

# ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ

УДК 615.276.4

© **В. Е. Новиков**

ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия МЗСР РФ

## Ключевые слова:

хондропротекторы; хондроитин сульфат; глюкозамин; остеоартроз.

## Резюме:

В обзорной статье рассмотрены вопросы фармакодинамики и клинического применения препаратов метаболического типа действия, стимулирующих процессы регенерации и оказывающих протекторное действие в отношении хрящевой ткани при остеоартрозах. Проведен анализ материалов экспериментальных и клинических исследований основных представителей препаратов группы хондропротекторов.

## Библиографическая ссылка:

Новиков В. Е. Хондропротекторы // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2010. — Т. 8. — № 4. — С. 41–47.

## ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной клинической медицины являются заболевания опорно-двигательного аппарата. Наиболее часто диагностируется остеоартроз, которым страдают до 20% населения нашей планеты [19]. В РФ остеоартрозом страдает около 15 млн человек [5]. С возрастом частота заболеваний остеоартрозом увеличивается, у лиц старше 50 лет она составляет 27%, а у лиц старше 60 лет достигает 90% [9, 37]. Женщины болеют в два раза чаще мужчин, что предположительно связано с дефицитом эстрогенов. Остеоартроз значительно ухудшает качество жизни больных и является одной из основных причин потери трудоспособности и инвалидности [57].

Лечение остеоартрозов различной локализации до сих пор в основном симптоматическое с применением анальгетиков и противовоспалительных средств. В последние годы для лечения остеоартрозов стали активно предлагать препараты так называемых хондропротекторов, приписывая им иногда несвойственные

фармакологические эффекты. Хондропротекторы поступают на фармацевтический рынок как в виде лекарственных препаратов, так и в виде биологически активных добавок к пище (БАД). В медицинской литературе и особенно в средствах массовой информации по отношению к этой группе препаратов высказываются порой взаимно исключающие мнения, от возвышенно восторженного до полного отрицания лечебного действия [7, 20, 39, 54]. Так что же представляют собой протекторы хрящевой ткани, какова их фармакодинамика и клиническая эффективность?

## ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К ПРИМЕНЕНИЮ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Основной мишенью действия хондропротекторов позиционируется хрящевая ткань. Чтобы понять фармакодинамику хондропротекторов и их роль в фармакотерапии остеоартрозов, необходимо вспомнить, что представляет собой хрящевая ткань и какие дегенеративно-деструктивные процессы развиваются в ней при остеоартрозе.

Хрящевая ткань состоит из клеток хондроцитов, коллагеновых структур и основного вещества. Важнейшими компонентами основного вещества являются гиалуроновая кислота и сложные протеогликановые комплексы, состоящие из гликозаминогликанов (хондроитин сульфат, кератан сульфат и др.), соединенных с белками. Нити гиалуроновой кислоты пронизывают все пространство хрящевой ткани, та же гиалуроновая кислота обеспечивает «смазку» поверхности хряща.

При остеоартрозе происходит деградация хрящевой ткани, что проявляется, прежде всего, разрушением протеогликановых комплексов и последующим обезвоживанием хряща. Изменяется обмен веществ в хрящевой ткани, нарушается равновесие между анаболическими и катаболическими процессами в сторону преобладания последних. Снижается биосинтетическая активность хондроцитов, следствием чего является снижение синтеза основных макромолекул — протеогликанов и коллагена II типа и повышение

синтеза несвойственного нормальной хрящевой ткани коллагена I, III, X типов (короткий коллаген). Матрикс хряща теряет хондроитина сульфат и гиалуроновую кислоту, которые синтезируются клетками хряща — хондроцитами. По современным представлениям в основе развития остеоартроза может лежать множество эндогенных и экзогенных факторов. При этом деструкцию хряща и развитие остеоартроза связывают, в первую очередь, с профессиональной деятельностью человека, травмами суставов, нарушением обмена веществ и избыточной массой тела, а не с возрастным изнашиванием суставов [2, 13, 16].

Наряду с дегенеративными изменениями, в развитии и прогрессировании остеоартроза весьма важную роль играет воспаление [8, 10]. В пораженном суставе усиливается продукция «провоспалительных» цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих структур сустава. Ключевое значение в большом каскаде провоспалительных медиаторов отводится интерлейкину-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), который экспрессируется в пораженном остеоартрозом хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [47, 53]. Кроме того, ИЛ-1 $\beta$  тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов. Повышенная продукция оксида азота запускает апоптоз хондроцитов. Поврежденные хондроциты вырабатывают отличные от нормальной хрящевой ткани коллаген и протеогликаны (короткий коллаген, низкомолекулярные мелкие протеогликаны). Развивается протеогликановая недостаточность матрикса, хрящевая ткань теряет гликозаминогликаны.

Продукты деградаци хряща обладают антигенными свойствами. Попадая в синовиальную жидкость, они провоцируют синовиальное воспаление, что приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах и снижению образования эндогенных гиалуроновой кислоты и синовиальной жидкости [45]. Основными клиническими проявлениями остеоартроза являются боли в суставах, последующая деформация суставов и ограничение их подвижности [5].

## ФАРМАКОДИНАМИКА ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Исходя из патогенетических предпосылок, для эффективной фармакотерапии остеоартроза необходимо подавить инициированные реакции воспаления и нормализовать метаболические процессы в хрящевой ткани. С этой точки зрения лекарственные

препараты, используемые в терапии остеоартроза, принято подразделять на 2 основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. В качестве симптом-модифицирующих препаратов применяют преимущественно анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и глюкокортикоиды. В качестве структурно-модифицирующих (медленно действующих) препаратов предлагаются хондропротекторы [10, 16, 39].

В настоящее время эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена во многих экспериментальных [32, 38, 47] и клинических исследованиях [8, 12, 14, 24]. Они являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоартроза, рекомендованы с этой целью Европейской антиревматической лигой [27, 35, 44]. Некоторые авторы их относят к базисным средствам лечения остеоартроза [14]. Такой принципиально новый подход к фармакотерапии остеоартроза обусловлен положительным воздействием хондропротекторных препаратов на метаболические процессы хрящевой ткани, стимуляцией регенерации и репаративных возможностей хондроцитов [15, 36]. Их назначение обосновано при любой стадии остеоартроза на срок не менее 6 месяцев [47]. Применение хондропротекторов замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие, позволяет достичь длительного эффекта. Показана фармако-экономическая целесообразность включения хондропротекторов в комплексное лечение больных остеоартрозом [23].

Применение хондропротекторов при остеоартрозе уменьшает отечность и количество выпота в суставах [40]. Их потенциальное хондропротективное действие проявляется увеличением анаболической активности хондроцитов и одновременным угнетением дегенеративных эффектов цитокинов на хрящ [41, 49, 57]. Путем коррекции нарушенного метаболизма в гиалиновом хряще, нормализации или стабилизации в нем структурных изменений, они замедляют темпы прогрессирования остеоартроза и предупреждают его развитие в непораженном суставе. Перечисленные свойства, по существу, и составляют содержание структурно-модифицирующего (хондропротективного) действия этой группы препаратов. Хондропротекторы увеличивают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов, а матрикса хряща — к негативному влиянию НПВП и глюкокортикоидов при их одновременном применении в составе комплексной фармакотерапии. Они поддерживают эластичность хрящевой ткани [10].

Основные преимущества применения хондропротекторов в клинической практике можно выразить следующими положениями:

- они уменьшают выраженность симптоматики артрозов (ослабление болей, улучшение функции суставов);
- сочетаются с анальгетиками и НПВП;
- позволяют снизить дозу НПВП;
- их эффект сохраняется после окончания лечения;
- у них отсутствуют серьезные побочные эффекты;
- они замедляют прогрессирование болезни.

Эффект от хондропротекторов обычно наступает спустя несколько недель после начала применения. Поэтому их назначают длительное время, обычно в виде повторных курсов на протяжении многих месяцев и даже лет. При этом следует отметить высокую безопасность применения препаратов хондропротекторов [5].

Из хондропротекторов наиболее изучены и показали клиническую эффективность в многоцентровых исследованиях хондроитин сульфат и глюкозамина сульфат (гидрохлорид), которые являются структурными аналогами гликозаминогликанов хрящевой ткани. В качестве эффективных препаратов в европейских странах рекомендуются также диацереин, гиалуронат, пиааскледин [27, 44].

## ПРЕПАРАТЫ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Остановимся на характеристике основных препаратов хондропротекторов, применяемых сегодня в официальной ревматологической практике [20].

### Хондроитин сульфат ( $C_6H_{14}NO_5$ ) $SO_4 \times 2NaCl$

Хондроитин сульфат, наряду с гиалуроновой кислотой и глюкозамин сульфатом, относится к естественным компонентам межклеточного вещества гиалинового хряща. Молекула хондроитин сульфата сильно заряжена и обладает полианионными свойствами, благодаря чему участвует в транспорте воды, аминокислот и липидов. Фармакокинетические исследования показали, что биодоступность препарата при введении внутрь составляет около 13–15%, при наружном применении — достигает 20–40% [26, 56]. Максимальная концентрация хондроитина сульфата в крови обнаруживается через 3–4 ч после приема, а в синовиальной жидкости — спустя 4–5 ч. Выводится в основном почками в течение суток. Проявляет высокую тропность к хрящевой ткани, лечебный эффект обычно развивается в течение 3–5 недель от начала приема. После отмены препарата лечебное действие продолжается еще в течение 2–3 месяцев. На фоне применения хондроитина сульфата возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Хондроитин сульфат является основным действующим компонентом многих препаратов хондропротекторов: *хонсурид, хондролон, румалон, хондроксид, структум и др.* Выпускаются они в различных лекарственных формах для введения внутрь, внутримышечно, наружно. Однако чаще препараты хондроитин сульфата применяют внутрь (системное действие) и наружно (местное действие).

При наружном применении препаратов решающим моментом является проникновение действующего вещества непосредственно в ткани сустава (хрящевой матрикс, синовиальную оболочку или суставную жидкость). Хондроитин сульфат является крупномолекулярным соединением, которые, как известно, трудно проникают через физиологические барьеры. Пенетрацию хондроитина сульфата в ткани сустава можно увеличить с помощью вспомогательных веществ, например диметилсульфоксида. Показано, что последний выполняет роль проводника для хондроитин сульфата через клеточные мембраны [55]. Для лучшего проникновения мази или геля хондроксида в ткани сустава используют магнитофорез и ультрафонофорез [30].

Клиническую эффективность препаратов, содержащих хондроитин сульфат, связывают с возможностью этого вещества замещать гликозаминогликаны и тем самым восстанавливать протеогликановые комплексы основного вещества хрящевой ткани. Такое действие экзогенного хондроитин сульфата представляется весьма сомнительным. Более правдоподобным механизмом действия хондроитин сульфата является активация функции хондроцитов и как следствие стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой (матрикса). Кроме того, препарат угнетает активность ферментов металлопротеиназ — стромелизина, коллагеназы, фосфалипазы  $A_2$ , участвующих в деструкции хряща, и уменьшает синтез медиаторов воспаления. Так, показано, что хондроитин сульфат на 28% ингибирует синтез металлопротеиназ (стромелизина) хондроцитами [48], а также снижает индуцированную липополисахаридами и ИЛ-1 $\beta$  экспрессию металлопротеиназы [43]. Под его влиянием снижается уровень ИЛ и других медиаторов воспаления в сыворотке [41, 49]. Противовоспалительное действие препарата связывают с торможением активности лизосомальных ферментов, супероксидных радикалов и экспрессии провоспалительных цитокинов. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВС на фоне лечения хондроитин сульфатом. Препарат активирует синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами [5], подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов [38]. Он оказывает существенное влия-

яние на процессы метаболизма различных структур сустава, воздействуя практически на все основные патогенетические механизмы развития остеоартроза [5, 17]. Иными словами, механизм действия хондроитина сульфата сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов, что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротективном) эффекте препарата.

Терапевтическая активность хондроитин сульфата доказана в многочисленных клинических плацебо-контролируемых исследованиях [40, 46, 51, 52]. Он рекомендован Европейской антиревматической лигой (EULAR) как симптом-модифицирующий препарат замедленного действия для лечения остеоартроза [44, 58]. Показана эффективность применения препаратов хондроитина сульфата в лечении остеоартроза и остеохондроза. Его применение, в частности, уменьшает боль как в покое, так и при движении, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности, улучшает функцию сустава [25, 51]. При этом препарат хорошо переносится больными, нежелательные явления отмечались лишь у 2% пациентов и проявлялись гастралгией, обострением хронического холецистита, аллергической реакцией и отеком голени. По оценке EULAR хондроитин сульфат является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале [44]. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами при его длительном применении [42].

#### **Глюкозамин сульфат (гидрохлорид)**

Глюкозамин представляет собой моносахарид, является предшественником многих гликозаминогликанов, таких как хондроитин сульфат, керотан сульфат, гиалуронан. Применяется в виде глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Фармакодинамика препаратов глюкозамина близка к препаратам хондроитина сульфата. Так, в эксперименте установлено, что глюкозамина сульфат стимулирует хондроциты и повышает ими синтез протеогликанов (хондропротективное действие), подавляет продукцию ИЛ- $\beta$ , фактора некроза опухоли (ФНО- $\alpha$ ), других маркеров воспаления, а также снижает продукцию супероксидных анионов макрофагами и подавляет развитие коллагенового артрита (противовоспалительный эффект) [4, 6, 32, 50]. Применение глюкозамина гидрохлорида предпочтительнее, чем глюкозамина сульфата из-за большей биодоступности (81,3% и 47,8% соответственно) и большей химической чистоты (99,1%

и 80% соответственно). Кроме того, глюкозамина сульфат является неустойчивым соединением во влажной среде [1].

В экспериментах выявлен синергизм в действии хондроитина и глюкозамина, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией. Так, при монотерапии хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом продукция хондроцитами гликозаминогликанов увеличивалась на 32%, а при комбинированной терапии — на 96,6% [47]. Это явилось экспериментальным обоснованием для комбинированного использования хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида. Появились комбинированные препараты, содержащие оба этих вещества, например, препараты артра, терафлекс [3, 21, 37].

#### **Гиалуронан**

Среди хондропротекторов особое место занимают препараты гиалуроновой кислоты, так как их вводят непосредственно в пораженные суставы (внутрисуставное введение) [11, 27]. К препаратам гиалуроновой кислоты относятся гиалуронан, синокрон, синвиск, остенил, ферматрон. Гиалуроновая кислота в комбинации с коллагеном является основным компонентом протеогликана, который образует твердую среду гиалинового хряща. Присутствуя на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, гиалуроновая кислота придает им уникальные вязко-эластичные свойства. Она также используется хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща. При остеоартрозе концентрация гиалуроновой кислоты снижается, ее молекулы укорачиваются, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии с системными хондропротекторами показало клиническую эффективность при лечении больных гонартрозом [27]. Однако такой подход не имеет однозначного мнения и требует дополнительных исследований.

#### **Пиаскледин**

В европейских странах для лечения остеоартрозов официально рекомендовано лекарственное средство растительного происхождения пиаскледин. В своем составе оно содержит активные вещества из авокадо и сои, которые, как предполагается, уменьшают продукцию провоспалительных цитокинов и оказывают анаболическое действие (стимулируют регенерацию хрящевой ткани).



### Алфлутоп

Препарат представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из 4 видов морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы.

Механизм хондропротективного действия алфлутопа связывают с регуляцией метаболизма функционирующих хондроцитов. Он стимулирует синтез макромолекул матрикса хрящевой ткани (протеогликанов, коллагена II типа), стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, так как ингибирует гиалуронидазу. В ряде клинических исследований показано повышение концентрации гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости при внутримышечном и внутрисуставном введении алфлутопа [29]. Препарат угнетает биосинтез медиаторов воспаления и оказывает противовоспалительное действие. Двухлетнее наблюдение за больными остеоартрозом, получавшими ежегодно по два курса лечения алфлутопом, показало значительную эффективность препарата в плане сохранения функциональных возможностей пациентов в сравнении с контрольной группой. У 60% пациентов, получавших алфлутоп, отмечено значительное улучшение, у 35% — удовлетворительное и только у 5% — незначительное улучшение. Отсутствие эффекта или ухудшение не наблюдалось ни у одного пациента [19, 33]. Фармакопунктура алфлутопом оказывала положительное влияние при дорсалгии [31].

Клинические и инструментальные методы исследования свидетельствуют, что алфлутоп проявляет хондропротективное и противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию. Препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость у больных остеоартрозом (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондрозом, с периаартритами [18, 22, 28, 34].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хондропротекторы относятся к медленнодействующим структурно-модифицирующим препаратам, включение которых в комплексную фармакотерапию остеоартроза следует считать обоснованным. Исходя из фармакодинамики (стимуляция функции хондроцитов, процессов регенерации хрящевой ткани, торможение синтеза медиаторов воспаления), их следует назначать на сравнительно ранних стадиях болезни, когда есть что «протектировать». В начальной стадии артроза

они наиболее эффективны. Однако не нужно преувеличивать терапевтических возможностей хондропротекторов. С их помощью невозможно полностью восстановить хрящевую ткань и тем более вырастить новую. Поэтому при глубоких дегенеративных изменениях хряща они малоэффективны.

Хондропротекторы действуют очень медленно. Применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4–6 месяцев лечения, а лучше 2–3 курса в течение года. Выбор препарата определяется индивидуальными особенностями больного, локализацией и особенностями течения заболевания (острота процесса, выраженность симптомов, наличие воспаления и др.), свойствами лекарственного вещества и доказательной базой его клинической эффективности. Многочисленные клинические данные об эффективности хондропротекторов относятся преимущественно к препаратам хондроитин сульфата и глюкозамина. При их совместном применении наблюдается аддитивное действие и повышается эффективность лечения.

### Литература

1. *Алексеева Л. И.* Перспективы хондропротективной терапии остеоартроза // Научно-практическая ревматология. — 2003. — №4. — С. 83–86.
2. *Алексеева Л. И., Цветкова Е. С.* Остеоартроз: из прошлого в будущее // Науч.-практ. ревматология. — 2009. — №2, прил. — С. 31–37.
3. *Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Белеволенская Л. И. и др.* Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата Артра у больных гонартрозом // Науч.-практ. ревматология. — 2004. — №4. — С. 77–79.
4. *Алексеева Л. И., Чичасова Н. В., Мендель О. И.* Результаты применения препарата Артра при гонартрозе // Науч.-практ. ревматология. — 2004. — №2. — С. 45–47.
5. *Алексеева Л. И., Шарипова Е. П.* Хондроитин сульфат в лечении остеоартроза // Рос. мед. журнал. — 2009. — Т. 17, №21. — С. 1448–1453.
6. *Анненфельд М.* Новые данные о глюкозамине сульфате // Науч.-практ. ревматология. — 2005. — №4. — С. 76–80.
7. *Артамонов Р. Г.* Медицина доказательств — две стороны медали // Мед. кафедра. — 2005. — Т. 16, №5. — С. 136–139.
8. *Артеменко Н. А., Чвамания М. А.* Особенности прогрессирования и лечения остеоартроза // Рос. мед. журнал. — 2005. — Т. 13, №7. — С. 403–407.
9. *Бадюкин В. В.* Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза // Рос. мед. журнал. — 2009. — Т. 17, №21. — С. 1461–1466.
10. *Бадюкин В. В.* Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза // Consilium medicum. — 2009. — Т. 11, №9. — С. 91–95.
11. *Бадюкин В. В., Годзенко А. А., Корсакова Ю. Л.* Локальная терапия остеоартроза // Леч. врач. — 2007. — №10. — С. 2–4.

12. Барсукова Н. А. Эффективность лечения больных остеоартрозом с реактивным периартритом низкоинтенсивным лазерным излучением в сочетании с хондропротекторами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Воронеж, 2008. — 22 с.
13. Берглезов М. А., Андреева Т. М. Остеоартроз (этиология, патогенез) // Вестник травматол. и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 2006. — № 4. — С. 79–86.
14. Борткевич О. П. Остеоартроз: контроль над заболеванием достижим // Здоров'я України. — 2008. — № 22. — С. 46–48.
15. Везикова Н. Н. Оценка эффективности болезнью-модифицирующих препаратов и локальных методов терапии при остеоартрозе коленных суставов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Ярославль, 2005. — 30 с.
16. Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта // Рос. мед. журнал. — 2008. — Т. 16, № 7. — С. 476–480.
17. Горячев Д. В. Место препаратов хондроитин сульфата в арсенале средств для лечения остеоартроза // Рос. мед. журнал. — 2008. — Т. 16, № 10. — С. 478–480.
18. Дроздов В. Н., Коломиец Е. В. Применение алфлутопа у больных остеоартрозом с НПВС-гастропатией // Фарматека. — 2005. — № 20. — С. 125–128.
19. Зборовский А. Б., Мозговая Е. Э. Алфлутоп: опыт многолетнего клинического применения // Фарматека. — 2006. — № 19. — С. 1–5.
20. Коршунов Н. И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом // Фарматека. — 2008. — № 12. — С. 1–5.
21. Лиля А. М., Мазуров В. И., Шидловская О. В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника // Рос. мед. журнал. — 2005. — Т. 13, № 24. — С. 1618–1622.
22. Лукина Г. В., Сигидин Я. А., Денисов Л. Н. Многолетний опыт применения алфлутопа в клинической практике // Науч.-практ. ревматология. — 2005. — № 5. — С. 64–66.
23. Майко О. Ю., Багирова Г. Г. Использование метода «затраты — утилитарность» при фармакоэкономическом анализе эффективности лекарственной терапии остеоартроза в условиях поликлиники // Уральский мед. журнал. — 2008. — № 5. — С. 45–54.
24. Майко О. Ю., Багирова Г. Г. Влияние курсового лечения с применением хондропротекторов и НПВП на качество жизни больных остеоартрозом // Клин. мед. — 2009. — № 4. — С. 47–48.
25. Насонова В. А., Алексеева Л. И., Архангельская Г. С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата структум в России // Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. — М., 2006. — С. 5–7.
26. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. — М.: Литера, 2003.
27. Пешехонова Л. К., Пешехонов Д. В., Кузовкина Т. Н. Клиническая эффективность хондропротекторов в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов // Рос. мед. журнал. — 2009. — Т. 17, № 21. — С. 1486–1490.
28. Салихов И. Г., Волкова Э. Р., Якулова С. П. Периакулярное применение хондропротекторов у больных гонартрозом с признаками поражения сухожильно-связочного аппарата // Consilium medicum. — 2006. — № 2. — С. 59–61.
29. Светлова М. С. Применение препаратов алфлутоп и глюкозамина гидрохлорид в лечении больных остеоартрозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ярославль, 2003. — 25 с.
30. Терешина Л. Г. Новые методы лекарственного фонофореза в лечении больных остеоартрозом, работающих в условиях физических нагрузок // Мед. труда и пром. экология. — 2007. — № 3. — С. 39–42.
31. Тихая О. А. Оптимизация традиционных технологий восстановительной медицины: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 20 с.
32. Федотова М. В. Регуляторные эффекты полиферментного, хондропротективного и антигипоксического препаратов при адьювантном артрите в эксперименте // Вестник Саратовского госагроун-та им. Н. И. Вавилова. — 2008. — № 8. — С. 32–35.
33. Ходырев В. Н., Знаишева Н. И., Лобанова Г. М., Ридняк Л. М. Оценка клинической эффективности алфлутопа при остеоартрозе // Науч.-практ. ревматология. — 2003. — № 1. — С. 43–46.
34. Ходырев В. Н., Голикова Л. Г. Клиническая эффективность алфлутопа при остеоартрозе позвоночника // Науч.-практ. ревматология. — 2005. — № 2. — С. 33–36.
35. Чичасова Н. В. Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // Consilium medicum. — 2005. — Т. 7, № 8. — С. 634–638.
36. Чичасова Н. В. Хондроитин сульфат (Структум) в лечении остеоартроза: патогенетическое действие и клиническая эффективность // Рос. мед. журнал. — 2009. — Т. 17, № 3. — С. 3–7.
37. Чичасова Н. В., Алексеева Л. И., Беневоленская Л. И. и др. Новое направление в лечении остеоартроза — комбинированная терапия хондроитин сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом // Рос. мед. журнал. — 2004. — Т. 12, № 23. — С. 1337–1341.
38. Caraglia M., Beninati S., Alessandro A. et al. Alternative therapy of earth elements increases the chondroprotective effects chondroitin sulfate in mice // Exp. Mol. Med. — 2005. — Vol. 37. — P. 476–481.
39. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview // Adv. Pharmacol. — 2006. — Vol. 53. — P. 507–522.
40. Clegg D. O., Reda D. J., Harris C. L. et al. Glucosamine, Chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee osteoarthritis // New Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795–808.
41. Chan P. S., Caron J. P., Orth M. W. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta, glucosamine and chondroitin sulfate // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 33. — P. 1329–1340.
42. Hathcock J. N., Shao A. Risk assessment for Glucosamine and Chondroitin sulfate // Regul. Toxicol. Pharmacol. — 2007. — Vol. 47. — P. 78–83.
43. Holzmann J., Brandl N., Zemann A. et al. Assorted effects of TGFbeta and chondroitin sulfate on p38 and ERK 1/2 activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS // Osteoarthritis Cartilage. — 2006. — Vol. 14. — P. 519–525.
44. Jordan K. M., Arden N. K., Doberty M. et al. EULAR Recommendations: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for international Clinical Studies including Therapeutic Trials // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.
45. Laurence D., Massicotte F., Pelletier J., Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander // Modern Rheumatol. — 2003. — Vol. 13. — P. 7–14.
46. Leeb B. F., Schweizer M., Montag K., Smolen J. A meta-analysis of chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis // J. Rheumatol. — 2006. — Vol. 27. — P. 205–211.

47. Lippiello L., Grande D. *In vitro* chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // Ann. Rheum. Dis. — 2000. — Vol. 59, Suppl. 1. — P. 266.
48. Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes // Drugs Exp. Clin. Res. — 2005. — Vol. 31. — P. 71–76.
49. Monfort J., Pelletier J-P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67. — P. 735–740.
50. Register J., Rovati L., Deroisy R. et al. Glucosamine sulfate slows — down osteoarthritis progress in postmenopausal women: pooled analysis of two large, independent, randomized double — blind placebo — controlled, prospective 3 — year trials // Ann. Rheum. Dis. — 2002. — Vol. 61, Suppl. 1. — THU 0196.
51. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch. Intern. Med. — 2003. — Vol. 163. — P. 1514–1522.
52. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., Balestra G. A two-years study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hand: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction // Drug Exp. Clin. Res., 2004. — Vol. 30, № 1. — P. 11–16.
53. Teitelbaum S. L. Bone resorption by osteoclasts // Science. — 2000. — Vol. 289. — P. 147–148.
54. Uebelhart D., Knols R., de Bruin E. D., Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent // Adv. Pharmacol. — 2006. — Vol. 53. — P. 475–488.
55. Valenta C., Barbara G., Auner B. G. The use of polymers for dermal and transdermal delivery // Eur. J. Pharmaceutics and Biopharmaceutics. — 2004. — Vol. 58, № 2. — P. 279–289.
56. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Chondrosulf) and its constituents in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. — 2002. — Vol. 10, № 10. — P. 768–777.
57. Volpi N. Chondroitin sulphate for the treatment of osteoarthritis // Curr. Med. Chem. — 2005. — Vol. 4, № 3. — P. 221–234.
58. Zhang W., Moskowitz R., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // Osteoarthritis Cartilage. — 2008. — Vol. 16, № 2. — P. 137–162.

### CHONDROPROTECTIVE AGENTS

Novikov V. E.

◆ **Summary:** The review considers pharmacodynamics and clinical applications of drugs with the metabolic type of action which stimulate regeneration and provide the protective action on articular cartilage in osteoarthritis. The review analyses the data of the experimental and clinical trials of main chondroprotective agents.

◆ **Key words:** chondroprotective agents; chondroitin sulphate; glucosamine; osteoarthritis.

◆ Информация об авторах

Новиков Василий Егорович — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фармакологии.  
 ГОУ ВПО Смоленская государственная медицинская академия МЗСР РФ.  
 214019, г. Смоленск, ул. Крупской, 28.  
 E-mail: adm@sci.smolensk.ru

Novikov Vasily Egorovich — Doctor of Medical Sciences, professor, Head of the Department of Pharmacology.  
 Smolensk State Medical Academy.  
 Krupskoy st., 28, Smolensk, 214019.  
 E-mail: adm@sci.smolensk.ru