегрин α _v β ₃ тромбоцитов	145,8	247,5	284,3	141	151,9
IC ₅₀	592	нМ	Ингибирование связывания фибриногена с рецептором GPIIb/IIIa тромбоцитов человека	1931	2796	2715	2440	2021
IC ₅₀	992	нМ	Ингибирование пуринергического рецептора P2Y ₁₂ , снижающее агрегацию тромбоцитов на 50%	658	760	1164	1492	1998
Ki	209	нМ	Ингибирование протеиназа-активированного рецептора 1 (PAR1)	237,3	56,79	62,46	54,86	67,29
IC ₅₀	78	нМ	Ингибирование адгезии тромбоцитов к коллагену 1-го типа	105,5	169,5	113,5	159	128,3
IC ₅₀	1080	нМ	Ингибирование связывания фибриногена гликопротеинами IIb/III активированных тромбоцитов	116,5	2862	4452	255,9	0
IC ₅₀	113	нМ	Ингибирование PAF-рецептора мембран тромбоцитов человека	87,29	38,43	40,1	38,86	37,25
Ингибирование синтеза тромбоксанов								
–	12,9	%	Ингибирование тромбоксан-А ₂ -синтазы цельной крови	21,16	38,64	38,7	38,5	38,64
IC ₅₀	417	нМ	Ингибирование тромбоксан-А ₂ -синтазы	432	565	576	1483	627
IC ₅₀	684	нМ	Ингибирование 12-липоксигеназы	858	1220	1214	1235	1428
–	19,1	%	Ингибирование ЦОГ1 цельной крови как снижение синтеза тромбоксана В ₂ , 3 мкМ	10,15	38,24	41,39	41,1	35,89
IC ₅₀	305	нМ	Ингибирование ЦОГ2 цельной крови человека как снижение синтеза тромбоксана В ₂ , индуцированного бактериальными липополисахаридами	1137	428	1340	2776	1110
–	21,8	%	Ингибирование ЦОГ2 в цельной крови человека, 10 мкМ, %	15,16	29,64	16,69	0	16,82

Константа	Ошибка	Единицы	Активность	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
IC ₅₀	271	нМ	Ингибирование агрегации тромбоцитов, индуцированной U46619 (агонист рецептора тромбоксана)	112	52,6	52,6	18,98	59

Ингибирование коагуляции

IC ₅₀	245	нМ	Ингибирование активированного тромбином фактора свертывания XIIIa	374	665,7	374	374	718,7
IC ₅₀	425	нМ	Ингибирование фактора свертывания Ха	440,5	281,5	185,4	543	241,3
Ki	391	нМ	Ингибирование фактора свертывания IXa	427,8	678	456	495,8	1473
IC ₅₀	837	нМ	Ингибирование тромбина	993	2952	2846	2844	3029
IC ₅₀	498	нМ	Ингибирование гепараназы тромбоцитов человека, деградирующей антикоагулянта гепарина	927	0	5206	0	1256
—	0,3	нМ	Концентрация, необходимая для снижения генерации тромбина на 50%	0,666	0,42	0,42	0	0,975
IC ₅₀	1286	нМ	Ингибирование ростафибринового сгустка <i>in vitro</i> после добавления тромбина	2249	1427	630,8	356,8	2313

Примечание. PAR1 – протеиназа-активированный рецептор 1.

У кроликов хемореактное моделирование антитромботических эффектов ГС и НПВП показало, что молекулы способствуют ингибированию агрегации тромбоцитов, индуцированной арахидоновой кислотой, АДФ, РАФ и коллагеном. Это полностью подтверждает результаты упомянутого выше экспериментального исследования: глюкозамин ингибировал агрегацию тромбоцитов кролика, индуцированную АДФ, коллагеном, РАФ или высокими концентрациями арахидоната натрия [7]. Хемореактный анализ установил, что эффекты ГС были слабее эффектов АСК на 160%, декскетопрофена и диклофенака на 60–70%, мелоксикама на 40%.

Проведена оценка антитромботических эффектов ГС и исследованных НПВП в тромбоцитах и цельной крови человека (табл. 1). Установлены различия этих эффектов по отношению к четырем группам активностей: 1) ингибирование агрегации тромбоцитов; 2) ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов; 3) ингибирование синтеза тромбоксанов; 4) ингибирование коагуляции. Суммарно были рассчитаны значения более чем для 500 активностей в тромбоцитах и цельной крови человека. В среднем антитромботические эффекты ГС оказались слабее эффектов АСК на 110%, декскетопрофена на 150%, диклофенака на 20%, мелоксикама на 60% (рис. 2).

Хемопротеомный анализ белков человека, с которыми могут взаимодействовать исследуемые молекулы (табл. 2), подтвердил, что ГС и НПВП могут взаимодействовать с аденозиновым рецептором (что обуславливает влияние на АДФ-зависимую агрегацию тромбоцитов), с антитромбином и с коагуляционными факторами XII, III, V, IX (что способствует ингибированию каскада коагуляции крови).

Результаты хемореактного анализа показывают, что антитромботические эффекты ГС и НПВП, тормозящие интенсивность роста тромбоцитарных агрегатов, могут су-

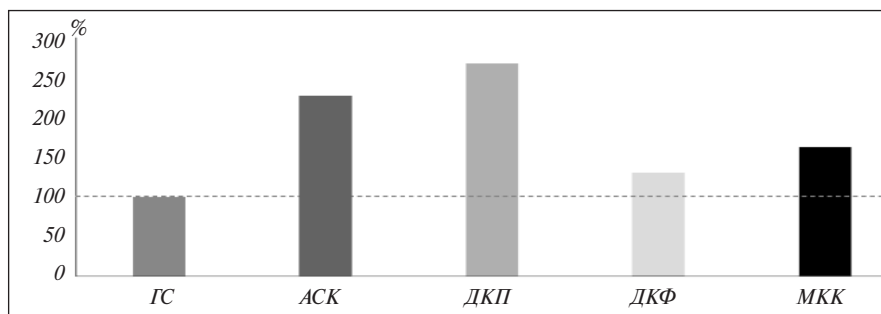


Рис. 2. Усредненные оценки антитромботической активности ГС и НПВП (в % от значений констант в табл. 1) в тромбоцитах и цельной крови человека. ДКП – декскетопрофен; ДКФ – диклофенак; МКК – мелоксикам

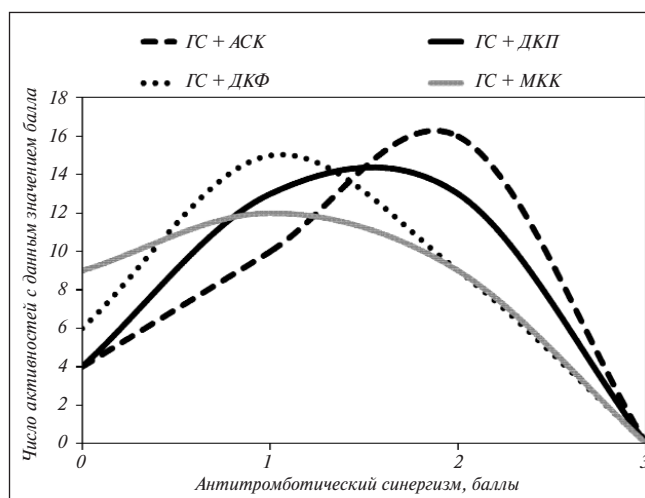


Рис. 3. Распределение балла антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП

щественно дополнять друг друга. Для выбора НПВП, который проявляет наибольший синергизм с ГС, мы разработали специальную шкалу, включающую оценку (в баллах) четырех указанных выше активностей. Оценка эффектов ГС и

Таблица 2. Достоверные оценки хемопротеомных эффектов ГС и других исследованных молекул на белки протеома человека, связанные со свертыванием крови

Ошибка	Ген	Белок	ГС	АСК	ДКП	ДКФ	МКК
0,19	ADORA2A	Аденозиновый рецептор A2a	0,24	0,25	0,06	0,11	0
0,05	AT3	Антитромбин III	0,51	0,8	0,8	0,8	0,51
0,12	F12	Коагуляционный фактор XII	0,47	0,25	0,25	0,25	0,25
0,26	F3	Коагуляционный фактор III	0,79	0,57	0,64	0,61	0,57
0,25	F5	Коагуляционный фактор V	0,87	0,69	0,7	0,65	0,67
0,21	F9	Коагуляционный фактор IX	0,88	0,51	0,51	0,51	0,51
0,03	PLCG1	Фосфолипаза C	0,8	0,49	0,56	0,62	0,46
0,26	PPIA	Пептидилпролил-изомераза (циклофилин A)	0,84	0,76	0,71	0,68	0,63
0,16	SELE	Селектин E	0,83	0,39	0,74	0,84	0,69
0,02	SERPINE1	Ингибитор активатора плазминогена 1	0,9	0,41	0,9	0,57	0,29
0,05	SOD1	Cu-Zn-супероксиддисмутаза, активация	0,29	0,58	0	0	0,65

Примечание. Представлены оценки вероятностей ингибирования белков (за исключением SOD1, для которой приведены вероятности активации).

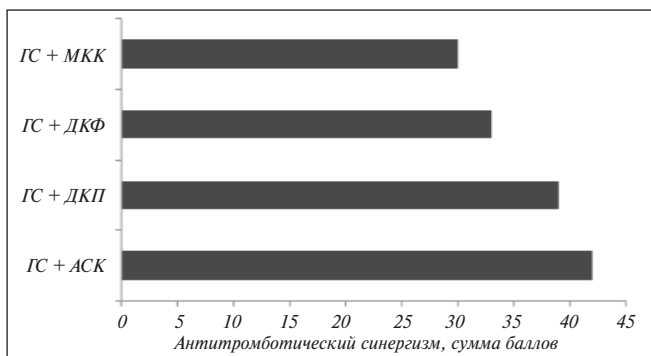


Рис. 4. Суммарный балл антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП

НПВП по каждой активности осуществлялась по 3-балльной системе: 0 – ГС проявляет активность, не найденную у НПВП (отличие в 2 раза и более); 1 – эффект ГС сравним с эффектом НПВП; 2 – НПВП существенно дополняет эффекты ГС; 3 – НПВП проявляет активность, не выявлен-

ную у ГС. Вычисление показателя синергизма для каждой из четырех активностей основывалось на статистических различиях в значениях констант, полученных в результате дифференциального хемореактомного анализа ГС и НПВП.

Оценка полученных результатов с использованием балльной шкалы показала, что для воздействия на тромбоциты наиболее подходящими синергистами для ГС являются АСК и декскетопрофен (рис. 3). При анализе распределения показателей синергизма между ГС и различными НПВП установлено, что наиболее типичное значение синергизма для АСК составило 1,8 балла, для декскетопрофена – 1,6 балла, что достаточно близко к оценке в 2 балла, т. е. НПВП и ГС существенно дополняют эффекты друг друга. Для остальных молекул НПВП типичное значение синергизма равнялось 1 баллу: эффект ГС сравним с эффектом НПВП. Суммарный показатель синергизма также был максимальным для АСК и декскетопрофена (рис. 4).

Анализ показателей антитромботического синергизма ГС + НПВП по трем из четырех разделов шкалы (ингибирование агрегации тромбоцитов; ингибирование синтеза тром-

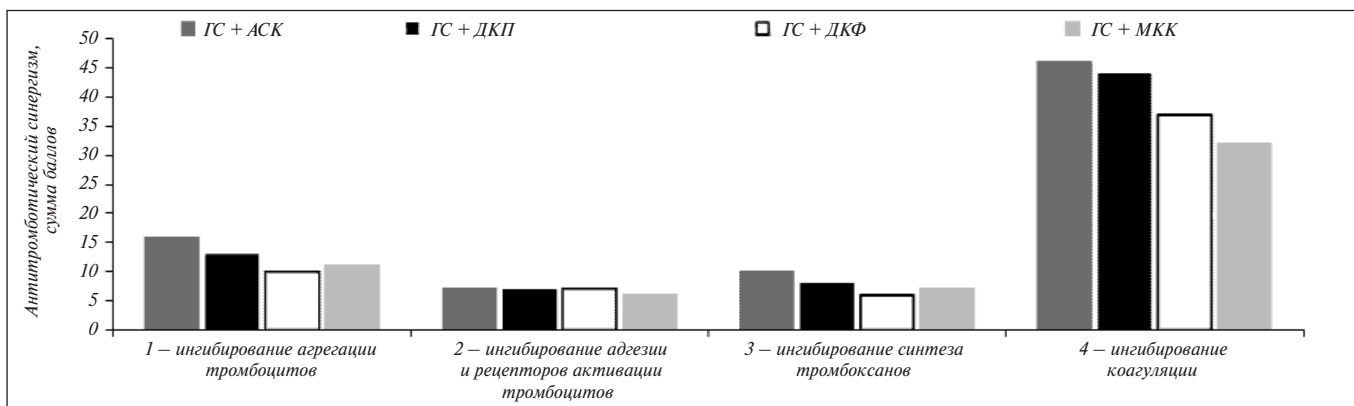


Рис. 5. Сумма баллов антитромботического синергизма между ГС и различными НПВП по четырем разделам шкалы

боксанов, ингибирование коагуляции) выявил, что суммарный балл был максимальным для АСК. По разделу шкалы «ингибирование адгезии и рецепторов активации тромбоцитов» суммарный показатель синергизма с ГС был практически одинаковым для всех исследованных НПВП (рис. 5).

Таким образом, патология суставов часто сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая ишемическую болезнь сердца и ИМ. Для профилактики тромбообразования при кардиоваскулярных нарушениях во многих случаях используется АСК. В то же время ГС, назначаемый для лечения ОА, обладает самостоятельной антитромботической активностью, обусловленной, в частности, инактивацией сигнальных путей NF-κB в тромбоцитах. В данном исследовании представлены результаты количественной оценки антитромботического действия ГС и ряда НПВП (АСК, декскетопрофен, диклофенак, мелоксикам), полученные посредством хемореактивного анализа. Хотя антитромботические эффекты ГС в среднем в 1,5–3 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП, назначение ГС в комбинации с НПВП может способствовать усилению его

антитромботического действия. Подбор минимальной достаточной дозы того или иного НПВП позволяет снизить риск возникновения сердечно-сосудистых событий при длительной фармакотерапии сочетанной патологии.

Следует отметить, что при ОА ГС применяется длительно (годами) и отличается высокой степенью безопасности. В то же время при назначении НПВП достоверно повышается общий сердечно-сосудистый риск. В соответствии с результатами настоящей работы наиболее подходящим синергистом ГС с точки зрения антитромботических эффектов является АСК, которая также применяется длительно. Эти данные позволяют предположить, что комбинация ГС (Сустагард Артро) и АСК, при условии персонализированного подбора доз обоих препаратов, может оказаться весьма перспективной и для лечения ОА, и для профилактики тромбообразования. Однако для подтверждения этого предположения требуются масштабные клинические исследования. Назначение этих препаратов конкретному пациенту должно осуществляться с учетом профиля коморбидных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Vazquez ES. Cardiovascular Risk of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs and Classical and Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors: A Meta-analysis of Observational Studies. *J Clin Pharmacol*. 2019 Jan;59(1):55-73. doi: 10.1002/jcph.1302. Epub 2018 Sep 11.
- Dubreuil M, Louie-Gao Q, Peloquin CE, et al. Risk of myocardial infarction with use of selected non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with spondyloarthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Aug;77(8):1137-1142. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213089. Epub 2018 Apr 19.
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ, Громов АН. Молекулярные механизмы глюкозамина сульфата при лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника: результаты протеомного анализа. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(2):38–44. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, Gromov AN. Molecular mechanisms of action of glucosamine sulfate in the treatment of degenerative-dystrophic diseases of the joints and spine: results of proteomic analysis. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(2):38–44. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-2-38-44
- Громова ОА, Торшин ИЮ, Лила АМ и др. Дифференциальный хемореактивный анализ глюкозамина сульфата и нестероидных противовоспалительных препаратов: перспективные синергичные комбинации. *Современная ревматология*. 2018;12(2):36–43. [Gromova OA, Torshin IYu, Lila AM, et al. Differential chemoreactome analysis of glucosamine sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs: promising synergistic drug combinations. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):36–43. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-36-43
- Bertram J, Ragatz BH, Baldwin W, Iatrides PG. The effects of glucosamine on platelet aggregation. *Thromb Res*. 1981 Aug 1;23(3):301-7. PubMed ID:7302930
- Legrand Y, Caen JP, Robert L. Effect of glucosamine on platelet-collagen reaction. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1968 Mar;127(3):941-3.
- Kinlough-Rathbone RL, Packham MA, Mustard JF. Effect of amino sugars on platelet aggregation and on fibrinogen binding. *Thromb Haemost*. 1984 Aug 31;52(1):75-80.
- Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, et al. Effect of aspirin on vascular and nonvascular outcomes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2012 Feb 13;172(3):209-16. doi:10.1001/archinternmed.2011.628. Epub 2012 Jan 9.
- Bibbins-Domingo K. Aspirin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med*. 2016 Jun 21;164(12):836-45. doi: 10.7326/M16-0577. Epub 2016 Apr 12.
- Rothschild BM. Comparative antiplatelet activity of COX1 NSAIDS versus aspirin, encompassing regimen simplification and gastroprotection: a call for a controlled study. *Reumatismo*. 2004 Apr-Jun;56(2):89-93.
- Parkhutik V, Lago A, Tembl JI, et al. Influence of COX-inhibiting analgesics on the platelet function of patients with subarachnoid hemorrhage. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2012 Nov;21(8):755-9. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.04.002. Epub 2011 May 6.
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ и др. Хемоинформационный анализ молекулы оротовой кислоты указывает на противовоспалительные, нейропротекторные и кардиопротекторные свойства лиганда магния. *Фарматека*. 2013;(13):95-104. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, et al. Chemoinformation analysis of a molecule of orotic acid indicates anti-inflammatory, neuroprotective and cardioprotective properties of the ligand of magnesium. *Farmateka*. 2013;(13):95-104. (In Russ.)].
- Торшин ИЮ, Громова ОА, Федотова ЛЭ, Громов АН. Сравнительный хемореактивный анализ декскетопрофена, кетопрофена и диклофенака. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(1):47–54. [Torshin IYu, Gromova OA, Fedotova LE, Gromov AN. Comparative chemoreactome analysis of dexketoprofen, ketoprofen, and diclofenac. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(1):47–54. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2018-1-47-54

Поступила 16.01.2019

Публикация статьи поддержана ЗАО «ФармФирма «Сотекс». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия^{1,2,3,4}:**

схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата

- **Базисная терапия⁵:**

пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО



- **ХОНДРОГАРД®**

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения
1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09



- **СУСТАГАРД® АРТРО**

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

Реклама



1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом», Сборник тезисов/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., СПб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19