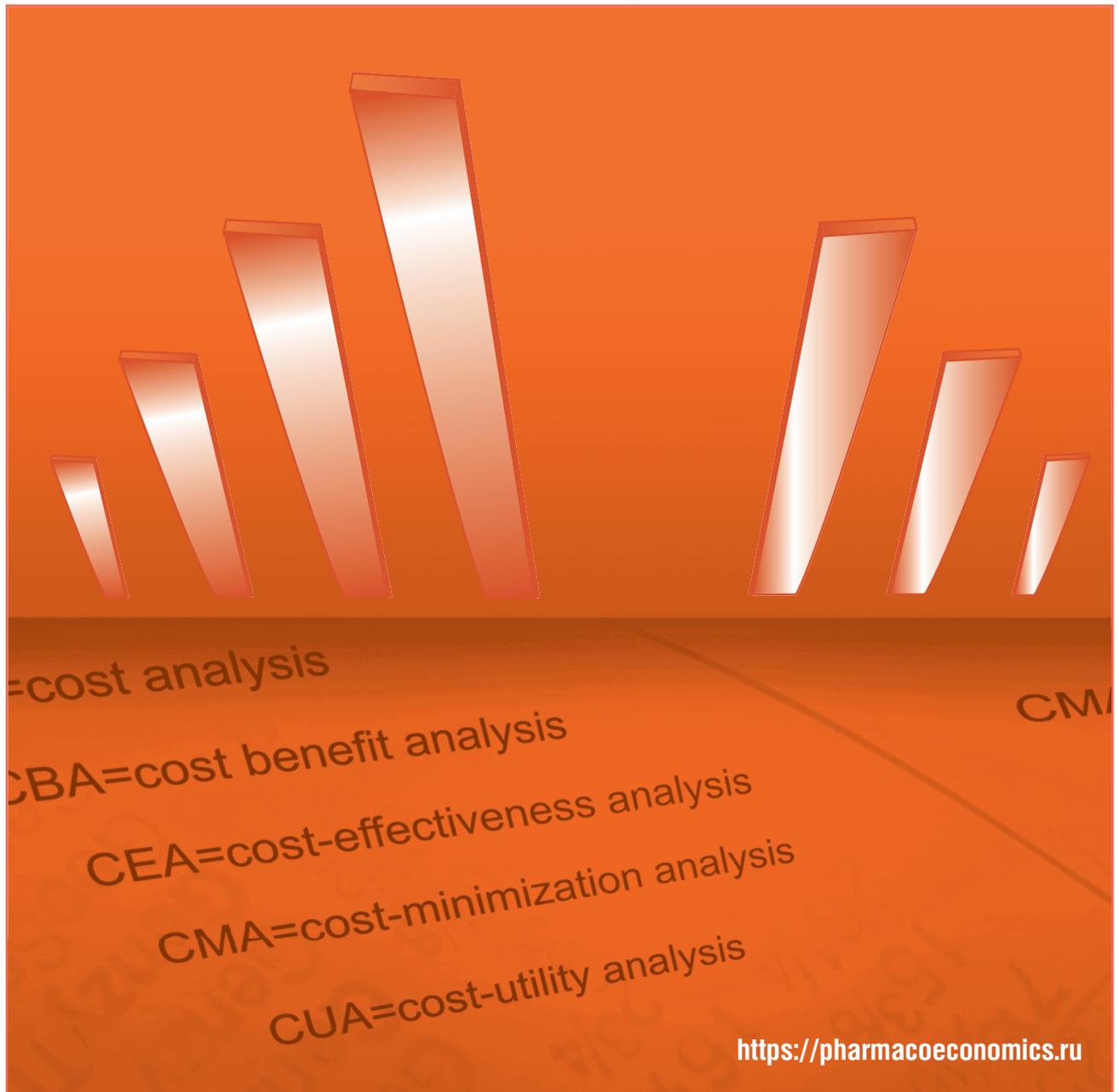


# Фармакоэкономика

Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология



**FARMAKOEkONOMIKA**  
Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology

2023 Vol. 16 No. 4

**№4** **Том 16**  
2023



<https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>

ISSN 2070-4909 (print)

ISSN 2070-4933 (online)

# DMOADs и DMARDs в терапии пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника

О.А. Шавловская

Автономная некоммерческая организация высшего образования «Международный университет восстановительной медицины» (Фурманский пер., д. 8, стр. 2, Москва 105062, Россия)

Для контактов: Ольга Александровна Шавловская, e-mail: [shavlovskaya@1msmu.ru](mailto:shavlovskaya@1msmu.ru)

## РЕЗЮМЕ

Представлены данные по классификации лекарственных препаратов (ЛП), которые назначаются для лечения пациентов с такими заболеваниями суставов и позвоночника, как остеоартрит (ОА), ревматоидный артрит (РА). Рассмотрены группы ЛП, широко применяемых в клинической практике – болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) и болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). В помощь практикующему врачу приведена консолидированная информация об основных различиях данных групп ЛП по механизму действия (иммуномодулирующий или иммунодепрессивный) и основным показаниям к применению (аутовоспалительные заболевания суставов (ОА) или аутоиммунные заболевания суставов (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит)). Материал статьи ориентирован на врача-клинициста, чтобы помочь сделать обоснованный выбор терапии пациентов с ОА, обозначить проблему выбора ЛП при РА. Дана информация о возможности использования нутритивной поддержки пациентов с ОА.

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Болезнь-модифицирующие остеоартрит препараты, DMOADs, болезнь-модифицирующие противоревматические препараты, DMARDs, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, неденатурированный коллаген II типа, ХондрогардТРИО.

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Поступила: 28.10.2023. В доработанном виде: 20.11.2023. Принята к печати: 05.12.2023. Опубликовано онлайн: 12.12.2023.

## Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии необходимости раскрытия конфликта интересов в отношении данной публикации.

## Для цитирования

Шавловская О.А. DMOADs и DMARDs в терапии пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (4): 700–707. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>.

## DMOADs and DMARDs in the treatment of patients with joint and spine diseases

O.A. Shavlovskaya

International University of Restorative Medicine (8 bldg 2 Furmannyy Passage, Moscow 105062, Russia)

Corresponding author: Olga A. Shavlovskaya, e-mail: [shavlovskaya@1msmu.ru](mailto:shavlovskaya@1msmu.ru)

## SUMMARY

The data on the classification of drugs, which are prescribed for the treatment of patients with joint and spine diseases, such as osteoarthritis (OA) and rheumatoid arthritis (RA), are presented. The groups of drugs widely used in clinical practice are disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). To help the practitioner, consolidated information is provided on the main differences between these groups according to the mechanism of action (immunomodulatory vs. immunosuppressive) and the main indications for use (autoinflammatory joint diseases (OA) vs. autoimmune joint diseases (RA, psoriatic arthritis, ankylosing spondyloarthritis)). The material of the article is focused on the clinicians to help them make a right choice of OA therapy, and to identify the problem of drug choice in RA. Information about the possibility of using nutritional support in patients with OA is presented.

## KEYWORDS

Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs, disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, undenatured type II collagen, ChondroguardTRIO.

## ARTICLE INFORMATION

Received: 28.10.2023. Revision received: 20.11.2023. Accepted: 05.12.2023. Published online: 12.12.2023.

## Conflict of interests

The author declares she has nothing to disclose regarding the conflict of interests with respect to this manuscript.

## For citation

Shavlovskaya O.A. DMOADs and DMARDs in the treatment of patients with joint and spine diseases. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology*. 2023; 16 (4): 700–707 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.226>.

## Основные моменты

## Что уже известно об этой теме?

- ▶ В новые фармакологические стандарты входят болезнь-модифицирующие остеоартрит (ОА) лекарственные препараты (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs), которые должны не только оказывать симптоматическое действие, но и изменять течение заболевания, иметь структурный эффект
- ▶ Для лечения пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника в клинической практике применяются DMOADs и болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (англ. disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs)
- ▶ У значительной части пациентов с ревматоидным артритом (РА), псориазическим артритом (ПА), анкилозирующим спондилоартритом (АС) может наблюдаться плохая переносимость терапии базисными противовоспалительными средствами из-за развития нежелательных явлений на фоне иммунодепрессивной активности препаратов

## Что нового дает статья?

- ▶ Систематизированы данные о болезнь-модифицирующих препаратах, которые представлены в виде консолидированной информации в таблице об основных эффектах групп DMOADs и DMARDs
- ▶ Показано, что группы препаратов DMOADs и DMARDs имеют существенные различия в механизме действия: иммуномодулирующий и иммунодепрессивный соответственно

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

- ▶ Обоснована необходимость придерживаться в терапии ОА или РА, ПА, АС выбора именно болезнь-модифицирующих препаратов, специфичных для каждой нозологической группы
- ▶ Представленные данные помогут врачу сделать обоснованный выбор терапии пациентов с ОА потенциальными DMOADs, а также обозначить проблему выбора DMARDs при лечении РА, ПА, АС

## Highlights

## What is already known about the subject?

- ▶ New pharmacological standards include disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs), which should not only have a symptomatic effect, but also change the course of the disease and have a structural effect
- ▶ DMOADs and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) are used in clinical practice to treat patients with joint and spine diseases
- ▶ A significant proportion of patients with rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PA), and ankylosing spondyloarthritis (AS) may have poor tolerance to therapy with baseline anti-inflammatory drugs due to the development of adverse events associated with immunosuppressive drug activity

## What are the new findings?

- ▶ Data on disease-modifying drugs were systematized and presented as consolidated information in a table on the main effects of the DMOADs and DMARDs groups
- ▶ The DMOADs and DMARDs drug groups were shown to have significant differences in their mechanism of action: immunomodulatory and immunosuppressive, respectively

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

- ▶ The necessity of adhering to the choice of disease-modifying drugs specific for each nosological group in the therapy of OA or RA, PA, AS was substantiated
- ▶ The presented data will help the clinicians to make an informed choice of therapy for OA patients with potential DMOADs, and to outline the problem of choosing DMARDs in the treatment of RA, PA, and AS

## ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

В Российской Федерации ежегодно диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных, дегенеративных заболеваний суставов и системных патологий соединительной ткани. Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее частых ревматологических заболеваний и отмечается у каждого 10-го жителя в мире, а среди лиц старше 60 лет распространенность клинически выраженного ОА достигает 30%. По данным на 2017 г. в России зарегистрировано более 300 тыс. пациентов с ревматоидным артритом (РА).

Основным звеном в цепи реакций формирования многих патологических состояний является хроническое воспаление. Среди механизмов хронического воспаления рассматриваются два фундаментальных патологических процесса – аутовоспаление и аутоиммунитет. Повреждение тканей, ведущее к необратимому нарушению функции внутренних органов, представляет собой последствия аутовоспаления и аутоиммунитета [1]. В основе аутовоспаления

лежит генетически детерминированная/индуцированная активация врожденного иммунитета. Аутоиммунитет – патологический процесс, связанный с нарушением иммунологической толерантности к нормальным белкам тканей (аутоантигенам). Он ассоциируется с преобладанием активации приобретенного (адаптивного) иммунитета и проявляется гиперпродукцией аутоантител [1].

### ПРЕПАРАТЫ ВЫБОРА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА И РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА / DRUGS OF CHOICE IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

В новые фармакологические стандарты входят болезнь-модифицирующие лекарственные препараты (ЛП). Болезнь-модифицирующая фармакологическая терапия назначается пациентам с болезнью Альцгеймера или нейродегенеративными расстройствами, сердечно-сосудистой патологией и др. В широком смысле под болезнь-модифицирующими подразумевают ЛП, которые

видоизменяют течение болезни, препятствуя прогрессированию заболевания и воздействуя непосредственно на его основную причину.

Для лечения пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника в клинической практике широко применяются болезнь-модифицирующие ОА препараты (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) и болезнь-модифицирующие противоревматические препараты (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs). При выборе терапии пациентов с суставным синдромом предпочтение следует отдавать лекарственным средствам с доказанным болезнь-модифицирующим действием. Группы препаратов DMOADs и DMARDs имеют существенные различия, в т.ч. в механизме действия и клинических эффектах. На сегодня группа DMARDs хорошо изучена, тогда как исследование DMOADs находится в стадии накопления данных, формирования критериев включения ЛП в данную группу. К потенциальным DMOADs относятся хондроитин сульфат (ХС), глюкозамина сульфат (ГС), неденатурированный коллаген II типа (НК-II), витамин D. Указанные активные действующие вещества обладают доказанным болезнь-модифицирующим эффектом в отношении ОА и входят в состав различных ЛП и фармаконутрицевтиков.

В помощь практикующим врачам представлена консолидированная информация об основных различиях препаратов групп DMOADs и DMARDs (табл. 1).

### DMOAD-ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ / DMOAD THERAPY FOR OSTEOARTHRITIS

Концепция раннего выявления ОА основана на предположении, что лечение ОА на ранней стадии предотвращает прогрессирование заболевания до того, как разрушение пораженных суставов станет необратимым. Раннее выявление ОА важно для применения так называемой регенеративной медицины (РМ), целью которой является лечение заболевания путем регенерации поврежденной ткани. В этой связи именно потенциальные DMOADs могут рассматриваться как препараты РМ [19]. Дополнительными критериями для назначения препаратов РМ могут послужить данные, полученные в результате фено- и эндотипирования ОА, мониторинг и оценка скорости прогрессирования болезни.

Первично концепция раннего выявления заболевания была сформирована при таком системном аутоиммунном ревматическом заболевании (САРЗ), как РА. Своевременная диагностика (до появления клинических симптомов) и раннее лечение РА значительно снизила заболеваемость. При РА наблюдается более быстрое прогрессирование, чем при ОА, поэтому очевидно, что раннее выявление и медикаментозное вмешательство приведут к ожидаемо лучшим результатам (уменьшение инвалидности и связанного с ней социального бремени) [20].

Концепция раннего выявления ОА коленного сустава впервые была рассмотрена в 2012 г. и базировалась на следующих критериях [21]:

- боль в колене;
- рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence 0, 1, 2, 3 (только остеофиты);
- структурные изменения по данным артроскопии или магнитно-резонансной томографии (состояние хряща, мениска, синовиит).

В 2014 г. эти критерии были пересмотрены, в них включены исходы (боль и функции, клинические признаки и оценка по Kellgren–Lawrence 0 или 1), о которых сообщили пациенты [22]. В 2017 г. [23] определены критерии ранней диагностики ОА коленного сустава – наличие хотя бы одного из трех условий:

– два обязательных симптома (боль в колене при отсутствии какой-либо недавней травмы или ушиба и очень кратковременная скованность сустава, длящаяся менее 10 мин при начале движения даже при отсутствии факторов риска);

- боль в колене и один или два фактора риска;
- три или более факторов риска при наличии по крайней мере одного обязательного симптома, при этом симптомы длятся менее 6 мес даже при отсутствии факторов риска.

В 2019 г. опубликованы рекомендации, основанные на анализе накопленных данных об исходах ОА по мнению пациентов (клинические особенности течения, состояние физических функций и изменения, связанные с образом жизни) [23]. По мнению некоторых авторов, раннее выявление ОА коленного сустава [24] или фасеточного синдрома наиболее часто встречается у лиц, занимающихся профессиональным спортом [25].

При выборе тактики ведения пациента с ОА, как правило, придерживаются симптоматической терапии, включающей нефармакологические (физические упражнения, снижение веса, физические воздействия, включая чрескожную электрическую стимуляцию нервов и стимуляцию импульсными электромагнитными полями) и фармакологические (обезболивающие, нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды внутрисуставно, гиалуроновая кислота внутрисуставно) методы лечения для облегчения боли и подавления воспаления. На продвинутой стадии ОА применяют эндопротезирование сустава для устранения боли и воспаления. В настоящее время повышенное внимание уделяется разработке DMOADs – препаратов, которые должны не только оказывать симптоматическое действие, но и изменять течение ОА за счет структурного улучшения тканей сустава [19].

Именно оценка эффективности и безопасности потенциальных DMOADs, таких ХС и ГС, позволяет рекомендовать их в терапии ОА [26]. В клинических рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (англ. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, ESCEO) назначение пациентам с ОА коленного сустава ХС и ГС является базовым лечением [27].

### ВОЗМОЖНОСТЬ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ / THE POSSIBILITY OF NUTRITIONAL SUPPORT FOR PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS

Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО (ЗАО «Фарм-Фирма «Сотекс», Россия) – оригинальная комбинация ХС, ГС и НК-II с рекомендованным режимом дозирования: 1 порошок-саше 1 раз в сутки, не менее 2 мес. Может применяться в качестве нутритивной поддержки пациентов с ОА как самостоятельное средство, а также после предшествующей терапии парентеральными ХС [28].

Механизмы действия ХС и ГС уже давно изучены, их эффективность и безопасность доказана во многих исследованиях. Дополнительным компонентом композиции Хондрогард®ТРИО является НК-II с иммуномодулирующим действием [29]. Действие входящего в состав фармаконутрицевтика НК-II связано с модуляцией механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, снижением активности провоспалительных цитокинов и простагландинов [30]. Экстракты НК-II влияют на аутоиммунный компонент заболевания хряща и дискоидиновые рецепторы коллагена [30]. Кроме того, НК-II тормозит старение костной ткани за счет уменьшения

**Таблица 1 (начало).** Характеристика групп болезнь-модифицирующих остеоартрит препаратов (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

**Table 1 (beginning).** Characteristics of disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

| Параметр / Parameter  | Группа / Group   |  |
|---|--|--|
|   | Потенциальные DMOADs* / Potential DMOADs*  | DMARDs   |
| Представители группы / Group representatives                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Хондроитина сульфат [2–4] / Chondroitin sulfate [2-4]</li> <li>– Глюкозамина сульфат [2–4] / Glucosamine sulfate [2-4]</li> <li>– Неденатурированный коллаген II типа [2, 5, 6] / Undenatured type II collagen [2, 5, 6]</li> <li>– Витамин D [5] / Vitamin D [5]</li> </ul>  | <p>Синтетические [7–12]: метотрексат, лефлуномид, сульфасалазин / Synthetic [7–12]: methotrexate, leflunomide, sulfasalazine</p> <p>ГИБП [1, 7–12] / GEBD [1, 7–12]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ингибиторы ФНО-<math>\alpha</math> (адалimumаб, инфликсимаб, голимумаб, цертолизумаб пегол, этанерцепт) / TNF-<math>\alpha</math> inhibitors (adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab pegol, etanercept)</li> <li>– ингибиторы ИЛ-6 (тоцилизумаб, сарилумаб, олокизумаб, левилумаб) / IL-6 inhibitors (tocilizumab, sarilumab, olokizumab, levilimumab)</li> <li>– блокаторы ко-стимуляции Т-клеток (абатацепт) / T-cell co-stimulation blockers (abatacept)</li> <li>– деплеция CD20 В-клеток (ритуксимаб) / CD20 B-cell depletion (rituximab)</li> </ul> <p>Таргетные синтетические [8] / Targeted synthetic [8]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ингибиторы янус-киназ (тофацитиниб, барицитиниб, упадацитиниб, филготиниб) / janus kinase inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib)</li> <li>– глюкокортикоиды / glucocorticoids</li> </ul> |
| Механизм действия / Mechanism of action                         | <p>Ингибирование провоспалительных цитокинов (ИЛ-1<math>\beta</math>, -6, -8, NF-<math>\kappa</math>B, ФНО-<math>\alpha</math>, MMP-1, -13) [2, 3, 13] / Inhibition of pro-inflammatory cytokines (IL-1<math>\beta</math>, -6, -8, NF-<math>\kappa</math>B, TNF-<math>\alpha</math>, MMP-1, -13) [2, 3, 13]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Стимуляция секреции Т- и В-лимфоцитов / Stimulation of T- and B-lymphocyte secretion</li> <li>– Стимуляция выработки противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, -10, ТФР-<math>\beta</math> / Stimulation of anti-inflammatory cytokines IL-4, -10, TNF-<math>\beta</math> production</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Подавление пролиферации В- и CD4+ Т-лимфоцитов / Suppression of proliferation of B- and CD4+ T-lymphocytes</li> <li>– Ингибирование янус-киназ / Inhibition of janus kinases</li> <li>– Подавление выработки аутоантител (IgG, IgM, IgA) / Suppression of autoantibody production (IgG, IgM, IgA)</li> </ul>  |
| Основные клинические эффекты / Main clinical effects            | Противовоспалительный / Anti-inflammatory  |  |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Иммуномодулирующий / Immunomodulatory</li> <li>– Стимуляция репарации костной и хрящевой ткани / Stimulation of bone and cartilage tissue repair</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Иммунодепрессивный / Immunosuppressive</li> <li>– Противоревматический / Antirheumatic</li> <li>– Антипролиферативный / Antiproliferative</li> </ul>  |
| Фармакологические мишени [14] / Pharmacological targets [14]    | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Хрящ / Cartilage</li> <li>– Субхондральная кость / Subchondral bone</li> <li>– Синовия / Synovium</li> </ul>  |  |
| Показания к применению, в т.ч. / Indications for use, including | Аутовоспалительные заболевания с поражением суставов / Autoinflammatory diseases affecting joints  | Аутоиммунные заболевания с поражением суставов / Autoimmune diseases affecting joints  |
|   | <p>ОА различной локализации в стадиях I–III по Kellgren–Lawrence / OA of various localizations in stages I–III according to Kellgren–Lawrence:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– гонартроз [15,16] / gonarthrosis [15,16]</li> <li>– коксартроз [15,17] / coxarthrosis [15,17]</li> <li>– ОА крупных и мелких суставов конечностей / OA of large and small joints of the extremities</li> <li>– дегенеративные заболевания позвоночника (фасеточный синдром) / degenerative diseases of the spine (facet syndrome)</li> </ul>   | <p>Аутоиммунные болезни суставов [1] / Autoimmune joint diseases [1]:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– ревматоидный артрит / rheumatoid arthritis</li> <li>– псориатический артрит / psoriatic arthritis</li> <li>– анкилозирующий спондилоартрит / ankylosing spondyloarthritis</li> </ul>  |
| Возможность монотерапии / Possibility of monotherapy            | Да / Yes   | Нет [4] / No [4]   |
| Является препаратом выбора первой линии / First-line treatment  | Да / Yes   | Да / Yes   |

**Таблица 1 (окончание).** Характеристика групп болезнь-модифицирующих остеоартрит препаратов (англ. disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs) и болезнь-модифицирующих противоревматических препаратов (англ. disease-modifying antirheumatic drugs, DMARDs)

**Table 1 (end).** Characteristics of disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs) and disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

| Параметр /<br>Parameter  | Группа / Group   |   |
|--|--|---|
|  | Потенциальные DMOADs* / Potential DMOADs*  | DMARDs  |
| Является препаратом выбора второй линии / Second-line treatment    | Нет / No   | Да / Yes  |
| УДД, УУР / LE, GR  | 1A, 2B [15–17]   | 1A, 2B [1, 4]   |
| Длительность курсового лечения / Duration of treatment course      | – Хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат вводятся внутримышечно, курс до 6 мес [2, 3] / Chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are administered intramuscularly, course up to 6 months [2, 3]<br>– Неденатурированный коллаген II типа и витамин D назначают перорально / Undenatured type II collagen and vitamin D are administered orally | Каждый препарат вводится по своей схеме подкожно, внутривенно или внутрисуставно [4] / Each drug is administered according to its own scheme subcutaneously, intravenously or intra-articularly [4]   |
| Возможно курсовое назначение / Course treatment is possible        | Да [2, 3] / Yes [2, 3]   | Да [4] / Yes [4]  |
| Оценка эффективности терапии / Evaluation of therapy effectiveness | Эффект наблюдается через 8–12 нед / The effect is observed after 8–12 weeks  | Эффект наблюдается через 6 мес / The effect is observed after 6 months  |
| Побочные явления / Side effects                                    | Не выявлены / Not identified   | При внутрисуставном введении / Intra-articular injection:<br>– остеонекроз коленного сустава [12] / osteonecrosis of the knee joint [12]<br>– быстрое прогрессирование заболевания [12] / rapid progression of the disease [12]   |
|  |  | Системные реакции / Systemic reactions:<br>– злокачественные новообразования [18] / malignant neoplasms [18]<br>– токсическое поражение органов и тканей (повышение печеночных ферментов, ретинопатия, изменение формулы крови и др.) [4] / toxic damage to organs and tissues (increased liver enzymes, retinopathy, changes in blood count, etc.) [4] |

**Примечание.** ГИБП – генно-инженерные биологические препараты; ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа; ИЛ – интерлейкин; NF- $\kappa$ B (англ. transcription nuclear factor kappa B) – ядерный фактор транскрипции каппа В; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТФР- $\beta$  – трансформирующий фактор роста бета; Ig (англ. immunoglobulin) – иммуноглобулин; УДД – уровень достоверности доказательств; УУР – уровень убедительности рекомендаций. \* Каждая из субстанций обладает доказанным симптом- и структурно-модифицирующим действием.

**Note.** GEED – genetically engineered biological drugs; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha; IL – interleukin; NF- $\kappa$ B – transcription nuclear factor kappa B; MMP – matrix metalloproteinase; TGF- $\beta$  – transforming growth factor beta; Ig – immunoglobulin; LE – level of evidence; GR – grade of recommendation. \* Each substance has a proven symptom- and structure-modifying effect.

активности воспаления и окислительного стресса. Клинические исследования показали перспективность применения экстрактов НК-II у пациентов с ОА на фоне сахарного диабета [29].

### ПРОБЛЕМЫ DMARD-ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ / PROBLEMS OF DMARD THERAPY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

В последние годы наблюдается отсутствие отклика пациентов на лечение метотрексатом и другими базисными противовоспалительными

препаратами (БПВП), а также генно-инженерными биологическими препаратами (ГИБП) [8].

В настоящее время увеличивается доля больных активным РА, не отвечающих на лечение не только стандартными БПВП, но и ингибиторами фактора некроза опухоли альфа и другими ГИБП. В клинической практике пациентам с активным РА препараты второй линии (таргетные синтетические БПВП или ГИБП) назначают обычно после безуспешных попыток лечения как метотрексатом, так и другими стандартными БПВП, в т.ч. в виде различных комбинаций. ГИБП, ингибиторы янус-киназ рекомендуется применять

в сочетании с метотрексатом. К сожалению, в клинической практике значительная часть пациентов с РА вынуждена отказываться от БПВП из-за плохой переносимости и появления на фоне иммунодепрессивной активности ЛП таких нежелательных явлений, как развитие/присоединение инфекций (внутрибольничная пневмония), оппортунистические инфекции, опоясывающий герпес, злокачественные опухоли (особенно на фоне длительной терапии), венозные тромбозомболические осложнения, увеличение сердечно-сосудистых рисков, перфорация стенки кишечника, изменение лабораторных показателей [8].

В связи с непереносимостью и отсутствием отклика на лечение противоревматическими ЛП у части пациентов постоянно ведутся поиски и разрабатываются новые ЛП для лечения РА и других иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ИВРЗ). Изучение механизмов действия новых ЛП для лечения РА позволяет расширить представления об основных патогенетических механизмах заболевания и механизмах, реализующих аутоиммунитет, аутовоспаление. В 2022 г. академиком Е.Л. Насоновым разработана «тераностическая» классификация ИВРЗ, в основе которой лежат диагностика заболевания с учетом иммунофенотипов ИВРЗ и персонализированное лечение пациента с улучшенной эффективностью и безопасностью. Создание новых ЛП и поиск новых мишеней составляют главную стратегию лечения САРЗ в рамках концепции «лечение до достижения цели» (англ. treat-to-target), направленной на достижение ремиссии [1]. Контроль над «аутоиммунным» компонентом патогенеза САРЗ – первоочередная цель

фармакотерапии [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ / CONCLUSION

Группы препаратов DMOADs и DMARDs принципиально отличаются по механизмам действия (иммуномодулирующий или иммунодепрессивный соответственно), показаниям и нозологическим группам, схемам терапии и частоте развития нежелательных явлений.

Для пациентов с ОА препаратами первого выбора являются молекулы из группы DMOADs с высокой доказательностью и безопасностью – ХС, ГС, НК-II, витамин D, болезнь-модифицирующий эффект которых наблюдается при длительном курсовом применении. На основании существующей доказательной базы эффективности использования компонентов фармаконутрицевтика Хондрогард®ТРИО (ХС, ГС, НК-II) для профилактики и вспомогательной DMOAD-терапии может быть оправданно его применение как в качестве самостоятельного средства, так и после предшествующей терапии любыми инъекционными симптоматическими лекарственными средствами замедленного действия.

Для лечения других ревматологических заболеваний (РА, псориатический артрит, анкилозирующий спондилоартрит) по зарегистрированным показаниям применяются препараты группы DMARDs – всегда в составе комплексной терапии, под контролем функции печени, почек, общих и биохимических показателей крови вследствие высокого риска развития системных реакций.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Насонов Е.Л. Современная концепция аутоиммунитета в ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2023; 61 (4): 397–420. <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420>.
2. Шавловская О.А., Громова О.А., Кочиш Ю.А. и др. Болезнь-модифицирующие остеопартит препараты (DMOADs) – новые тенденции в терапии пациентов с остеоартритом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (3): 482–99. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.207>.
3. Шавловская О.А., Громова О.А., Торшин И.Ю., Романов И.Д. От мисконцепций к обоснованной терапии пациентов с остеоартритом. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2023; 16 (2): 317–30. <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.183>.
4. Рубрикатор клинических рекомендаций. Ревматоидный артрит. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2) (дата обращения 10.11.2023).
5. Gwinnutt J.M., Wiczorek M., Rodriguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open*. 2022; 8 (2): e002167. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002167>.
6. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals*. 2020; 10 (4): 697. <https://doi.org/10.3390/ani10040697>.
7. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79 (6): 685–99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
8. Новиков П.И., Шевцова Т.П., Щеголева Е.М., Моисеев С.В. Ингибиторы янус-киназ: фармакологические свойства и сравнительные

клиническая эффективность и безопасность. *Клиническая фармакология и терапия*. 2021; 30 (1): 51–60. <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.

9. Kerschbaumer A., Sepriano A., Bergstra S.A., et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2023; 82 (1): 95–106. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223365>.
10. Сологова С.С., Чубарев В.Н., Максимов М.Л. и др. Базисные противоревматические препараты: взгляд клинического фармаколога. *Русский медицинский журнал*. 2017; 25 (14): 1033–8.
11. Prasad P., Verma S., Surbhi S., et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem*. 2023; 478 (1): 69–88. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04492-3>.
12. Rodriguez-Merchan E.C. The current role of disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Arch Bone Jt Surg*. 2023; 11 (1): 11–22. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.56530.2807>.
13. Uebelhoer M., Lambert C., Grisart J., et al. Interleukins, growth factors, and transcription factors are key targets for gene therapy in osteoarthritis: a scoping review. *Front Med*. 2023; 10: 1148623. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1148623>.
14. Li S., Cao P., Chen T., Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2023; 15: 1759720X231169839. <https://doi.org/10.1177/1759720X231169839>.
15. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2021; 36 (7): 2085–93. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z>.
16. Рубрикатор клинических рекомендаций. Гонартроз. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1) (дата обращения 10.11.2023).
17. Рубрикатор клинических рекомендаций. Коксартроз. 2021. URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1) (дата обращения 10.11.2023).

18. Sepriano A., Kerschbaumer A., Bergstra S.A., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (1): 107–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223357>.
19. Im G.I., Henrotin Y. Regenerative medicine for early osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023; 15: 1–6. <https://doi.org/10.1177/1759720X231194813>.
20. Kanamoto T., Mae T., Yokoyama T., et al. Significance and definition of early knee osteoarthritis. *Ann Joint.* 2020; 5: 4. <https://doi.org/10.21037/aoj.2019.09.02>.
21. Luyten F.P., Denti M., Filardo G., et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 401–6. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1743-2>.
22. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F., et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47: 457–63. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>.
23. Migliore A., Alekseeva L., Avasthi S.R., et al. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023; 15: 1759720X221131604. <https://doi.org/10.1177/1759720X221131604>.
24. Bieleman H.J., Stewart R., Reneman M.F., et al. Trajectories of physical work capacity in early symptomatic osteoarthritis of hip and knee: results from the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Occup Rehabil.* 2019; 29: 483–92. <https://doi.org/10.1007/s10926-018-9809-3>.
25. Шавловская О.А. На приеме у невролога пациент молодого возраста с неспецифической болью в спине. Диагностический алгоритм. *Русский медицинский журнал.* 2023; 2: 37.
26. Шавловская О.А. Место препаратов SYSADOA в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в неврологической практике с позиции доказательной медицины. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2022; 122 (3): 38–45. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203138>.
27. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
28. Данилов А.Б., Лиля А.М., Маджидова Ё.Н. и др. Новый фармаконутрицевтик Хондрогард®ТРИО для профилактики заболеваний опорно-двигательного аппарата и нутритивной поддержки пациентов с остеоартритом и неспецифической болью в спине: оценка клинических возможностей. Резолюция Первого мультидисциплинарного двустороннего экспертного совета Россия – Узбекистан. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (2): 134–46. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-134-146>.
29. Шавловская О.А., Юхновская Ю.Д., Романов И.Д., Бокова И.А. Фармаконутрицевтик Хондрогард® ТРИО – хондропротектор, обладающий иммуномодулирующим действием. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023; 15 (4): 105–11. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-105-111>.
30. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиля А.М., Шавловская О.А. О перспективах использования неденатурированного коллагена II типа в терапии остеоартрита и других заболеваний суставов. *Современная ревматология.* 2022; 16 (4): 111–6. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-111-116>.

## REFERENCES:

1. Nasonov E.L. Modern concept of autoimmunity in rheumatology. *Rheumatology Science and Practice.* 2023; 61 (4): 397–420 (in Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2023-397-420>.
2. Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Kochish A.Yu., et al. Disease-modifying osteoarthritis drugs (DMOADs): new trends in osteoarthritis therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (3): 482–99 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.207>.
3. Shavlovskaya O.A., Gromova O.A., Torshin I.Yu., Romanov I.D. From misconceptions to reasonable osteoarthritis patients therapy. *FARMAKOEKONOMIKA. Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya / FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (2): 317–30 (in Russ.). <https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.183>.
4. Rubricator of clinical guidelines. Rheumatoid arthritis. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/250_2) (in Russ.) (accessed 10.11.2023).
5. Gwinnutt J.M., Wiczorek M., Rodriguez-Carrio J., et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open.* 2022; 8 (2): e002167. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2021-002167>.
6. Gencoglu H., Orhan C., Sahin E., Sahin K. Undenatured type II collagen (UC-II) in joint health and disease: a review on the current knowledge of companion animals. *Animals.* 2020; 10 (4): 697. <https://doi.org/10.3390/ani10040697>.
7. Smolen J.S., Landewe R.B.M., Bijlsma J.W.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79 (6): 685–99. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>.
8. Novikov P.I., Shevtsova T.P., Shchegoleva E.M., Moiseev S.V. JAK-inhibitors: pharmacological properties and comparative clinical efficacy and safety. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya / Clinical Pharmacology and Therapy.* 2021; 30 (1): 51–60 (in Russ.). <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2021-1-51-60>.
9. Kerschbaumer A., Sepriano A., Bergstra S.A., et al. Efficacy of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (1): 95–106. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223365>.
10. Sologova S.S., Chubarev V.N., Maksimov M.L., et al. Basic antirheumatic drugs: the view of a clinical pharmacologist. *Russian Medical Journal.* 2017; 25 (14): 1033–8 (in Russ.).
11. Prasad P., Verma S., Surbhi S., et al. Rheumatoid arthritis: advances in treatment strategies. *Mol Cell Biochem.* 2023; 478 (1): 69–88. <https://doi.org/10.1007/s11010-022-04492-3>.
12. Rodriguez-Merchan E.C. The current role of disease-modifying osteoarthritis drugs. *Arch Bone Jt Surg.* 2023; 11 (1): 11–22. <https://doi.org/10.22038/ABJS.2021.56530.2807>.
13. Uebelhoer M., Lambert C., Grisart J., et al. Interleukins, growth factors, and transcription factors are key targets for gene therapy in osteoarthritis: a scoping review. *Front Med.* 2023; 10: 1148623. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1148623>.
14. Li S., Cao P., Chen T., Ding C. Latest insights in disease-modifying osteoarthritis drugs development. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023; 15: 1759720X231169839. <https://doi.org/10.1177/1759720X231169839>.
15. Yang W., Sun C., He S.Q., et al. The efficacy and safety of disease-modifying osteoarthritis drugs for knee and hip osteoarthritis systematic review and network meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2021; 36 (7): 2085–93. <https://doi.org/10.1007/s11606-021-06755-z>.

16. Rubricator of clinical guidelines. Gonarthrosis. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/667_1) (in Russ.) (accessed 0.11.2023).
17. Rubricator of clinical guidelines. Coxarthrosis. 2021. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/666_1) (in Russ.) (accessed 10.11.2023).
18. Sepriano A., Kerschbaumer A., Bergstra S.A., et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2022 update of the EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2023; 82 (1): 107–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223357>.
19. Im G.I., Henrotin Y. Regenerative medicine for early osteoarthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023; 15: 1–6. <https://doi.org/10.1177/1759720X231194813>.
20. Kanamoto T., Mae T., Yokoyama T., et al. Significance and definition of early knee osteoarthritis. *Ann Joint.* 2020; 5: 4. <https://doi.org/10.21037/aoj.2019.09.02>.
21. Luyten F.P., Denti M., Filardo G., et al. Definition and classification of early osteoarthritis of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2012; 20: 401–6. <https://doi.org/10.1007/s00167-011-1743-2>.
22. Luyten F.P., Bierma-Zeinstra S., Dell'Accio F., et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum.* 2018; 47: 457–63. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>.
23. Migliore A., Alekseeva L., Avasthi S.R., et al. Early Osteoarthritis Questionnaire (EOAQ): a tool to assess knee osteoarthritis at initial stage. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2023; 15: 1759720X221131604. <https://doi.org/10.1177/1759720X221131604>.
24. Bieleman H.J., Stewart R., Reneman M.F., et al. Trajectories of physical work capacity in early symptomatic osteoarthritis of hip and knee: results from the Cohort Hip and Cohort Knee (CHECK) Study. *J Occup Rehabil.* 2019; 29: 483–92. <https://doi.org/10.1007/s10926-018-9809-3>.
25. Shavlovskaya O.A. Nonspecific back pain young patient at the neurologist's visit. Diagnostic algorithm. *Russian Medical Journal.* 2023; 2: 37 (in Russ.).
26. Shavlovskaya O.A. SYSADOA place in degenerative-dystrophic joints diseases treatment of neurological practice from the standpoint of evidence-based medicine. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2022; 122 (3): 38–45 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212203138>.
27. Bruyere O., Honvo G., Veronese N., et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49 (3): 337–50. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2019.04.008>.
28. Danilov A.B., Lila A.M., Majidova Y.N., et al. New pharmacognathic Chondroguard®TRIO for the prevention of musculoskeletal diseases and nutritional support for patients with osteoarthritis and nonspecific back pain: an assessment of clinical options. Resolution of the Multidisciplinary Expert Council. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023; 15 (2): 134–46 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-2-134-146>.
29. Shavlovskaya O.A., Yukhnovskaya Yu.D., Romanov I.D., Bokova I.A. Pharmacognathic Chondroguard® TRIO – chondroprotector with immunomodulatory activity. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2023; 15 (4): 105–11 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-4-105-111>.
30. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Lila A.M., Shavlovskaya O.A. On the prospects for the use of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis and other joint diseases. *Modern Rheumatology Journal.* 2022; 16 (4): 111–6 (in Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2022-4-111-116>.

#### Сведения об авторе

Шавловская Ольга Александровна – д.м.н., профессор кафедры восстановительной медицины и медицинской реабилитации АНО ВО «Международный университет восстановительной медицины» (Москва, Россия). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; РИНЦ SPIN-код: 5300-4282. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.

#### About the author

Olga A. Shavlovskaya – Dr. Med. Sc., Professor, Chair of Restorative Medicine and Medical Rehabilitation, International University of Restorative Medicine (Moscow, Russia). ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3726-0730>; WoS ResearcherID: V-4470-2018; Scopus Author ID: 15124744300; RSCI SPIN-code: 5300-4282. E-mail: shavlovskaya@1msmu.ru.