

ЛЕКЦИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

DOI: 10.30906/0869-2092-2018-81-7-39-44

ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ (МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ)

И. Н. Крылова, Д. А. Тихонов¹

Изложены классификация, механизм действия, особенности фармакодинамики и фармакокинетики, показания к применению хондропротекторов – препаратов, способствующих восстановлению хрящевой ткани, приведен анализ экспериментальных и клинических исследований основных представителей препаратов группы хондропротекторов.

Ключевые слова: хондропротекторы; хрящевая ткань; остеоартроз; хондроитин; глюкозамин; гиалуроновая кислота.

ВВЕДЕНИЕ

Поражения опорно-двигательного аппарата являются актуальной проблемой современной медицины. Особое место среди них занимают патологические процессы, связанные с нарушением целостности хрящевой ткани, в частности остеоартроз (ОА). Данная патология развивается у 10 – 15 % пациентов после 60 лет. ОА – хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся деградацией суставного хряща с последующими изменениями в субхондральной кости и развитием краевых остеофитов, что приводит к потере хряща и сопутствующему поражению других компонентов сустава (синовиальная оболочка, связки).

Известно большое количество факторов, которые отрицательно сказываются на состоянии хрящевой ткани: наследственные нарушения, способствующие ее ускоренной деструкции (дисплазия, плоскостопие, гипермобильность суставов), механическое повреждение (травмы, переломы, чрезмерные нагрузки), избыточная масса тела, некоторые оперативные вмешательства, заболевания воспалительного характера (синовиты, острые и хронические артриты и пр.), нарушение обмена веществ, аутоиммунные заболевания (ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилоартрит и др.). Некоторые лекарственные препараты, например, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), также способствуют разрушению хрящевой ткани. Было показано, что ибупрофен, салицилаты, фенпрофен при систематическом применении в течение 4 – 6 мес ускоряют деструкцию хряща, угнетая синтез простагландинов, пролиферацию хондроцитов и ингибируя ферменты, необходимые для синтеза гли-

козаминогликанов (ГАГ), играющих центральную роль в биомеханической функции хряща.

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Согласно утвержденным Ассоциацией ревматологов России в 2013 г. “Федеральным клиническим рекомендациям по ревматологии” с дополнениями от 2016 г., терапия остеоартроза должна быть комплексной и включать как нефармакологические методы (повышение знаний пациентов о заболевании, снижение массы тела, занятия лечебной физкультурой, применение ортопедических приспособлений и физиотерапии), хирургическое вмешательство (в виде эндопротезирования суставов) и лекарственное лечение.

В качестве рабочей схемы для лечения поражений суставов можно привести следующий алгоритм ведения пациентов с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (по “Федеральным клиническим рекомендациям по ревматологии”, 2013) (схема).

При этом необходим персонализированный подход к фармакологической терапии поврежденного сустава, учитывающий индивидуальные особенности пациентов.

Фармакотерапия поражения хрящевой ткани при остеоартрозах включает в себя:

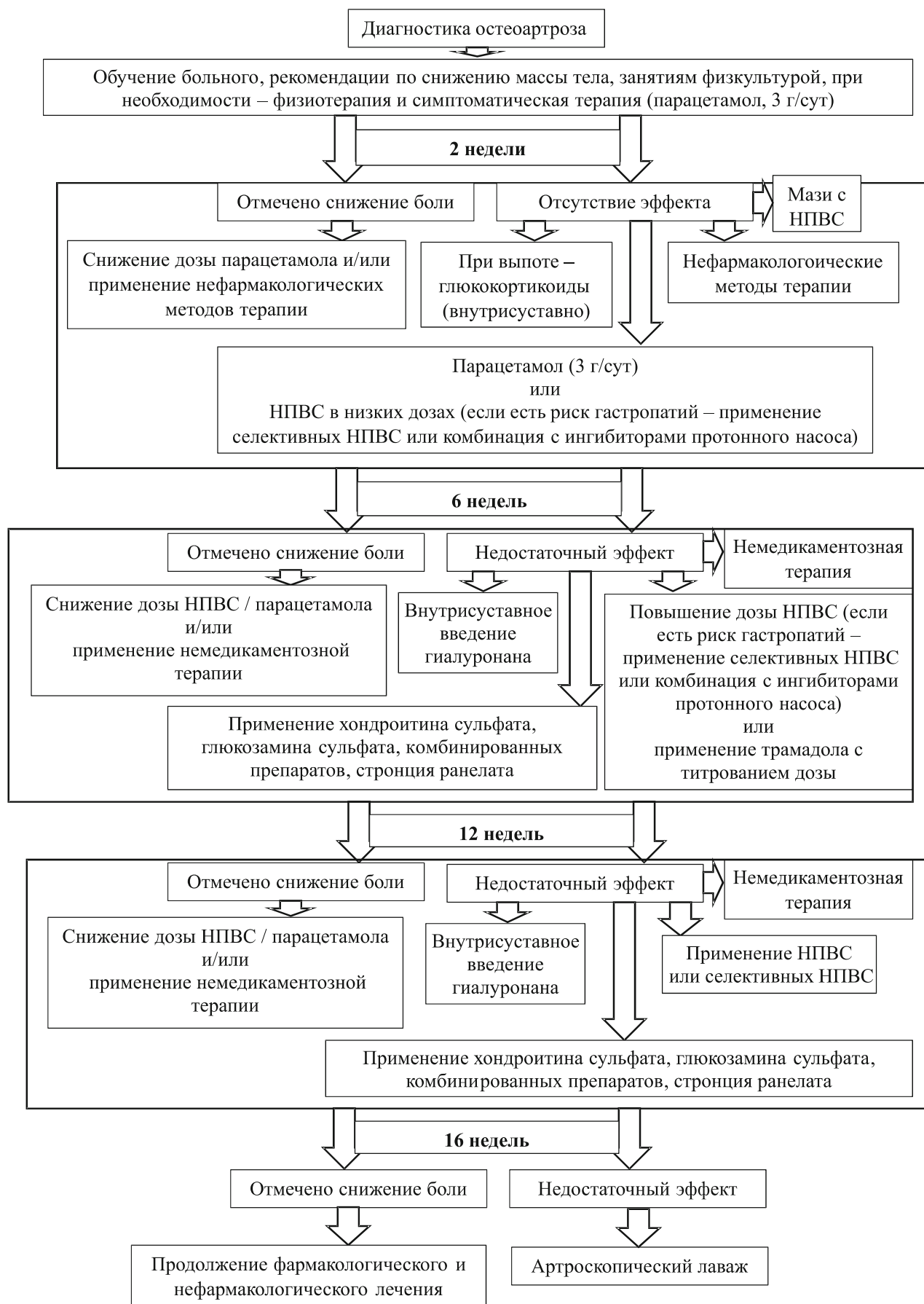
1. Быстродействующие средства для симптоматической терапии – анальгетики (парацетамол, трамадол), нестероидные противовоспалительные препараты (ибупрофен, мелоксикам, целекоксиб), глюкокортикоиды (метилпреднизолон, триамцинолон).

2. Симптоматические лекарственные средства медленного действия – хондроитина сульфат, глюкозамин, диацетеин, пиаскледин, препараты гиалуроновой кислоты, стронция ранелат.

Таким образом, проблема восстановления хрящевой ткани стоит достаточно остро, и это привело к вы-

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава РФ, Россия, 119991, Москва, Большая Пироговская ул., дом 2, стр. 4.

Схема



делению класса лекарственных препаратов, названных хондропротекторами.

Хондропротекторы как препараты для коррекции метаболизма хрящевой ткани

Определение, история создания первых хондропротекторов

Хондропротекторы – это лекарственные препараты, способствующие регенерации (восстановлению) хрящевой ткани и замедляющие ее разрушение. Интересна история создания этого класса препаратов. Добыча морских ракообразных во всем мире привела к появлению больших объемов панцирьсодержащих отходов, которые составляют до 50 % от массы сырья в зависимости от технологической схемы переработки. При этом панцири креветок, криля, крабов являются ценным объектом для получения полимеров природного происхождения – хитина, хитозана, их производных и продуктов деполимеризации – аминсахаров D-глюкозамина и N-ацетил-D-глюкозамина. В 1956 г. ученые Каролинского Института (Швеция) показали, что *in vitro* добавление глюкозамина гидрохлорида в ткань сустава (хрящ) увеличивало производство хондроитина сульфата и других глюкозаминогликанов. Ряд других исследователей из Института фармакологии Боннского университета и Университета штата Иллинойс подтвердили первоначальные исследования. Фактически было показано, что добавление глюкозамина гидрохлорида увеличивает синтез глюкозаминогликанов на 170 %. В 1980 г. в Италии были начаты клинические исследования влияния дополнительного количества глюкозамина, принимаемого перорально, на пациентов с остеоартритом. Данное исследование проводилось с 1980 по 1994 гг. с участием более чем 2500 пациентов, страдающих остеоартритом. Результаты оказались положительными, примерно в 80 % случаев пациенты, получавшие 1,5 г глюкозамина ежедневно, сообщили о существенном снижении интенсивности боли и более быстром восстановлении функции суставов после 4 – 6 недель лечения.

В настоящее время эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена во многих экспериментальных и клинических исследованиях.

Классификация хондропротекторов

Существует несколько классификаций хондропротекторов.

1. По химическому строению:

Глюкозамина сульфат;

Хондроитина сульфат;

Комбинированные препараты (хондроитина сульфат + глюкозамин);

Препараты гиалуроновой кислоты;

Разные: неомыляемые вещества сои и авокадо, имбирь (стандартизованный препарат экстракта *Zingler officinale* и *Alpinia galanga*), биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы.

2. По пути введения:

Хондропротекторы для перорального введения (лекарственные формы – капсулы, таблетки). Обладают высокой переносимостью и вызывают мало побочных эффектов. Характеризуются невысокой эффективностью, так как в результате метаболических процессов системного кровотока достигает незначительное количество действующего вещества.

Хондропротекторы для внутрисуставных и внутримышечных инъекций (лекарственные формы – растворы для инъекций, гели для инъекций). Это так называемые препараты гиалуроновой кислоты. Имеют высокую эффективность, однако часто способны вызывать аллергические реакции и осложнения от инъекций.

Хондропротекторы для местного применения (лекарственные формы – гели, кремы, мази). Используются исключительно в комплексном лечении.

Механизм действия хондропротекторов

Чтобы понять механизм действия хондропротекторов, следует разобраться в роли и строении сустава и его хрящевой ткани. Хрящевой тканью покрыты все поверхности суставов, она также формируется в межпозвоночных дисках. Сама поверхность хряща имеет гладкую основу, которая постоянно увлажняется за счет так называемой внутрисуставной смазки (синовиальная жидкость). Питание хрящевой ткани происходит благодаря диффузии веществ из синовиальной жидкости, поскольку хрящи кровеносных сосудов не имеют. При помощи хряща обеспечиваются определенные движения в суставе, что дает хрящевым поверхностям возможность скользить друг относительно друга. В этом процессе значительную роль выполняет внутрисуставная смазка. Если рассматривать более подробно строение хрящевой ткани, то можно выделить основные клетки хрящевой ткани – хондробласты и хондроциты. С помощью них вырабатывается межклеточное вещество – матрикс, составляющий основную массу хряща. Межклеточное вещество хряща имеет высокую степень гидратации, то есть связывает молекулы воды, из которых структура матрикса состоит на 80 %. В составе межклеточного вещества имеются хондромукоид и коллагеновые волокна. Хондромукоид в своем составе имеет такие вещества, как глюкозамины и хондроитин.

В основе разрушения хряща лежит уменьшение количества хондроитина и глюкозаминов, что приводит к разволокнению ткани хряща. Вследствие этого возникает шероховатость и “растрескивание” на ее поверхности, а также уменьшение толщины хрящей. При всем этом может параллельно уменьшаться выделение синовиальной жидкости, которая, в свою очередь, богата гиалуроновой кислотой. Данное обстоятельство еще больше сказывается на общем состоянии суставов. Появляются болезненные ощущения в суставах при движениях; кости, покрытые суставной по-

верхностью, постепенно оголяются, что лежит в основе развития остеохондроза и артроза с различными вытекающими последствиями. Своевременное назначение хондропротекторных препаратов может остановить процесс разрушения хрящевой ткани и даже в некоторой степени регенерировать травмированную структуру хряща. Это связано с тем, что в их составе содержатся соединения, которые могут восстановить функцию и структуру хряща.

Показания к применению и особенности хондропротекторов

Показаниями к применению хондропротекторов являются: артрит, артроз, периаартрит, остеохондроз, пародонтоз, дистрофические изменения хряща сустава, послеоперационные восстановительные периоды.

Основные особенности применения хондропротекторов в клинической практике можно описать следующими положениями:

хондропротекторы уменьшают выраженность симптоматики артрозов (ослабление болей, улучшение функции суставов);

хондропротекторы можно комбинировать с анальгетиками и НПВС;

эффект хондропротекторов сохраняется достаточно длительное время после окончания лечения;

у хондропротекторов отсутствуют серьезные побочные эффекты;

хондропротекторы замедляют прогрессирование болезни.

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

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

Фармакологические особенности представителей хондропротекторов

Хондроитина сульфат. Наряду с гиалуроновой кислотой и глюкозамина сульфатом, хондроитина сульфат относится к естественным компонентам межклеточного вещества гиалинового хряща. Биодоступность препарата при введении внутрь составляет около 13 – 15 %, при местном применении – 20 – 40 %. Максимальная концентрация хондроитина сульфата в крови обнаруживается через 3 – 4 ч после приема, а в синовиальной жидкости – спустя 4 – 5 ч. Выводится в основном почками в течение 1 сут. Хондроитина сульфат проявляет высокую тропность к хрящевой ткани,

лечебный эффект обычно развивается в течение 3 – 5 недель от начала приема. После отмены препарата действие сохраняется еще в течение 2 – 3 мес. На фоне применения хондроитина сульфата возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Хондроитина сульфат является основным действующим компонентом многих препаратов хондропротекторов: хонсурид, хондролон, румалон, хондроксид, структум и др. Выпускаются они в различных лекарственных формах, но чаще данные препараты применяют внутрь и местно. Хондроитина сульфат является высокомолекулярным соединением и трудно проникает через биологические мембраны. Прохождение хондроитина сульфата в ткани сустава увеличивают с помощью вспомогательных веществ, например, диметилсульфоксида, который выполняет роль проводника хондроитина сульфата через клеточные мембраны. Для лучшего проникновения мази или геля хондроксида в ткани сустава используют магнитофорез и ультрафонофорез. Клиническую эффективность препаратов, содержащих хондроитина сульфат, связывают с возможностью этого вещества восстанавливать протеогликановые комплексы основного вещества хрящевой ткани. По-видимому, механизмом действия хондроитина сульфата является активация функции хондроцитов и, как следствие, стимуляция синтеза ими протеогликанов с нормальной полимерной структурой (матрикса). Кроме того, препарат угнетает активность ферментов стромелизина, коллагеназы, фосфалипазы А₂, участвующих в деструкции хряща, и уменьшает синтез медиаторов воспаления. В пользу последнего свидетельствует возможность снижения дозы НПВС на фоне лечения хондроитина сульфатом. Также препарат активизирует синтез высокомолекулярной гиалуроновой кислоты синовиоцитами, подавляет преждевременную гибель (апоптоз) хондроцитов. Иными словами, механизм действия хондроитина сульфата сводится к подавлению катаболических и стимуляции анаболических процессов, что свидетельствует о хондромодифицирующем (хондропротективном) эффекте препарата.

Терапевтическая эффективность хондроитина сульфата доказана в многочисленных клинических плацебо-контролируемых исследованиях. Он рекомендован Европейской антиревматической лигой (EULAR) как симптом-модифицирующий препарат замедленного действия для лечения остеоартроза. Показана эффективность применения препаратов хондроитина сульфата в лечении остеоартроза и остеохондроза. Его применение, в частности, уменьшает боль как в покое, так и при движении, уменьшает интенсивность и продолжительность утренней скованности, улучшает функцию сустава. При этом препарат хорошо переносится больными, побочные эффекты (гастралгия, обострение хронического холецистита, аллергические реакции, отечность голеней) встречаются редко (лишь у 2 % пациентов). По оценке EULAR, хондроитина сульфат

фат является самым безопасным лекарственным средством для лечения остеоартрита, значение его токсичности равно 6 по 100-балльной шкале. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов и нежелательных взаимодействий с другими лекарственными средствами при его длительном применении.

Глюкозамин. Глюкозамин представляет собой моносахарид, является предшественником многих гликозаминогликанов, таких как хондроитин сульфат, кератан сульфат, гиалуронан. Применяется в виде глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида. Фармакодинамика препаратов глюкозамина близка таковой для препаратов хондроитина сульфата. Так, в эксперименте установлено, что глюкозамина сульфат стимулирует хондроциты и повышает ими синтез протеогликанов (хондропротективное действие), подавляет продукцию фактора некроза опухолей (ФНО- α), других факторов воспаления, а также снижает продукцию супероксидных анионов макрофагами и, таким образом, подавляет развитие коллагенового артрита. Применение глюкозамина гидрохлорида предпочтительнее, чем глюкозамина сульфата из-за большей биодоступности (81,3 и 47,8 % соответственно) и большей химической чистоты (99,1 и 80 % соответственно). Кроме того, глюкозамина сульфат является неустойчивым соединением во влажной среде. В экспериментах выявлен синергизм в действии хондроитина и глюкозамина, что проявлялось значительным увеличением продукции протеогликанов хондроцитами при совместном применении этих веществ по сравнению с монотерапией каждым препаратом в отдельности. Так, при монотерапии хондроитина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом продукция хондроцитами гликозаминогликанов увеличивалась на 32 %, а при комбинированной терапии – на 96,6 %. Это явилось экспериментальным обоснованием для комбинированного использования хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата или гидрохлорида. Появились комбинированные препараты, содержащие оба эти вещества, например, препараты артра, терафлекс.

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

чиваются, что уменьшает вязкость синовиальной жидкости.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты в комплексной терапии с системными хондропротекторами показало клиническую эффективность при лечении больных гонартрозом.

Пиаскледин. Пиаскледин – лекарственное средство растительного происхождения. Оно содержит в своем составе активные вещества из авокадо и сои, которые оказывают противовоспалительное и обезболивающее действие, способствует регенерации хрящевой ткани. Считается, что данные неомыляемые соединения увеличивают синтез коллагеновых волокон и снижают синтез коллагеназы, тормозят выработку провоспалительных цитокинов и повышают экспрессию ингибитора активатора плазминогена и трансформирующего фактора роста бета, что обуславливает анаболический эффект пиаскледина на хрящевую ткань. Основные показания данного препарата – остеоартроз коленных и тазобедренных суставов, периодонтиты.

Алфлутоп. Алфлутоп представляет собой стандартизированный стерильный экстракт из 4 видов морских рыб, содержит сульфатированные гликозаминогликаны (хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат), низкомолекулярные полипептиды, свободные аминокислоты и микроэлементы. Механизм хондропротективного действия алфлутопа связывают с регуляцией метаболизма функционирующих хондроцитов. Он стимулирует синтез макромолекул матрикса хрящевой ткани (протеогликанов, коллагена II типа), стимулирует синтез гиалуроновой кислоты и препятствует ее разрушению, так как ингибирует гиалуронидазу. В ряде клинических исследований показано повышение концентрации гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости при внутримышечном и внутрисуставном введении алфлутопа. Препарат угнетает биосинтез медиаторов воспаления и оказывает противовоспалительное действие. Двухлетнее наблюдение за больными остеоартрозом, получавшими ежегодно по два курса лечения алфлутопом, показало значительную эффективность препарата с точки зрения сохранения функциональных возможностей пациентов, по сравнению с контрольной группой. У 60 % пациентов, получавших алфлутоп, было отмечено значительное улучшение, у 35 % – удовлетворительное и только у 5 % – незначительное улучшение. Отсутствие эффекта или ухудшение не наблюдалось ни у одного пациента. Фармакопунктура алфлутопом оказывала положительное влияние при дорсалгии.

Клинические и инструментальные методы исследования свидетельствуют о том, что алфлутоп оказывает хондропротективное и противовоспалительное действие, стимулирует регенерацию. Препарат показал высокую эффективность и хорошую переносимость у

больных остеоартрозом (коксартроз, гонартроз, артроз мелких суставов), остеохондрозом, с периартритами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что хондропротекторы относятся к структурно-модифицирующим препаратам, применение которых рекомендуется в комплексной терапии остеоартроза. Исходя из фармакодинамики (стимуляция функции хондроцитов, процессов регенерации хрящевой ткани, торможение синтеза медиаторов воспаления), их следует назначать на сравнительно ранних стадиях артроза. Однако с их помощью невозможно полностью восстановить хрящевую ткань и тем более вырастить новую. Поэтому при глубоких дегенеративных изменениях хряща они малоэффективны.

Хондропротекторы действуют очень медленно, поэтому применяют их длительно. Для получения реального лечебного эффекта требуется не менее 4–6 мес лечения, а лучше 2–3 курса в течение года. Выбор препарата определяется индивидуальными особенностями больного, локализацией и особенностями течения заболевания (острота процесса, выраженность симптомов, наличие воспаления и др.), свойствами ле-

карственного вещества и доказательной базой его клинической эффективности. Наиболее эффективными являются хондроитина сульфат и глюкозамин, что было доказано многочисленными клиническими исследованиями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. И. Алексеева, Е. С. Цветкова, *Науч.-практ. ревматология*, № 2, 31–37 (2009).
2. А. Е. Барулин, О. В. Курушина, *Рус. мед. ж.*, № 5, 1–4 (2013).
3. В. Е. Новиков, *Обзоры по клин. фармакол. и лек. тер.*, № 4, 41–47 (2010).
4. J. Monfort, M. Nacher, E. Montell, et al., *Drugs Exp. Clin. Res.*, **31**, 71–76 (2005).
5. S. M. Noskov, A. A. Lavrukina, K. Y. Shirokova, et al., *Ter. Arkh.*, **85**(5), 92–94 (2013).
6. S. Seleznova, A. Zabara, d. Mamuladze, *Georgian Med. News*, **250**, 61, (2016).
7. O. A. Shavlovskaya, *Ter. Arch.*, **89**(5), 98–104 (2017).
8. H. S. Vasiliadis, K. Tsikopoulos, *World J. Orthop.*, **8**(1), 1–11 (2017).
9. P. Wehling, C. Evans, J. Wehling, et al., *Ther. Adv. Musculoskelet Dis.*, **9**(8), 183–196 (2017).

Поступила 25.03.18

CHONDROPROTECTORS: MECHANISM OF ACTION, EFFICACY AND SAFETY (LECTURE FOR PHYSICIANS)

I. N. Krylova and D. A. Tikhonov

I. M. Sechenov First Moscow Medical University, ul. Bolshaya Pirogovskaya, 2/4, Moscow, 119991 Russia

Classification, mechanism of action, features of pharmacodynamics and pharmacokinetics, and indications for use of chondroprotectors (drugs promoting the regeneration of cartilage tissue) are presented. Comparative analysis of experimental and clinical studies of main representatives of this group of drug has been performed.

Keywords: chondroprotectors; cartilage; osteoarthritis; chondroitin; glucosamine; hyaluronic acid.