





## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ Хондроитинсульфаты (ХС) – не только компоненты хряща, но и вещества с противовоспалительным действием, осуществляемым посредством ингибирования NF-κB через рецептор CD44. Препараты ХС используются в терапии остеоартрита (ОА)
- ▶ Проведены метаанализы, подтвердившие эффективность применения ХС внутрь в терапии ОА (снижение функциональных нарушений, анальгезия, снижение скорости сужения минимальной ширины суставной щели)
- ▶ Эффективность и безопасность препаратов на основе ХС в существенной мере зависит от степени стандартизации фармацевтических субстанций ХС

## Что нового дает статья?

- ▶ Метаанализ восьми контролируемых исследований (n=771) внутримышечного применения препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации
- ▶ Подтверждены достоверные ассоциации между применением препарата ХС в/м, снижением боли по ВАШ, снижением индекса Лекена и индекса WOMAC
- ▶ Встречаемость побочных эффектов достоверно не отличалась от контроля

## Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- ▶ Внутримышечное применение ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации в составе комплексной терапии ОА способствует повышению эффективности терапии
- ▶ Не установлено снижения безопасности терапии ОА
- ▶ Вопросы эффективности и безопасности терапии ОА особенно важны у пациентов с другими хроническими коморбидными патологиями (ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа и др.)

## Highlights

## What is already known about this subject?

- ▶ Chondroitin sulfates (CS) are not only components of cartilage but also the substances that exert an anti-inflammatory effect by inhibiting NF-κB through CD44 receptor. CS-containing preparations are used in the treatment of osteoarthritis (OA)
- ▶ Meta-analyses confirmed the efficacy of CS per os in the treatment of OA (reduction of functional disorders, analgesia, a decrease in the rate of narrowing of the minimum joint space width)
- ▶ The efficacy and safety of preparations based on CS largely depend on the degree of standardization of pharmaceutical substances of CS

## What are the new findings?

- ▶ Meta-analysis of 8 controlled studies (n = 771) of intramuscular administration of CS with a high degree of pharmaceutical standardization
- ▶ Meta-analysis confirmed the associations between the use of CS i.m., a decrease in pain intensity according to the VAS and a decrease in the Lequesne and WOMAC indices.
- ▶ The incidence rate of side effects did not significantly differ from the control

## How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- ▶ Intramuscular administration of CS with a high degree of pharmaceutical standardization in the complex therapy of OA contributes to an increase in the effectiveness of the therapy
- ▶ No decrease in the safety of OA therapy was associated with i.m. administration of CS
- ▶ The issues of the effectiveness and safety of OA therapy are especially important in patients with other chronic comorbid pathologies (obesity, ischemic heart disease, arterial hypertension, diabetes mellitus type 2, etc.)

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Хондроитинсульфаты (ХС) – гликозаминогликаны, вырабатываемые хондроцитами, – являются центральным компонентом «гелевой основы» хряща, связок и синовиальной жидкости. Эндогенные ХС необходимы для поддержания структурной целостности и эластичности хрящевой ткани, обеспечения накопления воды и нутриентов в хряще. Экзогенные ХС, поступающие в виде фармакологических препаратов для терапии остеоартроза/остеоартрита (ОА), оказывают выраженное анальгетическое и противовоспалительное действие, способствуют активной регенерации хрящевой ткани и позволяют увеличить объем движений в пораженных суставах [1].

Для терапии ОА необходимо использовать эффективные и безопасные препараты ХС. Поскольку экзогенные ХС производятся на основе природных экстрактов (хрящи животных или рыб), то эффективность и безопасность препаратов на основе ХС в существенной мере зависит от степени фармацевтической стандартизации субстанций ХС. Как известно, молекулы ХС представляют собой полимеры, образованные повторяющимися дисахаридными единицами, каждая из которых включает N-ацетилглюкозамин и D-глюкуроновую кислоту. Экзогенные ХС отличаются по числу повторов дисахаридных единиц (что соответствует определенному диапазону молекулярных масс экстрактов ХС) и по степени сульфатирования дисахаридных единиц. Поэтому адекватная фармацевтическая стандартизация подразумевает не только надлежащую степень очистки от органических и неорганических примесей (включая токсические металлы), но и

стандартизацию по распределению молекулярных масс и по степени сульфатирования дисахаридных единиц ХС [2].

Игнорирование описанных выше фармакологических особенностей экзогенных ХС приводит к неадекватным выводам [3]. Например, на определенных интернет-ресурсах, претендующих на «объективность» (таких как «Википедия» и т.п.), можно встретить утверждения о «противоречивости данных» или «низкой клинической эффективности» хондроитина сульфата для терапии заболеваний суставов. Подобного рода «выводы» делаются на основании случайно выбранного исследования (как правило, с неадекватным дизайном, с низким качеством анализа собранных данных, с высоко неоднородными выборками пациентов и др.) и почему-то абсолютизируются, на фоне пренебрежения результатами сотен других исследований и метаанализов.

Подобного рода «выводы» возникают вследствие искусственного ограничения информации, используемой для анализа. Однако объем информации по биомедицинским исследованиям ХС весьма обширен. Даже если ограничиться всего лишь одной базой данных научных публикаций, ресурсом PubMed/MEDLINE ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), то можно найти 18497 статей в реферируемых научных журналах, в которых представлены результаты фундаментальных и клинических исследований ХС (данные на сентябрь 2020 г.). Результаты экспериментальных и клинических исследований, в которых изучались эффекты ХС при остеоартрите, описаны в 972 статьях.

Результаты биоинформационного анализа генома и протеома человека позволили установить наиболее вероятные таргетные белки фармакологического действия ХС, включая рецепторы

CD44, CD97, гиалуронидазы HYAL1, HYAL2, металлопротеиназы и другие белки [4]. ХС способствует снижению воспалительных процессов за счет торможения активации провоспалительного транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B, активность которого тесно связана с такими общеизвестными маркерами воспаления, как ИЛ-1, ИЛ-6 и С-реактивный белок [5], и улучшает функцию суставов [6].

Был проведен целый ряд различных рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, наблюдательных программ и метаанализов, указавших на положительный эффект ХС в терапии ОА [7–9]. Например, в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании пациентов 50–80 лет ( $n=817$ ) прием 400–500 мг/сут. ХС внутрь в течение 24 нед. приводил к снижению функциональных нарушений, снятию боли без каких-либо побочных эффектов [7]. Метаанализ трех рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний *per os* ( $n=1179$ ) продолжительностью два года продемонстрировал значительное влияние хондроитина сульфата на снижение скорости сужения минимальной ширины суставной щели, в среднем, на 0,13 мм (95% ДИ 0,06–0,19;  $p=0,0002$ ) [8].

Трудности проведения метаанализов различных препаратов ХС (код по АТХ «M01AX25 Хондроитин сульфат») обусловлены упоминаемыми ранее различиями в стандартизации молекулярных масс и сульфатирования субстанций ХС, а также в степени очистки от органических и неорганических примесей. Поэтому включение в метаанализ результатов исследований различных препаратов ХС неизбежно увеличивает неоднородность объединенной выборки пациентов. Пренебрежение существенными фармацевтическими различиями между препаратами при выполнении метаанализов крайне отрицательно сказывается на качестве получаемых результатов [10].

Вследствие описанных выше особенностей реально имеющихся фармацевтических субстанций ХС для проведения клинических исследований и метаанализов целесообразно выбирать препараты ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации. В частности, препарат Хондрогард (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия) отличается высокой степенью очистки (субстанция содержит 99,9% ХС на основе хрящей быка), стандартизирован по распределению молекулярных масс ХС (15–17 кДа) и по сульфатированию ХС (60% хондроитин-4-сульфата и 30% хондроитин-6-сульфата). Проведенная ранее фармакоаналитика препарата Хондрогард (ХГ) и его фармацевтической субстанции (CS-BIOACTIVE<sup>®</sup>, Биоиберика, Испания) позволила сформулировать детальные молекулярно-физиологические механизмы действия ХГ при ОА, с указанием соответствующих таргетных белков [1]. Заметим, что высокое качество стандартизации ХС очень важно при использовании соответствующих препаратов у пациентов с различными коморбидными патологиями (например, при атеросклерозе [3], патологии почек [2], прокоагулянтном профиле крови). Между тем, в доступной для анализа литературе не было найдено результатов метаанализа субстанций хондроитина сульфата, отличающихся высокой степенью очистки и стандартизации. Для восполнения данного пробела мы выполнили метаанализ контролируемых исследований применения препарата ХГ в комплексной терапии ОА.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

### Виды исследований

Все опубликованные клинические исследования эффективности и безопасности использования препарата ХГ. Исследования по изучению эффектов ХГ при хронической неспецифической цервикалгии, болевом синдроме плечевого

сустава после ишемического инсульта и др. не были включены в данный метаанализ.

### Участники

Пациенты 40–80 лет с диагнозом ОА (гонартроз или коксартроз).

### Терапевтическое вмешательство

Препарат ХГ (100 мг/мл/инъекция в/м, первые 3 инъекции по 1 мл, начиная с 4-й инъекции по 2 мл, в составе комплексной терапии ОА.

### Критерии оценки эффективности терапии

Эффективность терапии оценивалась по шкалам/индексам ВАШ (визуальная аналоговая шкала), Лекена, WOMAC (англ. – The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс выраженности артрита Университетов Западного Онтарио и МакМастер).

Шкала/индекс Лекена является интегральной характеристикой для оценки состояния суставов при ОА. Данная шкала включает подразделы «оценка боли» (ночью, скованность, после стояния и др.), «максимальная дистанция при ходьбе без боли» (расстояние, использование палок), «функциональная активность» (ходьба по лестнице вверх/вниз, по нервной поверхности и др.). Суммарное значение индекса Лекена по этим трем разделам позволяет количественно оценить тяжесть ОА (1–4 балла – слабая; 5–7 – средняя; 8–10 – выраженная; 11–12 – значительно выраженная; более 12 – резко выраженная тяжесть).

Индекс WOMAC является еще одной интегральной характеристикой состояния пациентов с ОА. Индекс WOMAC основан на ответах пациента на 24 вопроса, распределенных по трем подразделам. В исследованиях, включенных в настоящий метаанализ, индекс WOMAC оценивался с использованием ВАШ (см. выше) в мм при ответах пациента на каждый из 24 вопросов. Первый подраздел «Боль» содержит пять вопросов, позволяет оценить болевую симптоматику; второй подраздел «Скованность» содержит два вопроса для оценки ощущения ригидности суставов. Третий подраздел «Функция» содержит наибольшее количество вопросов – 17 пунктов для оценки физической активности и функциональных ограничений подвижности суставов. Вопросы подразделов охватывают различные повседневные действия (использование лестницы, вставание из положения сидя или лежа, стояние, наклоны, ходьба и др.). Суммарное значение индекса WOMAC может достигать 960 мм, что соответствует максимальной тяжести ОА.

Из оригинальных исследований экстрагировалась информация о боли по шкале ВАШ (включая показатели «боль ночью в покое», «боль сидя или лежа», «боль при ходьбе»), баллах по шкале Лекена, по суммарному WOMAC, в т.ч. функция и скованность по WOMAC), а также информация по рентгенологической стадии ОА по классификации Келлгрена-Лоуренса. Значения индекса WOMAC оценивались в соответствии с ВАШ (в мм) и проверялись на соответствие максимальным показателям.

### Поиск исследований

Базы данных публикаций по биомедицине PubMed/MEDLINE (более 23 млн публикаций), EMBASE (более 30 млн публикаций), российский портал eLIBRARY.ru (16 млн публикаций), базы данных РГБ (для нахождения авторефератов и полных текстов соответствующих диссертационных работ). Дополнительные данные из оригинальных опубликованных клинических наблюдений были предоставлены врачами-исследователями по запросу авторов.

**Сбор и анализ данных**

В ходе сбора и систематизации данных из текста каждого исследования, а также из дополнительной информации, предоставленной авторами соответствующих исследований, извлекалась информация по 23 показателям. В частности, собиралась информация по следующим критериям: 1) выходные данные публикаций; 2) числа пациентов в группах терапия/контроль; 3) основной и сопутствующий диагноз; 4) данные антропометрии; 5) дозировка препарата и длительность курса; 6) оценка эффективности терапии. Была произведена предобработка собираемых данных в соответствии с руководствами [11,12]. Были использованы критерии оценки качества биомедицинских исследований, сформулированные и апробированные в монографии [13]. Оценка каждого исследования проводилась двумя экспертами. Расхождения в оценках разрешались в ходе дискуссии, в случае разногласий привлекался третий эксперт; окончательное решение основывалось на мнении большинства экспертов. При наличии были изучены исходные таблицы данных, использованные для подготовки оригинальных публикаций, включенных в метаанализ.

Критериями включения являлись: 1) участники исследований – пациенты 40–80 лет с ОА; 2) использование препарата Хондрогард в/м; 3) дозировка препарата – 100 мг/мл, в/м через день, первые 3 инъекции по 1 мл, начиная с 4-й инъекции по 2 мл.

Метаанализ был выполнен по модели фиксированных эффектов [12]. Сводные статистические данные о дихотомических переменных представлялись в виде относительного риска (ОР) с 95% доверительными интервалами (ДИ); статистические данные для численных переменных представлены в виде взвешенной разности средних с 95% доверительными интервалами. Сбор данных и расчеты на основе собранной информации производились с использованием профессионального валидированного пакета программ MEDSTUDY, разработанного математиками Вычислительного центра РАН им. А. А. Дородницына и предназначенного для интеллектуального анализа биомедицинских данных [14]. Результаты вычислений

подтверждаются при использовании пакета “R”, разработанного членами некоммерческой организации “The R Foundation” (www.r-project.org). Визуализация полученных результатов метаанализа проводилась с использованием электронных таблиц MS Excel (Microsoft, США).

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ / RESULTS AND DISCUSSION**

**Отбор публикаций**

В базе данных PubMed/MEDLINE по запросу «chondroguard» не было найдено ни одного клинического исследования, удовлетворяющего критериям включения. Дополнительные поиски с ключевыми словами “chondroitin sulfate AND intramuscular”, “bioiberica OR CS-BIOACTIVE” не привели к обнаружению клинических исследований, в которых изучались бы эффекты внутримышечного введения стандартизированных форм ХС у пациентов с ОА.

С использованием ресурса eLIBRARY.ru и поисков по российскому сектору интернета по запросу «Хондрогард» была найдена 41 публикация по исследованиям препарата. С исключением статей обзорного характера и различных публикаций результатов одного и того же исследования было отобрано 13 публикаций. Сформулированным выше критериям соответствовали восемь статей [15–22], представляющих результаты восьми оригинальных исследований препарата ХГ. Из каждого исследования извлекалась информация по 23 показателям, включающим антропометрию, встречаемость коморбидных патологий, дозировку и длительность курса. Суммарные данные по каждому из исследований приведены в **таблице 1**.

Средний возраст пациентов в восьми исследованиях составил 53,6±6,2 лет. Метаанализ включил суммарно данные 508 пациентов в группе «случай» (препарат ХГ+стандартная терапия) и 253 в группе «контроль» (только стандартная терапия). Во всех восьми исследованиях ХГ использовался согласно инструкции по медицинскому применению (ХС 100 мг/мл, в/м ч/д, первые три инъекции по 1 мл, то есть 100 мг/инъекция, начиная с 4-й по 2 мл, то есть 200 мг/инъекция; средняя длительность курса составила 26±5 инъекций).

**Таблица 1.** Исследования, включенные в метаанализ. Во всех исследованиях Хондрогард (ХГ) применялся у пациентов с остеоартритом согласно инструкции по медицинскому применению, в/м ч/д (см. текст).

**Table 1.** The studies included in the meta-analysis. In all the studies, patients with osteoarthritis received Chondroguard (CG) according to the prescribing information, i.m., EOD (see text).

Исследование / Study	N (ХГ) / N (CG)	N (К) / N (C)	Возраст, лет / Age, years	Мужчин, % / Men, %	Длит. / duration	Коморбидные диагнозы / Comorbid diagnosis
Васильева Л.В. и соавт. (2015) / Vasilyeva L.V. et al. (2015) [15]	20	21	51±9	49	30	ИБС / IHD
Гулиева Г.И. (2015) / Gulieva G.I. (2015) [16]	50	49	45±7	11	20	Н/Д / N/A
Сарвилина И.В. и соавт. (2019) / Sarvilina I.V. et al. (2019) [17]	30	30	60±5	15	25	ИБС, АГ, ХБП / IHD, AH, CKD
Удовика М.И. (2014) / Udovika M.I. (2014) [18]	30	30	52±4	40	20	Н/Д / N/A
Сивордова Л.Е. и соавт. (2014) / Sivordova L.E. et al. (2014) [19]	20	20	55±6	30	30	Н/Д / N/A
Пешехонова Л.А. и соавт. (2014) / Peshekhonova L.A. et al. (2014) [20]	50	50	51±3	27	25	Н/Д / N/A
Алексеева Л.И. и соавт., (2013) / Alekseeva L.I. et al. (2013) [21]	33	33	61±6	5	30	Н/Д / N/A
Волошин В.П. и соавт., (2016) Voloshin V.P. et al. (2016) [22]	275	20	57±6	36	30	Н/Д / N/A

*Примечание.* N (ХГ) – число пациентов в группе, получавших ХГ; N (К) – число пациентов в контрольной группе; Н/Д – нет данных; Длит. – длительность курса (число инъекций); ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек.

*Note:* N (ХГ) – number of patients in the group that received CG; N (К) – number of patients in the control group; Н/Д – no available data; Длит. – duration; ИБС – IHD (Ischemic Heart Disease); АГ – AH (Arterial Hypertension); ХБП – CKD (Chronic Kidney Disease).

Анализ данных исследований, включенных в метаанализ, показал, что для проведения метаанализа целесообразно оценить эффективность терапии в соответствии с балльными шкалами ВАШ (включая подразделы «боль ночью в покое», «боль сидя или лежа», «боль при ходьбе»), Лекена, WOMAC (включая подразделы «функциональная недостаточность», «боль», «скованность»). Информация о таких важных показателях состояния пациентов с ОА, как балл Келлгрена-Лоуренса, балл KOOS, индекс мобильности, динамика состояния суставной щели была представлена в единичных исследованиях и не могла быть использована ходе настоящего метаанализа.

#### Оценка по ВАШ

Метаанализ собранных данных показал, что терапия ХГ способствует значимому улучшению различных показателей состояния пациентов с ОА при сравнении со стандартной терапией (табл. 2). В частности, подтверждено снижение общего балла боли по ВАШ при ОА ( $-28,3$  мм;  $p=0,042$ ). Снижение общего балла боли по ВАШ сопровождалось статистически значимым, по сравнению с контролем, снижением показателей «боль ночью в покое» ( $p=0,0502$ ), «боль сидя или лежа» ( $p=0,0166$ ), «боль при ходьбе» ( $p=0,0496$ ). При использовании ХГ в терапии ОА также были подтверждены статистически значимые, по сравнению с контролем, снижения баллов Лекена ( $p=0,0349$ ), WOMAC ( $p=0,004$ ), WOMAC «функция» ( $p=0,0027$ ) и WOMAC «скованность» ( $p=0,0007$ ). Значимость полученных результатов была подтверждена и другими статистическими тестами (Колмогорова-Смирнова, тест Стьюдента).

Метаанализ подтвердил значимые ассоциации между

применением ХГ и снижением общего балла боли по ВАШ при ОА (восемь исследований,  $n=771$ , ХГ: снижение боли на  $-28,3$  мм, контроль:  $-11,6$ ;  $p=0,042$ ) (рис. 1). Как известно, ВАШ является простым и доступным скрининговым методом количественной оценки различных показателей состояния пациента в т.ч. интенсивности субъективных ощущений пациента при болевом синдроме. Как правило, используется линейка длиной 100 мм, левой границе которой соответствует нулю – «боли нет совсем», а правой – 100 мм – «невыносимая боль». Пациент характеризует свое состояние, перечеркивая вертикальной чертой значение, соответствующее состоянию пациента, на линейке в 100 мм.

К безусловным преимуществам ВАШ относятся неинвазивность, простота, и возможность контроля эффективности терапии в динамике. Считается, что существенным для пациента является отличие значения по ВАШ от предыдущего замера более чем на 20 мм. Заметим, что в контрольной группе боль по ВАШ снижалась незначимо, всего на 11,6 мм. В случае использования ХГ снижение боли по ВАШ было существенно выше ( $-28,3$  мм), что подтверждает эффективность стандартизированных хондропротекторов на основе ХС как противоболевых и противовоспалительных средств.

При использовании ХГ в терапии ОА метаанализ подтвердил значимое снижение баллов по отдельным разделам шкалы ВАШ, в т.ч. снижение боли при ходьбе, снижение боли сидя и лежа (рис. 2). В частности, применение ХГ приводило к значимым снижениям показателей «боль ночью в покое» (три исследования,  $n=436$ ; ХГ:  $-20,1$ ; контроль:  $-9,9$ ;  $p=0,05018$ ), «боль сидя или лежа» (три исследования,  $n=201$ ; ХГ:  $-15,5$ ;

Таблица 2. Результаты метаанализа.

Table 2. Results of meta-analysis.

Показатель состояния пациента / Patient's condition	N (И) / N (S)	N (ХГ) / N (CG)	N (К) / N (C)	Возраст / Age	Длит. / Duration	ХГ / CG	Контроль / Control	Z	p	p (КС) / p (KS)
ВАШ, ОА / VAS, OA	8	508	263	54±5	26±4	-28,3	-11,6	1,84	0,042	0,0046
ВАШ, ОА, ночью в покое / VAS, OA, at night in bed	3	345	91	53±6	26±5	-20,1	-9,9	1,64	0,0502	0,0480
ВАШ, ОА, сидя или лежа / VAS, OA, while sitting or lying down	3	100	101	54±5	26±2	-15,5	-7,6	2,13	0,0166	0,0178
ВАШ, ОА, при ходьбе / VAS, OA, during walking	3	345	91	53±6	27±2	-28,2	-17,0	1,65	0,0496	0,0031
Лекен, сумма / Lequesne index, total	4	160	169	52±5	23±2	-4,3	-1,4	1,81	0,0349	0,0003
WOMAC, сумма / WOMAC, total	5	408	152	56±6	27±4	-338,4	-219,8	2,65	0,0040	0,0036
WOMAC, функция / WOMAC, function	5	408	152	56±6	27±4	-247,8	-96	2,79	0,0027	0,0145
WOMAC, скованность / WOMAC, stiffness	5	408	152	56±6	27±4	-25,4	-11,2	1,68	0,0462	0,0250

Примечание. N (И) – число исследований; N (ХГ) – число пациентов в группе получавших Хондрогад (ХГ); N (К) – число пациентов в контрольной группе; Длит. – средняя длительность курса (число инъекций); ХГ – значение эффекта в группе получавших терапию ХГ; Контроль – значение эффекта в контрольной группе; Z – значение т.н. «стандартной переменной»; p – статистическая значимость ассоциации; p (КС) – статистическая достоверность по тесту Колмогорова-Смирнова; ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ОА – остеоартрит.

Note: N (И) – number of studies; N (ХГ) – number of patients that received Chondroguard (ХГ); N (К) – number of patients in the control group; Длит. – average duration of the course (number of injections); ХГ – effect in the group that received CG therapy; Контроль – effect in the control group; Z – standard variance; p – statistical significance of the association; p (KS) – statistical significance according to Kholmogorov-Smirnov; VAS – visual analog scale; OA – osteoarthritis.

Исследование	N(XГ)	N(K)	XГ	Контр	Вес	Z	P	Снижение балла ВАШ при ОА
Васильева Л.В. и соавт., 2015	20	21	-21.0	-4.0	0.05	1.31	0.0955	
Гуллева Г.И., 2015	50	49	-17.0	-18.0	0.12	0.20	0.4207	
Сарвиллина И.В. и соавт., 2019	30	30	-31.0	-26.0	0.07	1.67	0.0478	
Удовика М.И., 2014	30	30	-45.0	-20.0	0.07	1.79	0.0371	
Сивордова Л.Е. и соавт., 2014	20	20	-32.0	-12.0	0.05	4.00	3E-05	
Пешехонова Л.А. и соавт., 2014	50	50	-22.6	-13.6	0.12	2.14	0.0161	
Алексеева Л.И. и соавт., 2013	33	33	-37.0	-17.0	0.08	3.33	0.0004	
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-20.4	-4.0	0.36	1.49	0.068	
<b>Метаанализ</b>	<b>508</b>	<b>253</b>	<b>-28.3</b>	<b>-11.6</b>	<b>1.00</b>	<b>1.73</b>	<b>0.042</b>	

**Рисунок 1.** Метаанализ эффективности включения Хондрогарда (ХГ) в/м в комплексную терапию остеоартрита (ОА), оценка снижения боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).  
Примечание. Горизонтальные линии обозначают 95% достоверный интервал. Вертикальная пунктирная линия соответствует усредненному значению эффекта, наблюдаемого в объединенной контрольной выборке пациентов; N (XГ) – число пациентов в группе получавших Хондрогард (ХГ); N (K) – число пациентов в контрольной группе; Контр – значение эффекта в контрольной группе; Вес – вес исследования в метаанализе; Z – значение т.н. «стандартной переменной»; p – статистическая значимость ассоциации.  
Figure 1. Meta-analysis of the effectiveness of the inclusion of Chondrogard i.m. in the complex therapy for osteoarthritis (OA), evaluation of a decrease in the pain according to visual analog scale VAS.

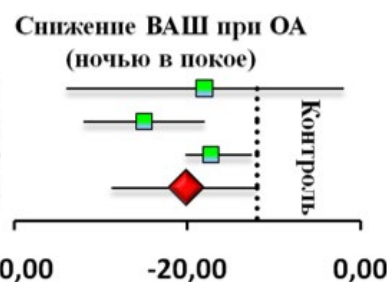
Note. Horizontal lines indicate 95% CI. Vertical interrupted line refers to an averaged effect observed in the combined control sampling of patients; N (XГ) – number of patients in the group that received Chondrogard (XГ); N (K) – number of patients in the control group; Контр. – effect in the control group; Вес – weight of the study in the meta-analysis; Z – standard variance; p – statistical significance of the association.

контроль:  $-7,6$ ;  $p=0,01656$ ) и «боль при ходьбе» (три исследования,  $n=436$ ; ХГ:  $-28,2$ , контроль:  $-17,0$ ;  $p=0,04957$ ).

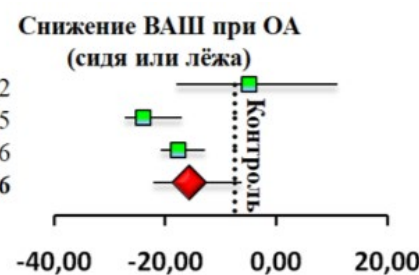
В настоящем метаанализе упоминаемому выше снижению общего балла боли по ВАШ при лечении ХГ ( $-28,3$  мм)

соответствовало снижение от  $54 \pm 15$  до  $25,9 \pm 9$  мм. В случае отдельных разделов шкалы использование ХГ также дало положительные результаты (см. выше). При этом боль ночью в покое снижалась от  $38 \pm 4$  до  $18 \pm 4$  мм, боль в положении сидя

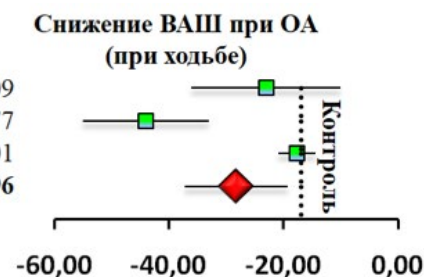
Исследование	N(XГ)	N(K)	XГ	Контр	Вес	Z	P
Васильева Л.В. и соавт., 2015	20	21	-18.0	-5.0	0.09	1.00	0.1587
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-25.0	-13.0	0.68	1.71	0.0432
Пешехонова Л.А. и соавт., 2014	50	50	-17.3	-11.7	0.23	1.70	0.0449
<b>Метаанализ</b>	<b>345</b>	<b>91</b>	<b>-20.1</b>	<b>-9.9</b>	<b>1.00</b>	<b>1.64</b>	<b>0.0502</b>



Исследование	N(XГ)	N(K)	XГ	Контр	Вес	Z	P
Васильева Л.В. и соавт., 2015	20	21	-5.0	3.0	0.20	0.62	0.2692
Сарвиллина И.В. и соавт., 2019	30	30	-24.0	-18.0	0.30	1.82	0.0345
Пешехонова Л.А. и соавт., 2014	50	50	-17.6	-7.9	0.50	2.94	0.0016
<b>Метаанализ</b>	<b>100</b>	<b>101</b>	<b>-15.5</b>	<b>-7.6</b>	<b>1.00</b>	<b>2.13</b>	<b>0.0166</b>



Исследование	N(XГ)	N(K)	XГ	Контр	Вес	Z	P
Васильева Л.В. и соавт., 2015	20	21	-23.0	-13.0	0.09	0.77	0.2209
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-44.0	-32.0	0.68	1.09	0.1377
Пешехонова Л.А. и соавт., 2014	50	50	-17.6	-5.9	0.23	3.66	0.0001
<b>Метаанализ</b>	<b>345</b>	<b>91</b>	<b>-28.2</b>	<b>-17.0</b>	<b>1.00</b>	<b>1.65</b>	<b>0.0496</b>



**Рисунок 2.** Метаанализ эффективности включения Хондрогарда (ХГ) в/м в комплексную терапию остеоартрита ОА в соответствии с оценками снижения баллов по различным разделам визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Примечание. N (XГ) – число пациентов в группе получавших Хондрогард (ХГ); N (K) – число пациентов в контрольной группе; Контр – значение эффекта в контрольной группе; Вес – вес исследования; Z – значение т.н. «стандартной переменной»; p – статистическая значимость ассоциации.

Figure 2. Meta-analysis of the effectiveness of Chondrogard (XГ) i.m. in the complex therapy of osteoarthritis (OA) according to the evaluation of the score decrease in the different sections of the visual analog scale VAS).

Note. N (XГ) – number of patients in the group that received Chondrogard (XГ); N (K) – number of patients in the control group; Контр. – the weight of the study; Z – standard variance; p – statistical significance of the association.

или лежа – от 37±5,5 до 21±6,5 мм, а боль при ходьбе – от 47±13 до 18±12 мм. Очевидно, что и начальные, и конечные значения боли по этим подразделам существенно ниже, чем начальные и конечные значения общего балла боли по ВАШ.

Таким образом, ХГ значимо снижает боль, которая на сегодняшний момент является одним из основных предикторов прогрессирования остеоартрита коленных суставов, что в конечном итоге способствует замедлению прогрессирования заболевания. В связи с этим терапия, которая приводит к снижению воспаления и боли, обладает структурно-модифицирующим эффектом.

#### Оценка по шкале/индексу Лекена

Метаанализ также подтвердил значимость клинических эффектов применения препарата ХГ и по другим индексам, широко используемым в ревматологии – в частности, по индексу Лекена (четыре исследования,  $n=399$ ; ХГ:  $-4,3$ ; контроль:  $-1,4$ ;  $p=0,0349$ ) (рис. 3).

Когорты пациентов, соответствующие вошедшим в настоящий метаанализ исследованиям, отличались достаточно тяжелым течением ОА (балл Лекена  $11,0 \pm 1,5$  на день 0,95% ДИ 9–14). В среднем по объединенной выборке пациентов комплексная терапия с включением препарата ХГ позволила снизить индекс Лекена до 5,7 балла, что соответствует переходу в среднем по выборке из тяжелого течения в среднетяжелое течение ОА. В то же время в контрольной группе без использования ХГ в/м эффективность лечения была значимо ниже (снижение индекса Лекена всего на 1,65 балла;  $p=0,0349$ ).

#### Оценка по WOMAC

Включение препарата в комплексную терапию ОА приводило к статистически значимому, по сравнению с контролем, снижению суммарного индекса WOMAC (пять исследований,  $n=560$ ; ХГ:  $-338,4$ ; контроль:  $-219,8$ ;  $p=0,004$ ) (рис. 4).

Анализ динамики значений суммарного индекса WOMAC показал сопоставимые результаты с динамикой индекса Лекена: применение ХГ в/м приводило к изменению клинического состояния пациентов с ОА (баллы снизились с  $814,40 \pm 51,29$  до  $476,00 \pm 65,04$ ), что соответствует средней тяжести течения ОА (см. рис. 4).

Заметим, что метаанализ подтвердил значимое воздействие ХГ в/м на снижение скованности и улучшение механики движений суставов. Так, были подтверждены статистически значимые отличия от контрольной группы для отдельных разделов шкалы WOMAC «функция» (пять исследований,  $n=560$ ; ХГ:  $-247,8$ ; контроль:  $-96$ ;  $p=0,0027$ ) (см. рис. 4) и «скованность» (пять исследований,  $n=560$ ; ХГ:  $-25,4$ ; контроль:  $-11,2$ ;  $p=0,0462$ ) (см. рис. 4). При этом включение ХГ в терапию ОА способствовало как снижению суммарного бала по WOMAC, так и снижению

значений по всем его подшкалам: улучшение функции по WOMAC от  $584,8 \pm 53,3$  до  $337,0 \pm 55,1$ , а снижение скованности по WOMAC – от  $67,8 \pm 10,9$  до  $42,4 \pm 4,7$ .

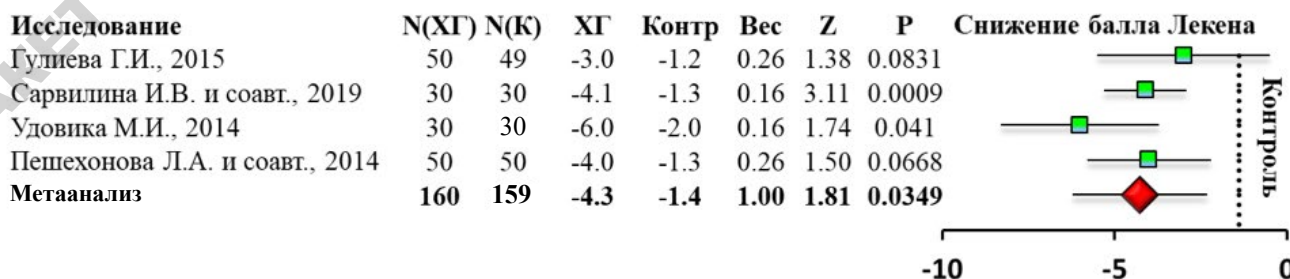
#### Оценка безопасности

Подтвердился благоприятный профиль безопасности ХГ в/м в составе комплексной терапии ОА. Неблагоприятные явления (НЯ) выявлялись в единичных случаях. Следует отметить высокую разнородность протоколируемых НЯ между различными исследованиями. Например, в работе Сивордовой Л.Е. с соавт. (2014) [19] регистрировались единичные аллергические реакции, а в работе Пешехоновой Л.А. с соавт. (2014) [20] – единичные случаи гастралгии и метеоризма, вероятно, связанные с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), тогда как аллергические реакции не были зарегистрированы. В работе Алексеевой Л.И. с соавт. (2013) [21] выявлена незначительная гематома в месте в/м введения ХГ у одного пациента [21]. В работе Волощина В.П. с соавт. (2015) [22] регистрировались незначительная гиперемия в месте инъекции. Подобного рода различия в регистрируемой информации по побочным эффектам не позволяют сформировать адекватную объединенную выборку для проведения метаанализа. Встречаемость перечисленных побочных эффектов была одинакова в соответствующих парах групп «препарат-контроль».

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Хондроитина сульфат (ХС) активирует процессы реконструкции хряща и снижает хроническое воспаление хрящевой ткани. Препараты на основе ХС широко используются в терапии ОА. Эффективность и безопасность парентерального применения препаратов ХС зависит от степени очистки и стандартизации соответствующих фармацевтических субстанций.

К настоящему времени в России представлен широкий выбор инъекционных препаратов ХС для лечения ОА. Эти лекарственные препараты производятся из природного сырья (хрящи мелкой рыбы, акулы, свиньи, быка и др.) посредством сложного технологического процесса, включающего гидролиз, очистку от белков и тяжелых металлов, стандартизацию по молекулярным весам и сульфатированию молекул ХС и т.д. Вследствие относительной дешевизны исходного сырья и использования устаревших технологий производства в такие препараты могут включаться субстанции ХС с весьма различными степенями фармацевтической стандартизации. Недостаточно высокое качество стандартизации субстанции ХС в препаратах приводит к снижению эффективности и безопасности терапии ОА.



**Рисунок 3.** Метаанализ эффективности включения Хондрогарда (ХГ) в/м в комплексную терапию остеоартрита (ОА), оценка снижения балла индекса Лекена.

Примечание. N (ХГ) – число пациентов в группе получавших Хондрогард (ХГ); N (К) – число пациентов в контрольной группе; Контр – значение эффекта в контрольной группе; Вес – вес исследования; Z – значение т.н. «стандартной переменной»; p – статистическая значимость ассоциации.

**Figure 3.** Meta-analysis of the effectiveness of the inclusion of Chondroguard (CG) i.m. in the complex therapy for osteoarthritis (OA), evaluation of a decrease in the Lequesne index.

Note. N (ХГ) – number of patients in the group that received Chondroguard (CG); N (К) – number of patients in the control group; Контр. – effect in the control group; Вес – the weight of the study; Z – standard variance; p – statistical significance of the association.



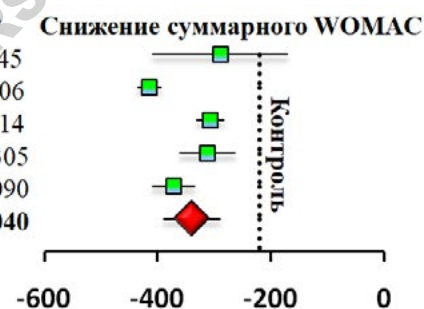
В настоящей работе представлены результаты метаанализа клинической эффективности стандартизированного препарата ХС при введении в/м у пациентов с ОА. Важными отличительными чертами настоящего метаанализа являются следующие: 1) применение препарата ХС в/м в составе комплексной терапии ОА; 2) использование препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации; 3) исследование эффектов только одного препарата при одинаковом режиме дозирования (100 мг/мл, в/м ч/д, первые три инъекции по 1 мл, начиная с 4-й инъекции – по 2 мл). Эти особенности настоящего метаанализа способствуют существенному повышению однородности объединенной когорты пациентов и, соответственно, более высокой надежности получаемых оценок эффективности терапии.

Метаанализ подтвердил достоверные ассоциации между применением ХГ и снижением боли по ВАШ при ОА (восемь исследований,  $n=771$ ; ХГ: снижение на  $-28,3$  мм; контроль:  $-11,6$ ;  $p=0,042$ ), в т.ч. ВАШ ночью в покое (три исследования,  $n=436$ ; ХГ:  $-20,1$ , контроль:  $-9,9$ ;  $p=0,05018$ ), ВАШ сидя или лежа (три исследования,  $n=201$ ; ХГ:  $-15,5$ , контроль:  $-7,6$ ;  $p=0,01656$ ) и ВАШ при ходьбе (три исследования,  $n=436$ ; ХГ:  $-28,2$ ; контроль:  $-17,0$ ;  $p=0,04957$ ). Метаанализ также подтвердил статистическую значимость клинических эффектов применения препарата по

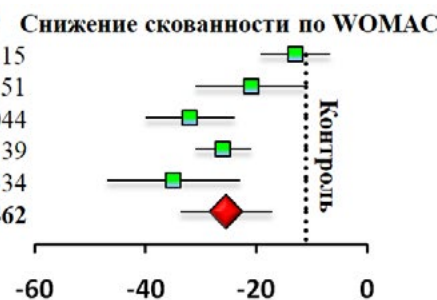
индексам WOMAC и Лекена (четыре исследования,  $n=329$ ; ХГ:  $-4,3$ ; контроль:  $-1,4$ ;  $p=0,0349$ ) и по шкале/индексу WOMAC (пять исследований,  $n=560$ ; ХГ:  $-338,4$ ; контроль:  $-219,8$ ;  $p=0,004$ ). Анализ динамики состояния пациентов по шкале ВАШ и индексам Лекена и WOMAC позволил сделать вывод о том, что терапия ХГ способствует улучшению клинического течения заболевания от достаточно тяжелого до средне-тяжелого. Наблюдаемая динамика очевидным образом соответствует существенному повышению качества жизни пациентов. Встречаемость НЯ не показала существенных отличий от контроля.

Таким образом, проведенный метаанализ показал, что внутримышечное применение препарата ХС с высокой степенью фармацевтической стандартизации (99,9% ХС) субстанции CS-BIOACTIVE© Биоиберики С.А.У (Испания) способствует значимому повышению эффективности терапии остеоартрита, обладает хорошим профилем безопасности (количество НЯ не отличимо от плацебо). Вопросы эффективности и безопасности терапии ОА особенно важны у пациентов с хроническими коморбидными патологиями (ожирение, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, сахарный диабет 2-го типа, доброкачественная гиперплазия предстательной железы), в т.ч. у пациентов в условиях гиподинамии и хронического стресса.

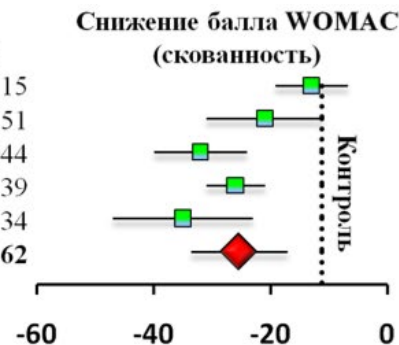
Исследование	N(ХГ)	N(К)	ХГ	Контр	Вес	Z	P
Гулиева Г.И., 2015	50	49	-289.0	-162.0	0.18	1.06	0.145
Сарвилишпа И.В. и соавт., 2019	30	30	-414.0	-319.0	0.11	4.32	8E-06
Сивордова Л.Е. и соавт., 2014	20	20	-307.0	-120.0	0.07	7.48	4E-14
Алексеева Л.И. и соавт., 2013	33	33	-311.0	-217.0	0.12	1.88	0.0305
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-371.0	-281.0	0.53	2.37	0.0090
<b>Мета-анализ</b>	<b>408</b>	<b>152</b>	<b>-338.4</b>	<b>-219.8</b>	<b>1.00</b>	<b>2.65</b>	<b>0.0040</b>



Исследование	N(ХГ)	N(К)	ХГ	Контр	Вес	Z	P
Гулиева Г.И., 2015	50	49	-13	-8	0.18	0.80	0.2115
Сарвилишпа И.В. и соавт., 2019	30	30	-21	-9	0.11	1.20	0.1151
Сивордова Л.Е. и соавт., 2014	20	20	-32	-11	0.07	2.63	0.0044
Алексеева Л.И. и соавт., 2013	33	33	-26	-15	0.12	2.20	0.0139
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-35	-13	0.53	1.83	0.0334
<b>Мета-анализ</b>	<b>408</b>	<b>152</b>	<b>-25.4</b>	<b>-11.2</b>	<b>1.00</b>	<b>1.68</b>	<b>0.0462</b>



Исследование	N(ХГ)	N(К)	ХГ	Контр	Вес	Z	P
Гулиева Г.И., 2015	50	49	-13	-8	0.18	0.80	0.2115
Сарвилишпа И.В. и соавт., 2019	30	30	-21	-9	0.11	1.20	0.1151
Сивордова Л.Е. и соавт., 2014	20	20	-32	-11	0.07	2.63	0.0044
Алексеева Л.И. и соавт., 2013	33	33	-26	-15	0.12	2.20	0.0139
Волошин В.П. и соавт., 2015	275	20	-35	-13	0.53	1.83	0.0334
<b>Мета-анализ</b>	<b>408</b>	<b>152</b>	<b>-25.4</b>	<b>-11.2</b>	<b>1.00</b>	<b>1.68</b>	<b>0.0462</b>



**Рисунок 4.** Метаанализ эффективности включения Хондрогарда (ХГ) в/м в комплексную терапию остеоартрита (ОА), оценка снижения суммарного WOMAC и WOMAC по подразделам «функция» и «скованность».

Примечание. N (ХГ) – число пациентов в группе получавших Хондрогард (ХГ); N (К) – число пациентов в контрольной группе; Контр – значение эффекта в контрольной группе; Вес – вес исследования; Z – значение т.н. «стандартной переменной»; p – статистическая значимость ассоциации.

Figure 4. Meta-analysis of the effectiveness of the inclusion of Chondroguard (CG) i.m. in the therapy for OA, assessment of a decrease in the total WOMAC score, function and stiffness according to WOMAC scale.

Note. N (ХГ) – number of patients that received Chondroguard (ХГ); N (К) – number of patients in the control group; Контр – effect in the control group; Вес – the weight of the study; Z – standard variance; p – statistical significance of the association.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Лила А. М., Громова О. А., Торшин И. Ю., Назаренко А. Г., Гоголев А. Ю. Молекулярные эффекты хондрогада при остеоартрите и грыжах межпозвоночного диска. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (3): 88–97. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
2. Торшин И.Ю., Лила А.М., Лиманова О.А., Громова О.А. Перспективы применения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при остеоартрите в сочетании с патологией почек и мочевыделительной системы. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (1): 23–34. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А., Стаховская Л.В., Ванчакова Н.П., Галустьян А.Н., Кобалава Ж.Д., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Иловайская И.А., Коденцова В.М., Калачева А.Г., Лиманова О.А., Максимов В.А., Малявская С.И., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Рудаков К.В., Семенов В.А. Анализ 19,9 млн публикаций базы данных PubMed/MEDLINE методами искусственного интеллекта: подходы к обобщению накопленных данных и феномен “fake news”. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 146–163. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.021>.
4. Лила А.М., Торшин И.Ю., Громова О.А. Стоит ли переосмыслить полученный полвека назад положительный опыт применения хондроитинсульфатов при атеросклерозе? *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2020; 13 (2): 184–191. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.043>.
5. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306.
6. Reginster J.Y. In people with hand osteoarthritis, chondroitin sulphate therapy for 6 months improves pain and function compared with placebo. *Evid Based Med*. 2012; 17 (5): 152–153.
7. Fardellone P., Zaim M., Saurel A.S., Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013; 7: 1–12.
8. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1: 28-31.
9. 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 ((R)). *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 183–9.
10. Торшин И. Ю., Громова О. А., Кобалава Ж. Д. О репрессиях ω-3 полиненасыщенных жирных кислот адептами доказательной медицины. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (2): 91–114. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
11. Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В., Хачатрян Г.Р., Федяева В.К. Методические рекомендации по проведению мета-анализа. М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от «29» декабря 2017 г. № 181-од.
12. Kulinskaya E., Morgenthaler S., Staudte R. Meta Analysis: A Guide to Calibrating and Combining Statistical Evidence. John Wiley & Sons, 2008.
13. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY. 2007.
14. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К., Коденцова В.М., Галустьян А.Н., Курицына Н.А., Лавров Н.В., Гришина Т.Р., Лиманова О.А., Калачева А.Г., Федотова Л.Э., Лапочкина Н.П., Керимкулова Н.В., Мозговая Е.В., Тапильская Н.И., Семенов В.А., Малявская С.И., Лебедев А.В., Фролова Д.Е., Рубашкина А.Н., Рудаков К.В. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019; 5: 160–173. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.
15. Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Никитин А.В., Бурдина Н.С. Применение низкоинтенсивной лазерной терапии в комплексном лечении больных остеоартрозом. *Лазерная медицина*. 2015; 19 (4): 40–43.
16. Гулиева Г.И. Клиническая эффективность хондрогада в терапии остеоартроза. *Фарматека*. 2015; (7): 33–6.
17. Сарвилина И.В., Галустьян А.Н., Хаджидис А.К., Сардарян И.С., Лавров Н.В., Громова О.А., Прокофьева Ю.С. Сравнительный клиникоэкономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфат или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019; 12 (4): 255-266. <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266>.
18. Удовика М.И. Оценка эффективности препарата Хондрогад в терапии остеоартроза при различных режимах введения. *РМЖ*. 2014; 31: 2192–2195.
19. Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В. Исследование клинической эффективности и безопасности инъекционной формы хондроитинсульфата. *Международный научно-исследовательский журнал*. 2014; 12 – 2 (31): 103–104.
20. Пешехонова Л.К., Пешехонов Д.В. Современные тенденции патогенетической терапии остеоартроза. *РМЖ*. 2012; 20 (30): 1500-1503.
21. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., Кашеварова Н.Г., Короткова Т.А., Шарапова Е.П., Ччасова Н.В., Имамединова Г.Р., Бадокин Н.В., Колова С.А. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хонрогад у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека*. 2013; 7 (260): 58–62.
22. Волошин В.П., Еремин А.В., Санкаранараянан С.А., Тукаев М.Ю., Садовый И.В., Бардюгов П.С., Темесов С.А. Исследование эффективности препарата Хондрогад (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. *РМЖ*. 2015; 10: 575–577.

## REFERENCES:

- Lila A.M., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Nazarenko A.G., Gogolev A.Yu. Molecular effects of chondroguard in osteoarthritis and herniated discs. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2017; 9 (3): 88–97. (In Russ.) <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2017-3-88-97>.
- Torshin I.Yu., Lila A.M., Limanova O.A., Gromova O.A. Prospects for the use of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate with osteoarthritis associated with pathology of the kidneys and urinary system. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (1): 23–34 (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2020.13.1.23-34>
- Torshin I. Yu., Gromova O. A., Stakhovskaya L. V., Vanchakova N. P., Galustyan A. N., Kobalava Zh.D., Grishina T. R., Gromov A. N., Ilovaiskaya I. A., Kodentsova V. M., Kalacheva A. G., Limanova O. A., Maksimov V. A., Malyavskaya S. I., Mozgovaya E. V., Tapi'skaya N. I., Rudakov K. V., Semenov V. A. Analysis of 19.9 million publications of the PubMed/MEDLINE database using artificial intelligence methods: approaches to the generalizations of accumulated data and to the phenomenon of "fake news". *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2020; 13 (2): 146–163 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.021>.
- Lila A.M., Torshin I.Yu., Gromova O.A. Is it worthwhile rethinking the positive experience of the last 50 years of using chondroitin sulfates against atherosclerosis? *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology* 2020; 13 (2): 184–191. (In Russ.) <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2020.043>.
- Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology* 2011; 19 (6): 299–306.
- Reginster J.Y. In people with hand osteoarthritis, chondroitin sulphate therapy for 6 months improves pain and function compared with placebo. *Evid Based Med*. 2012; 17 (5): 152–153.
- Fardellone P., Zaim M., Saurel A.S., Maheu E. Comparative efficacy and safety study of two chondroitin sulfate preparations from different origin (avian and bovine) in symptomatic osteoarthritis of the knee. *Open Rheumatol J*. 2013; 7: 1–12.
- Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010; 18 Suppl 1: 28–31.
- 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((R)). *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 183–9.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kobalava Zh.D. Concerning the repressions of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids by adepts of evidence-based medicine. *Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology / FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya Farmakoeconomika i Farmakoepidemiologiya*. 2019; 12 (2): 91-114 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.2.91-114>.
- Omelyanovskiy V.V., Avksentyeva M.V., Sura M.V., Khachatryan G.R., Fedyaeva V.K. Methodological recommendations for conducting meta-analysis. Moscow: Center for Healthcare Quality Assessment and Control of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, December 29, 2017 No. 181-od. (in Russ)
- Kulinskaya E., Morgenthaler S., Staudte R. Meta Analysis: A Guide to Calibrating and Combining Statistical Evidence. John Wiley & Sons, 2008.
- Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books. NY. 2007.
- Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K., Kodentsova V.M., Galustyan A.N., Kuritsyna N.A., Lavrov N.V., Grishina T.R., Limanova O.A., Kalacheva A.G., Fedotova L.E., Lapochkina N.P., Kerimkulova N.V., Mozgovaya Ye.V., Tapi'skaya N.I., Semenov V.A., Malyavskaya S.I., Lebedev A.V., Frolova D.Ye., Rubashkina A.N., Rudakov K.V. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual irregularities and micronutrient supply in screening women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*. (in Russ) 2019; 5: 160–173. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.5>.
- Vasilyeva L.V., Evstratova E.F., Nikitin A.V., Burdina N.S. The use of low-intensity laser therapy in the complex treatment of patients with osteoarthritis. *Laser medicine*. 2015; 19 (4): 40–43 (in Russ).
- Гулиева Г.И. Клиническая эффективность хондрогада в терапии остеоартроза. *Фарматека*. 2015; (7): 33–6. Gulieva G.I. Clinical efficacy of chondrogard in the treatment of osteoarthritis. *Pharmateca*. 2015; (7): 33-6 (in Russ).
- Sarvilina I.V., Galustyan A.N., Hadzhidiz A.K., Sardaryan I.S., Lavrov N.V., Gromova O.A., Prokofieva Yu.S. Comparative clinical and economic analysis of using SYSADOA drugs containing chondroitin sulphate or influencing its biosynthesis in the treatment of patients with stage II knee osteoarthritis. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2019; 12 (4): 255-266 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266>.
- Udovika M.I. Evaluation of the effectiveness of the drug Chondroguard in the treatment of osteoarthritis with different modes of administration. *RMZh*. 2014; 31: 2192-2195 (in Russ).
- Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R., Zavodovsky B.V. Study of the clinical efficacy and safety of the injectable form of chondroitin sulfate. *International research journal*. 2014; 12 – 2 (31): 103-104 (in Russ).
- Peshekhonova L.K., Peshekhonov D.V. Modern trends in the pathogenetic therapy of osteoarthritis. *RMZh*. 2012; 20 (30): 1500-1503 (in Russ).
- Alekseeva L.I., Anikin S.G., Zaitseva E.M., Kashevarova N.G., Korotkova T.A., Sharapova E.P., Chichasova N.V., Imametdinova G.R., Badokin N.V., Kolova S.A. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Honrogard in patients with osteoarthritis. *Pharmateca*. 2013; 7 (260): 58–62 (in Russ).
- Voloshin V.P., Eremin A.V., Sankaranarayanan S.A., Tukaev M.Yu., Sadovy I.V., Bardyugov P.S., Temesov S.A. Study of the effectiveness of the drug Chondroguard (chondroitin sulfate) in patients with osteoarthritis. *RMZh*. 2015; 10: 575–577 (in Russ).

**Сведения об авторах:**

*Торшин Иван Юрьевич* – к.ф.-м.н., к.х.н., с.н.с., Институт фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН. Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS Researcher ID: C-7683-2018. РИНЦ SPIN-код: 1375-1114.

*Лила Александр Михайлович* – д.м.н., профессор, директор ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой, заведующий кафедрой ревматологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Scopus Author ID: 6602550827; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; WoS Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555; eLIBRARY ID: 367966.

*Наумов Антон Вячеславович* – д.м.н., профессор, зав. лабораторией заболеваний костно-мышечной системы ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; AuthorID 393279; РИНЦ SPIN-код 4763-9738.

*Кочиш Александр Юрьевич* – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной и учебной работе, ФГБУ «НМИЦ ТО им. П.П. Вредена» Минздрава России. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-7120>; Scopus Author ID: 57190619817; WoS Researcher ID: B-5731-2016; eLIBRARY ID: 354720; РИНЦ SPIN-код: 7522-8250.

*Алексеева Людмила Ивановна* – д.м.н., профессор, заведующая отделом метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>; WoS Researcher ID: 1-7028-2017; Scopus Author ID: 7102418818; РИНЦ SPIN-код: 4714-8572.

*Таскина Елена Александровна* – к.м.н., старший научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, ФГБНУ НИИР имени В.А. Насоновой. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>; WoS Researcher ID: ABG-2856-2020; Scopus Author ID: 5579984900; РИНЦ SPIN-код: 8866-7146.

*Сарвилина Ирина Владиславовна* – д.м.н., главный врач, клинический фармаколог ООО «Медицинский центр «Новомедицина». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>; РИНЦ SPIN-код: 7308-6756.

*Галустян Анна Николаевна* – к.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; Scopus Author ID: 6701491872; WOS Researcher ID: B-6288-2016; РИНЦ SPIN-код: 7190-2147; eLIBRARY ID: 19199.

*Хаджидис Александр Кирьякович* – к.м.н., доцент кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармакоэкономики ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет» МЗ РФ.

*Васильева Людмила Валентиновна* – д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9900-556X>. РИНЦ SPIN-код: 7341-8250.

*Евстратова Елизавета Фёдоровна* – д.м.н., доцент, кафедра пропедевтики ВГМУ им. Н.Н. Бурденко. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9343-6222>. РИНЦ SPIN-код: 4293-3559. eLIBRARY ID: 647774.

*Удовика Мая Ивановна* – врач-ревматолог высшей категории, ФКУЗ «Медико-санитарная часть МВД России по Ульяновской области». ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1026-8524>.

*Громова Ольга Алексеевна* – д.м.н., профессор, в.н.с., научный руководитель Института фармакоинформатики, ФИЦ «Информатика и Управление» РАН; в.н.с. Центра хранения и анализа больших данных, МГУ. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WoS Researcher ID: J-4946-2017. РИНЦ SPIN-код: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

**About the authors:**

*Ivan Yu. Torshin* – MD, PhD, Senior Researcher, Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Big Data Storage and Analysis Center, Moscow State University. Scopus Author ID: 7003300274; Author ID: 54104; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2659-7998>; WoS Researcher ID: C-7683-2018. RSCI SPIN-code: 1375-1114.

*Aleksandr M. Lila* – MD, Dr Sci Med, Professor, Director, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Head of the Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. Scopus Author ID: 6602550827; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>; Researcher ID: W-3334-2017-7287-8555; eLIBRARY ID: 367966.

*Anton V. Naumov* – MD, Dr Sci Med, Professor, head of the laboratory of diseases of the musculoskeletal system of the Russian gerontological scientific clinical center, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6253-621X>; AuthorID 393279; RSCI SPIN-code: 4763-9738.

*Aleksandr Yu. Kochish* – MD, Dr Sci Med, Professor, Deputy Director for Science and Education. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2466-7120>; Scopus Author ID: 57190619817; WoS Researcher ID: B-5731-2016; eLIBRARY ID: 354720; RSCI SPIN-code: 7522-8250.

*Ljudmila I. Alekseyeva* – MD, Dr Sci Med, Professor, Head of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with of Century of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>; WoS Researcher ID: 1-7028-2017; Scopus Author ID: 7102418818; RSCI SPIN-code: 4714-8572.

*Elena A. Taskina* – MD, PhD, Senior Scientific Researcher of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints with of Century of Osteoporosis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>; WoS Researcher ID: ABG-2856-2020; Scopus Author ID: 5579984900; RSCI SPIN-code: 8866-7146.

*Irina V. Sarvilina* – MD, PhD, Clinical Pharmacologist, Chief Physician, LLC Medical Center “Novomeditsina”, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5933-5732>. RSCI SPIN-code: 7308-6756.

*Anna N. Galustyan* – MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology, St. Petersburg State Pediatric Medical University. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9679-632X>; Scopus Author ID: 6701491872; WOS Research ID: B-6288-2016; RSCI SPIN-code: 7190-2147; eLIBRARY ID: 19199.

*Alexandr K. Hadzhidis* – MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology, St. Petersburg State Pediatric Medical University.

*Lyudmila V. Vasilyeva* – MD, Dr Sci Med, Professor, head of the Department of propaedeutics of internal diseases of VSMU Burdenko state medical University. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-9900-556X>.

*Yelizaveta F. Yevstratova* – MD, Dr Sci Med, Associate Professor, Department of propaedeutics of internal diseases of VSMU, Burdenko state medical University. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-9343-6222>.

*Maya I. Udovika* – rheumatologist of the highest category, Federal state institution of public health services Medical-sanitary part of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation the Ulyanovsk region. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1026-8524>.

*Olga A. Gromova* – MD, Dr Sci Med, Professor, Senior Researcher, Scientific Director of the Federal Research Center “Informatics and Management”, Russian Academy of Sciences; Leading Researcher, Center for Big Data Analysis, Moscow State University; ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7663-710X>; Author ID: 94901; Scopus Author ID: 7003589812; WoS ResearcherID: J-4946-2017. RSCI SPIN-code: 6317-9833. E-mail: [unesco.gromova@gmail.com](mailto:unesco.gromova@gmail.com).

МАКЕТ НА УТВЕРЖДЕНИЕ / DRAFT VERSION FOR APPROVAL