*Хондропротекторы

Сделал : Ергешов С. С.
Проверила : Карина К. К.

Питание и функция хряща

*

При помощи матрикса осуществляется снабжение хондроцитов питанием, водой, кислородом: при движении под действием веса тела суставной хрящ нижних конечностей сдавливается, как губка, а неиспользованная тканевая жидкость выдавливается из него. При разгрузке, давление в хряще падает, и хрящ, аналогично губке, расширяясь, всасывает в себя свежую, богатую питательными веществами тканевую жидкость.
При каждом шаге осуществляется питание хряща.

Структурномодифицирующие препараты (хондропротекторы)

- Хондроитин сульфат
- Глюкозамин сульфат
- Комбинированные п-ты (хондроитин+глюкозамин)
- Алфлутоп
- Препараты гиалуроной кислоты
- Неомыляемые соединения авокадо/сои

Основные механизмы действия хондропротекторных препаратов

- Увеличивают **синтез макромолекул хондроцитами** (глюкозаминогликаны, протеогликаны, коллагены, протеины, РНК, ДНК)
- Увеличивают **синтез гиалуронана синовиоцитами**
- **Ингибируют ферменты**, разрушающие макромолекулы хряща
- **Уменьшают боль в суставе**
- **Уменьшают синовит**

На что направлена хондропротективная терапия?

- Стимуляция хондроцитов
- Снижение активности лизосомальных ферментов
- Увеличение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов
- Увеличение резистентности матрикса хряща к воздействию НПВП
- Активация анаболических процессов в матриксе хряща
- Создание предпосылок для формирования устойчивого хряща

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

возраст лет степень ОА	< 40	М 40-59 Ж 40-54	М > 59 Ж > 54
I-II по Kellgren			
II-III по Kellgren			
III-IV по Kellgren			

полное восстановление

частичное восстановление

стабилизация состояния

прогрессирование

* Препараты, модифицирующие течение остеоартроза.

1. Глюкозамина сульфат (Дона) – назначается в виде порошка в дозе 1500 мг раз в сутки.

* Для оказания симптоматического действия достаточно приема препарата в течение 6-12 недель.
* Для оказания базисного действия необходимо принимать длительно. Курс 2-3 раза в год.
* Схема введения ампулированной формы препарата для внутримышечных инъекций : 2-3 раза в неделю.

2. Хондроитин-6 сульфат (Структум, Хондроитин-АКОС)

* Принимается в дозе 500 мг 2 раза вдень минимум 6 недель для достижения симптоматического эффекта. Оптимальный курс 3-6 месяцев, последействие 3-5 месяцев.

* Препараты, модифицирующие течение остеоартроза.

3. Комбинированные препараты: в одной лекарственной форме глюкозамина сульфат (или глюкозамина хлорид) и хондроитин-6-сульфат. (Хондро, Артра и Терафлекс).

   Курс лечения 4-6 месяцев.

* Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат - гликозоаминогликаны , расположенные в матриксе суставного хряща.

* В настоящее время имеется большая доказательная база их эффективности . Наиболее выраженный и длительный эффект обеспечивает комбинация этих препаратов. Через три года лечения не выявляется значимого сужения суставной щели в отличие от пациентов, не получающих хондропротекторов.

* Симптоматические компоненты замедленного действия

Хондроитин

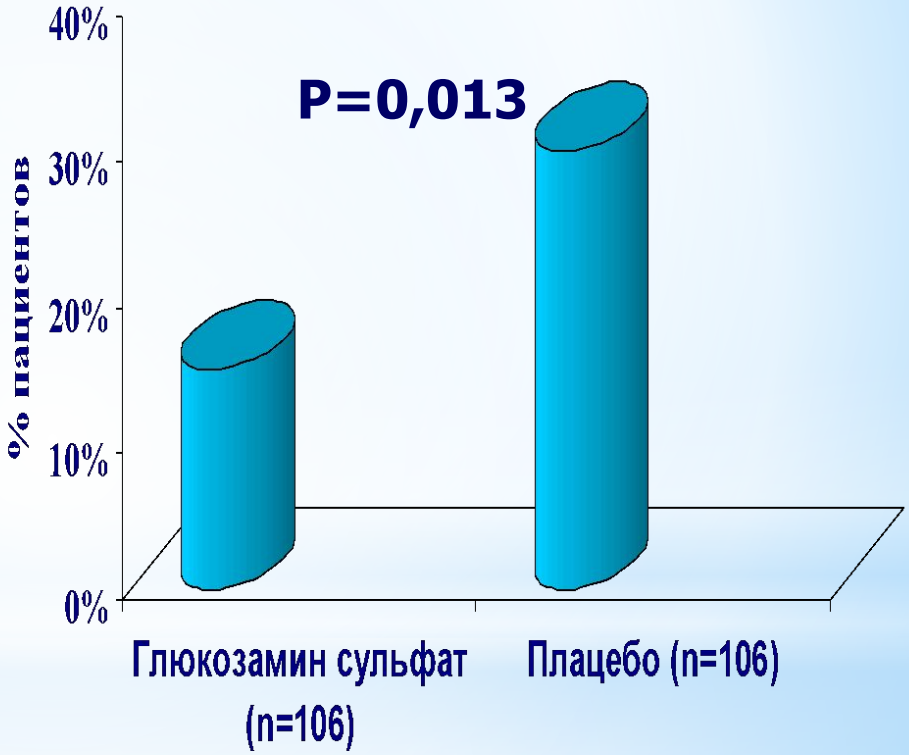
* участвует в построении хрящевой ткани
* снижает активность ферментов, разрушающих суставной хрящ
* уменьшает болевой синдром в суставах

Глюкозамин

- участвует в биосинтезе компонентов хряща (протеогликанов, гиалуроновой кислоты)
- угнетает образование свободных радикалов и ферментов, повреждающих хрящевую ткань (фосфолиназы и коллагеназы)
- обладает анальгетическим и противовоспалительным действием

* Структурно-модифицирующие свойства глюкозамина

* Глюкозамин сульфат (1500 мг/день) замедляет прогрессирование остеоартроза коленного сустава [1,2]
* В группе плацебо выраженное сужение суставной щели (>0.5 мм) через 3 года



1. *Lancet 2001;357:251-256*
2. *Arch Intern Med 2002; 162: 2113-2123*

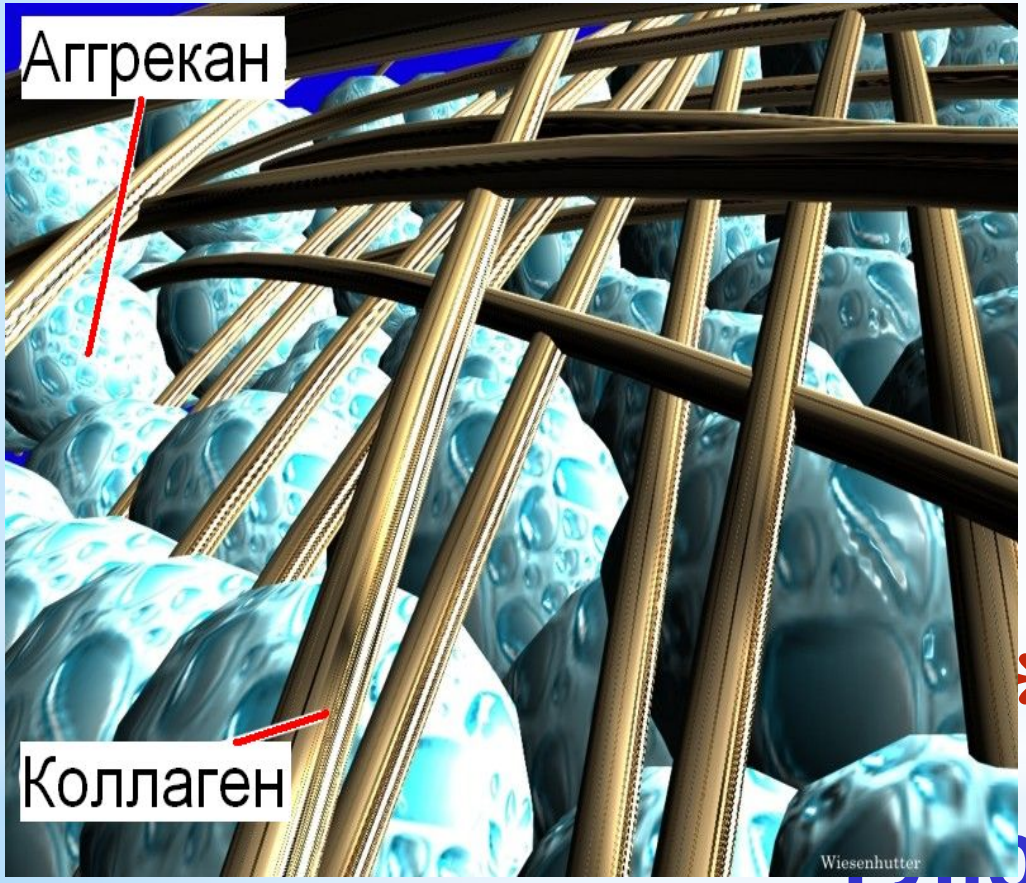
* Структурно-модифицирующие свойства хондроитина

* Хондроитин сульфата замедляет сужение суставной щели при остеоартрозе коленного сустава

* В группе плацебо сужение минимальной ширины суставной щели через 2 года

P=0.03

1. *OsteoArth Cartil 2001; 9: 273-280*



Глюкозамина гидрохлорид и хондроитина сульфат синергично стимулируют синтез коллагена и неколлагеновых белков формирующих матрикс хрящевой ткани

*Синергизм глюкозамина и хондроитина

Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. Evid Based Complement Alternat Med. 2007 Jun; 4(2):219-24.

Синергизм действия

Действие	Глюкозамина гидрохлорид	Хондроитин сульфат
Увеличивают синтез макромолекул хондроцитами (гликозаминогликаны, протеогликаны, коллагены, протеины, РНК, ДНК)	+	+
Увеличивают синтез гиалуронана синовиоцитами	+	
Ингибируют ферменты, разрушающие макромолекулы хряща	+	+
Мобилизируют фибрин, липиды, депозиты холестерина в синовии и кровеносных сосудах (субхондральные сосуды)		+
Уменьшают боль в суставе	+	+
Уменьшают синовит	+	+

показания к применению

- Первичный и вторичный остеоартроз
- Остеохондроз позвоночника (спондилоартроз)
- Другие дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (грыжи и протрузии дисков)
- Травмы суставов и позвоночника

Дозировки

группы людей	дозировка Терафлекс
взрослые подростки старше 15-ти лет	первые 3 недели (по 1 капсуле/ 2 раза в день) начиная с 4 недели (по 1 капсуле/ 1 раз в день)

Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 6 месяцев

проти

- инди

чувств

препар

- фени
- бере
- корм

возможные побочные действия :

- умеренная тошнота
- гастралгии
- вздутие живота
- аллергические реакции
- диарея, запор

Терафлекс Адванс №60, №100

<u>В 1 капсуле:</u>

Хондроитина сульфат 200 мг

Глюкозамина сульфат 250 мг

Ибупрофен 100 мг

<u>Показания:</u>

- **лечение болевого синдрома в фазе обострения при первичном и вторичном остеоартрозе суставов конечностей и межпозвонковых дисков.**
- Приём по 2 капс. 2-3 раза в день, без консультации врача – не более 3 недель. Далее согласовать с врачом.

*Состав Терафлекс Адванс

*Состав Терафлекса

Терафлекс №30, №60, №100

<u>В 1 капсуле:</u>

Хондроитина сульфат 400 мг

Глюкозамина гидрохлорид 500 мг

<u>Показания:</u>

* Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартоз I – III стадии, первичный и вторичный остеоартроз, остеохондроз
* Приём по1 капс. 3раза в день 3 недели, затем 2 раза в день, курс 3-4 мес.

*Состав Терафлекс М крем

Хондроитина сульфат 0,8 %

Глюкозамина гидрохлорид 0,3%

Камфора 3,2%

Масло мяты перечной 0,9%

Показания:

***Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника (в том числе остеоартроз и остеохондроз).**

*Крем наносят полоской 0,5 -1 см и втирают. Эффект устойчивый чере 3-4 недели.

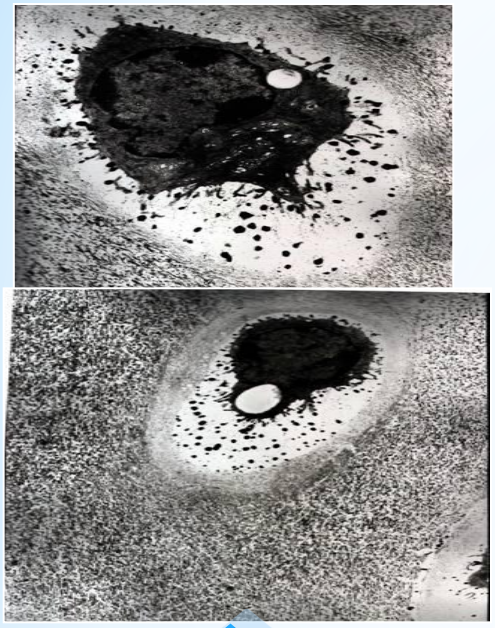
* **Под воздействием медикаментозной терапии препаратами ГАГ (глюкозамин + хондроитин) объективно увеличивается <u>количество и размеры хондроцитов</u> на единицу площади суставного хряща.**

* Наиболее эффективно восстановление происходило в группе животных, где моделировались переломы с незначительной площадью повреждения суставного хряща.

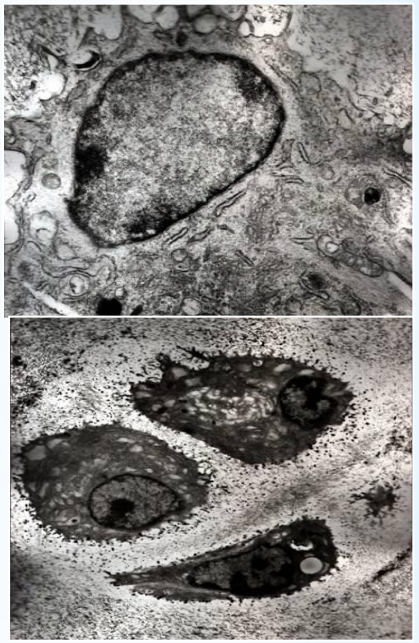
* Наибольшие дистрофические изменения в хряще наблюдали после моделирования переломов со значительной площадью повреждения суставного хряща без дополнительной стимуляции репаративной регенерации ГАГ.

* **Результаты экспериментальных исследований**

* Электронномикроскопическое исследование хондроцитов

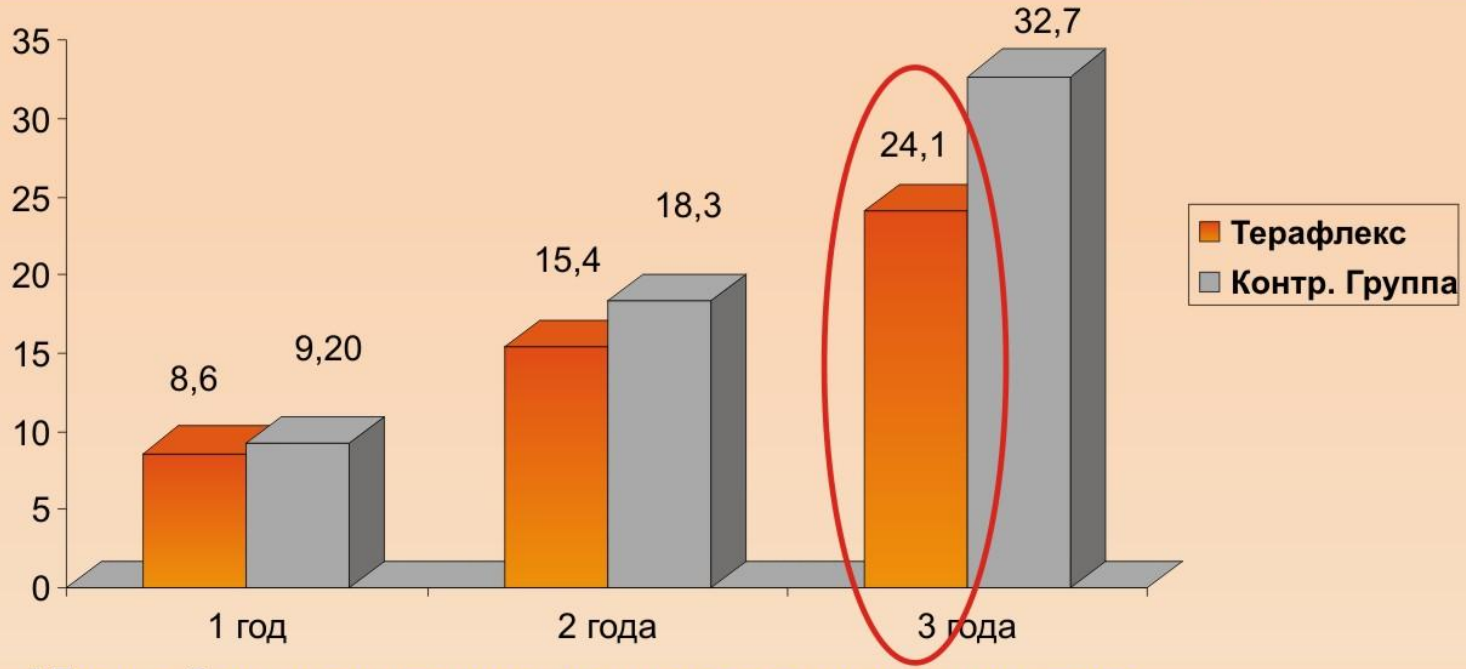


Без применения хондропротекторов



С применением Терафлекса

Терафлекс достоверно замедляет прогрессирование ОА



* Процент больных с рентгенологическим прогрессированием гонартроза по Келлгрен – Лоуренсу на ⩾ 1 рентгенологическую стадию в группе пациентов, получавших Терафлекс и в контроле. P < 0,05 (через 3 года наблюдения)

*По материалам автореферата Светловой Марины Станиславовны «ГОНАРТРОЗ РАННИХ СТАДИЙ: КЛИНИКО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И БОЛЕЗНЬ - МОДИФИЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ» 2009г.

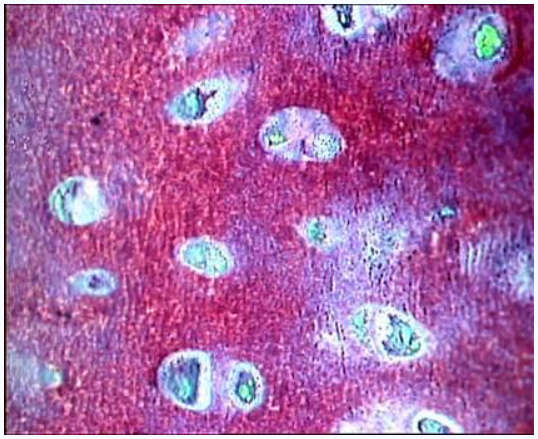
Bayer HealthCare
Consumer Care

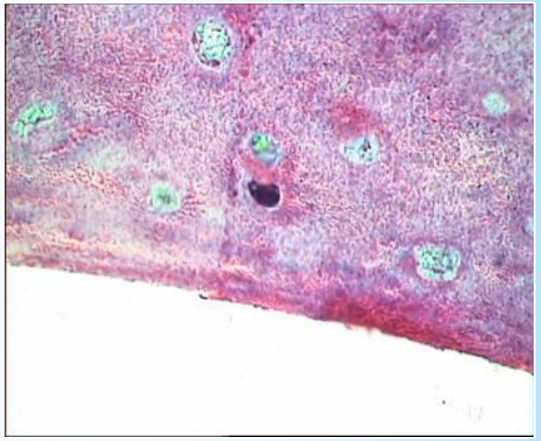
* Световая микроскопия хряща

Пустые лакуны,

некроз хондроцитов

(без применения Терафлекса)





Делящийся хондроцит,

метафаза, изогенные группы,

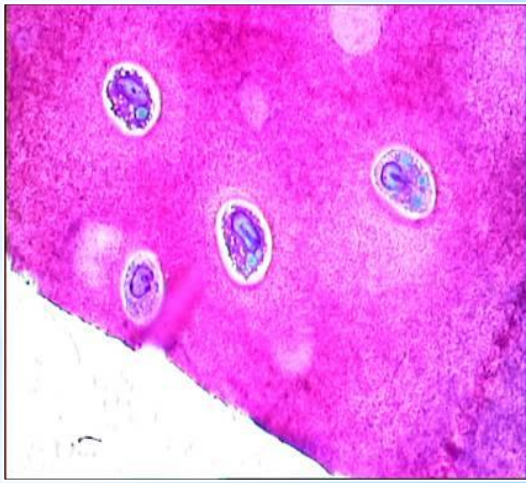
отложения гиалина в клетках,

накопление

Гликозаминогликаном в

матриксе

(с применением Терафлекса)



Инъекционный хондропротектор

В 1 мл – 0.01 г содержится стандартизированный

очищенный

(обезжиренный и депротеинизированный)

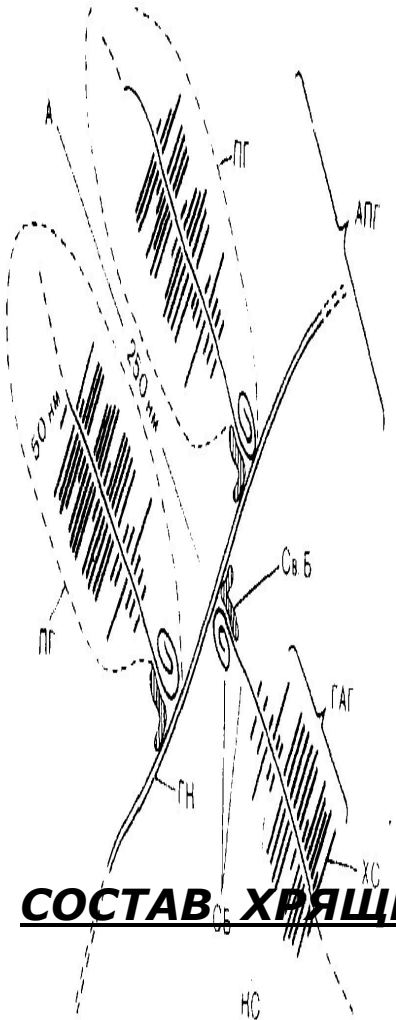
экстракт из 4-х видов морских рыб

* Уникальные преимущества Алфлутопа

* Алфлутоп проявляет свое действие на 1-2-й неделе от начала терапии (в зависимости от способа введения).
* Длительность полного курса терапии 20 дней, 34 дня (в зависимости от способа введения)
* Алфлутоп - препарат с комплексным составом, сходным с матриксом гиалинового хряща.
* Алфлутоп оказыает защитное влияние на слизистую оболочку ЖКТ

Алфлутоп

представляет собой естественный компонент хрящевого матрикса



ПГ – протеогликаны, мономеры агрегата

ГАГ – гликозаминогликаны

ХС – хондроитинсульфат

КС – кератансульфат

СБ – стержневой белок

Св.Б – связующий белок

ГК – гиалуроновая кислота

Хондроитин–6-сульфат
Хондроитин-4-сульфат

Кератансульфат

Полипептиды (50 000 Мм)

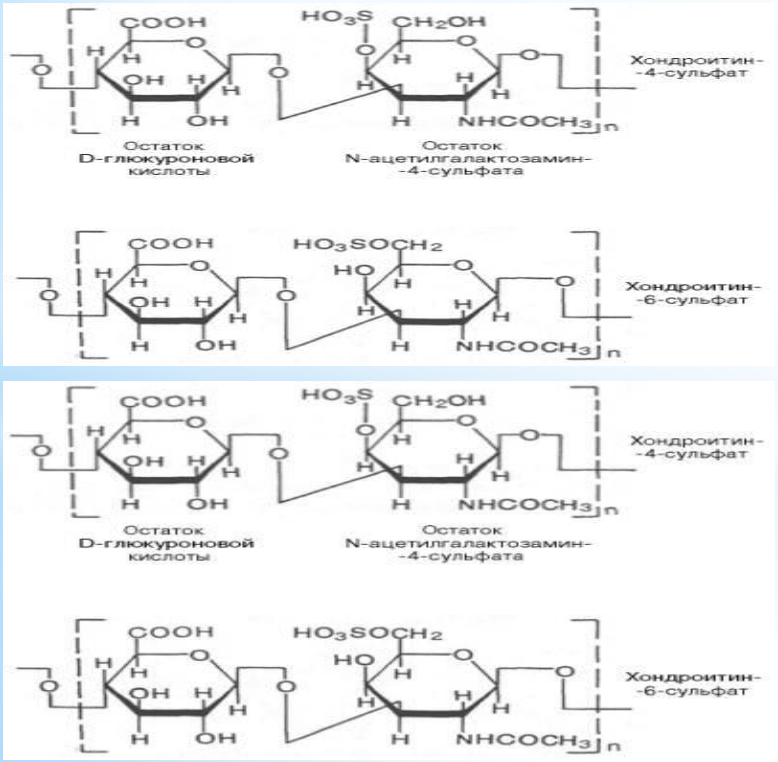
Гиалуроновая кислота

Дерматансульфат
Свободные аминокислоты
Микроэлементы (Na, K, Ca, Mg, Fe,
Cu, Zn)

СОСТАВ ХРЯЩЕВОГО МАТРИКСА:

Хондроитин

Хондроитин - высокомолекулярный полисахарид, относящийся к группе гликозаминогликанов (или протеогликанов).



- Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, укрепляя соединительнотканные структуры: хряща, сухожилий, связок, кожи
- Оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, является хондропротектором, способствует активной регенерации хряща
- Особенностью хондроитина среди протеогликанов является его способность сохранять воду в толще хряща
- Важным действием хондроитина является его способность угнетать действие специфических ферментов, разрушающих соединительную ткань, в том числе лизосомальных ферментов, высвобождающихся в результате разрушения хондроцитов (эластаза, пептидаза, катепсин, интерлейкин-1 и др.).

Гиалуроновая кислота

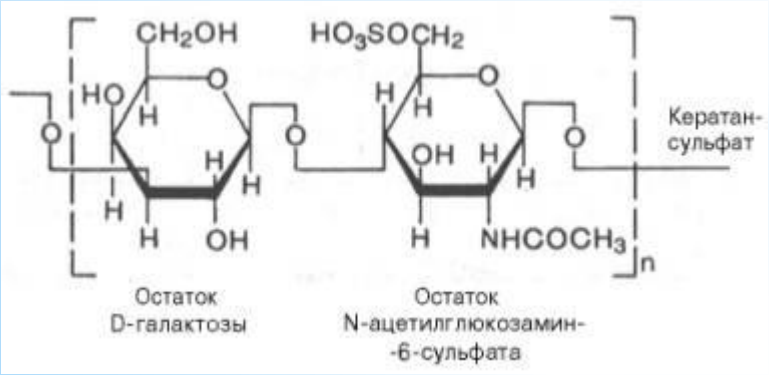
Гиалуро́новая кислота́ (синонимы гиалуронáт, гиалуронáн) — несульфированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей.

- Гиалуроновая кислота является главным компонентом синовиальной жидкости, отвечающим за её вязкость
- Гиалуроновая кислота — важный компонет суставного хряща, в котором присутствует в виде оболочки каждой клетки (хондроцита)
- Гиалуроновая кислота отвечает за упругость хряща (устойчивость его к компрессии).

Кератансульфат

Кератáнсульфáты [полимерные](#) сульфатированные [гликозаминогликаны](#). Содержатся в костной и хрящевой ткани, [роговице](#).

Недостаток кератансульфатов приводит к снижению упругости и жесткости конструкции хондроитин сульфатов и "проседанию" хрящевой ткани



Основные клинико-фармакологические эффекты

- **ХОНДРОПРОТЕКТИВНЫЙ** (восполнение матрикса суставного хряща)
- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ** (синтез глюкуроновой кислоты , которая адсорбирует медиаторов воспаления, в том числе цитокины)
- **АНАЛЬГЕТИЧЕСКИЙ** (гиалуроновая кислота обуславливает защиту болевых рецепторов синовиальной оболочки)

* Многокомпонентный механизм действия АЛФЛУТОПА

Признаки деструкции хрящевой ткани:	Действие Алфлутопа
Усиленный катаболизм компонентов хрящевой ткани	Стимуляция анаболических процессов в хряще
Повреждение хондроцитов и выработка ими несвойственных нормальной хрящевой ткани протеогликанов и коллагена (низкомолекулярные мелкие протеогликаны, короткий коллаген). Потеря матриксом протеогликанов	Регуляция метаболизма функционирующих хондроцитов. Стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, нормальных протеогликанов, коллагена II типа
Высвобождение ферментов, повреждающих коллаген и ПГ	Угнетение активности гиалуронидазы. Антиоксидантная активность

* Дополнительные эффекты Алфлутопа

- Антиоксидантная активность
- Гастропротективное действие
- Угнетение фактора ангиогенеза

*Гастропротективный

Таблица 4. **Динамика эндоскопических показателей гастропатии в основной и контрольной группах**

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Срок заживления эрозий, дни	7,8 ± 1,1	8,2 ± 1,1
Срок заживления язвы желудка, дни	12,1 ± 1,6	15,4 ± 1,8 *
Срок заживления язвы двенадцатиперстной кишки, дни	10,6 ± 0,9	12,8 ± 1,1 *

* $P < 0,05$.

Таблица 5. **Изменения уровней простагландинов на фоне лечения НПВС и Алфлутопом**

Простагландин	На фоне приема НПВС, до назначения Алфлутопа *	После лечения Алфлутопом	Норма
E_2	846 ± 83,2	1451 ± 91,4	1340 ± 121,5
F_{2a}	665 ± 76,5	1081 ± 81,3	956 ± 94,3

* $P < 0,05$ по сравнению с нормой.

«Алфлутоп повышает эффективность стандартной противоязвенной терапии (укорачивает сроки эпителизации язв и эрозий ЖКТ, возникших при приеме НПВС)»

В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва, Фарматека, №20 2005г.

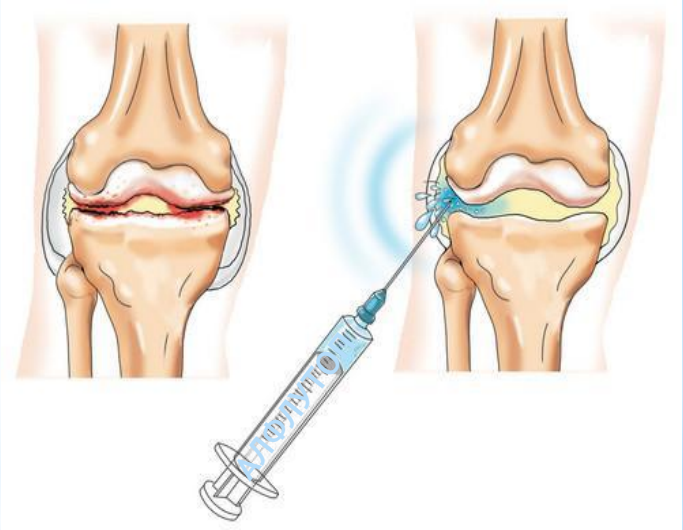
*АЛФЛУТОП

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

* **Остеоартроз**
* Остеохондроз
* Спондилез
* Травматические дистозы
* Периартрит
* Фибромиалгия
* Восстановительный период после оперативных вмешательств на опорно-двигательном аппарате
* Дегенеративно-дистрофические поражения суставов на фоне метаболических остеопатий

*Схемы назначения АЛФЛУТОПА

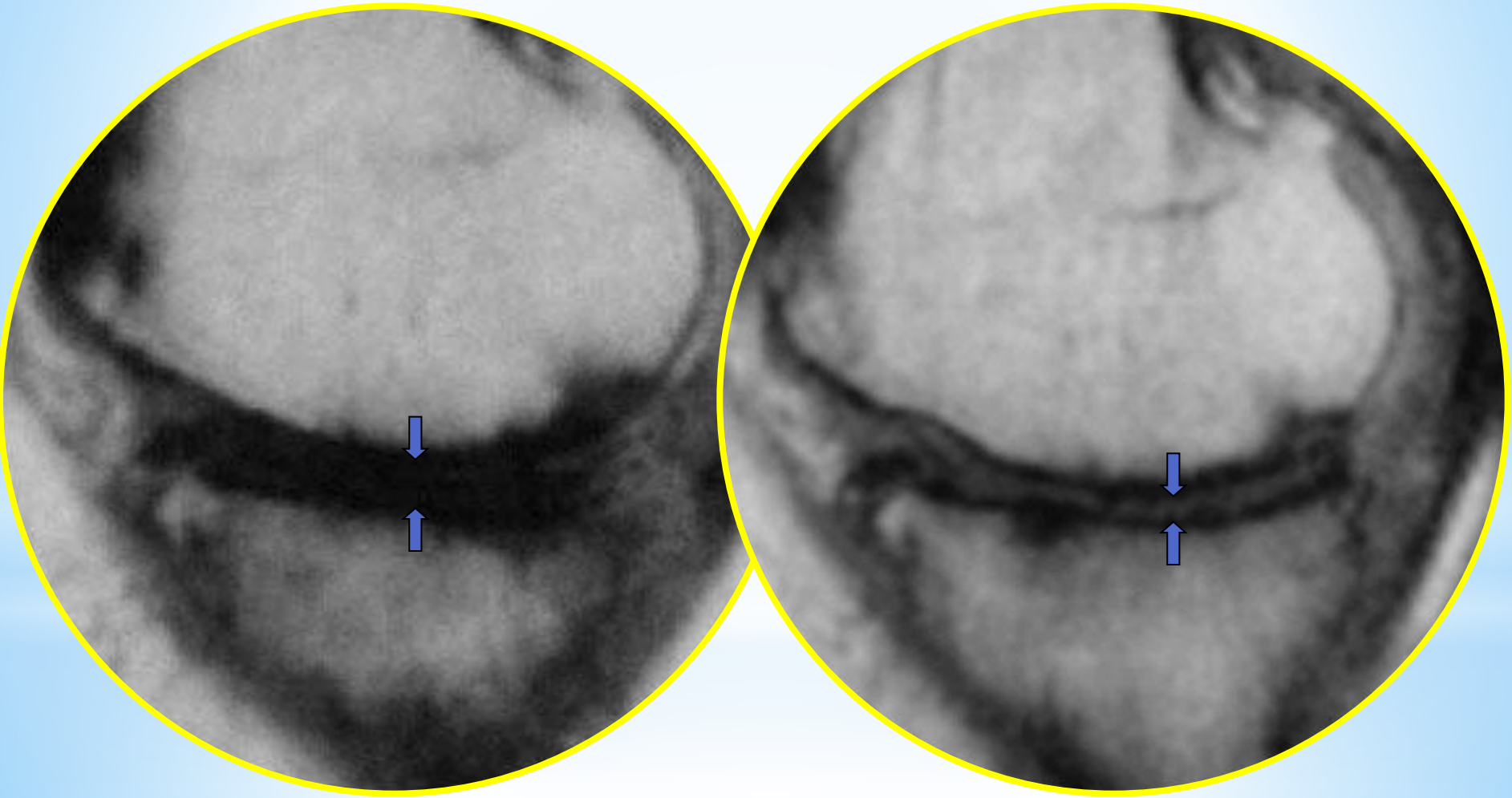
В/М	по 1 мл - 20 инъекций
В/С	по 2 мл в/с 2 раза в неделю - 6 инъекций, далее в/м по 1 мл - 20 инъекций
В/М+В/С	по 2 мл в/с 2 раза в неделю - 6 инъекций, параллельно в/м по 1мл в остальные дни недели (всего 20 в/м инъекций)
ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ *	по 1 мл в 4 точки на уровне 2 смежных сегментов 2 раза в неделю 3-5 инъекций, далее в/м по 1 мл 20 инъекций



*Левин О.С. и соавт 2005 г.

Курс лечения АЛФЛУТОПОМ

ВЛИЯНИЕ АЛФЛУТОПА НА СУСТАВНОЙ ХРЯЩ

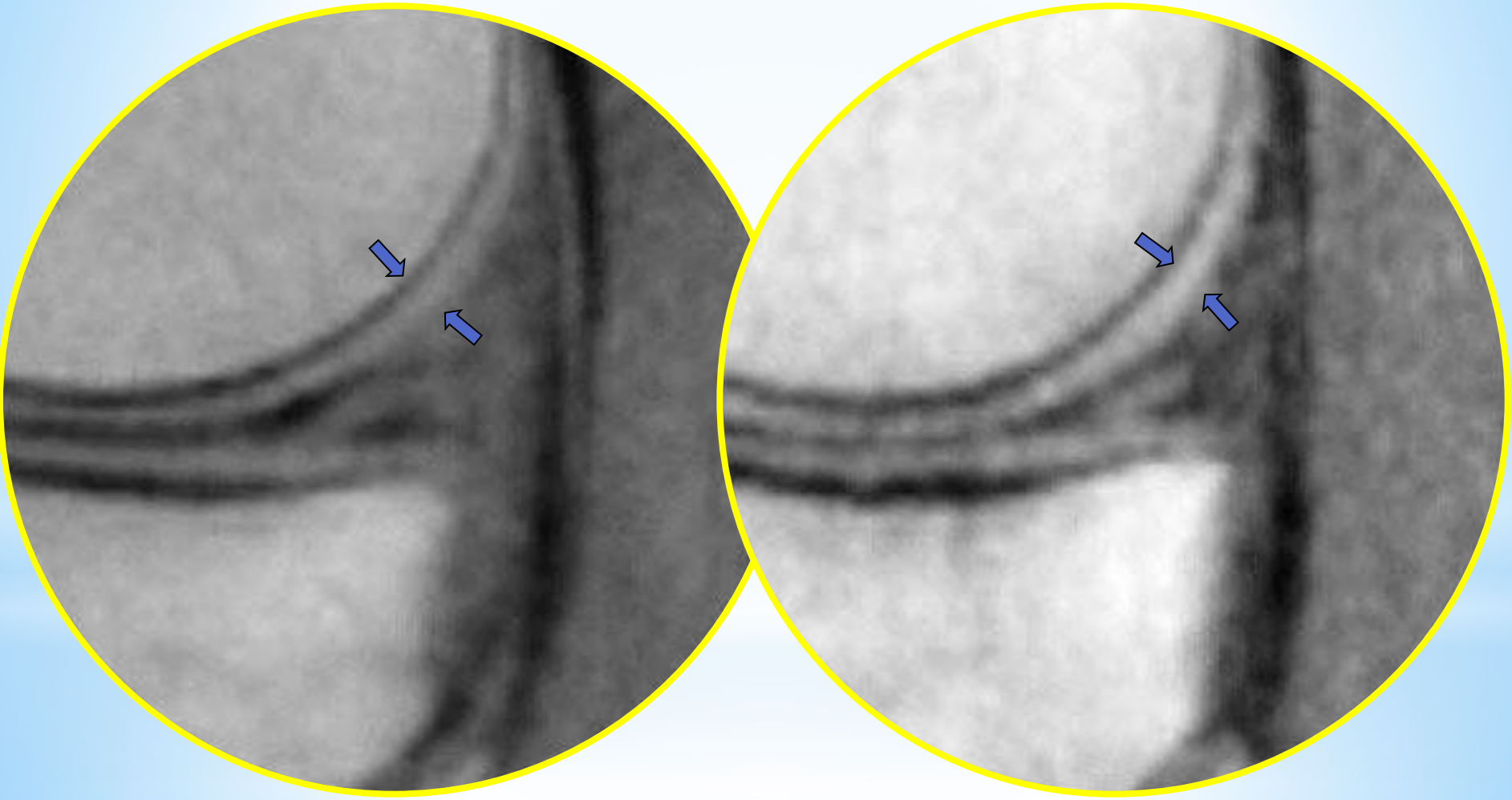


До лечения

После лечения через 6 мес.

Н.И.Коршунов и соавт. 1998г

ВЛИЯНИЕ АЛФЛУТОПА НА ТОЛЩИНУ СУСТАВНОГО ХРЯЩА



До лечения

После лечения

Н.И.Коршунов и соавт. 1998г.

* ОСНОВНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА АФЛУТОПА

* **Натуральный** препарат;
* По комплексному составу **сходен с матриксом** гиалинового хряща;
* **Высокая эффективность** подтверждена результатами многочисленных клинических исследований;
* **Снижение** терапевтической дозы одновременно принимаемых **НПВС на 60-90%;**
* Замена местного введения кортикостероидов;
* Возможность применения у пациентов **с желудочно-кишечными** и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

* Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты.

* **Показание** : ОА I-III степени в отсутствии синовита.
* **Препараты гиалуроновой кислоты** (синвиск, ферматрон, гиалган, гиалуронан, остенил) или ее дериваты (гилан) вводятся внутрисуставно, обычно раз в неделю, на курс 3-5 инъекций по 2 мл.
* Продолжительность действия 1-3 недели, до нескольких месяцев.
* **Повторять курсы - 1раз в 6 месяцев.**

Хондропротекторы

В группу хондропротекторов объединяют препараты, положительно влияющие на метаболизм хрящевой ткани.

Патогенетической основой развития **Остеоартроза** является:

нарушение метаболизма хрящевой ткани.

Хрящ состоит из хондроцитов и матрикса. Хондроциты синтезируют протеогликаны, которые удерживаются сетью коллагена, образуя прочную и эластичную структуру хрящевого матрикса. Одним из звеньев в патогенезе остеоартроза является нарушение синтеза пр торые теряют способность образовывать длинн этому не удерживаются коллагеном.

В результате – хрящ теряет эластичные свойства, становится ломким и при нагрузках разрушается

Хондропротекторы способствуют нормальному синтезу протеогликанов и замедляют разрушение хряща.

Тонкие механизмы действия хондропротекторов до конца не изучены, так же, как до конца не понятен патогенез **Остеоартроза,** но положительное влияние этих препаратов на хрящевую ткань демонстрируют многочисленные клинические испытания.

Последние годы ознаменовались появлением на фармацевтическом рынке новых препаратов хондропротектического действия:

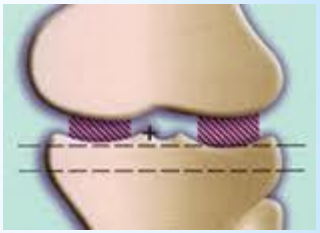
- ***Структум (Хонлроитинсульфат)***

- ***Дона (Глюкозо-Аминосульфат)***

Эффективность хондропротекторов возрастает при использовании довольно длительных курсов лечения 4-6 недель, которые должны повторяться 2 раза в год на протяжении нескольких лет. Естественно, что в большей мере это касается ранних стадий **остеоартроза.**

Новые лекарственные препараты в ревматологии

Гиалган (гиалуроновая кислота):
форма выпуска р-р д\ин. 20мг\2мл фл. 2мл №1
гиалуроновая кислота – компонент, имеющийся в высоких концентрациях в составе суставного хряща и синовиальной жидкости. Эндогенная гиалуроновая кислота обеспечивает вязкость и эластичность синовиальной жидкости, а также необходима для формирования протеогликанов в суставном хряще.
Гиалган оказывает противовоспалительное действие на эпителий сустава, стимулирует естественное образование гиалуроновой кислоты внутри сустава
Гиалуроновая кислота эффективно метаболизируется в организме, быстро выводится из кровотока и быстро разрушается в печени.
Метаболиты выводятся преимущественно с мочой.
Гиалуроновая кислота содержится в синовиальной жидкости в течение 4-5 суток.



Показания:
травматические и дегенеративные поражения суставов
Побочные эффекты:
реакция в месте инъекции, в частности боль, отек \ припухлость, гиперемию, покраснение, зуд, синовит.
Назначение:
- 2мл путем внутрисуставного введения 1 раз в неделю в течение 5 нед.
- Допускается одновременное лечение 2-х суставов.
- Суммарная доза составляет 6-10 инъекций.

Дьюралан – применяется с целью восстановления вязкости и эластичности синовиальной жидкости для уменьшения боли и восстановления подвижности в суставе.

Рекомендуемая доза: 1 шприц- 3мл в 1 сустав.
Курс лечения: 1 инъекция в 6-12 мес. перед введением препарата необходимо удалить выпот из сустава. Для удаления выпота и введения препарата используют одну и ту же иглу.
Противопоказания: индивидуальная непереносимость
Побочные действия: возможны аллергические реакции

Таблица 1. Механизм действия составных компонентов хондропротекторов	
Хондроитин сульфат	**Глюкозамин**
• Стимулирует анаболические процессы в хрящевой ткани, участвует в синтезе ГАГ, оказывает стимулирующее влияние на хондроциты (синтез протеогликанов и коллагена)	• В качестве субстрата необходим для синтеза гликопротеинов, хондроитина, гиалуроновой кислоты, гепарина, др.
• Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению	• Оказывает выраженное антиэкссудативное, противовоспалительное, антиоксидантное, антипротеолитическое действие
• Увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости	• Снижает уровень ИЛ-1 в синовиальной жидкости
• Уменьшает интенсивность воспаления в суставах (влияя на клеточный компонент воспаления), подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез коллагеназы и активность аггреканазы, синтез антител к коллагену II типа, деструкцию хряща	• Угнетает активность катаболических ферментов – стромелизина, коллагеназы, фосфолипазы А2, аггреканазы, лизосомальных ферментов, продукцию супероксидных радикалов, синтез NO

Таблица 2. Фармакологические эффекты солей глюкозамина (по И.А. Зупанцу, 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	++	?

Таблица 3. Состав и показания к назначению препаратов Терафлекс		
Название препарата	**Состав**	**Показания к назначению**
Терафлекс Адванс, капс.	Ибупрофен 100 мг Глюкозамина сульфат 250 мг Хондроитина сульфат 200 мг	Обладает усиленным обезболивающим эффектом. Назначают в течение всего периода обострения по 2 капсулы 3 раза в сутки после еды. Показан в начале курса лечения модифицирующими средствами замедленного действия (3-4 недели) или короткими курсами (2-3 недели) при увеличении болевого синдрома в процессе приема модифицирующих средств
Терафлекс, капс.	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг Хондроитина сульфат 400 мг	Базисную терапию и профилактику обострений проводят в течение 3-6 и более месяцев. Назначают препарат по 1 капсуле 2-3 раза в сутки
Терафлекс М, крем	Глюкозамина гидрохлорид 3 мг/г Хондроитина сульфат 8 мг/г Камфора 32 мг/г Масло мяты перечной 9 мг/г	2-3 раза в сутки на кожу в области пораженного сустава