

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

УДК 615.03+616.72-018.3

© П. В. Родичкин^{1,3}, Н. С. Шаламанов^{2,3}

¹ Российский государственный педагогический университет имени А. И. Герцена;

² Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова;

³ Клиника «Передовые технологии здоровья», Санкт-Петербург

Ключевые слова:

хондропротекторы; метаболизм хряща; гликозаминогликаны; хондроитина сульфат; глюкозамина гидрохлорид; гиалуроновая кислота, синовиальная жидкость.

Резюме

Хондропротекторы улучшают метаболизм хряща, замедляют или приостанавливают его разрушение, оказывают частичное противовоспалительное действие. Хондропротекторными свойствами обладают не только препараты, являющиеся по своей структуре аналогами главных компонентов хрящевой ткани — гликозаминогликанов (протеогликанов), но и другие препараты растительного и животного происхождения, влияющие на метаболизм хрящевой ткани и на активность протеолитических ферментов. Поступление питательных веществ и выведение продуктов обмена обеспечивается движением в суставе при непосредственном участии синовиальной жидкости. Для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо учитывать дозы препаратов и применять регулярные физические упражнения. Для восстановления, утраченного в результате заболевания двигательного стереотипа движений, эффективно применяются методы мануальной терапии и электростимуляции.

Слово хондропротекторы берёт своё название в греческом языке и переводится «защищающие хрящ» (χόνδρον — хрящ, зерно, προστασία — защита), что исторически обуславливает их применение при заболеваниях суставов, восстановлении после травм и переломов [20].

Хондропротекторы улучшают метаболизм хряща, замедляют или приостанавливают его разрушение, оказывают частичное противовоспалительное действие. При комплексной этиотропной терапии они позволяют улучшить морфо-функциональное состояние суставного хряща при различных забо-

леваниях, особенно дистрофического происхождения [3, 12]. Хондропротекторными свойствами обладают не только препараты являющиеся по своей структуре аналогами главных компонентов хрящевой ткани — гликозаминогликанов (протеогликанов), но и другие препараты растительного и животного происхождения влияющие на метаболизм хрящевой ткани и на активность протеолитических ферментов [6, 7].

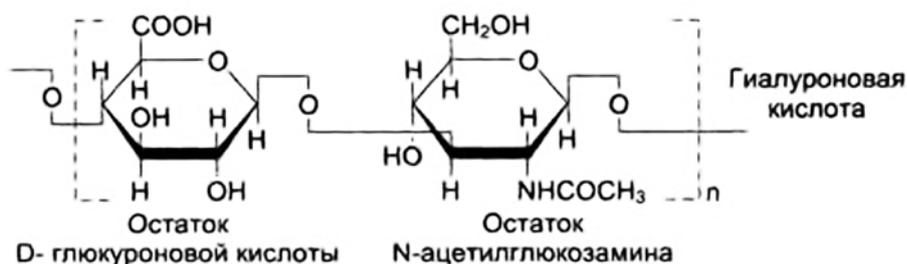
СТРОЕНИЕ И КЛАССЫ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

Гликозаминогликаны представляют собой длинные неразветвлённые цепи гетерополисахаридов. Они построены из повторяющихся дисахаридных единиц. Одним мономером этого дисахарида является гексуриновая кислота (D-глюкуроновая кислота или L-идуриновая), вторым мономером — производное аминсахара (глюкоз- или галактозамина). NH₂-группа аминсахаров обычно ацетилирована, что приводит к исчезновению присущего им положительного заряда. Кроме гиалуроновой кислоты, все гликозаминогликаны содержат сульфатные группы в виде O-эфиров или N-сульфата.

В настоящее время известна структура шести основных классов гликозаминогликанов, которые представлены в табл. 1.

Гиалуроновая кислота находится во многих органах и тканях. В хряще она связана с белком и участвует в образовании протеогликановых агрегатов, в некоторых органах (стекловидное тело глаза, почечный канатик, суставная жидкость) встречается и в свободном виде. Предполагается, что в суставной жидкости гиалуроновая кислота выполняет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями.

Повторяющаяся дисахаридная единица в гиалуроновой кислоте имеет следующую структуру:



■ Таблица 1. Структура различных классов гликозаминогликанов

Класс гликозаминогликанов	Компоненты, входящие в состав дисахаридных единиц	Структура гликозаминогликанов
Гиалуроновая кислота	1. D-глюкуроновая кислота 2. К-ацетил-D-глюкозамин	D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилглюкозамин ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилглюкозамин ($\beta 1 \rightarrow 4$)
Хондроитин-4-сульфат (хондроитинсульфат А)	1. D-глюкуроновая кислота 2. К-ацетил-В-галактозамин-4- сульфат	D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетил-галактозамин-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$)
Хондроитин-6-сульфат (хондроитинсульфат С)	1. D-глюкуроновая кислота 2. М-ацетил-D-галактозамин-6-сульфат	D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) D-глюкуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамин-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$)
Дерматансульфат ¹	1. L-идуроновая кислота 2. N-ацетил-D-галактозамин-4-сульфат	L-идуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) L-идуроновая кислота ($\beta 1 \rightarrow 3$) N-ацетилгалактозамин-4-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$)
Кератансульфат	1. D-галактоза 2. N-ацетил-В-галактозамин-6-сульфат	D-галактоза ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамин ($\beta 1 \rightarrow 3$) D-галактоза ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 3$)
Гепарансульфат ²	1. D-глюкуронат-2-сульфат 2. К-ацетил-0-галактозамин-6-сульфат	D-глюкуронат-2-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$) D-глюкуронат-2-сульфат ($\beta 1 \rightarrow 4$) N-ацетилглюкозамин-6-сульфат ($\alpha 1 \rightarrow 4$)

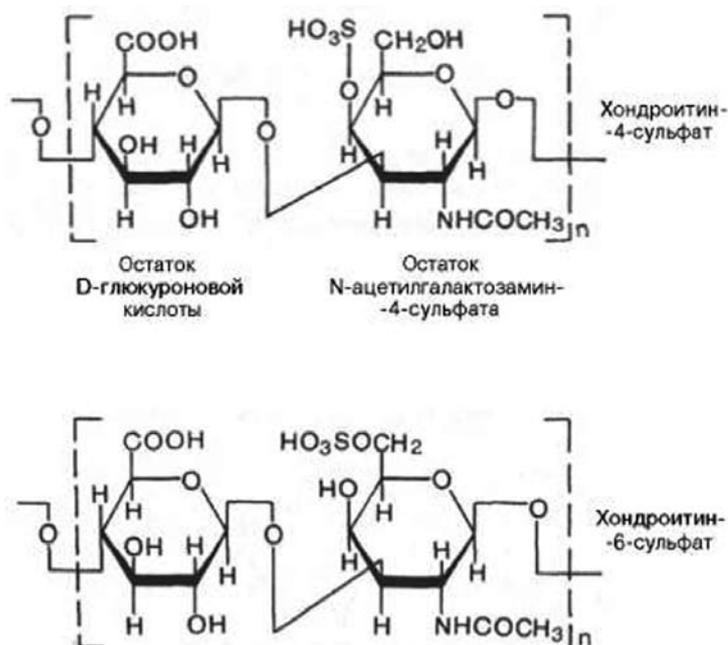
¹ в состав дисахаридной единицы может входить D-глюкуроновая кислота;
² может содержать N-сульфопроизводное глюкозамина вместо N-ацетилглюкозамина и различное количество идуроновой и глюкуроновой кислот

Гиалуроновая кислота содержит несколько тысяч дисахаридных единиц, молекулярная масса её достигает 105–107 Да (Дальтон).

Хондроитинсульфаты — самые распространённые гликозаминогликаны в организме человека; они содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза. Хондроитинсульфаты являются важным составным компонентом агрекана — основного протеогли-

кана хрящевого матрикса. В организме человека встречаются 2 вида хондроитинсульфатов: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Они построены одинаковым образом, отличие касается только положения сульфатной группы в молекуле N-ацетилгалактозамина.

Одна полисахаридная цепь хондроитинсульфата содержит около 40 повторяющихся дисахаридных единиц и имеет молекулярную массу 104–106 Да.



Кератансульфаты — наиболее гетерогенные гликозаминогликаны; отличаются друг от друга по суммарному содержанию углеводов и распределению в разных тканях. Кератансульфат I находится в роговице глаза и содержит кроме повторяющейся дисахаридной единицы L-фукозу, D-маннозу и сиаловую кислоту. Кератансульфат II был обнаружен в хрящевой ткани, костях, межпозвоночных дисках. В его состав помимо сахаров дисахаридной единицы входят N-ацетилгалактозамин, L-фукоза, D-манноза и сиаловая кислота. Кератансульфат II входит в состав агрекана и некоторых малых протеогликанов хрящевого матрикса. В отличие от других гликозаминогликанов, кератансульфаты вместо гексурановой кислоты содержат остаток галактозы. Молекулярная масса одной цепи кератансульфата колеблется от 4×10^3 до 20×10^3 Да.

Дерматансульфат широко распространён в тканях животных, особенно он характерен для кожи, кровеносных сосудов, сердечных клапанов. В составе малых протеогликанов (бигликана и декорина) дерматансульфат содержится в межклеточном веществе хрящей, межпозвоночных дисков, менисков. Молекулярная масса одной цепи дерматансульфата колеблется от 15×10^3 до 40×10^3 Да.

Гепарин — важный компонент противосвёртывающей системы крови (его применяют как антикоагулянт при лечении тромбозов). Он синтезируется тучными клетками и находится в гранулах внутри этих клеток. Наибольшие количества гепарина обнаруживаются в лёгких, печени и коже. Дисахаридная единица гепарина похожа на дисахаридную единицу гепарансульфата. Отличие этих гликозаминогликанов заключается в том, что в гепарине больше N-сульфатных групп, а в гепарансульфате больше N-ацетильных групп. Молекулярная масса гепарина колеблется от 6×10^3 до 25×10^3 Да.

Гепарансульфат находится во многих органах и тканях. Он входит в состав протеогликанов базальных мембран. Гепарансульфат является постоянным компонентом клеточной поверхности. Структура дисахаридной единицы гепарансульфата такая же, как у гепарина. Молекулярная масса цепи гепарансульфата колеблется от 5×10^3 до 12×10^3 Да [2].

ФИЗИОЛОГИЯ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Хрящевая ткань — это разновидность соединительной ткани (СТ), которая по своим физико-химическим свойствам представляет гель, содержащий 70–80% воды, 10–15% органических веществ и 4–7% минеральных солей. Различают три основных вида хряща, отличающихся друг от друга по качеству упаковки волокон и составу компонентов — гиалиновый, эластический и коллагеноволоконистый. Все виды хрящевой ткани состоят из основного вещества и клеточных элементов (хондробластов и хондроцитов).

Хондробластами называют молодые хрящевые клетки, чаще всего имеющие уплощенную форму и располагающиеся по периферии хряща. Они способны к размножению и одновременно к продукции компонентов межклеточного матрикса хряща, тогда как хондроциты — это зрелые клеточные формы, утратившие способность к митотическому делению, но имеющие наивысшие показатели функциональной биосинтетической активности.

По степени обеспеченности кровоснабжением, хрящ относят к наиболее слабо васкуляризованным тканям, а суставной хрящ вообще не содержит кровеносных и лимфоидных сосудов. Суставной хрящ имеет два источника питания: первый это кровь, приносимая по капиллярам к хрящу со стороны субхондральной кости, второй — синовиальная жидкость, омывающая поверхностную зону хряща. Считается, что в питании хряща ведущая роль принадлежит поступлению веществ из синовиальной жидкости (СЖ) [9].

СЖ является транссудатом крови и по своему составу имеет значительное сходство с плазмой, но отличается от нее меньшим содержанием белков и присутствием специфического протеогликана — гиалуриновой кислоты (ГУК). Различия в белковом составе плазмы и синовии объясняют барьерными свойствами синовиальной оболочки, непроницаемой для белковых молекул с относительной молекулярной массой более 160 000. СЖ образуется из трех источников: содержащий воду транссудат крови, электролиты, протеины; продукты секреции синовиальных клеток покровного слоя оболочки — ГУК и протеолитические ферменты; продукты изнашивания и смены клеток и основного вещества синовиальной оболочки — в основном протеогликанов и гликопротеидов, постоянно поступающие в полость сустава в процессе его нормальной жизнедеятельности. Содержание клеток в СЖ невелико и колеблется от 13 до 180 в 1 мм^3 . Клетки синовии происходят из клеток самой синовиальной оболочки и крови (их соотношение — 51/49). В норме СЖ представлена синовиальными покровными клетками — синовиоцитами (34,2–37,8%), гистиоцитами (8,9–12,5%), лимфоцитами (37,4–42,6%), моноцитами (1,8–3,2%), нейтрофилами (1,2–2,0%) и неклассифицированными клетками (8,3–10,1%). Помимо клеточных элементов, в СЖ присутствуют частицы износа тканей суставов [11].

СЖ, благодаря специфическим физико-химическим свойствам и составу, выполняет в суставах ряд функций: метаболическую (обменную), барьерную (защитную), протекторную (биомеханическую).

Метаболическая функция СЖ заключается в осуществлении процессов обмена между сосудистым руслом и хрящом, а также в удалении из полости сустава через лимфатическое русло ферментативно разрушенных клеточных компонентов и крупномолекулярных соединений. Подтверждено, что при движениях сустава из хряща в полость сустава выделяется интерстициальная жидкость, которая, смешиваясь

с СЖ, обогащается и «очищается» от продуктов обмена хрящевой ткани. После прекращения сжатия хряща происходит обратная диффузия жидкости. Отмечено, что жизнеспособность хрящевой ткани обеспечивается только при условии переменной нагрузки поверхностей трения суставов. В условиях же непрерывного сжатия либо ограничения движений возникает дегенерация хряща, причем раньше других разрушению подвергаются участки, не испытывающие нагрузку от массы тела [11].

Синовиальная оболочка и СЖ участвуют в защитных иммунных реакциях организма. В различных источниках отмечено, что количество белка в СЖ колеблется от 2,5 до 31,5 г/л, причем 37% составляют глобулины, 2/3 из которых — γ -глобулины (IgG, IgA). При воспалительных процессах плазматические клетки начинают продуцировать антитела, благодаря чему активизируется система гуморального и клеточного иммунитета [9, 11].

Биомеханическая функция СЖ осуществляется благодаря ее вязкости и псевдоупругости. Относительная вязкость синовии (~0,57 ПаЧс) связана с ГУК, что подтверждено экспериментально: в присутствии гиалуронидазы вязкость СЖ значительно уменьшается (до 0,1 ПаЧс). Упругие свойства синовии объясняются пространственной молекулярной структурой комплексов ГУК и протеинов, образующих трехмерные сети с консистенцией геля, благодаря чему создается амортизационный эффект [11].

Цепи хондроитинсульфата отдельных мономеров ПГ переплетаются и создают плотную пространственную сетку. Такая структура матрикса определяет устойчивость хряща к перегрузкам и объясняет хорошо известные его биологические свойства. Так, ПГ за счет своей высокой гидрофильности адсорбируют воду и образуют герметизированную систему, заключенную в сетку коллагеновых волокон. При нагрузке из глубоких слоев хряща через поры и пространства между волокнами на его поверхность выделяется жидкость для его смазки. Эта жидкость содержит ПГ и способствует увеличению концентрации гиалуроновой кислоты в волнообразных углублениях хряща. Благодаря этому формируется защитная пленка, толщина которой зависит от величины нагрузки. При снижении нагрузки жидкость обратно уходит внутрь хряща. Скольжение суставного хряща поэтому происходит почти без трения даже при значительных физических нагрузках. Представленная концепция о физиологии скольжения суставных поверхностей носит название «усиленной смазки» [9].

ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ПОВРЕЖДЕНИЯ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ

Движение — это один из механизмов поступления питательных веществ в хрящ. Работа мышц обеспечивает отток венозной крови, а при отсутствии сокращений мышц развивается венозный застой,

что ухудшает приток артериальной крови, особенно на уровне капилляров, а соответственно и приток питательных веществ. Таким образом, малоподвижность можно рассматривать как фактор, ухудшающий питание хряща, а, следовательно, приводящий к артрозу, остеохондрозу. Кроме того, длительное статическое пребывание в одной позе не только ухудшает питание хряща, но и неравномерно распределяет нагрузку на хрящ. Это суммарно приводит к развитию дистрофии и деформации хряща. В повседневной жизни мы совершаем однотипные движения. В результате — возникают участки хряща, питание которых нарушено. При выполнении нестандартных, запредельных движений, сопряженных с нагрузкой возникает повреждение именно в этих участках.

Ожирение (избыточный вес), тяжёлые физические нагрузки, связанные с занятием спортом, продолжительным пребыванием в положении стоя, продолжительной ходьбой, поднятием тяжестей и т. п. в условиях снижения количества протеогликанов в хряще становятся причиной травматизации и разрушения хряща, дополнительно ухудшают питание хряща, а следовательно, способствуют прогрессированию артроза, остеохондроза.

Хрящ при пониженном содержании в нём протеогликанов, сниженной эластичности коллагенового каркаса не в состоянии справляться с перегрузками, которые определены избыточным весом, тяжёлыми физическими нагрузками. В хряще возникают участки повреждения. Особенно страдают от избыточного веса хрящи, на которые приходится максимальная перегрузка — это хрящи суставов нижних конечностей и межпозвоночные хрящи поясничного отдела позвоночника.

При повреждении хряща в разрушенные участки хряща вырастают капилляры из прилегающей кости. С этого момента начинается окостенение хряща, кальцификация хряща (отложение солей кальция в разрушенные участки хряща), воспаление и связанные с воспалением болевые ощущения. Этот процесс сопровождается деформацией прилегающей части сохранённого хряща.

Нарушение обмена суставного хряща чаще всего на первых этапах затрагивает метаболизм ПГ и гликозаминогликанов. Разрушение белково-полисахаридных комплексов резко изменяет свойства хрящевой ткани, делает её неустойчивой к нагрузкам и приводит к дальнейшей деградации коллагенового каркаса. Близкие изменения происходят и при старении. Так, макромолекулы ПГ теряют способность к формированию полноценных агрегатов за счет изменения качественного и количественного состава гликозаминогликанов. Поэтому наиболее существенные биохимические сдвиги в старом хряще затрагивают гидрофильные свойства ПГ, приводящие к существенному снижению содержания воды в хряще. Поэтому хрящ теряет эластичность, амортизирующие свойства. Это делает хрящ уязвимым

к травматизации при физической нагрузке, происходит разрушение коллагенового каркаса хряща. Хрящ теряет эластичность, разрыхляется и разрушается.

В межпозвоночных хрящах пульпозное ядро утрачивает студенистую консистенцию, перестает выполнять амортизирующую функцию, при микро- и макронадрывах фиброзного кольца способно застревать в этих трещинах, вызывая перекокс двух смежных позвонков, выпячивание межпозвоночного хряща (протрузию межпозвоночного диска), что в свою очередь становится причиной радикулитов, нарушения спинномозговых функций, нарушения мозгового кровообращения.

При нарушении питания хряща уменьшается поступление: к хондроцитам, хондробластам строительного материала для биосинтеза коллагена и протеогликанов; веществ, минералов необходимых для поддержания жизнедеятельности самих хондроцитов, хондробластов, что становится причиной их истощения, снижения функциональной активности и преждевременной гибели [21].

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

В процессе эмбрионального развития количество гепарансульфата в хрящевой ткани падает, а кератансульфата нарастает. Содержание ХС также нарастает на ранних этапах эмбриогенеза, причем с явным преобладанием ХС-4 над ХС-6. Степень сульфатирования ГАГ также увеличивается по мере эмбрионального развития. Начиная с постнатального периода в хрящевой ткани суммарное количество ГАГ с возрастом постепенно снижается, но при этом удельное содержание кератансульфата продолжает нарастать. Отношение ХС-4 и ХС-6 достигает максимума в раннем постнатальном периоде, а затем начинает снижаться за счет увеличения доли ХС-6. Таким образом, в молодом хряще концентрация ХС-4 всегда выше, чем ХС-6, а кератансульфат в нем либо отсутствует, либо его содержание крайне мало.

В процессе дифференцировки и развития хряща обмен ГАГ в нем также меняется как в качественном, так и количественном отношении. Известно, что к 20 годам жизни человека обмен ГАГ снижается почти в 6 раз по сравнению с новорожденными. В пожилом возрасте экскреция с мочой ГАГ снижается, но при этом возрастает пропорция выделяемого ХС-6. Необходимо отметить, что существует четкое соответствие между интенсивностью обмена ГАГ и коллагена. В обоих случаях максимальная интенсивность их метаболизма наблюдается в начале онтогенеза, в период формирования тканевых структур, после чего интенсивность обмена существенно снижается. При этом, судя по экскреции ГАГ с мочой, уровень их общего обмена достигает максимума раньше, чем уровень обмена коллагена. Аналогичная ситуация имеет место и во взрослом организме, когда идут процессы реге-

нерации СТ. В ране быстрый рост уровня гексозамина наблюдается на ранних стадиях её заживления. Синтез ГАГ и протеогликанов всегда предшествует синтезу коллагена и образованию рубцовой СТ и, скорее всего, они и определяют её тип. ХС участвуют в формировании и самих коллагеновых волокон. При этом микрофибриллы коллагена сначала связываются олигосахарами гликопротеинов, создаются укрупненные фибриллы, которые затем с помощью цепей ГАГ, входящих в состав протеогликанов, объединяются в волокна различной толщины. Этот процесс идет внеклеточно, и самосборка коллагеновых волокон генетически детерминирована. Необходимо отметить, что указанные свойства цепей ГАГ реализуются и тогда, когда они представлены в свободном виде. При репарации любой соединительной ткани ХС препятствует быстрому разрушению в ней коллагенового каркаса и обеспечивает, хотя и временное, но формирование матрикса из частично деградированного коллагена, который, как правило, менее устойчив к биораспаду. Создание временного матрикса имеет важное значение еще и потому, что позволяет приостановить формирование грубого рубца и обеспечить впоследствии более быстрое его замещение на обычную для данного органа СТ.

Как уже упоминалось, в норме цепи ГАГ в свободном виде практически отсутствуют, но при патологических состояниях, когда идет разрушение белково-полисахаридных комплексов, они появляются и способны проявлять свои дополнительные уникальные свойства [9].

УНИКАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ

ХС способен влиять на пролиферацию и обмен хондроцитов. ХС и сульфатированный глюкозамин, а также полусинтетические гиперсульфатированные полисахариды, способны стимулировать биосинтез как коллагена, так и протеогликанов в хрящевой ткани. Данный эффект на клетки хряща может быть следствием как непосредственного действия ХС через построение определенного типа матрикса или встраивания их в клеточную мембрану, так и в результате метаболизации цепей ГАГ и утилизации промежуточных метаболитов. Такими соединениями являются гексозамины, сахара и сульфаты. Для всех этих соединений известно, что они могут стимулировать и рост, и обмен хрящевой ткани.

Важное свойство сульфатированных ГАГ — способность подавлять активность ферментов, принимающих участие в разрушении межклеточного матрикса СТ. Они способны подавлять активность гиалуронидазы и эластазы гранулоцитов, кислых катепсинов, коллагеназы, лизосомальных гидролаз, сериновых протеиназ и других ферментов. Подобными свойствами обладает и сульфатированный глюкозамин. Данное свойство особенно важно в условиях воспаления, когда деятельность кислых протеиназ резко повышена.

Кроме того, сульфатированные ГАГ способны частично блокировать действие свободных кислородных радикалов [9].

ГАГ повышают резистентность хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и негативным эффектам нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) на метаболизм хряща.

Биологическая активность хондроитина сульфата не ограничивается только его воздействием на хрящ и субхондральную кость у больных остеоартрозом. Малые его фрагменты обладают нейропротективными свойствами при болезни Альцгеймера и нарушениях мозгового кровообращения. Он уменьшает выпадения плантарного псориаза, а в эксперименте тормозит развитие атеросклероза аорты. При его применении наблюдается умеренное снижение концентрации холестерина и триглицеридов в плазме крови.

Глюкозамин инициирует процесс фиксации серы в синтезе хондроитинсерной кислоты и способствует нормальному отложению кальция в костной ткани; препятствует повреждающему действию кортикостероидов на хондроциты [24].

Исследования, посвященные использованию хондропротекторов [18], подтверждают, что глюкозамин является биологически доступным соединением и прием препарата, сопровождается ростом концентрации глюкозамина в плазме крови и синовиальной жидкости, а значит используется хондроцитами как исходный материал для синтеза протеогликанов, глюкозаминогликанов и гиалуроновой кислоты. Клинические испытания подтверждают всасывание ХС после перорального приема и проявление его противовоспалительного и хондропротекторного эффекта [14, 19].

ФАРМАКОЛОГИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

Итак, на сегодняшний день наиболее изученными являются хондроитин и глюкозамин. Многочисленные исследования симптом-модифицирующего действия хондроитина и глюкозамина показали,

что лечение хондропротекторами вызывает симптоматическое улучшение, сходное с другими «симптоматическими» препаратами («простые» анальгетики, НПВП), предотвращает прогрессирование структурных изменений, а безопасность препаратов не отличается от плацебо. Последнее свойство чрезвычайно важно при лечении больных с сопутствующей патологией. Важным аспектом действия хондропротекторов является сохранение положительного эффекта после проведения полного курса лечения, в то время как после отмены быстродействующих средств боль и уменьшение функциональных возможностей больного быстро нарастают [3, 5, 12].

При пероральном приеме глюкозамин хорошо всасывается (глюкозамин сульфат — до 80 %, глюкозамин гидрохлорид — до 95 % за счет лучшей растворимости), после прохождения печени в кровь поступает около 20–25 % препарата. Радиоизотопные исследования демонстрируют отчетливую тропность глюкозамина к суставным тканям. Около 30 % введенного препарата длительно персистирует в соединительной ткани. В большинстве проведенных краткосрочных (4–6 недель) клинических исследований эффективность глюкозамина в дозах 800–1500 мг/сут у больных остеоартрозом превышала таковую в группе плацебо и была эквивалентна эффективности ибупрофена и диклофенака. Глюкозамин несколько уступал НПВП по скорости наступления обезболивающего и противовоспалительного действия, однако обладал последствием. Заметное улучшение клинических симптомов (по оценке в баллах боли при ходьбе и в покое, выраженности синовита, функционального индекса Лекена) проявлялось через 2–3 недели от начала лечения с сохранением эффекта в течение месяца и более после отмены лечения, что позволяет проводить прерывистые курсы лечения [10].

В таблице 2 представлено все многообразие фармакологических эффектов от приема различных солей глюкозамина [10]. Прием глюкозамин гидрох-

■ Таблица 2. Сравнительная характеристика солей глюкозамина (И.А. Зупанец, 2007)

Фармакологические эффекты	Глюкозамина гидрохлорид	Глюкозамина сульфат
Антиэкссудативный	++	+
Антиальтеративный	+++	+
Антипролиферативный	+	+
Анальгетический	+	+
Хондропротекторный	++	++
Гепатопротекторный	++	–
Гастропротекторный	++	–
Кератопротекторный	++	–
Пульмопротекторный	++	?
Кардиопротекторный	++	?
Нефропротекторный	++	+
Антиоксидантный	++	–
Антигипоксический	++	–
Потенцирующее действие на НПВП	+++	?
Иммуномодулирующий	++	?

лориды является более предпочтительным не только из-за лучшего всасывания, но и за счет более выраженных фармакологических эффектов.

Хондроитин сульфат образуется в организме из глюкозамина, его молекула в 100–200 раз больше своего предшественника. Фармакокинетические исследования показали, что при пероральном приеме биодоступность препарата составляет 13–15%, ввиду значительных размеров молекулы. В других исследованиях было установлено, что в крови находится как полная форма препарата, так и его компоненты, образующиеся в результате деградации под влиянием пищеварительных ферментов кишечника. В большинстве клинических исследований, в которых сравнивался эффект хондроитин сульфата и НПВП отмечалось, что хондроитин сульфат в дозе 1200 мг/сут. так же эффективен, как диклофенак и ибупрофен в терапевтических дозах, и более эффективен, чем плацебо в отношении уменьшения боли и увеличения подвижности суставов у больных остеоартрозом. Хотя эффект хондроитин сульфата наступал несколько позже (на 6–8-й неделе лечения) по сравнению с действием НПВП (на 1–2-й неделе лечения), он держался более длительно после прекращения лечения. Совместное применение хондроитин сульфата и глюкозамина обеспечивает более быстрое насыщение организма хондропротекторами по сравнению с действием одного компонента, а также более выраженный клинический эффект. Их совместное назначение показано при необходимости усиления действия, когда эффект одного препарата недостаточен [10].

Еще одним важным хондропротектором является гиалуроновая кислота. В терапии применяется в форме соли — гиалуроната натрия. Гиалуронат натрия — это главный компонент синовиальной жидкости, придает хрящевой ткани вязкоэластические свойства, а также обеспечивает снижение воспаления, боли и облегчение движения. Ранее гиалуроновая кислота применялась для внутрисуставных или внутривенных инъекций (Хионат, Остенил, Пентосан, Адекван). В настоящее время научно доказана высокая усвояемость гиалуроновой кислоты и при пероральном приеме.

Следующие средства и химические соединения (витамины и минералы) так же оказывают опосредованное влияние на метаболизм хрящевой ткани, поэтому занимают определенное место в лечении дистрофических заболеваний хрящевой ткани.

Одним из препаратов животного происхождения, обладающим хондропротекторными свойствами, является Алфлутоп, который представляет собой высококонцентрированный очищенный препарат, полученный из мелкой рыбы, обитающей в морях. Алфлутоп содержит несколько биологически активных веществ, регулирующих обмен хрящевой ткани, в частности, пептиды, мукополисахариды, аминокислоты, а также минералы в виде ионов натрия, калия,

кальция, магния, цинка, железа. Основной фармакологический эффект Алфлутопа состоит в регенеративном и противовоспалительном действии. Минералы, мукополисахариды, пептиды и аминокислоты являются структурными компонентами хряща. Кроме того, препарат нормализует продуцирование гиалуроновой кислоты за счет угнетения фермента гиалуронидазы [20].

Средством растительного происхождения, служащим для регулирования обменных процессов в хрящевой ткани является Пиаскледин 300, который представляет собой смесь неомыляемых соединений масел сои и авокадо. Препарат при курсовом применении способствует замедлению развития деструктивных процессов в хряще, стимулирует производство собственных протеогликанов и коллагенов, тем самым вызывая рост здоровой хрящевой ткани. Снижает синтез фермента, разрушающего коллаген — коллагеназы. Обладает также обезболивающим и противовоспалительным действием.

Нормальный метаболизм хрящевой ткани напрямую зависит от присутствия витаминов и микроэлементов. Так, аскорбиновая кислота (витамин С) стимулирует синтез коллагена, связывает свободные радикалы [15, 16]. Витамин D (кальциферол) оказывает прямое влияние на суставной хрящ, стимулируя синтез протеогликана зрелыми суставными хондроцитами [17]. Витамин А (ретинол) считается бесценным союзником в борьбе с патологическими процессами в суставах, в первую очередь благодаря своим антиоксидантным свойствам. Способствует образованию секретов на любых слизистых, в том числе влияет и на образование синовиальной жидкости. Витамин Е (токоферол) помогает организму бороться со свободными радикалами, повреждающими клетки суставной оболочки. Стимулирует восстановительные процессы ткани и замедляет процессы старения клеток. Значительно повышает иммунитет и защищает другие, в особенности жирорастворимые витамины от разрушения кислородом. Марганец является антиоксидантом — нейтрализует свободные радикалы. Укрепляет опорно-двигательный аппарат, составляя необходимую часть глюкозамина и является активатором фосфатаз-ферментов, принимающих участие в процессах роста и развития скелета. Необходим для роста и самовосстановления костных хрящей, для профилактики артрита и остеопороза. Марганец необходим для роста, воспроизведения, заживления ран. Медь участвует в образовании коллагена, образующего белковый каркас костей скелета. Селен необходим для роста костей, образования соединительной ткани и усвоения железа. Оказывает иммуностимулирующее, антиоксидантное, противовоспалительное и противоопухолевое действия. Помогает поддерживать эластичность тканей. Цинк обеспечивает процессы регенерации (заживление) кожи, формирование коллагеновых волокон, оказывает имму-

ностимулирующее действие [8]. Для полноценного восполнения витаминов и минералов в организме при лечении и профилактике лучше всего использовать витаминно-минеральные комплексы. Так, при комплексной терапии мы рекомендуем пациентам прием витаминно-минерального комплекса «Компливит», содержащего 11 витаминов и 7 минералов.

Классификация хондропротекторов

1. Классификация по поколениям (Зупанец И. А. 2007): препараты первого поколения — румалон, атрепарон, мукартин, алфлутоп; препараты второго поколения — аминсахара (ГА гидрохлорид, ГА сульфат), полисахара (гиалуроновая кислота, хондроитин сульфат); препараты третьего поколения (комбинированные хондропротекторы) — ГА сульфат + и хондроитин сульфат, ГА гидрохлорид + хондроитин сульфат. К отдельной группе относятся препараты других групп — экстракт имбиря, неомыляемые соединения авакадо, диацирин.
2. В зависимости от лекарственной формы можно выделить:
 - В таблетках, капсулах, порошках: Терафлекс, Кондрона, ДОНА, Структум, Артра, Стрoпартроз форте, Хондрозамин.
 - Во внутримышечных уколах: Мукосат, Алфлутоп, Румалон.
 - В виде мазей: ХондроитинАкос, Хондроксид, Хондроарт.
 - Во внутрисуставных уколах («смазки»): Остеонил, Синвиск, Синокрoм, Ферматрон, Интрагель, Суплазин.
3. Классификация по механизму действия и степени изученности (Баисов А. З., 2012) [1], таблица 3.

СХЕМЫ ПРИЕМА ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

На фармацевтическом рынке представлены комбинированные и однокомпонентные хондропротекторы. Кроме того, в аптеках и специализированных магазинах товаров для здоровья реализуются БАД, содержащие в своем составе хондропротекторы в сочетании с лекарственными травами, витаминами и т. п. Эффективность лекарственных средств, содержащих глюкозамин и хондроитин сульфат,

клинически доказана, тогда как многие БАД не прошли подобные испытания, а имеют лишь свидетельство о безопасности для организма. Призываем обращать внимание на количество глюкозамина и хондроитина, содержащихся в лекарственных препаратах. Как уже было отмечено выше, существующая зависимостьдоза/эффект, обуславливает приемхондроитина от 1200 мг/сут, а глюкозамина — 800–1500 мг/сут.

Обычно хондропротекторы хорошо совместимы с другими препаратами, используемыми для лечения остеохондроза: НПВС, анальгетиками, кортикостероидами, миорелаксантами и витаминами. Однако перед назначением хондропротекторовнеобходимо уточнить, какие еще препараты применяет пациент, чтобы предотвратить нежелательные эффекты от лекарственного взаимодействия.

Рассмотрим наиболее популярные хондропротекторы (лекарственные средства), направленные не регенерацию хрящевой ткани.

Структум (хондроитин сульфат по 250 мг или 500 мг) — выпускается в форме капсул для перорального приема.Способ применения и дозы: внутрь, запивая водой. Взрослым и подросткам с 15 лет — 1 г/сут.: по 2 капс. (250 мг) или по 1 капс. (500 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая продолжительность начального курса — 6 мес, период действия препарата после его отмены — 3–5 мес в зависимости от локализации и стадии заболевания, продолжительность повторных курсов устанавливается врачом [20].

Хондролон (хондроитин сульфат) в виде лиофильного порошка для внутримышечных инъекций, каждая ампула которого содержит 100 мг хондроитина сульфата. Хондролон вводят 1 раз в сутки в течение 25–30 дней. При необходимости курс повторяют спустя полгода [20].

ДОНА (глюкозамин сульфат) — выпускается в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь в пакетиках (саше) по 1,5 г, капсулы по 250 мг, раствор для инъекций для внутримышечного введения амп. по 2 мл 400 мг. Способ применения и дозы: порошок — внутрь, за 20 мин до еды, содержащее 1 пакетика растворяют в 200 мл воды и принимают 1 раз в сутки в течение 4–12 нед.

■ Таблица 3. Классификация хондропротекторов (по А. З. Баисову, 2012)

Наименование группы	Относятся к поколению по степени изученности	Представители
Действующие преимущественно на хрящ	II поколение с доказанной эффективностью (кл. IA)	Хондроитин сульфат и его разнообразные лекарственные формы: Структум капс., Хондролон амп., Хондроксид табл.
Действующие на субхондроиальную кость	I поколение с низкой степенью доказанности эффекта	Алфлутоп, Румалон, Артепарон, Мукартин
Стимуляторы синтеза протеогликанов	II поколение с доказанной эффективностью (кл. IA)	Глюкозамина сульфат и его препараты: Дона, Юниум, Диацилтреин
Препараты, модифицирующие структуру сустава (мукополисахариды)	II поколение со слабой доказательной базой эффективности	Гиалуроновая кислота и ее лекарственные формы
Препараты комбинированные	III поколение с доказанной эффективностью (кл. IA)	Сочетание Глюкозамина и Хондроитина и НПВП: АРТРА, КОНДРОнова, Терафлекс, ТерафлексАдванс

Курсы можно повторять с интервалом 2 мес.; капсулы — внутрь, во время еды, по 1–2 капс. (в зависимости от массы тела и тяжести заболевания) 3 раза в сутки; раствор для инъекций — в/м; предварительно смешивают содержимое ампулы препарата (ампула А) с ампулой растворителя (ампула Б) в одном шприце и вводят по 3 мл раствора 3 раза в неделю в течение 4–6 нед. [20].

Терафлекс, комбинированный препарат, содержащий глюкозамина гидрохлорид — 500 мг и 400 мг хондроитина сульфата. Терафлекс выпускается в форме капсул для приема внутрь. Способ применения и дозы: внутрь, независимо от приема пищи, запивая небольшим количеством воды. Взрослым и детям старше 15 лет — в первые 3 нед назначают по 1 капс. 3 раза в сутки; в последующие дни — по 1 капс. 2 раза в сутки. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 мес. При необходимости возможно проведение повторных курсов лечения, продолжительность которых устанавливается индивидуально [20].

ТерафлексАдванс (глюкозамина сульфат — 250 мг, хондроитин сульфат натрия — 200 мг, ибупрофен — 100 мг). Способ применения и дозы: внутрь, запивая небольшим количеством воды. Взрослым — по 2 капс. 3 раза в сутки после еды. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 нед. Дальнейшее использование препарата следует согласовывать с врачом [20].

Артра (хондроитина сульфат натрия — 500 мг, глюкозамина гидрохлорид — 500 мг). Способ применения и дозы: внутрь, взрослым и детям старше 15 лет — по 1 табл. 2 раза в день в течение 3 первых недель, затем по 1 табл. 1 раз в день в течение последующих недель и месяцев. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме не менее 6 месяцев [20].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что лечение болезней костно-мышечного аппарата хондропротекторными препаратами является дорогостоящим и длительным по времени процессом. Анализ финансовых возможностей больных выявил следующее: 37,5% жителей села и 19,51% городских жителей считают хондропротекторные ЛП дорогостоящими и могут позволить лечиться только ЛП стоимостью до 500 руб., как правило, это дженериковые препараты как импортного, так и отечественного производства [1]. Поэтому при выборе препарата необходимо ориентироваться на оптимальное соотношение цена/доза.

В нашей практике мы используем препарат Терафлекс. В зависимости от исходной клинической ситуации мы предлагаем несколько схем приема хондропротекторов. Так, в случае восстановления после острой травмы, часто сопровождающейся последующей иммобилизацией (переломы, вывихи), назначается алфлутоп внутримышечно в область сустава по 2 мл через день, курс 5 инъекций, пиаскле-

дин по 300 мг по 1 капс. утром во время еды и терафлекс по 1 капс. 3 раза в день перед едой, до полного восстановления движений в сустав, но не менее месяца. При хронических повреждениях в первый год наблюдения рекомендовано применять хондропротекторы курсами по два месяца, с перерывами также два месяца, алфлутоп — 5 инъекций по 2 мл два раза в год. Во второй год прием препаратов сокращается до двух курсов по два месяца, алфлутоп — 5 инъекций по 2 мл один раз в год. И с третьего года сохраняется только один поддерживающий курс хондропротекторов в течение двух месяцев [13]. Сочетание с другими методами терапии имеет этиопатогенетическое обоснование, так как блокада сустава, защищающая его от опасной травмы, одновременно блокирует поступление в сустав необходимого питания, без которого его восстановление невозможно. В этом состоянии важно вовремя предпринять меры для расслабления блокирующих мышц, обеспечить сустав постоянной нагрузкой «накачивающей» суставную сумку питательными веществами и при этом не травмирующую сам сустав и окружающие его ткани. Это обеспечивается методами мануальной терапии, электромиостимуляцией, приемом препаратов других групп (миорелаксанты).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Баисов А. З.* Оптимизация ассортимента лекарственных средств, применяемых при дегенеративных процессах опорно-двигательного аппарата в фармацевтических организациях ставропольского края: Автореф. дис... канд. мед. наук. — Пятигорск, 2012. — 24 с.
2. *Биохимия: Учебник для вузов / Алейникова Т. Л. и др.; Под ред. Северина Е. С.* 2-е изд., испр. — М: ГЭОТАР-Медиа, 2004. — 784 с.
3. *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.
4. *Верткин А. Л., Талибов О. Б.* Лечение остеоартроза: роль хондропротекторов // *Леч. врач.* — 2000. — № 9. — С. 40–43.
5. *Верткин А. Л., Алексеева Л. И., Наумов А. В. и др.* Остеоартроз в практике врача-терапевта // *РМЖ.* — 2008. — Т. 16, № 7. — С. 478–480.
6. *Кадурина Т. И., Аббакумова Л. Н.* Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани // *Леч. врач.* — 2010. — № 4. — С. 29–31.
7. *Коршунов Н. И., Баранова Э. Я., Парусова Н. И. и др.* Алфлутоп в лечении больных остеоартрозом // *Рос. ревматология.* — 1998. — № 2. — С. 26–31.
8. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства, в 2-х томах, Т. 2. — Изд. 13-е, — Харьков: Торсинг, 1998. — 592 с.
9. *Павлова В. Н., Копьева Т. П., Слуцкий Л. И., Павлов Г. Г.* Хрящ. — М., 1988. — 325 с.
10. *Руденко В. Г.* Хондропротекторы — основа конструктивной терапии заболеваний суставов // *Здоровье Украины.* — 2005. — № 119. — С. 8–11.
11. *Чернякова Ю. М., Сементовская Е. А.* Синовиальная жидкость: состав, свойства, лабораторные методы исследования // *Мед. новости.* — 2005. — № 2 — С. 9–15.
12. *Чичасова Н. В.* Место медленнодействующих препаратов в рациональной терапии деформирующего остеоартроза // *Consilium medicum.* — 2005. — Т. 7, № 8. — С. 634–638.

13. Шаламанов Н. С. Хондропротекторы в спортивной практике / Шаламанов Н. С., Родичкин П. В. // Теория и практика физической культуры. — 2011. — № 8. — С. 46–49.
14. Conte A., Volpi N., Palmieri L., Bahous I., Ronca G. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitinsulfate // *Arzneimittelforschung*. — 1995. — Bd. 45. — S. 918–925.
15. Clark A. G., Rohrbach A. L., Otterness I., Kraus V. B. The effects of ascorbic acid on cartilage metabolism in guinea pig articular cartilage explants // *Matrix Biol.* — 2002. — Vol. 21. — P. 175–184.
16. Frei B., England L., Ames B. N. Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 1989. — Vol. 86. — P. 6377–6381.
17. Gerstenfeld L. C., Kelly C. M., Von Deck M., Lian J. B. Effect of 1.25-dihydroxyvitamin D3 on induction of chondrocyte maturation in culture: extracellular matrix gene expression and morphology // *Endocrinology*. — 1990. — Vol. 126. — P. 1599–1609.
18. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose // *Osteoarthr. Cartilage*. — 2007. — Vol. 15. — P. 764–72.
19. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthr. Cartilage*. — 1998. — Vol. 6. — P. 14–21.
20. Vidal 2011. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. — СПб., АстраФармСервис, 2011. — 1728 с.
21. Причина артроза, остеохондроза // Мед. портал о нашем здоровье и самочувствии. URL: <http://zhivizdravo.ru/diseases-of-the-musculoskeletal-system/arthrosis-osteo-chondrosis/the-cause-of-osteoarthritis-degenerative-disc-disease> (дата обращения: 13.06.2012).

CLINICAL PHARMACOLOGY OF CARTILAGE PROTECTORS

Rodichkin P. V., Shalamanov N. S.

◆ **Summary:** Cartilage protectors improve a cartilage metabolism, reduce or interrupt its destruction and render partial anti-inflammatory effect. Not only the preparations which are the structural analogues of the such cartilaginous tissue principal components as glycosaminoglycans (proteoglycans), but also other preparations of vegetative or animal origin having an impact on cartilage metabolism and proteolytic enzyme activity. Nutrients intake and metabolites excretion are achieved with joint movement with direct involvement of synovial fluid. For achievement of the highest therapeutic effect it must be borne in mind doses of preparations and to practice regular physical exercises. Methods of manual therapy and electroneurostimulation are effectively applied to restoration of the movement pattern lost as a result of disease.

◆ **Key words:** cartilage protectors; cartilage metabolism; glycosaminoglycans; chondroitin sulfate; glucosamine hydrochloride; hyaluronic acid; synovial fluid.

◆ Информация об авторах

Родичкин Павел Васильевич — д.м.н., профессор кафедры теории и методики физической культуры. Российский государственный педагогический университет им. А. И. Герцена, Санкт-Петербург.
E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Шаламанов Николай Сергеевич — соискатель кафедры фармакологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, врач клиники «Передовые технологии здоровья». 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6.
E-mail: shalamanovnikolai@gmail.com.

Rodichkin Pavel Vasilyevich — Doctor of Medical Sciences (Pharmacology, Physiology), Professor, Professor of the Herzen Russian State Pedagogical University, Chief Doctor of the Clinic «Primary Technologies of Health», St.Petersburg.
E-mail: rodichkin.pavel@gmail.com.

Shalamanov Nikolay Sergeevich — Post graduate Fellow, Department of Pharmacology, Kirov Military Medical Academy, Doctor of the Clinic «Primary Technologies of Health», St.Petersburg, 194044, Acad. Lebedev street, 6.
E-mail: shalamanovnikolai@gmail.com.