



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Синергическое и аддитивное действие хондроитина сульфата и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе

В.В. Бадюкин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Для лечения остеоартроза (ОА) применяются симптоммодифицирующие препараты быстрого и замедленного действия и структурномодифицирующие препараты. Из симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение имеют глюкозамина сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат, которые не только подавляют основные клинические проявления ОА, но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженных суставах. Различия фармакологического действия препаратов обуславливают их терапевтическую эффективность: хондроитина сульфат активен при узелковом ОА кистей, гонартрозе и коксартрозе, а глюкозамин – при ОА коленных суставов. Сочетание обоих активных веществ в составе комбинированного препарата (Терафлекс) позволяет получить синергический и аддитивный эффекты. Терафлекс характеризуется отчетливым симптоммодифицирующим действием, более выраженным, чем у каждого компонента в отдельности. Его применение позволяет снизить суточную потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах, повысить приверженность лечению. Имеются данные и о структурномодифицирующих свойствах Терафлекса.

Ключевые слова: остеоартроз, глюкозамина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, Терафлекс

хряще и субхондральной кости. ОА поражает синовиальные суставы и характеризуется уменьшением массы гиалинового хряща с ремоделированием субхондральной кости, формированием остеофитов и воспалением синовиальной мембраны [1]. ОА является скорее синдромом, чем самостоятельным заболеванием, что обусловлено высокой гетерогенностью этиологии, факторов риска развития и прогрессирования. В генезе ОА принимает участие сложный комплекс биомеханических, биохимических и/или генетических факторов.

Остеоартрозом страдают 20% населения земного шара. В России число больных ОА достигает 10–12% населения, или 15 млн человек [2]. Для этого заболевания характерно отсутствие корреляции между клинической и рентгенологической симптоматикой. Распространенность в популяции ОА коленных, тазобедренных суставов, а также суставов кистей существенно увеличивается с возрастом. Так, у 50% людей старше 50 лет имеются клинические и/или рентгенологические симптомы ОА, а у лиц старше 75 лет рентгенологические проявления ОА отмечаются в 100% случаев. Обычно ОА манифестирует в возрасте 40–60 лет, причем женщины болеют чаще и у них наблюдается более тяжелое течение ОА, чем у мужчин.

Остеоартроз (ОА) является многофакторным заболеванием, развивающимся вследствие механических и биологических причин, под влиянием которых происходит дестабилизация сбалансированных и взаимосвязанных процессов дегградации и синтеза компонентов матрикса хряща хондроцитами в суставном



При ОА поражаются в первую очередь нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни больных [3]. Хотя развитие ОА не влияет на жизненный прогноз, это патологическое состояние является основной причиной нарушения функции опорно-двигательного аппарата, прежде всего у лиц пожилого возраста, и одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидизации (в этом отношении ОА уступает только ишемической болезни сердца). Трудовые потери общества, связанные с этим заболеванием, постоянно увеличиваются. Таким образом, ОА представляет собой значимую медико-социальную проблему.

К первичным патогенетическим факторам ОА относятся недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы А2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами В, гиперпродукция интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и простагландина Е2 (ПГ Е2). Под действием патогенетических факторов происходят дегенерация хряща с уменьшением его объема, формирование остеофитов, склероз субхондральной кости, фиброз суставной капсулы. По последним данным, при ОА в процесс вовлекаются все морфологические образования сустава: наблюдаются синовит, часто протекающий субклинически, поражение периартикулярных мышц, связок и сухожильных влагалищ, дегенерация менисков и нарушения в нейросенсорной системе. Такие изменения наиболее характерны для коленных и тазобедренных суставов, а также для суставов кистей.

Основной целью лечения и вторичной профилактики ОА является предотвращение дегенерации хрящевой и костной ткани суста-

вов. В первую очередь необходимо устранить внешние причины заболевания, способствующие его развитию и прогрессированию, а также купировать проявления реактивного артрита и воспаления в других тканях сустава, что предусматривает проведение противовоспалительной (то есть противоартрозной, хондропротективной) терапии. Для нормализации метаболизма суставного хряща и восстановления функции пораженных суставов применяется большой спектр реабилитационных мероприятий, включая методы хирургической коррекции.

Препараты для лечения ОА подразделяются на симптоммодифицирующие быстрого и замедленного действия и структурномодифицирующие. Симptomмодифицирующие препараты замедленного действия прежде всего стимулируют синтез хондроцитами макромолекулы матрикса хряща (гликозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, протеинов, рибонуклеиновых (РНК) и дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК)), влияют на один из основных регуляторов воспалительного ответа – ядерный фактор каппа-В (NF-каппа-В), задерживают дегенерацию хряща и тормозят апоптоз хондроцитов. В целом биологические и фармакологические эффекты симптоматических препаратов замедленного действия можно охарактеризовать следующим образом [4–6]:

- стимуляция синтеза хондроцитами макромолекул матрикса хряща (гликозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, протеинов, РНК, ДНК);
- воздействие на NF-каппа-В;
- ингибирование митогенактивированного белка киназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK);
- снижение экспрессии ИЛ-1-бета синовиоцитами и хондроцитами;
- увеличение синтеза хондроцитами гиалуроновой кислоты;
- снижение активности лизосомальных ферментов, участвующих в развитии вторичного воспаления;

- подавление апоптоза хондроцитов;
- снижение концентрации провоспалительных молекул (ИЛ-6, С-реактивный белок);
- ингибирование экспрессии циклооксигеназы 2-го типа;
- ингибирование хемотаксиса, фагоцитоза;
- ингибирование дегенерации хряща;
- способствование обратному развитию воспаления в тканях сустава;
- увеличение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов;
- воздействие на состояние субхондральной кости путем подавления экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor каппа-В ligand, RANKL);
- повышение устойчивости хондроцитов к негативному воздействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- создание условий для формирования устойчивого хряща.

Среди симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первое значение имеют глюкозамин сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат, поскольку глюкозамин и хондроитин являются естественными компонентами хрящевого межклеточного матрикса. Данные препараты наиболее изучены в своей группе и имеют солидную доказательную базу терапевтической активности [7, 8]. Для них характерно медленное развитие лечебного действия с подавлением боли и улучшением функционального состояния пораженных суставов, которое обычно наступает после 2–4 недель терапии. Кроме того, этим препаратам присуще выраженное последствие с сохранением достигнутого терапевтического эффекта в течение 4–8 недель и более после прекращения приема. Симptomмодифицирующие препараты замедленного действия обладают и потенциальными структурномодифицирующими

эндокринология



свойствами, что подтверждено на Всемирном конгрессе по остеоартрозу в сентябре 2010 г. [9]. Глюкозамина сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат не только подавляют основные клинические проявления ОА, но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в неповрежденных суставах.

Глюкозамин оказывает специфическое влияние на пораженный суставный хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он снижает активность катаболических ферментов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. В Европе для лечения ОА чаще используют глюкозамина сульфат, а в Северной Америке – глюкозамина гидрохлорид, хотя их эффективность, по данным большинства исследователей, одинакова [10].

В систематическом Кокрановском обзоре, в котором проанализированы наиболее значимые исследования эффективности и переносимости глюкозамина, была дана высокая оценка симптоматического действия препарата [11]. Эффективность глюкозамина достоверно выше по сравнению с плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах,

снижения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на проводимую терапию. Однако не получено достоверных результатов при сравнительной оценке эффективности глюкозамина и плацебо по таким параметрам, как скованность и улучшение функциональной способности суставов.

Структурномодифицирующий эффект глюкозамина сульфата был изучен в двух контролируемых исследованиях [12, 13]. В первом из них 212 больных с гонартрозом были рандомизированы на две группы: пациенты в течение трех лет регулярно принимали глюкозамина сульфат или плацебо. К концу исследования в основной группе ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о способности глюкозамина активно воздействовать на темпы прогрессирования ОА. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении этим препаратом наблюдалось снижение темпов рентгенологического прогрессирования. У 15% больных после трехлетнего непрерывного приема глюкозамина сульфата отмечено быстрое прогрессирование заболевания – с сужением суставной щели более чем на 0,5 мм. Структурномодифицирующий эффект препарата косвенно подтверждается результатами восьмилетнего наблюдательного исследования. В первые 3 года наблюдения больные принимали глюкозамин или плацебо. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждалось 10,2% больных, принимавших глюкозамин, и 14,5% пациентов контрольной группы.

Следует отметить, что глюкозамин, как и другие структурные аналоги хряща, обладает хорошим профилем переносимости и безопасностью. Ни в одном метаанализе не выявлено статистически или клинически значимых различий по количеству и выраженности нежелательных явлений

при приеме глюкозамина по сравнению с плацебо. На фоне терапии пероральным глюкозамином возможны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, диспепсия, абдоминальная боль, склонность к запорам), а также головная боль, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость [14]. Нежелательные явления встречаются редко, не относятся к категории серьезных и обычно не требуют изменения режима приема препарата или его отмены.

Глюкозамин рассматривается как симптоматический препарат замедленного действия, который способен уменьшать или полностью купировать боль в суставах, улучшать их функцию, задерживать темпы прогрессирования ОА, стабилизировать уже имеющиеся изменения в поврежденных суставах и предупреждать развитие изменений в интактных суставах. Таким же действием характеризуется и хондроитина сульфат, поэтому оба фармакологических агента рассматриваются в качестве базисной терапии ОА. Однако, если хондроитина сульфат активен при узелковом ОА кистей, гонартрозе и коксартрозе, то эффективность глюкозамина доказана только при ОА коленных суставов. Рациональное использование хондроитина сульфата в качестве лекарственного препарата основано на известном факте: ОА ассоциируется с локальным дефицитом некоторых естественных субстанций, включая хондроитин. Хондроитин является важным структурным компонентом основного вещества хрящевой ткани и входит в состав протеогликанов, во многом обеспечивая механическую функцию сустава, в частности обуславливая резистентность к компрессии [15]. Действие хондроитина сульфата у больных с ОА является результатом целого комплекса биологических реакций, включая реакции, обеспечивающие противовоспалительную активность, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой

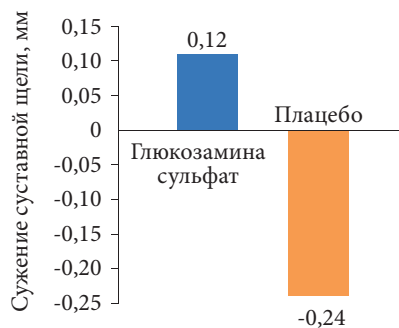
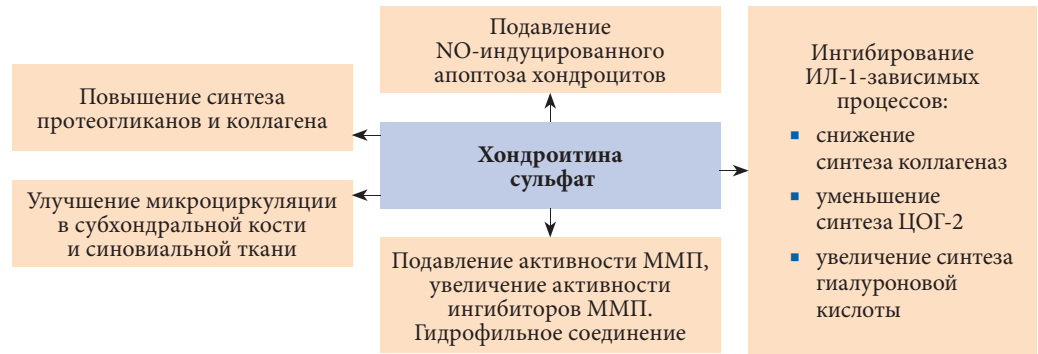


Рис. 1. Динамика ширины суставной щели через 3 года терапии глюкозамина сульфатом (популяция ГТТ, сравнение с плацебо) [12]



кислоты, а также снижение каталитической активности хондроцитов, ингибирующих синтез протеолитических ферментов, оксида азота и других субстанций. Препарат улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща (рис. 2). Отметим и его влияние на метаболизм субхондральной кости, его гидрофильность и стимуляцию синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. В последнее время доказано, что хондроитина сульфат тормозит ИЛ-1-бета-зависимые процессы, которые способствуют повреждению матрикса хряща и апоптозу хондроцитов [16]. Кроме того, препарат активно контролирует NF-каппа-В в хондроцитах и других клетках сустава, подавляет апоптоз хондроцитов и снижает катаболические процессы в поврежденном ОА хряще, синтез ферментов деградации хряща – металлопротеиназ, катепсина В и лейкоцитарной эластазы [17].

На конференции OARSI-2009 (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по изучению остеоартрита) детально обсуждались клинические эффекты хондроитина сульфата. Препарат обладает выраженным симптоммодифицирующим эффектом (уменьшает суставную боль и скованность, улучшает функцию пораженных суставов) и тормозит прогрессирование ОА, что убедительно доказано на основании динамики ширины суставной щели. В рандомизированном исследовании STOPP (The Study on Osteoarthritis Progression Prevention – Исследование по предотвращению прогрессирования ОА) А. Кахан и соавт. оценивали прогрессирование гонартроза при приеме хондроитина сульфата [18]. В исследовании было включено 622 больных, которые принимали хондроитина сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение двух лет (рис. 3). В ос-



ММП – матриксные металлопротеиназы, ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2-го типа.

Рис. 2. Механизм действия хондроитина сульфата

новной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и -0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$) и меньшее число больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с группой плацебо (28% против 41%; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитина сульфата, чем плацебо ($p < 0,001$). Позже базисное действие хондроитина сульфата было подтверждено количественным анализом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19]: потеря объема хрящевой ткани в коленном суставе статистически достоверно снижалась через 6 и 12 месяцев после начала терапии. Результаты метаанализа шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке влияния хондроитина сульфата или глюкозамина на прогрессирование ОА коленного сустава показали, что в течение первого года значимые различия в отношении положительного влияния на сужение суставной щели у пациентов, получавших лечение, по сравнению с лицами, получавшими плацебо, отсутствовали. Однако через два года приема хондроитина сульфата и глюкозамина был зарегистрирован структурномодифицирующий эффект у больных с минимальным сужением суставной щели (3 РКИ) и суже-

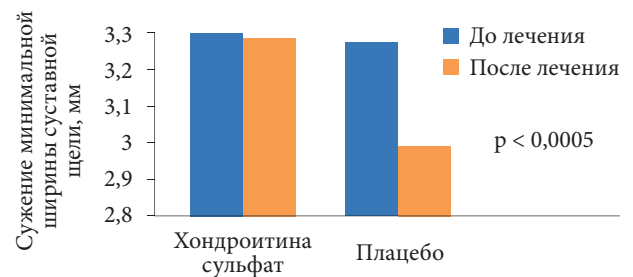


Рис. 3. Структурномодифицирующий эффект хондроитина сульфата, по данным исследования STOPP [18]

нием суставной щели средней степени (4 РКИ) [20]. И все же в повседневной клинической практике мы нередко наблюдаем низкую как симптоматическую, так и структурномодифицирующую эффективность хондроитина сульфата и глюкозамина. Потенцирование терапевтического действия возможно путем одновременного назначения обоих препаратов, в том числе в составе комбинированных симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия. Различия в фармакологическом действии хондроитина сульфата и глюкозамина – анаболическом, антикатаболическом и противовоспалительном – обобщены в таблице. Так, хондроитина сульфат оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамина гидрохлорид стимулирует выработку хрящевого матрикса. Сложение этих действий способствует более высокой эффективности обеих субстанций, особенно у больных



Таблица. Сравнительная характеристика глюкозамина и хондроитина сульфата

Фармакологическое действие	Глюкозамин	Хондроитина сульфат
Анаболическое	Является субстратом для синтеза гликозаминогликанов, стимулирует синтез протеогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, блокирует ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирует действие стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А2. Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агреканазы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез CO ₂ , снижает уровень ИЛ-1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез простагландинов

с резистентностью к одной из них. Комбинированный симптоммодифицирующий препарат замедленного действия Терафлекс® («Вауер», Германия) содержит глюкозамина гидрохлорид 500 мг и хондроитина сульфат натрия 400 мг, назначается по 2 капсулы два раза в день в течение первых 4 недель, а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема должна составлять не менее 6 месяцев. Эффективность препарата нарастает при его длительном (многомесячном и многолетнем) приеме. Учитывая наличие у Терафлекса последствий, препарат можно назначать повторными шестимесячными курсами с последующим перерывом на 3–6 месяцев.

Терапевтическая активность Терафлекса доказана в нескольких клинических исследованиях [21, 22]. В открытом исследовании, проведенном в Институте ревматологии РАМН Л.И. Беневоленской и соавт., изучались эффективность, переносимость и безопасность Терафлекса у 50 больных с гонартрозом и коксартрозом [21]. Все больные имели клинически выраженный ОА с болевым синдромом, утреннюю ригидность и функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, а также потребность в приеме НПВП. Длительность наблюдения составила 6 месяцев, причем в первые 4 месяца больные принимали по 2 капсулы Терафлекса вместе с 1200 мг ибупрофена. К концу четвертого месяца непрерывной терапии Терафлексом у пациентов наблюдалось существенное

уменьшение интенсивности боли в суставах, утренней скованности и функциональной недостаточности пораженных суставов, достоверно снизилась суммарная оценка по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера). У половины больных удалось уменьшить суточную потребность в ибупрофене. По оценке больных, улучшение к концу второго месяца терапии наблюдалось у 77,8% из них и к концу четвертого – у 74,4%, а по оценке врача – в 88,6 и 83,7% случаев соответственно. Интересно, что в последующие 2 месяца после прекращения лечения терапевтическая эффективность Терафлекса сохранялась. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления зарегистрированы у 6 больных и были связаны в основном с приемом ибупрофена. Терафлекс в единичных случаях вызывал появление болей в верхней половине живота и задержку стула.

В долгосрочном рандомизированном исследовании эффективности Терафлекса у пациентов с гонартрозом (n = 244) [23] пациенты одной группы (основной) принимали Терафлекс по общепринятой схеме в течение 6 месяцев, а затем препарат назначали повторными курсами по 2 капсулы в сутки в течение двух месяцев с интервалом в 1 месяц. Общая длительность терапии на момент окончания исследования составила 3 года. Пациенты второй (кон-

трольной) группы принимали диклофенак по 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиотерапии. При существенном уменьшении боли пациенты принимали НПВП по потребности. Всем пациентам проводили рентгенографию коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена. Степень сужения суставной щели и выраженность остеофитоза оценивали полуколичественным методом. За 3 года лечения Терафлексом различия в величине рентгенологической суставной щели по сравнению с исходными значениями не достигли уровня статистической значимости. Что касается выраженности остеофитоза, то наблюдалось незначительное нарастание этого показателя через 1 год лечения и отсутствие достоверной динамики спустя 2–3 года терапии. Рентгенологическое прогрессирование к концу первого года терапии выявлено в 8,6% случаев в основной группе и в 9,2% случаев в контрольной, через 2 года – в 15,4 и 18,3% случаев соответственно, а через 3 года терапии – в 21,4 и 32,7% случаев. Финансируемое Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health, NIH) и проведенное в 16 ревматологических центрах двойное слепое исследование GAIT (Glucosamin/chondroitin Arthritis Intervention Trial – Интервенционное исследование лечения артрита глюкозамином/хондроитина сульфатом) было призвано оценить эффективность и безопасность глюкоз-



ТЕРАФЛЕКС®

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО: ТЕРАФЛЕКС® ЗАМЕДЛЯЕТ
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА***
СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗААННО
ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА
И ОБОСТРЕНИИ



- Терафлекс Адванс**
- глюкозамин сульфат - 250 мг.
 - хондроитина сульфат натрия - 200 мг.
 - ибупрофен - 100 мг.



ДЛЯ
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО
ПРИМЕНЕНИЯ



- Терафлекс**
- глюкозамин гидрохлорид - 500 мг.
 - хондроитина сульфат натрия - 400 мг.

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010. П. № 015287/01 от 05.06.2009

*Профессор Светлана М.С. «Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гоноартроза», Современная ревматология №2, 2010

ТЕРАФЛЕКС. ПРОДАЙТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОМ!

ЗАО Байер, 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2, Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02





амина и хондроитина сульфата в качестве монотерапии или при их комбинированном применении в сравнении с целекоксибом и плацебо [24]. В исследование было включено 1583 больных с симптомами гонартроза. В зависимости от выраженности суставной боли участники разделили на 2 подгруппы (1229 больных с ОА средней степени тяжести и 354 – с заболеванием тяжелой степени и выраженными болями в коленных суставах). Первичной точкой являлось снижение интенсивности боли на 20% и более к 24-й неделе. В результате проведенного исследования оказалось, что комбинация двух структурных аналогов хряща более эффективна, чем их применение по отдельности. Однако такой эффект зарегистрирован только у больных с выраженным болевым синдромом и не наблюдался при гонартрозе относительно легкой степени тяжести. Установлена также более высокая эффективность комбинированного препарата по сравнению с целекоксибом. Нежелательные явления были незначительными и равномерно распределялись среди изученных препаратов. Специалисты Arthritis Foundation (Фонд по борьбе с артритом США) считают целесообразным использование комбинированных препаратов в лечении ОА, подчеркивая при этом синергическое действие их компонентов.

Эффективность комбинации (синергии) глюкозамина и хондроитина нашла подтверждение в эксперименте на модели культуры хондроцитов лошади. Глюкозамина гидрохлорид подавлял синтез ПГ E2 и продукцию оксида углерода, тогда как хондроитина сульфат не оказывал такого действия. В то же время комбинация этих препаратов уменьшала активность металлопротеиназы-9, способствовала снижению концентрации металлопротеиназы-13 и уменьшению уровня кератансульфата, а также лучше подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща [25]. Симптом- и структурномодифицирующее действие комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата выявлено также в исследовании F. Richy и соавт., где учитывали динамику индекса WOMAC, величину суставной щели и нормализацию функциональной способности суставов [26].

Будучи комбинированным препаратом, Терафлекс обладает следующими преимуществами: высокая эффективность (благодаря сочетанию в одном препарате основных хондроактивных средств – глюкозамина и хондроитина), удобство для лечащего врача (назначение одного препарата вместо двух), удобство для пациента (один препарат вместо двух способствует повышению приверженности пациента лечению),

более высокий профиль безопасности без снижения терапевтической эффективности. Такое сочетание глюкозамина и хондроитина оказывает взаимодополняющее действие, но в некоторых случаях дает эффект, превышающий аддитивный синергизм. По мнению R.J. Tallarida и соавт. [27], имеющих многолетний опыт исследования различных комбинаций препаратов, синергизм невозможно предугадать, основываясь на свойствах активных компонентов. Иногда синергизм зависит от пропорции составляющих. В других случаях помимо синергизма появляется эффект, отсутствующий у препарата при монотерапии (что было установлено, например, при комбинированной терапии глюкозамина сульфатом и ибупрофеном). Таким образом, Терафлекс оказывает отчетливое симптоммодифицирующее действие у больных ОА, которое проявляется снижением интенсивности боли и улучшением функции пораженных суставов. Препарат также позволяет снизить суточную потребность больного в НПВП. Комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата характеризуется синергическим и аддитивным действием, что повышает эффективность препарата по сравнению с применением каждого из активных веществ по отдельности. Имеются данные и о структурномодифицирующих свойствах Терафлекса. ☼

Литература

1. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritic: from today to tomorrow with imaging technology // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. Suppl. 2. P. ii79–ii82.
2. Фоломеева О.М., Дубинина Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Заболеваемость населения России ревматическими заболеваниями в начале нового столетия // *Терапевтический архив.* 2003. Т. 75. № 5. С. 5–9.
3. Бадюкин В.В. Основные принципы терапии хронических воспалительных заболеваний суставов // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 7. С. 406–409.
4. Glucosamine Sulfate. Product monograph. Rottapharm Group, 2000.
5. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis // *Future Rheumatol.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 397–414.
6. Du Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // *European Musculoskeletal Review.* 2009. Vol. 4. № 2. P. 8–10.
7. Криштейн О.С., Голубев Г.И. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. // http://dona.rotta.ru/doctors/stats/2009/09/20/stats_17.html
8. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: 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 (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
9. Abstracts of the 2010 World Congress on Osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010. Vol. 18. Suppl. 2. P. 1–272.
10. Qiu G.X., Weng X.S., Zhang K. et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydro-



- chloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005. Vol. 85. № 43. P. 3067–3070.
11. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD002946.
 12. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
 13. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.
 14. Brief A.A., Maurer S.G., Di Cesare P.E. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2001. Vol. 9. № 2. P. 71–78.
 15. Baeurle S.A., Kiselev M.G., Makarova E.S., Nogovitsin E.A. Effect of the counterion behavior on the frictional-compressive properties of chondroitin sulfate solutions // Polymer. 2009. Vol. 50. № 7. P. 1805–1813.
 16. 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. № 6. P. 735–740.
 17. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 102. № 1. P. 59–65.
 18. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaireet F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
 19. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesion in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 6. P. 982–989.
 20. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: A meta-analysis // Rheumatol. Int. 2010. Vol. 30. № 3. P. 357–363.
 21. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов // Русский медицинский журнал. 2005. № 8. С. 525–527.
 22. Лула А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // Русский медицинский журнал. 2005. № 24. С. 1618–1622.
 23. Светлова М.С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий // Русский медицинский журнал. 2010. № 9. С. 592–596.
 24. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
 25. Orth M.W., Peters T.L., Hawkins J.N. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate // Equine Vet. J. Suppl. 2002. № 34. P. 224–229.
 26. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch. Int. Med. 2003. Vol. 163. № 13. P. 1514–1522.
 27. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 307. № 2. P. 699–704.

Synergistic and additive stimulatory effects of chondroitin sulfate and glucosamine combinations on cartilage tissue in osteoarthritis

V.V. Badokin

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education'

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Fast- and slow-acting symptom-modifying drugs and structure-modifying drugs are the mainstay of osteoarthritis therapy. Glucosamine sulfate or hydrochloride and chondroitin sulfate are the most important slow-acting symptom-modifying agents; they inhibit common clinical symptoms of osteoarthritis, decelerate disease progression, improve or stabilize hyaline cartilage structure and prevent pathological changes of normal joints. Efficacy of glucosamine/chondroitin combination is due to summation of diverse pharmacological effects of both drugs. Chondroitin sulfate is effective in nodal hand osteoarthritis, knee and hip osteoarthritis; glucosamine exerts its effects in knee osteoarthritis only. Combination of both active components (Theraflex) produces synergistic and additive effects. Theraflex is characterized by higher symptom-modifying activity compared to single components. Treatment with Theraflex is associated with lower daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and better patients' compliance. Data on structure-modifying properties of Theraflex also available.

Key words: osteoarthritis, glucosamine sulfate, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate, Theraflex

Эндокринология