

doi: 10.25005/2074-0581-2021-23-4-520-531

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ КЛИНИКО-ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ ПЕРВИЧНЫМ ОСТЕОАРТРИТОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ I-III СТАДИЙ, ОСНОВАННЫЕ НА СОВРЕМЕННОЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

А.Д. ДАВЛАТЗОДА¹, Ё.У. САИДОВ¹, Х.Р. МАХМУДОВ¹, Р.Д. ДЖАМОЛОВА²

¹ Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

² Кафедра внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино, Душанбе, Республика Таджикистан

Цель: изучить и сравнительно оценить клинико-экономическую эффективность применения современных структурно-модифицирующих препаратов (СМП) и препаратов гиалуроновой кислоты (ГЛК) в терапии первичного остеоартрита (ОА) коленных суставов (КС) I-III стадий в интенсивном режиме, основанной на принципах современной фармакотерапевтической стратегии.

Материал и методы: у 103 пациентов с первичным ОА КС I-III стадий проведён сравнительный клинико-фармакоэкономический анализ эффективности курсового применения (6 мес.) современных СМП (структурм, артра) в сочетании с препаратами ГЛК интраартикулярно (остенил) и препаратов симптоматического ряда (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП и глюкокортикоиды – ГК).

Результаты: в момент завершения исследования (через 6 мес.) у пациентов с первичным ОА КС I-III стадий было верифицировано статистически значимое улучшение всех клинико-лабораторных и инструментальных параметров, отражающих как тяжесть, так и активность заболевания, которые наиболее ярко были представлены у больных с ранними стадиями ОА КС (I-II).

Заключение: применение современных СМП (структурм, артра) и препаратов ГЛК (остенил) и по показаниям препаратов симптоматического ряда (НПВП и ГК интраартикулярно) у пациентов с первичным ОА КС I-III стадий демонстрирует положительное влияние на все клинические и лабораторные симптомы (преимущественно в ранних стадиях заболевания) и, что не менее важно, максимально лимитирует приём НПВП. Применение структурма у пациентов с ранним первичным ОА КС является наиболее оправданным с экономической точки зрения.

Ключевые слова: первичный остеоартрит, коленные суставы, фармакоэкономический анализ, структурм, артра, остенил, индекс WOMAC.

Для цитирования: Давлатзода АД, Саидов ЁУ, Махмудов ХР, Джамолова РД. Сравнительный клинико-фармакоэкономический анализ и оценка эффективности комплексной терапии у больных первичным остеоартритом коленных суставов I-III стадий, основанные на современной терапевтической стратегии. *Вестник Авиценны*. 2021;23(4):520-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-520-531>

COMPARATIVE CLINICAL AND PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF THE EFFICACY OF MODERN COMBINATION THERAPY IN PATIENTS WITH PRIMARY KNEE OSTEOARTHRITIS, STAGES I-III

A.D. DAVLATZODA¹, YO.U. SAIDOV¹, KH.R. MAKHMUDOV¹, R.J. JAMOLOVA²

¹ Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

² Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University, Dushanbe, Republic of Tajikistan

Objective: To study and comparatively evaluate the clinical and cost-effectiveness of modern structure/disease modifying anti-osteoarthritis drugs (S/DMOADs) and hyaluronic acid (HLA) in modern intensive treatment of the primary knee osteoarthritis (KOA), stages I-III.

Methods: A comparative clinical and pharmacoeconomic analysis (PEA) of the effectiveness of a 6-month course of modern S/DMOADs (Structum[®], Artra[®]) in combination with intra-articular HLA preparations (Ostenil[®]) and symptom-modifying drugs (SMDs) including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticoids (GCs) was conducted in 103 patients with primary KOA, stages I-III.

Results: At the end of the study (after 6 months), in patients with primary KOA, stages I-III, a statistically significant improvement in all clinical, laboratory and instrumental parameters reflecting the severity and activity of the disease was verified. The gains were most clearly observed in patients with early stages of KOA (I-II).

Conclusion: Treatment with modern S/DMOADs (Structum[®], Artra[®]) and HLA preparations (Ostenil[®]) and, symptomatically with (NSAIDs and GCs intraarticularly) in primary KOA patients, I-III stages demonstrates positive changes in all clinical and laboratory parameters (mainly in early stages of the disease). In addition, and no less critical, it considerably limits the use of NSAIDs. Therefore, treatment with Structum[®] of patients with early primary KOA is the most cost-effective.

Keywords: Primary osteoarthritis, knee joints, pharmacoeconomic analysis, Structum[®], Artra[®], Ostenil[®], WOMAC index.

For citation: Davlatzoda AD, Saidov YoU, Makhmudov KhR, Jamolova RJ. Sravnitel'nyy kliniko-farmakoeconomicheskiy analiz i otsenka effektivnosti kompleksnoy terapii u bol'nykh pervichnym osteoartritom kolennykh sustavov I-III stadiy, osnovannyye na sovremennoy terapevticheskoy strategii [Comparative clinical and pharmacoeconomic analysis of the efficacy of modern combination therapy in patients with primary knee osteoarthritis, stages I-III]. *Vestnik Avicenny [Avicenna Bulletin]*. 2021;23(4):520-31. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2021-23-4-520-531>

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ОА представляется как гетерогенная группа заболеваний с различными этиологическими факторами, но со сходными клинико-лабораторными и инструментальными проявлениями и исходами [1-5]. Согласно данным, представленным в работах экспертов EULAR и Ассоциации ревматологов России (АРР) первичный ОА, особенно с поражением коленных и тазобедренных суставов, это наиболее распространённое хроническое заболевание суставов, с которым, с одной стороны, связаны значительные страдания, потеря трудоспособности и ухудшение качества жизни миллионов людей во всём мире, а с другой, – огромные финансовые потери как для больных и их родственников, так и для государства и общества в целом [5, 6-8].

Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что, наряду с общеизвестными факторами риска (ФР) развития первичного ОА [2, 5, 7, 9], другими немаловажными факторами, которые выступают в роли важнейших патогенетических механизмов как в развитии, так и в дальнейшем прогрессировании заболевания, выступают хроническое низкоинтенсивное воспаление ("low-grade") [10-12] и системные метаболические нарушения в рамках метаболического синдрома (МС) [13-16].

Более того, в практической ревматологии первичный ОА и другие хронические иммуновоспалительные заболевания ревматического профиля обоснованно рассматриваются как ФР развития тяжёлых коморбидных и/или мультиморбидных хронических заболеваний [1, 14, 17, 18], прежде всего кардиоваскулярной патологии (КВП) и МС, наличие которых с одной стороны, отрицательно модифицирует течение и исходы ОА, а с другой, – диктует необходимость пересмотра и нередко интенсификации терапевтической стратегии в целом, что многократно увеличивает затраты на лечение [19-23].

Всё вышеизложенное ещё больше укрепляет положение о общемедицинском значении первичного ОА и позволяет рассматривать его в качестве одного из самых высокозатратных хронических заболеваний не только в ревматологии, но и в медицине в целом [1, 22-24].

Из данных, представленных в литературе последних лет, следует, что наиболее значимыми успехами в существующих сложных и дискуссионных вопросах касательно первичного ОА являются: а) разработка критериев, направленных на раннюю диагностику заболевания [18, 25-27]; б) идентификация дополнительных факторов или предикторов неблагоприятного прогноза [28-31]; в) оптимизация тактики применения инновационных симптом- и структурно-модифицирующих препаратов в рамках современной фармакотерапевтической стратегии [32-36].

Критический анализ и оценка итоговых результатов многолетнего практического опыта, связанные с терапией первичного ОА, позволили современным исследователям прийти к выводу о том, что таргетное применение симптом-модифицирующих препаратов (НПВП и ГК-интраартикулярно) и длительный приём (не менее шести месяцев в году на протяжении пяти лет) инновационных СМП (артра, структум, терафлекс, алфлутоп, диацереин) в виде моно- или комбинированной терапии, и по показаниям в комбинации с препаратами ГлК (остенил, синвиск и др.) в значительной степени лимитирует риск прогрессирования первичного ОА независимо от локализации патологического процесса [22, 37-39].

Однако, несмотря на существенный прогресс в вопросах терапии первичного ОА и появление в арсенале врачей-ревматологов инновационных и весьма эффективных, но дорогостоящих

INTRODUCTION

Currently, OA is presented as a heterogeneous group of diseases with different etiological factors but with similar clinical, laboratory and instrumental manifestations and outcomes [1-5]. According to the data presented by the experts from the European League Against Rheumatism (EULAR) and the Association of Rheumatologists of Russia (ARR), primary OA, especially with damage to the knee and hip joints, is the most common chronic joint disease, which, on the one hand, is associated with significant suffering, disability and deterioration in the quality of life of millions of people globally, and on the other hand, substantial financial losses both for patients and their relatives and for the state and society as a whole [5, 6-8].

The recent data indicate that, along with the well-known risk factors (RFs) for primary OA [2, 5, 7, 9], other important factors involved in essential pathogenetic mechanisms of the disease development and further progression are chronic low-intensity (low-grade) inflammation [10-12] and different systemic metabolic disorders [13-16].

Moreover, in practical rheumatology, primary OA and other chronic rheumatic diseases are considered to be risk factors for developing severe comorbid chronic diseases [1, 14, 17, 18], primarily cardiovascular diseases (CVD) and metabolic syndrome (MS). On the one hand, they adversely affect the course and outcomes of OA. On the other hand, it dictates the need to revise and often intensify the treatment, dramatically increasing the treatment costs [19-23].

The above highlights the clinical significance of primary OA and allows us to consider it one of the costliest chronic diseases in rheumatology and medicine in general [1, 22-24].

Recent literature data suggest that the most significant progress in the existing complex and controversial issues regarding primary OA achieved in the following areas: a) the development of criteria aimed at early diagnosis of the disease [18, 25-27]; b) determination of additional risk factors or predictors of poor outcomes [28-31]; c) optimization of therapy with innovative structure/disease modifying anti-osteoarthritis drugs (S/DMOADs) as a part of novel pharmacotherapeutic strategies for OA [32-36].

Evaluation of the long-lasting, practical experience of primary OA treatment showed that the targeted use of SMDs (NSAIDs and intraarticular GCs) and long-term mono- or combination-therapy (at least 6 months a year for over 5 years) with S/DMOADs (Artra®, Structum®, Teraflex®, Alflutop®, Diacerein®), and, if indicated, in combination with HLA preparations (Ostenil®, Synvisc-One®) considerably limits the primary OA progression. Furthermore, the progression reduction occurs regardless of the anatomical location of the pathological process [22, 37-39].

However, despite significant progress in primary OA treatment and the emergence of novel effective but expensive rheumatologic medications, both symptomatic and combined and parenteral SMDs, as well as highly effective intra-articular HLA preparations, the treatment of patients, continues almost throughout their life, with considerable economic costs involved [19-22, 40].

In this respect, many researchers point out that remaining difficulties in early diagnosis and evaluation of the effectiveness of ongoing therapy for primary OA and the high costs of innovative SMDs and HLA preparations pose serious challenges. More-

препаратов как симптоматического ряда, так и комбинированных и парентеральных лекарственных форм СМП, а также высокоэффективных препаратов ГЛК (интраартикулярно), лечение больных продолжается практически на протяжении всей их жизни, что требует больших экономических ресурсов [19-22, 40].

В этом аспекте многие исследователи весьма обоснованно отмечают, что, с одной стороны, существующие ещё сложности в ранней диагностике и объективной оценке эффективности проводимой терапии у больных первичным ОА, а с другой, – высокая стоимость инновационных СМП и препаратов ГЛК, являются вопросами, которые серьёзным образом затрудняют широкую имплементацию основных принципов современной терапевтической стратегии в реальной клинической практике и диктуют необходимость дальнейшего исследования.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить и сравнительно оценить клинико-экономическую эффективность применения СМП и препаратов ГЛК интраартикулярно в терапии первичного ОА коленных суставов I-III стадий в интенсивном режиме, основанной на принципах современной фармакотерапевтической стратегии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследуемую группу составили 103 больных с первичным ОА КС (77 женщин – 74,7% и 26 мужчин – 25,3%), средний возраст – 56,8±5,4 года, медиана длительности заболевания – 9 (2-12) лет. У значительной части (62,5%) обследованных больных с первичным ОА КС было верифицировано наличие коморбидных и/или мультиморбидных заболеваний.

Все отобранные пациенты обследовались проспективно на базе ревматологического отделения Городского медицинского центра № 2 им. академика К.Т. Таджикива г. Душанбе (по стандартам, рекомендованным APP), в период с 2018 по 2021 гг.

Критериями включения больных с первичным ОА КС в исследование являлись: а) мужчины и женщины в возрасте 36-67 лет; б) достоверный диагноз – первичный ОА КС (по критериям Американской коллегии ревматологов – ACR, 1991 г.) I, II и III стадий (по Келлгрэну-Лоуренсу); в) боль при ходьбе («механического ритма») в КС интенсивностью >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); г) потребность в регулярном (не менее 3-4 раз в неделю) приёме НПВП; г) проведение курса СМП (>3 мес. для перорального препарата) на протяжении последних 6 мес.; д) добровольное письменное информированное согласие больного на участие в исследовании.

Согласно протоколу настоящего исследования, в зависимости от эволюционных этапов прогрессирования ОА КС, были сформированы 3 группы больных. В I группу вошли 26 пациентов с ранним достоверным первичным ОА КС (согласно критериям ACR, 1991 г. и международного проекта по классификационным критериям раннего ОА КС) [27], во II и III группы были включены 77 пациентов с достоверным развёрнутым первичным ОА КС (по критериям ACR, 1991 г.) – со II (n=40) и III (n=37) стадиями заболевания по Келлгрэну-Лоуренсу.

В основу методики «стандартной комплексной терапии» нами была положена современная фармакотерапевтическая стратегия первичного ОА [23, 24, 31, 34]. В этом аспекте, всем больным I, II и III групп, с целью минимизации болевого синдрома и ликвидации клинико-инструментальных проявлений реактивного синовита КС, были назначены препараты из группы

over, it complicates the broad implementation of modern therapeutic principles in current clinical practice and dictates the need for further research.

PURPOSE OF THE STUDY

To study and comparatively evaluate the clinical and cost-effectiveness of using SMDs and intra-articular HLA preparations in novel intensive treatment of primary KOA, stages I-III based on modern pharmacotherapeutic principles.

METHODS

A total of 103 primary KOA patients were studied, mean age – 56.8±5.4 years, median disease duration 9 years (range, 2-12). The majority of the patients were females (n=77, 74.7%) compared to males (n=26, 25.3%). In a significant proportion (62.5%) of the examined primary KOA patients, the presence of comorbid or multimorbid diseases was confirmed.

All selected patients were prospectively examined at the rheumatology department of the City Medical Center № 2, named after Academician Tadjiev K.T., Dushanbe, Tajikistan (according to the ARR recommendations), between 2018 and 2021.

The inclusion criteria for patients with primary KOA in the study were: a) men and women aged 36-67 years; b) an established diagnosis of primary KOA (according to the American College of Rheumatology 1991 Clinical Classification Criteria for Osteoarthritis), stages I, II and III (according to the Kellgren-Lawrence classification system); c) pain when walking (mechanical pain) in the knee joint with an intensity of >40 mm assessed by a visual analogue scale (VAS); d) the need for regular (at least 3-4 times a week) intake of NSAIDs; d) treatment course of SMDs (>3 months for an oral administration) during the last 6 months; e) written voluntary informed consent of the patient to participate in the study.

According to the research protocol, three patient groups were formed depending on the progression stage of knee OA. Group I included 26 patients with early established primary KOA (according to the ACR 1991 criteria and the International Project on Classification Criteria for Early OA of the Knee) [27]. Group II and III included 77 patients with established advanced primary OA of the knee (according to the ACR criteria, 1991) with stage II (n=40) and stage III (n=37) of the disease according to Kellgren-Lawrence classification.

The combination treatment modalities were based on the modern pharmacotherapeutic approach to the therapy of primary OA [23, 24, 31, 34]. In this respect, all patients of groups I, II and III, to reduce pain intensity and eliminate clinical and laboratory manifestations of reactive synovitis of the knee joint, symptomatic drugs including NSAIDs (most often diclofenac, meloxicam, nimesulide) and GC administered as single or repeated intra-articular injection of 1.0 ml of Kenalog-40 or 1.0 ml of Betamethasone (Diprospan) were prescribed. In addition, in combination with symptomatic drugs, all patients of group I were prescribed chondroprotector chondroitin sulfate (CS) known under a tradename as Structum® (Pierre Fabre Medicament Production France) from the SMD group, 500 mg twice daily for 6 months. At the same time, all patients of groups II and III were prescribed

НПВП (чаще всего диклофенак, мелоксикам, нимесулид) и ГК в виде одно- или двукратной интраартикулярной инъекции 1,0 мл кеналого-40 или 1,0 мл дипроспана. Всем пациентам I группы в комплексе с препаратами симптоматического ряда был назначен структурум (хондроитина сульфат – ХС) из группы СМП по 500 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес. В то же время всем больным II и III групп был назначен комбинированный препарат из группы СМП – артра (500 мг ХС+500 мг глюкозамина сульфат): в течение первых трёх недель по 1 таблетке 3 раза в день, а в последующем – по 1 таблетке 2 раза в день в течение 6 месяцев.

Среди пациентов I, II и III групп нами были идентифицированы больные (соответственно – 23,04%, 35% и 43,2%), у которых имели место факторы неблагоприятного прогноза, диктующие необходимость перевода терапии ОА в более интенсивный режим – дополнительное интраартикулярное введение препаратов ГЛК (остенил) по 3 еженедельные инъекции в каждый коленный сустав и СМП парентерально в виде внутримышечных инъекций (алфлутоп, исключительно определённому числу пациентов (27,7%) III группы).

Продолжительность настоящего исследования в целом составила 9 мес.: а) 6 мес. терапии; б) 3 мес. наблюдения с целью оценки длительности эффективности проводимой терапии.

У всех обследованных больных исходно и в момент завершения исследования (через 9 мес.) было проведено необходимое лабораторное обследование: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ крови с определением общего холестерина, мочевины, билирубина, глюкозы, а также уровня скорости оседания эритроцитов (СОЭ), С-реактивного белка (СРБ).

В качестве основных инструментов с целью всестороннего мониторинга, анализа и оценки эффективности проводимой терапии у обследованных больных применялись: а) динамика интенсивности болевого синдрома по ВАШ; б) индекс WOMAC-суммарный (мм); в) потребность в приёме НПВП (за весь период исследования). При этом улучшением считалась положительная динамика указанных параметров на фоне терапии более, чем на 20% от исходных значений.

В ходе выполненного фармакоэкономического (ФЭК) исследования эффективности современных СМП в терапии первичного ОА КС нами были отобраны наиболее информативные и доступные критерии оценки эффективности терапии первичного ОА, необходимые для ФЭК-анализа: а) количество больных с ОА КС, не имевших потребности в приёме НПВП; б) максимальная положительная динамика (%) значений индекса WOMAC-суммарный. С целью сравнительного ФЭК-анализа и оценки эффективности современных СМП в терапии первичного ОА нами был применён анализ эффективности затрат (cost-effectiveness analysis – CEA) с расчётом коэффициента затрат (cost-effectiveness ratio – CER) по следующей формуле: $CER=C/Ef$, где CER – соотношение «затраты – эффективность», С – прямые затраты на лечение (сомони), Ef – эффективность лечения [20, 40].

Результаты были статистически обработаны с помощью программы «Statiatica 10» (StatSoft Inc., USA, 1984-2012). Была проведена проверка на нормальность распределения методом Шапиро-Уилка, который выявил отсутствие нормального распределения данных, вследствие чего все расчёты производились непараметрическими методами. Абсолютные значения были представлены в виде медианы с нижним и верхним квартилями (Me [25q; 75q]), относительные величины – в виде долей (%). Сравнение независимых абсолютных величин проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни, а зависимых величин – с помощью T-критерия Вилкоксона. Множественные сравнения зависимых

a combined drug from the SMD group – Artra® (500 mg glucosamine hydrochloride + 500 mg chondroitin sulphate) during the first three weeks, 1 tablet 3 times a day, and subsequently – 1 tablet 2 times a day for 6 months.

We identified groups I, II and III patients (23.04%, 35%, and 43.2%), respectively, who had unfavourable prognostic factors necessitating a more intensive therapeutic approach. Therefore, it included additional intra-articular HLA preparations (Ostenil®) administration as 3 weekly injections into each knee joint. In addition, parenteral SMD as intramuscular injections (Alflutop®), exclusively for a certain number of group III patients (27.7%), was administered.

The total duration of the study was 9 months, including 6 months of therapy and 3 months of observation to assess the long-term effectiveness of the treatment.

All patients initially and at the time of completion of the 9-months study underwent the necessary laboratory examination: complete blood count and urinalysis, a clinical biochemistry analysis with the determination of total cholesterol, urea, bilirubin, glucose, as well as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) values.

The following were used as the main tools for comprehensive monitoring, analysis, and evaluation of the effectiveness of the therapy in the examined patients: a) changes in pain intensity according to the Visual Analog Scale (VAS) for pain evaluation; b) Western Ontario McMaster Osteoarthritis Index (WOMAC) – total score (mm); c) the need to take NSAIDs (for the entire study period). At the same time, positive changes of indicated parameters during therapy by more than 20% of the initial values was considered an improvement.

In the pharmacoeconomic evaluation (PE) of the effectiveness of modern SMDs in the treatment of primary KOA, we selected the most informative and accessible criteria necessary for PE. These include a) the number of patients with knee OA in whom NSAIDs use was not required; b) maximum positive dynamics (%) of WOMAC-total score values. For comparative pharmacoeconomic analysis (PEA) and evaluation of the effectiveness of modern SMDs in the treatment of primary OA, we applied cost-effectiveness analysis (CEA) with the calculation of the cost-effectiveness ratio according to the following formula: $CER=C/Ef$, where CER – cost-effectiveness ratio; C is the cost for treatment, (USD and an equivalent amount in Tajikistani somoni (TJS); Ef – effectiveness of treatment [20, 40].

The results were statistically processed using STATISTICA software (Version 10.0, StatSoft Inc., Tulsa, USA). The Shapiro-Wilk test was used to detect deviation from a normal distribution, revealing no normally distributed data; therefore, all calculations were made by non-parametric methods. For qualitative parameters – shares (%), and for quantitative parameters – median, lower and upper quartiles (Me [25q; 75q]) were calculated. Comparison of independent groups in pairs was performed using the Mann-Whitney U-test and dependent variables – using the Wilcoxon T-test. Multiple comparisons of related samples were performed using the Friedman test. Finally, a comparison between independent variables was carried out according to Pearson's chi-square test and dependent ones, according to McNemar chi-square test. P values less than 0.05 were considered statistically significant differences.

выборки проводили по критерию Фридмана. Сравнение относительных независимых величин проводили по критерию χ^2 Пирсона, а зависимых – по критерию χ^2 МакНемара. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе настоящего исследования, так же как в работах других исследователей [9, 16, 24, 28, 32], с целью мониторинга и оценки степени эффективности проводимой комплексной терапии, основанной на современных принципах фармакотерапевтической стратегии первичного ОА [23, 24, 31, 34] у больных I, II и III групп были проанализированы и оценены динамика общепринятых клинических (интенсивность болевого синдрома по ВАШ) и лабораторных параметров (СОЭ, СРБ), отражающих тяжесть ОА и активность низкоинтенсивного воспалительного процесса. Указанные клинические параметры и общепринятые параметры «острой фазы воспаления» (СОЭ, СРБ) изучались и оценивались перед началом комплексной терапии первичного ОА КС (нулевая точка, в последующем на фоне проводимой терапии каждые 3 мес. – через 3, 6 и 9 мес. (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что наиболее существенные исходные патологические сдвиги изучаемых параметров (как клинических, так и лабораторных) были верифицированы у пациентов II и III групп.

В целом итоговые результаты, которые были получены нами в процессе тщательного мониторинга характера динамических изменений клинико-лабораторных параметров, отражающих тяжесть и активность первичного ОА КС на фоне комплексной терапии, которая включала приём как препаратов симптоматического ряда, так и СМП, согласуются с данными других исследователей [14, 16, 28, 32, 35] и демонстрируют статистически значимое ($p < 0,05-0,001$) снижение всех изучаемых клинико-лабораторных параметров больных первичным ОА КС I, II и III стадий.

В то же время следует отметить, что полученные результаты при сравнительном анализе и оценке изучаемых клинико-лабораторных параметров тяжести и активности первичного ОА КС у больных I, II и III групп свидетельствуют о том, что наиболее значимая положительная динамика изучаемых параметров имеет место у пациентов I группы (на фоне приё-

Таблица 1 Мониторинг изменений клинико-лабораторных показателей тяжести и активности первичного ОА КС у больных I, II и III групп в разные сроки наблюдения (через 3, 6 и 9 месяцев) (Me [25q; 75q])

Группа Group	Показатель Variable	Исходно Initial level	Через 3 мес. 3 months	Через 6 мес. 6 months	Через 9 мес. 9 months	p
I (n=26)	ВАШ, мм / VAS, mm	60[45;80]	45[30;55]	25[15;35]	10[5;20]	<0.001
	СРБ, мг/л / CRP, mg/L	14.5[10;18]	8.4[5;14]	5.5[5;10]	5.0[4;10]	<0.01
	СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	24.5[16;28]	16.4[14;22]	14.6[12;18]	12.8[10;15]	<0.01
II (n=40)	ВАШ, мм / VAS, mm	65[40;85]	45[35;60]	25[15;35]	30[20;35]	<0.001
	СРБ, мг/л / CRP, mg/L	16.4[14;20]	12.5[10;14]	10.2[5;12]	11.4[6;12]	<0.01
	СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	26.2[18;30]	18.2[14;22]	14.8[12;20]	16.2[14;22]	<0.01
III (n=37)	ВАШ, мм / VAS, mm	75[55;90]	50[30;60]	30[20;45]	35[25;50]	<0.001
	СРБ, мг/л / CRP, mg/L	20[12;25]	14[10;18]	10.5[5;15]	12[8;16]	<0.01
	СОЭ, мм/ч / ESR, mm/h	28.6[20;32]	20[18;26]	18[16;22]	18[16;24]	<0.01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Note: p – statistically significant difference between variables at different follow-up times (survey dates); Friedman's ANOVA

RESULTS AND DISCUSSION

To evaluate the effectiveness of the modern combination therapy for primary OA [23, 24, 31, 34] in clinical groups I, II, and III, changes in widely accepted clinical and laboratory parameters were analysed and evaluated at the first stage of this study. These include pain intensity assessment according to VAS and determination of ESR and CRP values reflecting the OA severity and the activity of a low-intensity inflammatory process. The same approach was presented in the work of other researchers [9, 16, 24, 28, 32]. Furthermore, these clinical parameters and acute phase of inflammation markers (ESR, CRP) were studied and evaluated at different periods of the combination therapy for primary KOA (before the start, in the beginning, subsequently, every 3 months after the treatment was administered – after 3, 6 and 9 months (Table 1).

From the data presented in Table 1, it follows that the most significant initial pathological changes in the studied parameters (both clinical and laboratory) were observed in patients of groups II and III.

The final results obtained by carefully monitoring dynamic changes in clinical and laboratory parameters, reflecting the severity and activity of primary KOA against the background of combination therapy, including symptomatic drugs and SMDs, are consistent with other researchers' data [14, 16, 28, 32, 35] and demonstrate a statistically significant ($p < 0.05-0.001$) decrease in all studied clinical and laboratory parameters in patients with stage I, II, and III primary OA of the knees.

Comparative analysis results and assessment of the clinical and laboratory parameters of the severity and activity of primary KOA in groups I, II and III indicate that the most dramatic positive changes occur in patients of the I group treated with symptomatic drugs and Structum®. In contrast, the subtlest differences were observed in patients of group III, despite the more intensive therapy including symptomatic drugs, combined SMD (Artra®) and additional intraarticular injections of HLA drugs (Ostenil®) in a significant proportion (43.2%) of patients). Other researchers previously reported similar results [30, 32, 37-39].

In the evaluation of the effectiveness of mono- and combination therapy with SMDs for primary OA patients, an essential factor to be considered is the maintenance of positive treatment

Table 1 Dynamic changes in clinical and laboratory parameters of primary KOA severity and activity in patients' groups I, II and III at various intervals during follow-up (after 3, 6 and 9 months) (Me [25q; 75q])

ма препаратов симптоматического ряда и структума), а наиболее малозаметная динамика – у больных III группы, несмотря на более интенсивный характер проводимой терапии (на фоне приёма препаратов симптоматического ряда, комбинированного СМП – артра и дополнительных итраартикулярных инъекций препарата ГЛК – остенила у значительной части (43,2%) пациентов). Аналогичные результаты ранее были получены в работах других современных исследователей [30, 32, 37-39].

В анализе и оценке эффективности применения современных СМП у больных первичным ОА, как в виде моно-, так и в виде комбинированной терапии немаловажным фактором считается продолжительность сохранения положительного эффекта терапии в первые 3 мес. после отмены СМП (эффект последствия) [16, 22, 29, 33, 35]. В этом аспекте полученные нами результаты соответствуют данным, представленным в литературе последних лет [31, 34], и свидетельствуют об отсутствии отрицательной динамики у пациентов I, II групп, что не было зарегистрировано у значительной части больных III группы.

В настоящее время индекс WOMAC считается основным международным инструментом для оценки как тяжести, так и степени эффективности проводимой терапии у пациентов с первичным ОА [5, 14, 22, 23, 28]. С учётом указанного, в качестве основного показателя с целью мониторинга эффективности проводимой комплексной терапии у пациентов I, II, III групп нами был выбран индекс WOMAC-суммарный, который вычисляется из суммы степени выраженности и значений болевого синдрома, утренней скованности и функциональной недостаточности суставов.

Результаты мониторинга показателей WOMAC-суммарный на фоне проводимой комплексной терапии у пациентов I, II и III групп через 3, 6 и 9 месяцев представлены в табл. 2.

Полученные нами результаты (табл. 2) демонстрируют наличие не только прогрессивного, но и статистически значимого ($p < 0,05-0,01$) снижения уровня индекса WOMAC-суммарный, на фоне проводимой терапии, наиболее значимого у пациентов I и II групп, и несколько хуже у пациентов III группы за весь период наблюдения больных (через 3, 6 и 9 мес.). Сходные результаты ранее были продемонстрированы в работах других современных исследователей [22, 23, 33, 35].

Однако следует отметить, что результаты, полученные в нашей работе, и данные других исследователей [22, 29, 32, 38] однозначно свидетельствуют о том, что применение СМП преимущественно в виде монотерапии (структум) у больных с I стадией ОА и у пациентов со II и III стадиями заболевания исключительно в комбинированном варианте (артра в сочетании с препаратами ГЛК) демонстрирует практически одинаковые результаты. Данное обстоятельство и многочисленные сообщения в литературе последних лет в рамках «Концепции раннего первичного ОА» [1, 2, 18, 22, 32] свидетельствуют о том, что ранняя стадия первичного ОА является тем исключительным периодом, когда применение современных СМП в интенсивном режиме позволяет, с одной

effect in the first 3 months after the withdrawal of SMD (rebound effect) [16, 22, 29, 33, 35]. In this respect, our results correspond to the data presented in the literature of recent years [31, 34] and indicate the absence of detrimental changes in patients of groups I and II. However, this trend was not observed in a significant part of patients in group III.

Currently, the WOMAC index is the most commonly used clinical tool for evaluating both the severity and the degree of effectiveness of therapy in patients with primary OA [5, 14, 22, 23, 28]. Therefore, considering the above, the total WOMAC score was chosen as a primary indicator for monitoring the effectiveness of the combination therapy in patients of groups I, II, III. The total WOMAC score is determined by summing the scores across the three dimensions of pain severity, morning stiffness and functional insufficiency of the joints.

Changes in the WOMAC-total score against the background of ongoing combination therapy in KOA patients of groups I, II and III after 3, 6 and 9 months are presented in Table 2.

The results presented in Table 2 demonstrate not only a progressive but also a statistically significant ($p < 0.05-0.01$) reduction of the WOMAC-total score, against the background of ongoing therapy, the most pronounced in groups I and II and less prominent in group III for the entire period of observation of patients (after 3, 6 and 9 months). Similar results were previously demonstrated in other modern researchers work [22, 23, 33, 35].

However, it should be noted that our results and other researchers' data [22, 29, 32, 38] indicate that the predominant use of SMDs monotherapy (Structum®) for OA stage I and combination therapy (Artra® and HLA preparations) for stage II and III show almost the same results. This fact and recent literature reports on the "Concept of early primary OA" [1, 2, 18, 22, 32] indicate that early primary OA is that exceptional period when intensive treatment with modern SMDs can positively influence all OA clinical and laboratory parameters and slow down or stop the progression.

Clinically, according to recent studies assessing the degree of effectiveness of SMDs in primary OA patients, eloquent testimony of the point is a reduction of the need to take NSAIDs or their complete discontinuation [18, 29, 32, 38]. At the time primary OA patients' enrolment in this study, all of them, with rare exceptions (3.9%), needed to take NSAIDs: a) 84 (81.2%) patients took various NSAIDs regularly; b) 19 (18.8%) – these drugs were taken if needed.

In monitoring the effectiveness of combination therapy for primary KOA, there was a progressive decrease in the number of patients of groups I, II and III who stopped taking NSAIDs permanently or switched to an "on-demand" regimen, which is consistent with the of other researchers' data [18, 22, 29, 32, 38]. In general, at the time of completion of this study, we found that

Таблица 2 Динамика индекса WOMAC-суммарный (мм) у больных I, II и III групп (Me [25q; 75q])

Группа Group	Исходно Initial level	Через 3 мес. 3 months	Через 6 мес. 6 months	Через 9 мес. 9 months	p
I	1028.6 [844;1207]	726.1 [671;775]	584.6 [524;628]	560.2 [544;596]	<0.001
II	1109.2 [954;1247]	856.0 [797;918]	689.8 [638;744]	695.7 [646;748]	<0.01
III	1187.4 [998;1365]	933.7 [744;1085]	762.2 [651;864]	772.9 [659;884]	<0.01

Примечание: p – статистическая значимость различий показателей между всеми точками (датами обследования); ANOVA Фридмана

Note: p – statistically significant difference between variables at different follow-up times (survey dates); Friedman's ANOVA

Table 2 Changes in the WOMAC-total score (mm) in patients of groups I, II and III (Me [25q; 75q])

стороны, положительно модифицировать все клинико-инструментальные симптомы заболевания, а с другой, – замедлить или остановить прогрессирование ОА.

По мнению современных исследователей, в оценке степени эффективности применения СМП у пациентов с первичным ОА, с клинической точки зрения, снижение потребности больных в приёме НПВП или их полная отмена являются весьма информативными аргументами [18, 29, 32, 38]. В момент включения больных с первичным ОА в настоящее исследование все они, за редким исключением (3,9%), имели потребность в приёме НПВП: а) 84 (81,2%) больных различные препараты из группы НПВП принимали в постоянном режиме; б) 19 (18,8%) – указанные препараты принимали в режиме «по потребности».

В процессе мониторинга эффективности комплексной терапии первичного ОА КС нами было зарегистрировано прогрессивное уменьшение количества пациентов I, II и III групп, которые прекратили приём НПВП в постоянном режиме или переходили в режим «по потребности», что согласуется с данными других исследователей [18, 22, 29, 32, 38]. В целом, в момент завершения настоящего исследования нами было установлено, что соответственно 61,4%, 42,5% и 29,7% пациентов I, II и III групп полностью прекратили приём НПВП.

Установлено, что в оценке общей стоимости лечения хронических заболеваний расходы на лекарственные препараты составляют большую часть прямых медицинских расходов [19, 20, 22, 40]. В этой связи, в качестве основного объекта ФЭК-анализа нами была поставлена цель определить прямые затраты на СМП (структур, артра) с учётом соблюдения современных рекомендаций по применению данных препаратов в терапии первичного ОА КС в средних розничных ценах на эти препараты в аптеках г. Душанбе по состоянию на февраль 2020 г., что согласуется с данными других исследователей [20, 22, 40]. В ходе ФЭК-анализа были рассчитаны стоимость эффективной суточной и курсовой (6 мес.) доз каждого препарата отдельно (табл. 3), а также коэффициент CER.

Данные, представленные в табл. 3, согласуются с литературными данными [19, 22, 32] и свидетельствуют о том, что среди современных СМП, которые широко применяются в терапии первичного ОА, наименее затратным явился 6-месячный курс структур (572,4 сомони).

Результаты, которые были получены при анализе и оценке степени эффективности применяемых СМП в терапии первичного ОА КС по динамике индекса WOMAC-суммарный, и количество больных, прекративших приём НПВП, представлены в табл. 4.

Из данных, представленных в табл. 4, следует, что среди пациентов I, II и III групп на всех этапах исследования (через 3 и 6 мес.) снижение уровня индекса WOMAC-суммарный и количество пациентов, прекративших приём НПВП, стабильно были весомыми среди пациентов группы структур, чем среди пациентов группы артра.

Таблица 3 Стоимость применяемых СМП и затраты (сомони) на их разовый приём, эффективной суточной дозы и 6-месячной терапии

Препарат Medication	Эффективная суточная доза, мг Effective daily dose, mg	Стоимость упаковки, 60 капсул Price of a box, 60 capsules	Стоимость одной капсулы Cost per dose	Стоимость эффективной суточной дозы The cost of effective daily dose	Стоимость 6-месячного лечения The cost of 6-months treatment
Структур / Structum®	500	8.44/95.4	0.14/1.59	0.28/3.18	50.7/572.4
Артра / Artra®	1000	22.8/258	0.38/4.3	0.76/8.6	137.12/1,548.00

61.4%, 42.5% and 29.7% of patients of groups I, II and III, respectively, completely stopped taking NSAIDs.

It has been established that, in assessing the total cost of treating chronic diseases, drugs account for the most significant part of direct medical expenses [19, 20, 22, 40]. In this regard, we set a goal to determine the direct costs of SMDs (Structum®, Artra®) as PEA main objective. The determination was done according to current recommendations for using these drugs in the treatment of primary KOA in the average retail prices for these drugs in pharmacies in the city of Dushanbe as of February 2020, consistent with other researchers' data [20, 22, 40]. In the course of the PEA, the cost of the effective daily and course (6 months) doses of each drug (Table 3) and the CER coefficient were calculated.

The data presented in Table 3 are consistent with the literature data [19, 22, 32] and indicate that among modern SMDs, widely used in treating primary OA, the least expensive was a 6-month course of Structum® worth USD 50.7/TJS 572.4.

The results obtained in the analysis and evaluation of the degree of effectiveness of the SMDs used in treating primary KOA based on the changes in the WOMAC-total score and the number of patients who stopped taking NSAIDs are presented in Table 4.

Based on the data presented in Table 4, it follows that among patients of groups I, II and III at all stages of the study (after 3 and 6 months), the reduction in the WOMAC-total score and the number of patients who stopped taking NSAIDs were consistently significant among patients of the Structum® group than among patients Artra® group patients.

Based on the model we presented to determine the cost of pharmacotherapy for primary OA, the CER coefficient was calculated for each drug from the SMD group (Table 5).

The CER coefficient results obtained in the PEA are consistent with other researchers' data [19, 20, 22] and show that the costs of a single drug from the SMD group widely used in the pharmacotherapy of primary OA are dynamic.

In general, the final study results and other researchers' data [19, 22, 38] show higher costs observed in the Artra® group (USD 137.12/TJS 1,548.00) and low costs in the Structum® group (USD 50.7/TJS 572.4). Therefore, the use of Structum® in the treatment of early primary KOA is the most cost-effective as it has the lowest value of the CER coefficient.

CONCLUSION

The results of the 6-months treatment course with modern SMDs (Structum®, Artra®), HLA preparations (Ostenil®), symp-

Table 3 The cost of the SMDs used and the costs (USD/ TJS) for their single dose, effective daily dose and 6-month therapy

Таблица 4 Эффективность применяемых СМП по индексу WOMAC-суммарный и потребность в НПВП

Препарат	Динамика индекса WOMAC-суммарный (Me [25q; 75q])			Количество больных без приёма НПВП (% (n))		
	3 мес.	6 мес.	p ₁	3 мес.	6 мес.	p ₁
Структум (n=26)	26,0 [25,0; 28,0]	45,0 [41,0; 49,0]	<0,001 (T=0; z=4,46)	23,1 (6)	61,5 (16)	=0,011 (χ ² =6,50)*
Артра (n=77)	23,5 [18,0; 27,0]	31,0 [25,0; 33,0]	<0,001 (T=0; z=7,52)	15,6 (12)	35,1 (27)	<0,001 (χ ² =35,1)*
p ₂	=0,001 (U=544,5; z=3,42)	<0,001 (U=42,0; z=7,30)		>0,05 (df =1; χ ² =0,76)**	=0,018 (df =1; χ ² =5,60)**	

Примечания: p₁ – статистическая значимость различий показателей между 3 и 6 месяцами (по Т-критерию Вилкоксона; * – по критерию χ² МакНемара); p₂ – статистическая значимость различий показателей между пациентами, использовавшими структум и артру (по U-критерию Манна-Уитни; ** – по критерию χ² Пирсона).

Table 4 The effectiveness of the applied SMP according to the WOMAC-total score and the need for NSAIDs

Medication	Changes in WOMAC-total score (Me [25q; 75q])			Number of patients without taking NSAIDs [(%; (n))]		
	3 months	6 months	p ₁	3 months	6 months	p ₁
Structum® (n=26)	26.0 [25.0; 28.0]	45.0 [41.0; 49.0]	<0.001 (T=0; z=4.46)	23.1 (6)	61.5 (16)	=0.011 (χ ² =6.50)*
Artra® (n=77)	23.5 [18.0; 27.0]	31.0 [25.0; 33.0]	<0.001 (T=0; z=7.52)	15.6 (12)	35.1 (27)	<0.001 (χ ² =35.1)*
p ₂	=0.001 (U=544.5; z=3.42)	<0.001 (U=42.0; z=7.30)		>0.05 (df =1; χ ² =0.76)**	=0.018 (df =1; χ ² =5.60)**	

Notes: p₁ – statistically significant difference in variables between 3 and 6 months (according to Wilcoxon's T-test; * – McNemar's χ² test); p₂ – the statistically significant difference in variables of patients who used Structum® and Artra® (according to the Mann-Whitney U-test; ** – according to Pearson's χ² test).

На основании представленной нами модели, с целью определения стоимости фармакотерапии первичного ОА, было осуществлено вычисление коэффициента CER применительно к каждому препарату из группы СМП (табл. 5).

Полученные нами в процессе ФЭК-анализа результаты вычисления коэффициента CER согласуются с данными, которые были получены в работах других исследователей [19, 20, 22], и показывают, что затраты на отдельный препарат из группы СМП, которые нашли широкое распространение в фармакотерапии первичного ОА, имеют динамичный характер.

В целом, итоговые результаты настоящего исследования и данные, представленные в работах других современных исследователей [19, 22, 38], показывают, что более высокие затраты наблюдаются в группе артра (1548,0 сомони) и низкие затраты – в группе структума (572,4 сомони), применение которого в терапии раннего первичного ОА КС, имеющего наиболее низкое значение коэффициента CER, является наиболее оправданным и целесообразным с экономической точки зрения.

томатически (NSAIDs and GC intraarticularly) show a positive effect on all primary OA clinical and selected laboratory parameters and a significantly reduced need for the NSAIDs intake. At the same time, it was found that the monotherapeutical use of Structum® and, if indicated, in combination with HLA preparations (Ostenil®) in patients with early primary KOA is the most cost-effective.

Таблица 5 Динамика временных затрат и коэффициента CER при применении СМП в терапии первичного ОА КС с учётом снижения уровня индекса WOMAC-суммарный

Table 5 The dynamics of time expenditures and CER in the use of SMP for primary KOA treatment, considering the decrease in WOMAC-total score

Группа больных Patients' group	3 мес. / 3 months			6 мес. / 6 months		
	Затраты Costs	WOMAC-суммарный WOMAC-total score	CER	Затраты Costs	WOMAC-суммарный WOMAC-total score	CER
Структум / Structum®	287.2	29.4	9.7	572.4	43.2	13.3
Артра / Artra®	774.0	22.1	35.0	1548.0	36.8	42.1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, итоговые результаты, которые нами были получены при анализе и оценке курсового (6 мес.) применения современных СМП (структур, артра) и препаратов ГЛК (остенил) и по показаниям препаратов симптоматического ряда (НПВП и ГК интраартикулярно) демонстрируют положительное влияние на все клинические и отдельные инструментальные симптомы (ре-

активный синовит) первичного ОА (преимущественно в ранних стадиях заболевания) и, что не менее важно, максимально лимитируют приём НПВП. При этом было установлено, что применение структур в виде монотерапии и по показаниям в сочетании с препаратами ГЛК (остенил) у пациентов с ранним первичным ОА КС является наиболее оправданным с экономической точки зрения.

ЛИТЕРАТУРА


- Насонов ЕЛ. (ред.) *Ревматология: российские клинические рекомендации*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 461 с.
- Каратеев АЕ, Ли́ла АМ. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):70-81. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>
- Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Тельше́в КА. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита. *Современная ревматология*. 2019;13(2):4-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>
- Алексе́ева ЛИ. Развитие проблемы остеоартрита в России. *Opinion Leader*. 2018;6:30-6.
- Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска, диагностика, лечение. *Современная ревматология*. 2019;13(2):9-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
- Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- Портя́нникова ОО, Цвингер СМ, Говори́н АВ, Рома́нова ЕН. Анализ распространённости и факторов риска развития остеоартрита в популяции. *Современная ревматология*. 2019;13(2):105-11. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>
- Балаба́нова РМ, Дуби́нина ТВ, Демина АБ, Кричевская ОА. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации за 2015-2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(1):15-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>
- Каше́варова НГ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Смирнов АВ. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017;7:40-5.
- Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>
- Scanzello CR, Goldring SR. *The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis*. *Bone*. 2012;51(2):249-57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012>
- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-92. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
- Трифонова ЕП, Зонова ЕВ, Сазонова ОВ. Клинико-иммунологические особенности больных остеоартритом в сочетании с ожирением, метаболическим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2017;148(1):5-11.

REFERENCES

- Nasonov EL. (red.) *Revmatologiya: Rossiyskiye klinicheskiye rekomendatsii [Rheumatology: Russian clinical guidelines]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2019. 461 p.
- Karateev AE, Lila AM. Osteoarthritis: sovremennaya klinicheskaya kontseptsiya i nekotorye perspektivnye terapevticheskie podkhody [Osteoarthritis: current clinical concept and some promising therapeutic approaches]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):70-81. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-70-81>
- Lila AM, Alekseeva LI, Telyshev KA. Sovremennye podkhody k fenotipirovaniyu osteoartrita [Current approaches to osteoarthritis phenotyping]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):4-8. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-4-8>
- Alekseeva LI. Razvitiye problemy osteoartrita v Rossii [Development of the problem of osteoarthritis in Russia]. *Opinion Leader*. 2018;6:30-6.
- Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiologiya, klassifikatsiya, factory riska, diagnostika, lechenie [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):9-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-9-21>
- Cross M, Smith E, Hoy D, Nolte S, Ackerman I, Fransen M, et al. The global burden of hip and knee osteoarthritis: Estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1323-30. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204763>
- Portyannikova OO, Tsvinger SM, Govorin AV, Romanova EN. Analiz rasprostranennosti i faktorov riska razvitiya osteoartrita v populyatsii [Analysis of the prevalence and risk factors of osteoarthritis in a population]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):105-11. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-105-111>
- Balabanova RM, Dubinina TV, Dyomina AB, Krichevskaya OA. Zabolevaemost' boleznyami kostno-myshechnoy sistemy v Rossiyskoy Federatsii za 2015-2016 gg [The incidence of musculoskeletal diseases in the Russian Federation over 2015-2016]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(1):15-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-15-21>
- Kashevarova NG, Alekseeva LI, Taskina YEA, Smirnov AV. Vedushchie faktory progressirovaniya osteoartrita kolennykh sustavov. Vliyaniye simptomaticheskikh preparatov zamedlennogo deystviya na techeniye zabolovaniya (5-letnee prospektivnoe issledovanie) [Leading factors in the progression of osteoarthritis of the knee joints. Effect of symptomatic delayed-release drugs on the course of the disease (5-year prospective study)]. *Farmateka*. 2017;7:40-5.
- Scanzello CR. Role of low-grade inflammation in osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(1):79-85. Available from: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000353>
- Scanzello CR, Goldring SR. *The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis*. *Bone*. 2012;51(2):249-57. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.012>
- Robinson WH, Lepus CM, Wang Q, Raghu H, Mao R, Lindstrom TM, et al. Low-grade inflammation as a key mediator of the pathogenesis of osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(10):580-92. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.136>
- Trifonova EP, Zonova EV, Sazonova OV. Kliniko-immunologicheskie osobennosti bol'nykh osteoartritom v sochetanii s ozhireniem, metabolicheskim sindromom i sakharnym diabetom 2-go tipa [Clinical and immunological features of patients with osteoarthritis in combination with obesity, metabolic

- syndrome, diabetes mellitus type 2]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2017;148(1):5-11.
14. Алексеева ЛИ, Наумов АВ. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (клинические рекомендации). *Доктор.Ру*. 2017;5:51-69.
 15. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Остеоартроз и ожирение. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(5):542-52. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
 16. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шарапова ЕП, Аникин СГ, Стребкова ЕА, и др. Остеоартрит коленных суставов и метаболический синдром: новые подходы к терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):157-63. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-157-163>
 17. Васильева ЛВ, Евстратова ЕФ, Никитин АВ, Бурдина НС, Леднёва ВС. Дифференцированный подход в лечении больных остеоартрозом с кардиоваскулярной патологией. *Российский кардиологический журнал*. 2016;21(2):84-9. Available from: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-84-89>
 18. Ризоева ОР, Саидов ЁУ. Первичный остеоартрит коленных суставов: современные подходы к ранней диагностике и оценке коморбидного фона. *Вестник Авиценны*. 2019;21(4):618-24. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-618-624>
 19. Майко ОЮ. Фармакоэкономические аспекты применения хондроитина сульфата у больных остеоартрозом в амбулаторных условиях. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2020;3-4:72-7. Available from: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202003-04072-077>
 20. Колбин АС, Вилюм ИА, Балькина ЮЕ, Проскурин МА. Анализ медицинских технологий лечения остеоартроза коленных суставов гиалуроновой кислотой. *Качественная клиническая практика*. 2014;1:40-56.
 21. Byra J, Czernicki K. The effectiveness of virtual reality rehabilitation in patients with knee and hip osteoarthritis. *J Clin Med*. 2020;9(8):2639. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9082639>
 22. Сарвилина ИВ, Галустян АН, Хаджидис АК, Сардарян ИС, Лавров НВ, Громова ОА, и др. Сравнительный клинико-экономический анализ применения препаратов SYSADOA, содержащих хондроитина сульфата или влияющих на его биосинтез, для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов II стадии. *Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2019;12(4):255-67. Available from: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266>
 23. Дементьев АС, Журавлёва НИ, Кочетков СЮ, Чепанова ЕЮ. *Ревматология: стандарты медицинской помощи*. Москва, РФ: ГЭОТАР-Медиа; 2018. 512 с.
 24. Олюнин ЮА. Остеоартроз: современные принципы лечения и предпосылки для разработки персонализированной терапии. *Современная ревматология*. 2016;10(3):81-6. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86>
 25. Клементьева ВИ, Чернышова ТВ. Ультразвуковая картина у больных с начальными стадиями гонартроза. *Вопросы организации и информатизации здравоохранения*. 2016;(5):152-4.
 26. Кудинский ДМ, Смирнов АВ, Алексеева ЛИ, Волков АВ, Таскина ЕА, Лила АМ. Дегенеративные и воспалительные изменения в суставах кистей при остеоартрите по данным магнитно-резонансной томографии. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(1):15-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-15-21>
 27. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, Kraus VB, Nakata K, Sekiya I, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):457-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>
 28. Волошин ВП, Ерёмин АВ, Санканараянан СА, Тукаев МЮ, Садовый ИВ, Бардюгов ПС, и др. Исследование эффективности действия препарата Хондрогард (хондроитина сульфат) у пациентов с остеоартрозом. *Трудный пациент*. 2015;13(3):29-33.
 14. Alekseeva LI, Naumov AV. Vedenie osteoartrita s komorbidnost'yu v obshchey vrachebnoy praktike (klinicheskie rekomendatsii) [Management of comorbid osteoarthritis: clinical recommendations for general practitioners]. *Doktor.Ru*. 2017;5:51-69.
 15. Strebkova EA, Alekseeva LI. Osteoartroz i ozhirenie [Osteoarthritis and obesity]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-542-552>
 16. Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Anikin SG, Strebkova EA, i dr. Osteoartrit kolennykh sustavov i metabolicheskiy sindrom: novye podkhody k terapii [Knee osteoarthritis and metabolic syndrome: new approaches to therapy]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):157-63. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-157-163>
 17. Vasilieva LV, Evstratova EF, Nikitin AV, Burdina NS, Lednyova VS. Differentsirovannyi podkhod v lechenii bol'nykh osteoartrozom s kardiovaskulyarnoy patologiyey [Differentiated approach to treatment of osteoarthritis in cardiovascular pathology]. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2016;21(2):84-9. Available from: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2016-2-84-89>
 18. Rizoeva OR, Saidov YoU. Pervichnyy osteoartrit kolennykh sustavov: sovremennyye podkhody k ranney diagnostike i otsenke komorbidnogo fona [Primary knee osteoarthritis: modern approaches to early diagnosis and evaluation of comorbidity]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(4):618-24. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-618-624>
 19. Mayko OYu. Farmakoeconomicheskie aspekty primeneniya khondroitina sul'fata u bol'nykh osteoartrozom v ambulatornykh usloviyakh [Pharmacoeconomic aspects of using chondroitin sulfate in the outpatient treatment of patients with osteoarthritis]. *Problemy standartizatsii v zdavoookhraneni*. 2020;3-4:72-7. Available from: <https://doi.org/10.26347/1607-2502202003-04072-077>
 20. Kolbin AS, Vilyum IA, Balykina YuE, Proskurin MA. Analiz meditsinskikh tekhnologiy lecheniya osteoartroza kolennykh sustavov gyaluronovoy kislotoy [Analysis of medical technologies for the treatment of knee osteoarthritis with hyaluronic acid]. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2014;1:40-56.
 21. Byra J, Czernicki K. The effectiveness of virtual reality rehabilitation in patients with knee and hip osteoarthritis. *J Clin Med*. 2020;9(8):2639. Available from: <https://doi.org/10.3390/jcm9082639>
 22. Sarvilina IV, Galustyan AN, Khadzhidis AK, Sardaryan IS, Lavrov NV, Gromova OA, i dr. Sravnitel'nyy kliniko-ekonomicheskiy analiz primeneniya preparatov SYSADOA, soderzhashchikh khondroitina sul'fata ili vliyayushchikh na ego biosintez, dlya lecheniya patsientov s osteoartrozom kolennykh sustavov II stadii [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]. *Sovremennaya farmakoeconomika i farmakoepidemiologiya*. 2019;12(4):255-67. Available from: <https://doi.org/10.17749/2070-4909.2019.12.4.255-266>
 23. Demytyev AS, Zhuravlyova NI, Kochetkov SYu, Chepanova EYu. *Revmatologiya: standarty meditsinskoy pomoshchi [Rheumatology: Standards of care]*. Moscow, RF: GEOTAR-Media; 2018. 512 p.
 24. Olyunin YuA. Osteoartroz: sovremennyye printsipy lecheniya i predposylki dlya razrabotki personifitsirovannoy terapii [Osteoarthritis: current treatment principles and prerequisites for the development of personified therapy]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2016;10(3):81-6. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2016-3-81-86>
 25. Klementyeva VI, Chernyshova TV. Ul'trazvukovaya kartina u bol'nykh s nachal'nymi stadiyami gonartroza [Ultrasound picture in patients with the initial stages of gonarthrosis]. *Voprosy organizatsii i informatizatsii zdavoookhraneniya*. 2016;(5):152-4.
 26. Kudinskiy DM, Smirnov AV, Alekseeva LI, Volkov AV, Taskina EA, Lila AM. Degenerativnyye i vospalitel'nyye izmeneniya v sustavakh kistey pri osteoartrite po dannym magnitno-rezonansnoy tomografii [Degenerative and inflammatory hand joint changes in osteoarthritis according to magnetic resonance imaging]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(1):15-21. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2020-15-21>
 27. Luyten FP, Bierma-Zeinstra S, Dell'Accio F, Kraus VB, Nakata K, Sekiya I, et al. Toward classification criteria for early osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum*. 2018;47(4):457-63. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2017.08.006>
 28. Voloshin VP, Eryomin AV, Sankaranarayanan SA, Yukaev MY, Sadovyy IV, Barduygov PS, i dr. Issledovaniye effektivnosti deystviya preparata Khondrogard (khondroitina sul'fat) u patsientov s osteoartrozom [Study on effectiveness of Hondrogard (chondroitin sulfate) in patients with osteoarthritis]. *Trudnyy patient*. 2015;13(3):29-33.

29. Беляева ЕА, Авдеева ОС. Эффективность комплексной терапии с применением инъекционной формы хондроитина сульфата и гиалуроната натрия при остеоартрите коленного сустава. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):96-102. Available from: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000213>
30. Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin sulfate and Glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs). *Curr Med Chem*. 2016;23(11):1139-51. Available from: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160316123749>
31. Денисов ЛН, Платова АИ, Меншикова ИВ, Лиля АМ. Остеоартрит – аспекты фармакотерапии. *Современная ревматология*. 2018;12(2):97-102. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-97-102>
32. Бялик ВЕ, Макаров МА, Бялик ЕИ, Макаров СА, Нестеренко ВА, Нурмухаметов МР. Сравнение эффективности препаратов гиалуроновой кислоты с различной молекулярной массой и в сочетании с хондроитин сульфатом в зависимости от стадии остеоартрита коленного сустава. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(5):560-9. Available from: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-560-569>
33. Стребкова ЕА, Алексеева ЛИ. Эффективность внутрисуставной терапии препаратами гиалуроновой кислоты у больных остеоартритом. *Современная ревматология*. 2019;13(2):96-104. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>
34. Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ, Бугрова ОВ, Дыдыкина ИС, Дубиков АИ, и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(6):641-53.
35. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S22-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>
36. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
37. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>
38. Ризоева ОР, Саидов ЁУ, Махмудов ХР. Сравнительная клинико-лабораторная и инструментальная оценка эффективности моно- и комбинированной терапии терафлексом с остенилом у больных первичным остеоартритом коленных суставов. *Вестник Авиценны*. 2019;21(4):610-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-610-617>
39. Петухов АИ, Корнилов НН, Куляба ТА. Инъекционные препараты гиалуроновой кислоты для лечения гонартроза с позиций доказательной медицины. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(2):239-48. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>
40. Ягудина РИ, Зинчук ИЮ, Литвиненко ММ. Анализ «стоимости болезни»: виды, методология, особенности проведения в Российской Федерации. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология*. 2012;5(1):4-9.
29. Belyaeva EA, Avdeeva OS. Effektivnost' kompleksnoy terapii s primeneniem in'eksionnoy formy khondroitina sulfata i gialuronata natriya pri osteoartrite kolennogo sustava [The effectiveness of complex therapy using the injectable form of chondroitin sulfate and sodium hyaluronate with osteoarthritis of the knee joint]. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):96-102. Available from: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000213>
30. Mantovani V, Maccari F, Volpi N. Chondroitin sulfate and Glucosamine as disease modifying anti-osteoarthritis drugs (DMOADs). *Curr Med Chem*. 2016;23(11):1139-51. Available from: <https://doi.org/10.2174/0929867323666160316123749>
31. Denisov LN, Platova AI, Menshikova IV, Lila AM. Osteoartrit – aspekty farmakoterapii [Osteoarthritis: aspects of pharmacotherapy]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2018;12(2):97-102. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2018-2-97-102>
32. Byalik VE, Makarov MA, Byalik EI, Makarov SA, Nesterenko VA, Nurmukhamevov MR. Sravnenie effektivnosti preparatov gialuronovoy kisloty s razlichnoy molekulyarnoy massoy i v sochetanii s khondroitinsulfatom v zavisimosti ot stadii osteoartrita kolennogo sustava [Comparing the efficacy of hyaluronic acid products with various molecular weights as mono and combined with chondroitin sulfate regimens in treatment of patients with stage I-III knee osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(5):560-9. Available from: <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-560-569>
33. Strebkova EA, Alekseeva LI. Effektivnost' vnutrisustavnoy terapii preparatami gialuronoy kisloty u bol'nykh osteoartritom [Efficiency of intra-articular hyaluronic acid therapy in patients with osteoarthritis]. *Sovremennaya revmatologiya*. 2019;13(2):96-104. Available from: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2019-2-96-104>
34. Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GS, Bugrova OV, Dydykina IS, Dubikov AI, i dr. Algoritm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeyskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporozu i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossiyskoy klinicheskoy praktike: sovместное заключение vedushchikh rossiyskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu [The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts on osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(6):641-53.
35. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S22-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.009>
36. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):37-44. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>
37. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: A double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. Available from: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-203954>
38. Rizoeva OR, Saidov YoU, Makhmudov KhR. Sravnitel'naya kliniko-laboratornaya i instrumental'naya otsenka effektivnosti mono- i kombinirovannoy terapii terafleksom s ostenilom u bol'nykh pervichnym osteoartritom kolennykh sustavov [Comparative clinical laboratory and instrumental assessment of effectiveness of mono- and combined therapy of Teraflex with Osteinile in patients with primary knee osteoarthritis]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2019;21(4):610-7. Available from: <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2019-21-4-610-617>
39. Petukhov AI, Kornilov NN, Kulyaba TA. In'eksionnye preparaty gialuronovoy kisloty dlya lecheniya gonartroza s pozitsiy dokazatel'noy meditsiny [Injectable hyaluronic acid drugs for the treatment of knee osteoarthritis in the context of evidence-based medicine]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(2):239-48. Available from: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-239-248>
40. Yagudina RI, Zinchuk IYu, Litvinenko MM. Analiz «stoimosti bolezni»: vidy, metodologiya, osobennosti provedeniya v Rossiyskoy Federatsii [Cost of illness analysis: types, methodology, specifics in Russian Federation]. *Farmakoekonomika. Sovremennaya farmakoekonomika i farmakoepidemiologiya*. 2012;5(1):4-9.

 СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Давлатзода Асламхон Давлат, соискатель кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-2239-7953
E-mail: aslamkhon.davlatzoda@gmail.com

Саидов Ёр Умарович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0003-1432-9803
Author ID: 844625
SPIN-код: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Махмудов Хайём Рузибоевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-3583-9442
Author ID: 720314
SPIN-код: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

Джамолова Рухшона Джалолидиновна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней № 3, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино
ORCID ID: 0000-0002-3327-0459
Author ID: 1073934
SPIN код: 7258-1450
E-mail: ruha13@mail.ru

Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

Конфликт интересов: отсутствует

 АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Саидов Ёр Умарович
доктор медицинских наук, заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, Таджикский государственный медицинский университет им. Абуали ибни Сино

734003, Республика Таджикистан, г. Душанбе, пр. Рудаки, 139
Тел.: +992 (918) 694819
E-mail: erumarovich@mail.ru

ВКЛАД АВТОРОВ

Разработка концепции и дизайна исследования: СЁУ
Сбор материала: ДАД, МХР
Статистическая обработка данных: ДАД, ДРД
Анализ полученных данных: МХР, ДРД
Подготовка текста: ДАД, ДРД
Редактирование: МХР
Общая ответственность: СЁУ

Поступила 19.05.21
Принята в печать 30.12.21

 AUTHOR INFORMATION

Davlatzoda Aslamkhon Davlat, Applicant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-2239-7953
E-mail: aslamkhon.davlatzoda@gmail.com

Saidov Yor Umarovich, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0003-1432-9803
Author ID: 844625
SPIN: 1842-1931
E-mail: erumarovich@mail.ru

Makhmudov Khayom Ruziboevich, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-3583-9442
Author ID: 720314
SPIN: 1025-4700
E-mail: mahmudovkh@yandex.ru

Jamolova Rukhshona Jalolidinovna, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine № 3, Avicenna Tajik State Medical University
ORCID ID: 0000-0002-3327-0459
Author ID: 1073934
SPIN: 7258-1450
E-mail: ruha13@mail.ru

Information about support in the form of grants, equipment, medications

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

Conflicts of interest: The authors have no conflicts of interest

 ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

Saidov Yor Umarovich
Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Propedeutics of Internal Diseases, Avicenna Tajik State Medical University

734003, Republic of Tajikistan, Dushanbe, Rudaki Ave., 139
Tel.: +992 (918) 694819
E-mail: erumarovich@mail.ru

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Conception and design: SYoU
Data collection: DAD, MkhR
Statistical analysis: DAD, JRJ
Analysis and interpretation: MkhR, JRJ
Writing the article: DAD, JRJ
Critical revision of the article: MkhR
Overall responsibility: SYoU

Submitted 19.05.21
Accepted 30.12.21