

*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, протеогликианы, коллагены, протеины, РНК, ДНК)**
- Увеличивают синтез гиалуронана синовиоцитами**
- Ингибируют ферменты, разрушающие макромолекулы хряща**
- Уменьшают боль в суставе**
- Уменьшают синовит**

- * 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

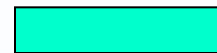
*** На что направлена
хондропротективная
терапия?**

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ЭФФЕКТА ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ

возраст лет	< 40	М 40-59 Ж 40-54	М > 59 Ж > 54
степень ОА			
I-II по Kellgren	полное восстановление	частичное восстановление	стабилизирующее состояние
II-III по Kellgren	частичное восстановление	стабилизирующее состояние	прогрессирующее состояние
III-IV по Kellgren	стабилизирующее состояние	прогрессирующее состояние	прогрессирующее состояние



полное восстановление



частичное



восстановление



стабилизирующее состояние

прогрессирующее состояние

* 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 в день минимум 6 недель для достижения симптоматического эффекта. Оптимальный курс 3-6 месяцев, последствие 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

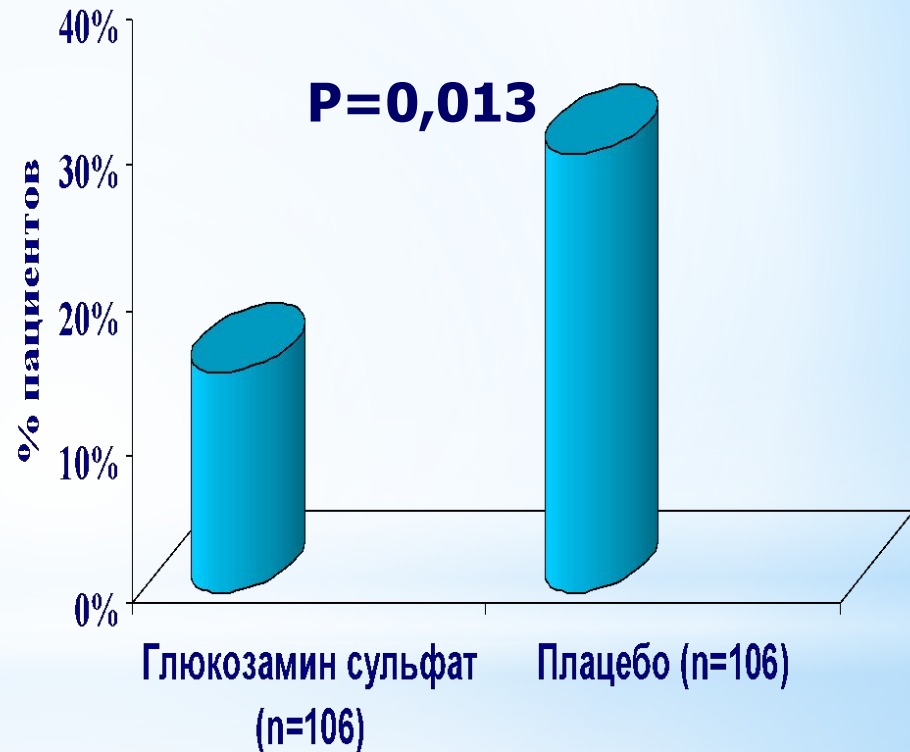
Глюкозамин

- 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

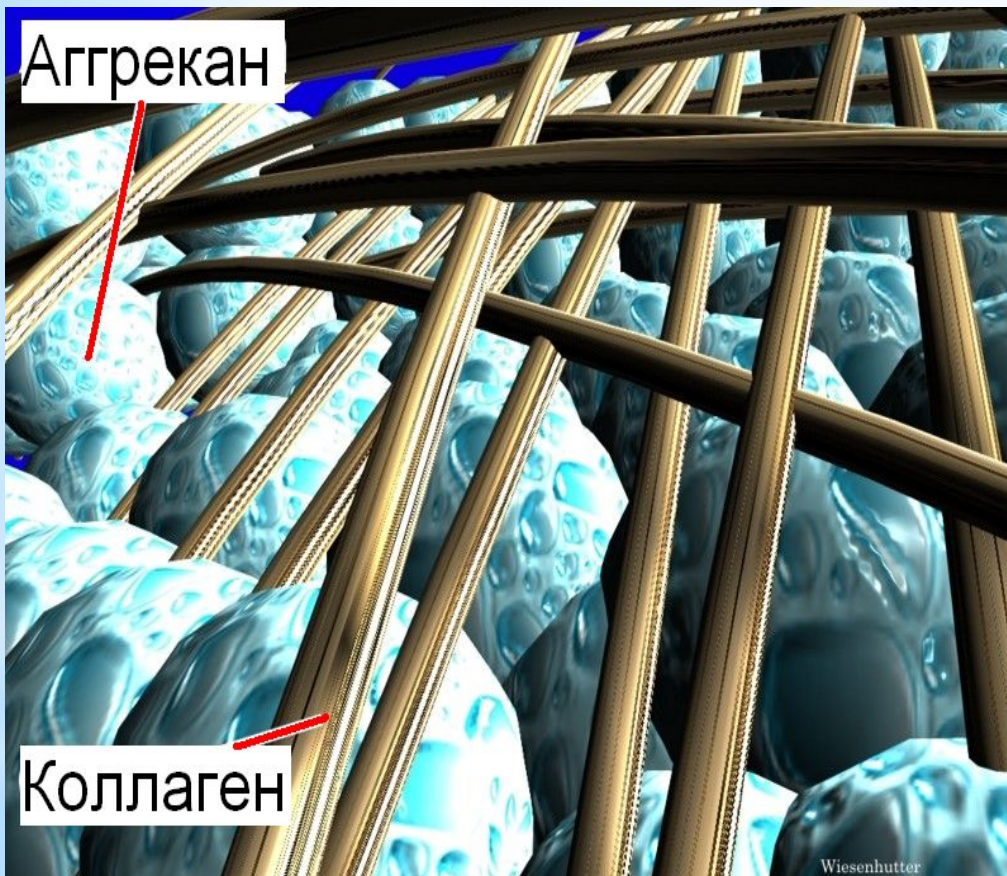
* Структурно-модифицирующие свойства хондроитина

* Хондроитин сульфата замедляет сужение суставной щели при остеоартрозе коленного сустава

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



$P=0.03$



Агрекан

Коллаген

Wiesenhutter

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



Синергизм

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.

Глюкозамина и

хондроитина

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

В 1 капсуле:

Хондроитина сульфат 200 мг

Глюкозамина сульфат 250 мг

Ибупрофен 100 мг

Показания:

* 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

В 1 капсуле:

Хондроитина сульфат 400 мг

Глюкозамина гидрохлорид 500 мг



Показания:

- * Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз I - III стадии, первичный и вторичный остеоартроз, остеохондроз
- * Приём по 1 капс. 3 раза 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 количество и размеры хондроцитов 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.

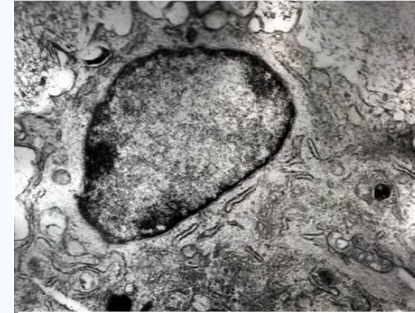
*** Результаты экспериментальных исследований**

* Электронномикроскопическое исследование ХОНДРОЦИТОВ



Без

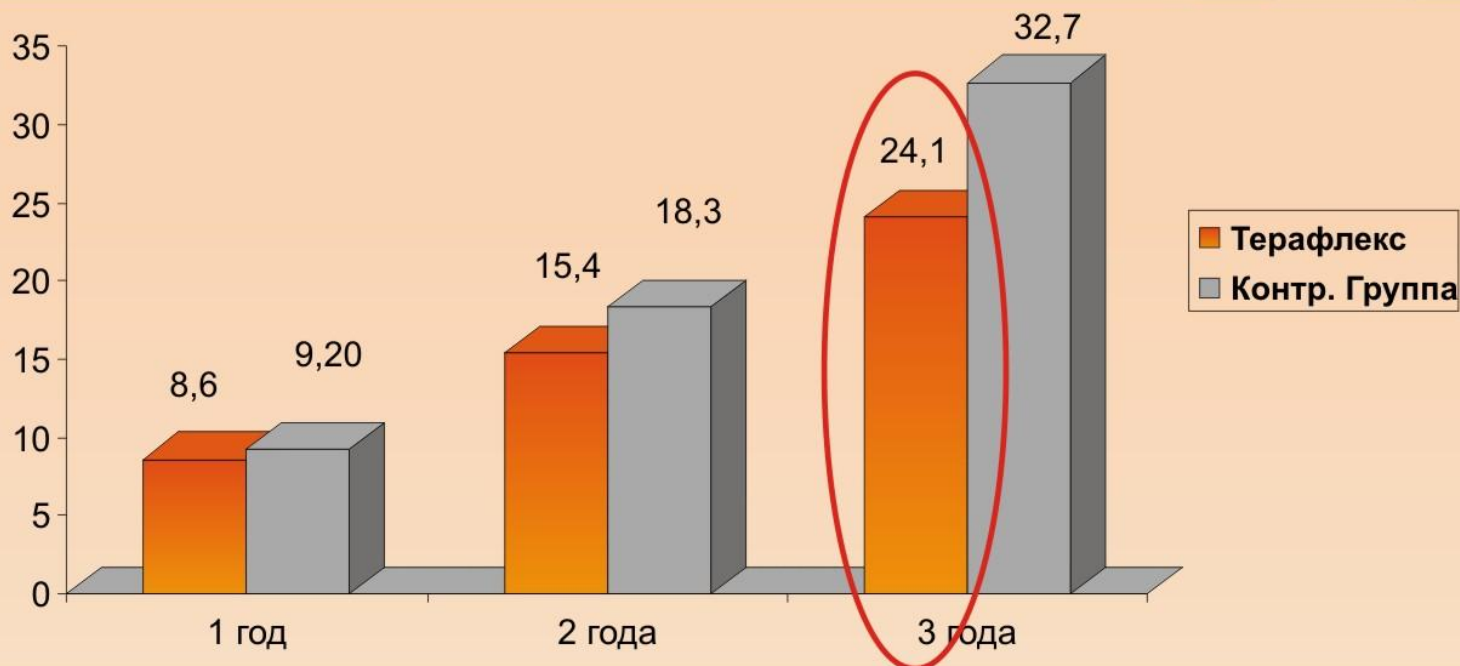
применения
хондропротекторов



с

применением
Терафлекса

Терафлекс достоверно замедляет прогрессирование ОА



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

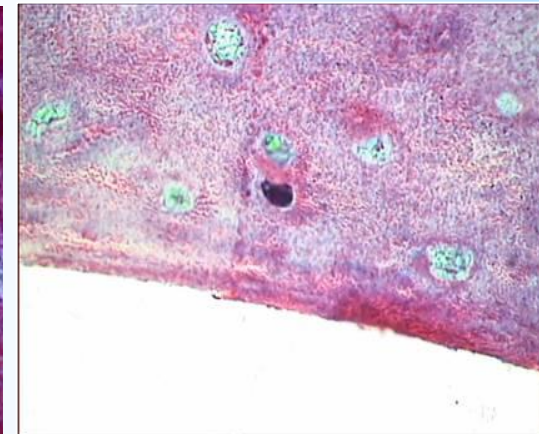
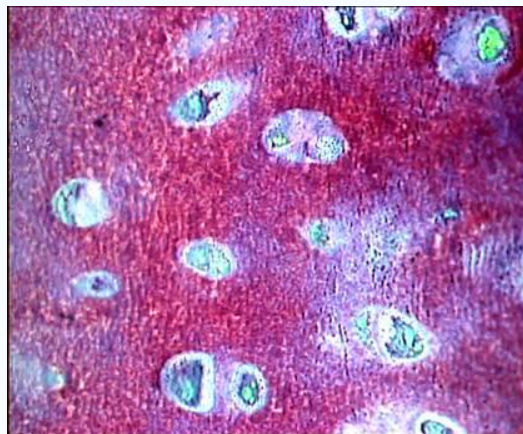
*По материалам автореферата Светловой Марины Станиславовны «ГОНАРТРОЗ РАННИХ СТАДИЙ: КЛИНИКО - ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ, ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И БОЛЕЗНЬ - МОДИФИЦИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ» 2009г.



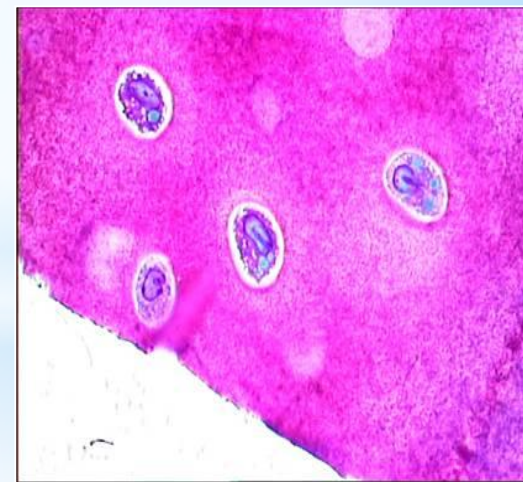
Bayer HealthCare
Consumer Care

* 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

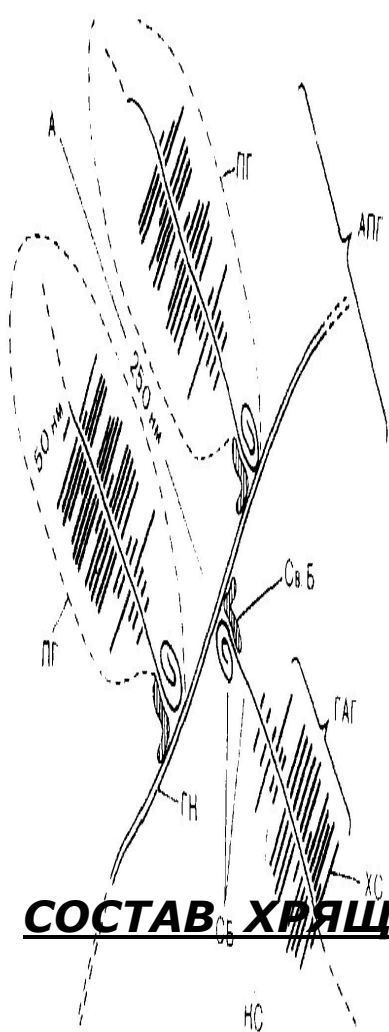
- * Алфлутоп проявляет свое действие на 1-2-й неделе от начала терапии (в зависимости от способа введения).
- * Длительность полного курса терапии 20 дней, 34 дня (в зависимости от способа введения)
- * Алфлутоп - препарат с комплексным составом, сходным с матриксом гиалинового хряща.
- * Алфлутоп оказывает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



Алфлутоп

представляет собой естественный компонент

соединительного 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

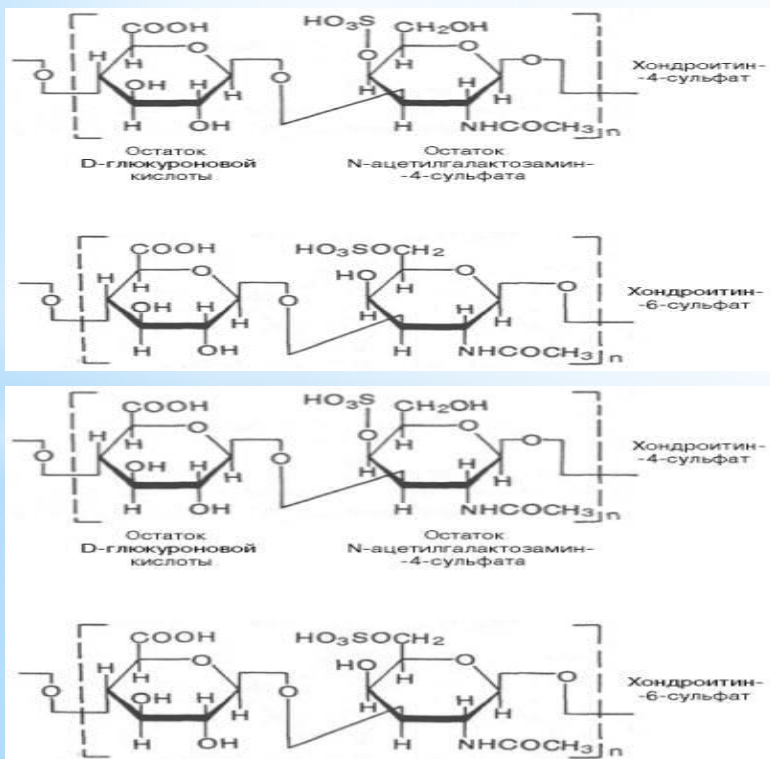
Дерматансульфат
Свободные аминокислоты
Микроэлементы (Na, K, Ca, Mg,
Fe,
Cu, Zn)

СОСТАВ ХРЯЩЕВОГО МАТРИКСА:



Хондроитин

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



- Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, укрепляя соединительнотканную структуру: 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.).



Гиалуро́новая кислота

Гиалу́ро́новая кислота́ (синонимы гиалурона́т, гиалурона́н) — несulfированный гликозаминогликан, входящий в состав соединительной, эпителиальной и нервной тканей.

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





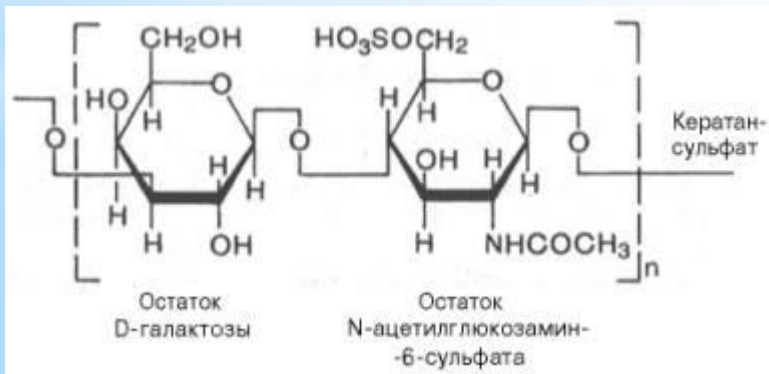
Кератансульфат

Кератансульфаты

полимерные сульфатированные гликозаминогликаны.

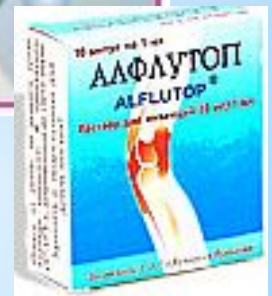
Содержатся в костной и хрящевой ткани, роговице.

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 глюконовой 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:

Усиленный катаболизм компонентов хрящевой ткани



Действие Алфлутона

Стимуляция анаболических процессов в хряще

Повреждение хондроцитов и выработка ими несвойственной 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)»

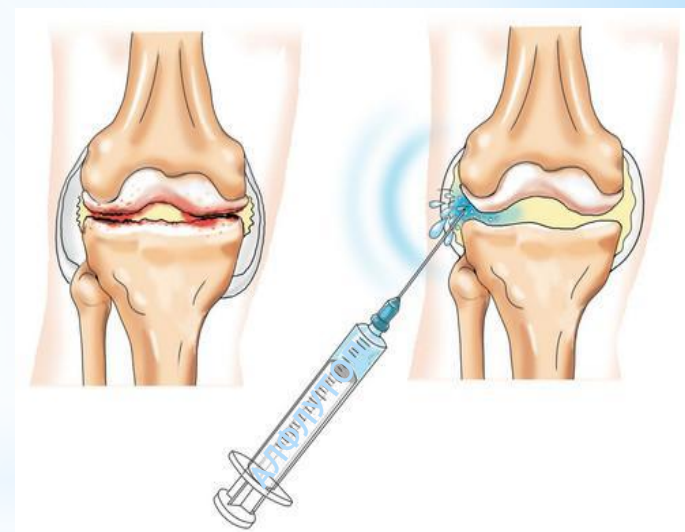
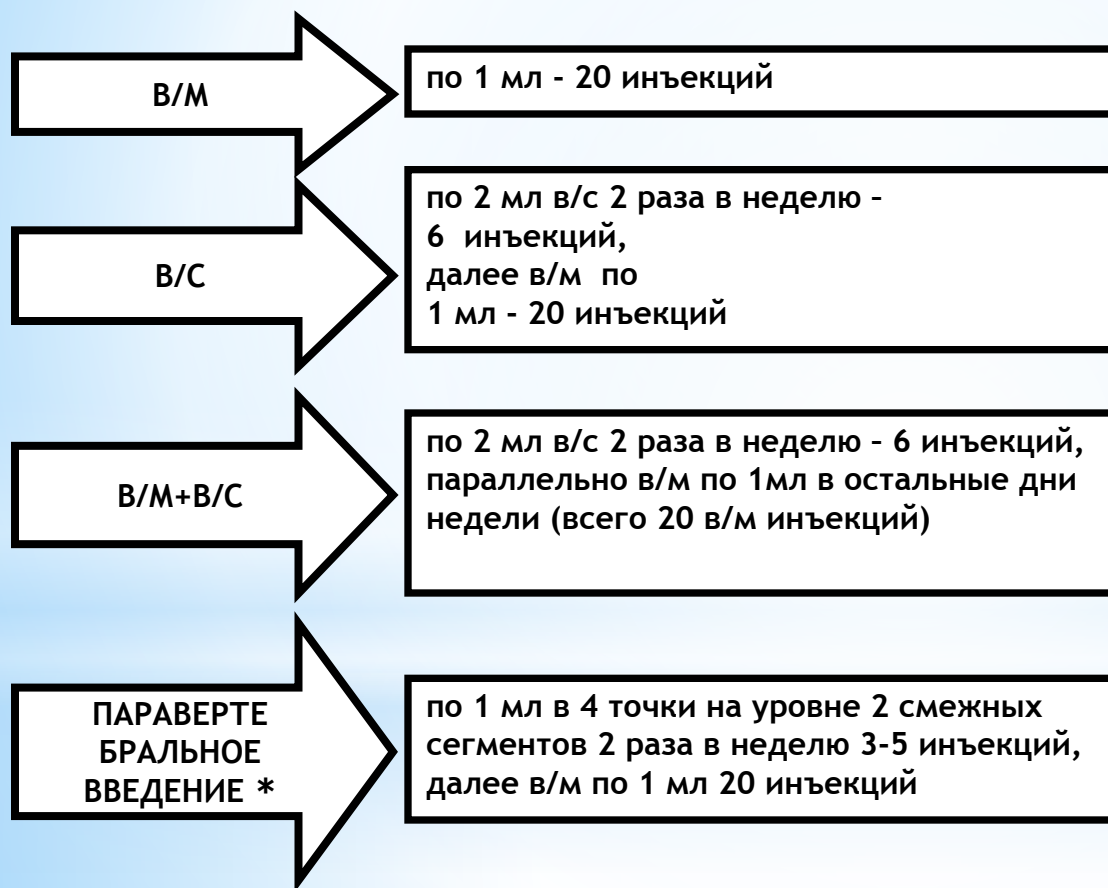
* В.Н. Дроздов, Е.В. Коломиец ЦНИИ Гастроэнтерологии, Москва, Фарматека, №20 2005г.

* 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

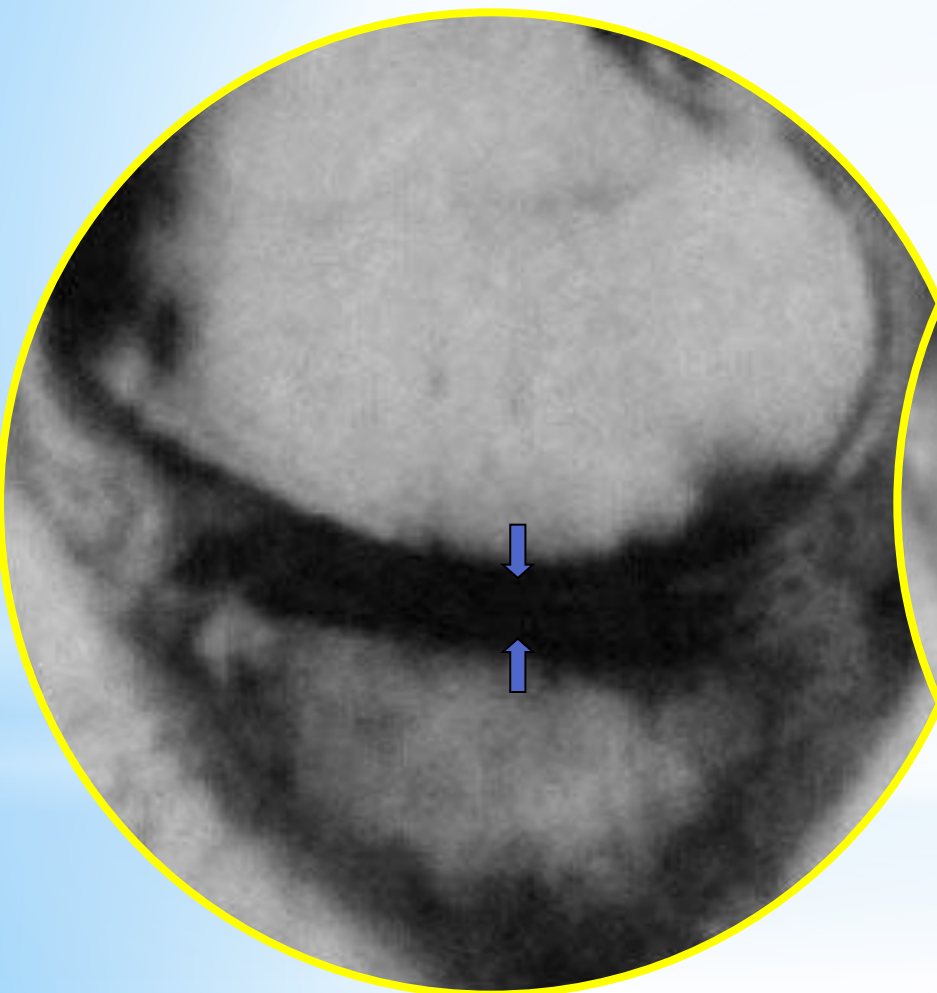


*Левин О.С. и соавт 2005
г.

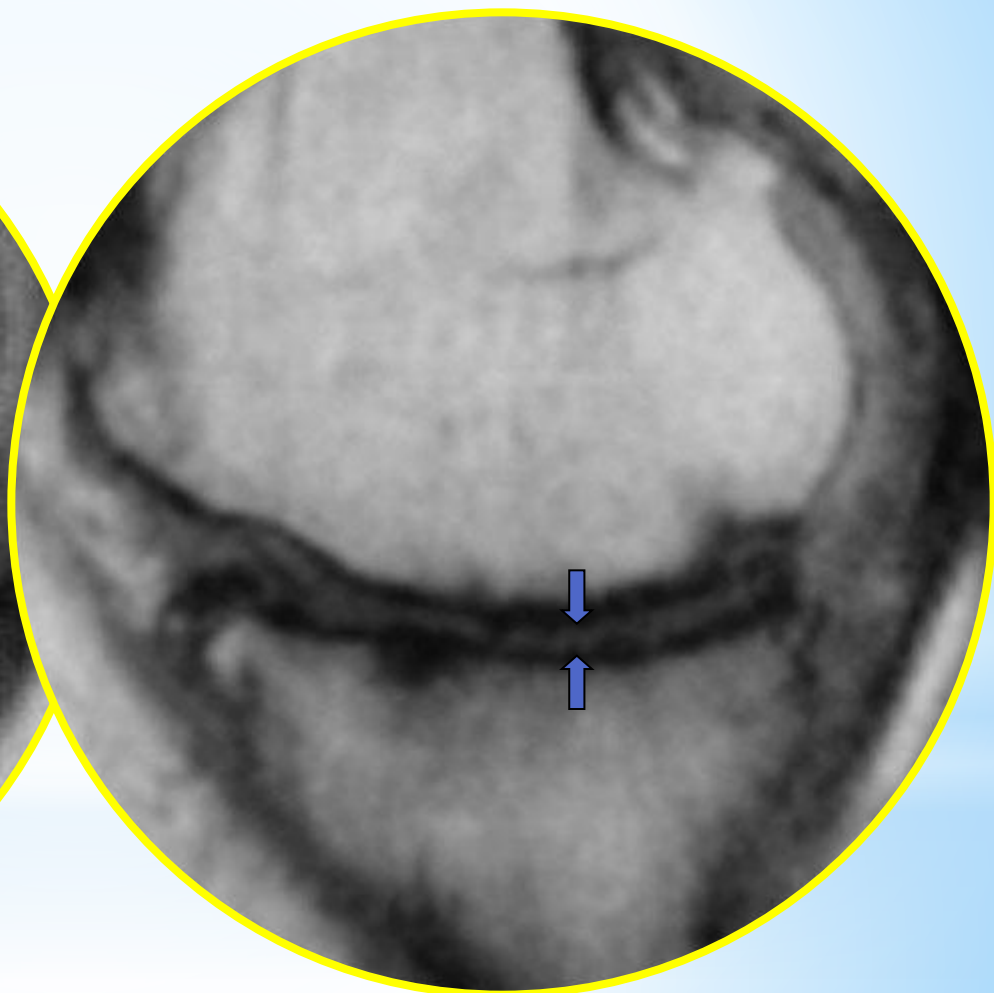
Курс лечения АЛФЛУТОПОМ



ВЛИЯНИЕ АЛФЛУТОПА НА СУСТАВНОЙ ХРЯЩ

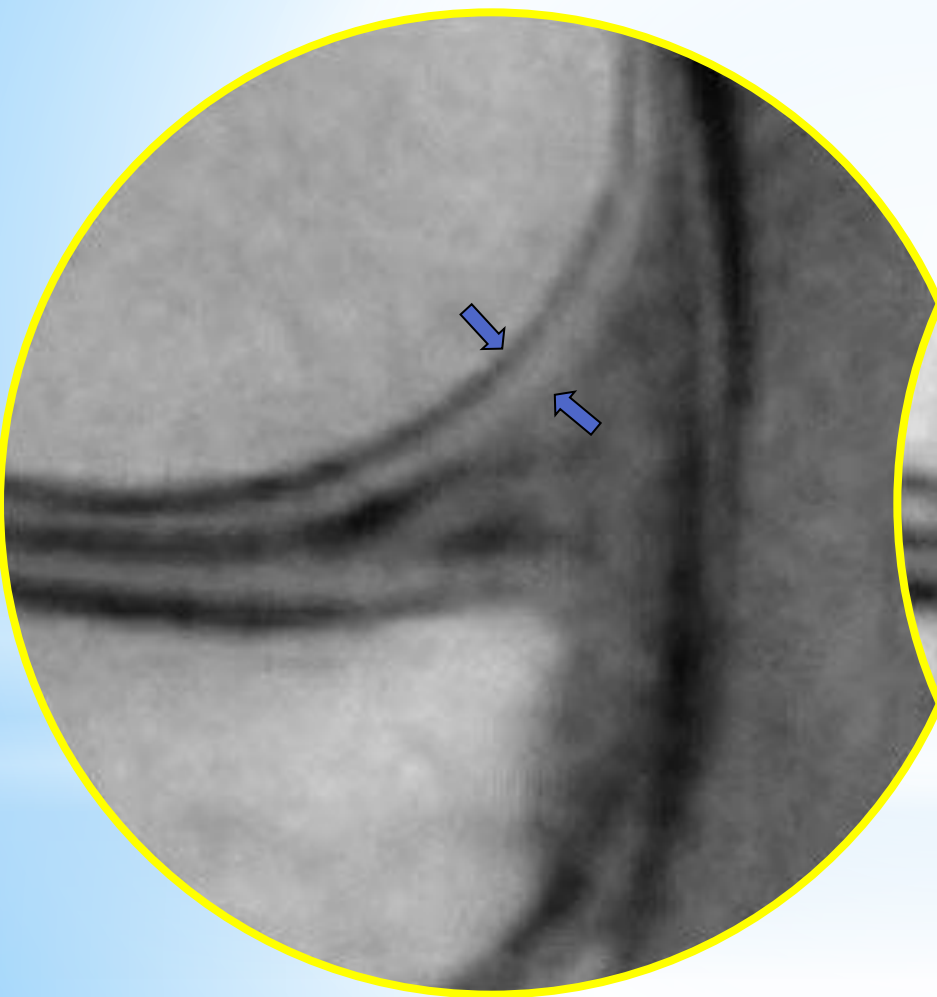


До лечения

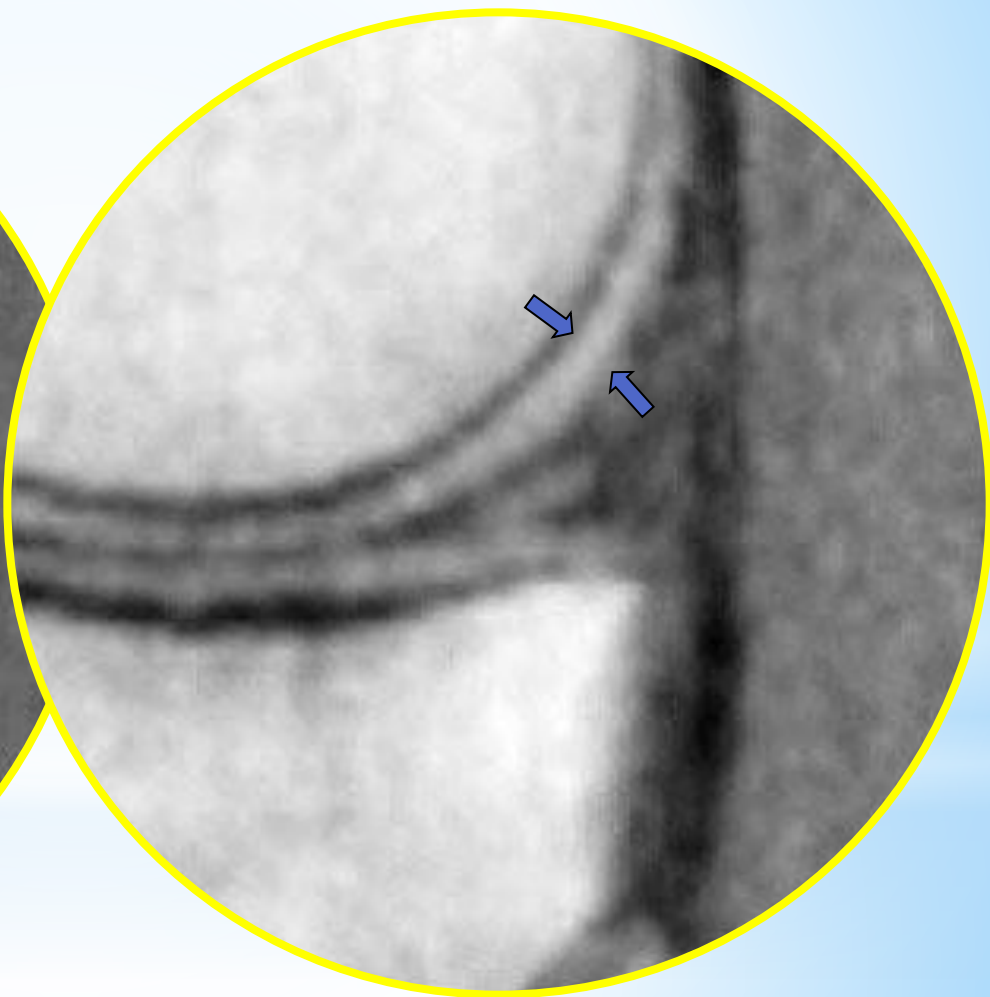


После лечения через 6 мес.

ВЛИЯНИЕ АЛФЛУТОПА НА ТОЛЩИНУ СУСТАВНОГО ХРЯЩА



До лечения



После лечения

Н.И.Коршунов и соавт. 1998г.

- * **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.

* **ОСНОВНЫЕ
ПРЕИМУЩЕСТВА
АФЛУТОПА**

* 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 **Остеoarтроза** 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 протеогликанов, которые теряют способность образовывать длинные цепи коллагена. Поэтому 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 хондропротективного действия:

• **Структум (Хондроитинсульфат)**



• **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, гиперемия, 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

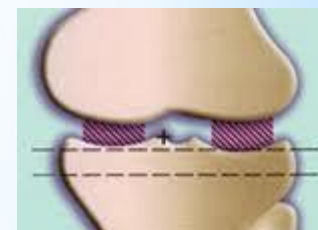


Таблица 1. Механизм действия составных компонентов хондропротекторов

Хондроитин сульфат	Глюкозамин
<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует анаболические процессы в хрящевой ткани, участвует в синтезе ГАГ, оказывает стимулирующее влияние на хондроциты (синтез протеогликанов и коллагена) 	<ul style="list-style-type: none"> • В качестве субстрата необходим для синтеза гликопротеинов, хондроитина, гиалуроновой кислоты, гепарина, др.
<ul style="list-style-type: none"> • Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению 	<ul style="list-style-type: none"> • Оказывает выраженное антиэкссудативное, противовоспалительное, антиоксидантное, антипротеолитическое действие
<ul style="list-style-type: none"> • Увеличивает продукцию внутрисуставной жидкости 	<ul style="list-style-type: none"> • Снижает уровень ИЛ-1 в синовиальной жидкости
<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшает интенсивность воспаления в суставах (влияя на клеточный компонент воспаления), подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез коллагеназы и активность агреканызы, синтез антител к коллагену II типа, деструкцию хряща 	<ul style="list-style-type: none"> • Угнетает активность катаболических ферментов – стромелизина, коллагеназы, фосфолипазы А2, агреканызы, 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, капсулы	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, капсулы	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