

Фармакотерапия остеоартроза: роль и место хондроитин сульфата

Л.И. Алексеева

Остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, которые имеют сходные биологические, морфологические, клинические проявления и исход, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь, хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, периартикулярных мышц.

ОА широко распространён практически во всех популяциях. Рентгенографические признаки заболевания выявляются приблизительно у 50 % людей в возрасте 55 лет и у 80 % лиц старше 75 лет. Среди причин нетрудоспособности ОА занимает ведущее место в США и других развитых странах. По современным представлениям, ОА возникает в результате взаимодействия множества генетических и средовых факторов. Соответственно этому ОА имеет мультифакториальный патогенез со многими признанными факторами риска, такими как возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, механические и гормональные факторы.

Суставной хрящ представляет собой специализированную ткань, состоящую из матрикса и погружённых в него хондроцитов, важнейшими функциями которой являются адаптация сустава к механической нагрузке и обеспечение движения в суставе. Двумя наиболее важными компонентами хрящевого матрикса являются макромолекулы коллагена различных (главным образом II) типов и протеогликана, обеспечивающих уникальные адаптационные свойства хряща. Хондроциты играют главную роль в физиологическом обмене хряща и в деградации матрикса при ОА, продуцируя не только протеогликаны и коллаген, но и энзимы, такие как металлопротеиназы, которые катализируют деградацию коллагена и протеогликанов. В норме эти процессы находятся в сбалансированном состоянии. Предполагается, что одним из патогенетических механизмов ОА является нарушение баланса между катаболическими и анаболическими процессами, в результате чего начинает преобладать деградация хряща. Отчасти это связано с патологией хондроцитов, т. е. нарушением их функциональной активности. Например, под действием интерлейкина-1 хондроциты увеличивают продукцию протеолитических ферментов, вызывающих деградацию коллагена и протеогликанов хряща. Синтез компонентов хряща, с другой стороны, по-видимому, зависит от количества факторов роста, включающих инсулиноподобный фактор роста-1 и трансформирующий фактор роста β . Возможно, что *in vivo* равновесие между цитокинами и факторами роста определяет соотношение синтеза и деградации экстрацеллюлярного матрикса в хряще человека. Кроме то-

го, при ОА хондроцитам свойственна гиперэкспрессия ЦОГ-2, индуцирующей синтез провоспалительных простагландинов и индуцируемой формы синтетазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ).

При прогрессировании ОА хрящ становится более рыхлым, появляются глубокие язвы, простирающиеся до кости, часто только в одной части сустава – области, несущей нагрузку.

В процессе развития ОА изменения затрагивают и субхондральную кость, которая подвергается склерозированию в участках, лишённых хряща, что сопровождается нарушением её микроархитектоники. В ряде гистологических исследований было обнаружено, что костномозговой канал кости инфильтрируется липидами, холестерином и фибрином. Продукты деградации хряща обладают антигенными свойствами и, попадая в синовиальную жидкость, провоцируют синовит. Синовиальное воспаление приводит к нарушению обменных процессов в синовиоцитах, в результате чего страдает образование эндогенных гиалуроновой кислоты (ГУК) и синовиальной жидкости. Следствием нарушения синтеза ГУК синовиоцитами является снижение её молекулярного веса. Помимо этого, медиаторы воспаления, продуцирующиеся в синовиальных клетках, способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, вследствие чего концентрация ГУК уменьшается. Вышеописанные процессы приводят к снижению вязкоэластических и лубрикантных свойств синовиальной жидкости и снижению её защитных свойств.

Выделяют две основные формы остеоартроза: первичный (идиопатический) и вторичный, возникающий на фоне различных заболеваний. Развитие ОА проявляется выраженными болями и деформацией суставов, приводящими к нарушению их функций. Чаще всего в процесс вовлекаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей, первый пястно-запястный сустав кисти) и позвоночник. Наиболее важное клиническое значение имеет поражение тазобедренных и коленных суставов, являющееся основной причиной снижения качества жизни и инвалидизации больных, страдающих остеоартрозом.

Лечение ОА до сих пор остаётся сложной и нерешённой проблемой. Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной недостаточности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и в конечном счёте улучшении качества жизни больных. Метод лечения у конкретного больного должен разрабатываться с учётом тяжести и распространённости суставного поражения, общего статуса больного и наличия сопутствующих заболеваний. Оно должно быть направлено на решение следующих задач: замедление прогрессирования, уменьшение боли и воспаления, снижение риска обострений и поражения новых суставов; улучшение качества жизни и предотвращение инвалидизации.

В настоящее время принята классификация «противоартрозных» препаратов, которые подразделяются на две группы. Первую группу составляют препараты, модифицирующие симптомы болезни быстрого (простые анальгетики и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и замедленного действия (глюкозамин, хондроитин сульфаты, диацереин и др.). Вторую группу – препараты, модифицирующие структуру хряща. Для некоторых препаратов с замедленным дей-

ствием получены доказательства их структурно-модифицирующего влияния на хрящ.

Симптоматическое лечение ОА направлено на уменьшение болевого синдрома и улучшение функции суставов. Для уменьшения боли используют: простые анальгетики (парацетамол), НПВП и симптоматические препараты медленного действия.

Весьма эффективными препаратами для симптоматической (а возможно, и патогенетической) терапии ОА являются естественные компоненты суставного хряща, такие как хондроитин сульфат и др. Применение этих препаратов особенно актуально в свете многочисленных данных о тяжёлых побочных эффектах, связанных с применением НПВП (поражение желудочно-кишечного тракта, кардиоваскулярные осложнения и др.), особенно у лиц пожилого и старческого возраста.

Особенно большой интерес представляет применение хондроитин сульфата (ХС), которое патогенетически хорошо обосновано, а эффективность доказана в серии контролируемых исследований (уровень доказательности А) (табл. 1 и 2).

ХС входит в состав большинства биологических тканей и присутствует преимущественно в экстрацеллюлярном матриксе. Наибольшее содержание ХС обнаружено в соединительной ткани, хряще, коже, стенках сосудов и костной ткани, а также связках и сухожилиях. ХС представляет собой гликозаминогликан, который играет важную роль в физиологии суставного хряща: благодаря высокой гидрофильности участвует в транспорте воды, а также аминокислот и липидов в аваскулярных участках суставного хряща, с ним связаны вязкоэластические и механические свойства ткани. ХС представляет собой полисахаридную цепь, построенную из дисахаридов, образованных уроновыми кислотами (глюкуроновой, галактуроновой и идуроновой), N-ацетилгексозаминами и нейтральными сахарами. Данные полисахаридные цепи существуют в тканях только благодаря образованию ковалентных связей с белками. Формирование подобных связей приводит к образованию протеогликанов (Пг). Пг наряду с коллагеновыми фибриллами ответственны за основные свойства экстрацеллюлярного матрикса, объём которого составляет до 98 % всего объёма хрящевой ткани. Сочетание свойств Пг и коллагена обеспечивает растяжимость ткани и её устойчивость к компрессии.

В основе дегенеративных процессов в хряще лежит потеря Пг, а также нарушение процесса формирования Пг полноценных агрегатов и появление механических разрывов в коллагеновой сети. Дисбаланс синтеза различных классов Пг приводит к структурным изменениям в цепях ХС: увеличивается их длина, а также содержание эпипопов, распознаваемых специфическими моноклональными антителами [1].

ХС является гетерогенным классом полисахаридов. Это обусловлено главным образом наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в

молекулярном весе. Различие в числе и позиции сульфатных групп дисахаридов обуславливает разнообразие структуры и функции гликозаминогликанов. В зависимости от дисахаридных последовательностей выделяют несколько классов ХС: ХС типа А (хондроитин-4-сульфат), ХС типа С (хондроитин-6-сульфат) и ХС типа В, связанный с цепями дерматан сульфата, описаны ХС типа Д и Е.

Биодоступность препарата при пероральном приёме составляет 13 %, в фармакокинетических исследованиях было выявлено, что препарат хорошо адсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости [2, 3]. В исследованиях *in vitro* получены доказательства того, что ХС обладает противовоспалительной активностью и способен оказывать влияние на метаболизм хрящевой ткани. ХС и его фракции ингибируют хемотаксис клеток, уменьшают фагоцитоз и высвобождение лизоцима, а также защищают клеточные мембраны от воздействия кислородных радикалов. Было обнаружено, что ХС ингибирует активность лейкоцитарной эластазы и увеличивает содержание РНК в хондроцитах, что коррелирует с повышением синтеза Пг и коллагена [4]. Помимо этого, ХС ингибирует интерлейкин-1 стимулируемый синтез простагландинов и коллагеназы, а также активность агреканазы [5–7].

ХС применяют в лечебной практике более 20 лет. К настоящему времени проведено более 20 контролируемых исследований эффективности препарата при ОА, в которых доказан симптоматический эффект ХС при ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей. В 1992 г. В. Mazieres с соавт. провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (РКИ), в которое было включено 120 пациентов с ОА коленных суставов. Использовалась интермиттирующая схема приёма ХС (три месяца приёма, два месяца наблюдения), доза препарата составила 1 г/сут. Эффективность лечения оценивалась по потребности больных в НПВП. По завершению трёх месяцев терапии пациенты из группы ХС испытывали значительно меньшую потребность в НПВП, причём эта тенденция сохранялась в течение последующего наблюдения. Также было отмечено достоверное снижение интенсивности боли в коленных суставах по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), уменьшение функционального индекса Лекена и улучшение оценки общего состояния здоровья пациентами. Переносимость препарата была хорошей, и все больные закончили исследование [8].

Симптом-модифицирующие свойства ХС были подтверждены в другом РКИ L. Bucci и G. Poor (1998). Авторы провели сравнение эффективности ХС в дозе 800 мг/сут (40 больных) с плацебо (40 больных), длительность терапии составила 6 месяцев. В исследование вошли пациенты с 1–3 рентгенологической стадией гонартроза по Келлгрену. Клинические симптомы оценивались в начале, через 1, 3 и 6 месяцев терапии. У больных, получавших ХС, отмечено достоверное улучшение по индексу Леке-

Информация о препарате

ПОКАЗАНИЯ

Остеоартроз I–III стадии, остеохондроз позвоночника.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Детский возраст до 15 лет, повышенная чувствительность к препарату.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь, запивая водой. Взрослым – 1 г в сутки: по 2 капсулы (250 мг)

СТРУКТУМ (Pierre Fabre Medicament Production, Франция)

Хондроитин сульфат
Капсулы 250 мг, 500 мг

или по 1 капсуле (500 мг) 2 раза в сутки. Начальный курс – 6 месяцев, период действия препарата после его отмены – 3–5 месяцев в зависимости от локализации и стадии заболевания, продолжительность повторных курсов устанавливается врачом.

Разделы: Фармакологическое действие, Фармакокинетика, Фармакодинамика, Побочные действия, Взаимодействие, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

на, выраженности боли по ВАШ и времени прохождения 20 метров. Потребность в приёме парацетамола была ниже в группе больных, принимавших ХС, но различия не были достоверными [9].

Аналогичные результаты получены в исследовании Р. Morreale с соавт., которые оценили эффективность ХС у 146 пациентов с гонартрозом. Из них 74 больных получали ХС в дозе 1200 мг/сут в течение трёх месяцев, наблюдение составило также три месяца; 72 больных принимали диклофенак 150 мг/сут. В группе диклофенака отмечено уменьшение боли в коленных суставах к 10-му дню терапии и возобновление её спустя небольшой промежуток времени после окончания приёма препарата. В группе ХС симптоматический эффект отмечен через месяц терапии и сохранялся в течение трёх месяцев после её окончания. Выявлено снижение индекса Лекена на 78 % через три месяца лечения, через три месяца наблюдения он оставался на 64,4 % ниже первоначального значения. В группе диклофенака снижение индекса составило 62,6 %, через три месяца после прекращения приёма диклофенака – только 29,7 %. Таким образом, в этом исследовании была продемонстрирована более высокая эффективность ХС, а также выраженный эффект последствия препарата по сравнению с традиционной терапией НПВП [10].

Способность ХС контролировать течение ОА продемонстрировано в ходе одногодичного РКИ, которое включало 42 больных с симптоматическим ОА коленных суставов обоих полов в возрасте 35–78 лет [11]. Для оценки ширины суставной щели коленного сустава использовался компьютеризированный анализ. Группа ХС принимала препарат в дозе 800 мг/сут. Помимо клинической оценки ОА (выраженность боли и функциональная недостаточность), проводилась оценка ширины суставной щели в медиальном отделе тиббио-фemorального сустава, а также уровень биохимических маркеров костного и хрящевого метаболизма. Исследование подтвердило, что ХС вызывает достоверное уменьшение болевого синдрома и функциональной недостаточности. Через год в группе ХС не наблюдалось изменения ширины суставной щели, в то время как в группе плацебо отмечено заметное её сужение. Отмечалась стабилизация костного и хрящевого обмена на фоне приёма ХС. И хотя исследование было пилотным и включало небольшое число больных, авторам удалось показать, что ХС способен не только влиять на симптомы ОА, но и оказывать структурно-модифицирующее действие, т. е. стабилизировать ширину суставной щели в тиббио-фemorальном суставе.

В другой работе после года лечения 100 пациентов с остеоартрозом коленных суставов в виде двух трёхмесячных курсов ХС 800 мг/сут отмечено снижение индекса Лекена на 36 % против 23 % в группе плацебо. Подобное соотношение получено и по другим вторичным показателям. В группе ХС не отмечено рентгенологических признаков сужения суставной щели, в то время как в группе плацебо сужение было значительным. Таким образом, получены доказательства того, что ХС уменьшает боль и улучшает функцию коленного сустава. Замедление рентгенологического прогрессирования сужения суставной щели при использовании ХС расценено как дополнительное доказательство в пользу его структурно-модифицирующих свойств [12].

Мета-анализ 7 исследований, включавших 372 пациента с ОА коленных суставов, лечённых ХС в дозе 800–1600 мг/сут в течение 6 месяцев и более, показал достоверное уменьшение боли и функционального индекса Лекена по сравнению с плацебо [13].

Структум®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ



**“ЗОЛОТОЙ
СТАНДАРТ”
ЛЕЧЕНИЯ
ОСТЕОАРТРОЗА**

**ДОЗИРОВКА
ФОРМА ВЫПУСКА**

**КАПСУЛЫ 250 мг и 500 мг, в упаковках по 60 штук.
По 500 мг 2 раза в сутки.**



- **ЭФФЕКТИВНО ТОРМОЗИТ
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА**
- **РЕКОМЕНДОВАН ЕВРОПЕЙСКОЙ
АНТИРЕВМАТИЧЕСКОЙ ЛИГЕЙ**
- **ОБЛАДАЕТ ДОКАЗАННОЙ
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ПРИ ГОНАРТРОЗЕ (IA),
КОКСАРТРОЗЕ (IV) И ОСТЕОАРТРОЗЕ
КИСТЕЙ РУК (IV)**
- **ВЫСОКОЭФФЕКТИВЕН ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОСТЕОХОНДРОЗА ПОЗВОНОЧНИКА**
- **ОБЛАДАЕТ ДЛИТЕЛЬНЫМ
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ**
- **ПРЕКРАСНО ПЕРЕНОСИТСЯ ПАЦИЕНТАМИ**

Регистрационное удостоверение № 013685/01-2002 от 05.02.2002



Пьер Фабр
Медикамент

119048, Москва,
ул. Усачева, д. 33, стр. 1.
Тел.: (495) 745 26 50
Факс: (495) 745 26 54



coteks

Упаковка и эксклюзивная
дистрибуция в РФ
осуществляются
ЗАО “ФармФирма “Сотекс”

Таблица 1. Симптом-модифицирующее действие хондроитин сульфата				
Авторы	Число больных	Длительность исследования	Эффективность	Безопасность
Mazieres B. et al., 1992	120 (гон- и коксартроз)	3 месяца	Уменьшение симптомов ОА, снижение потребности в НПВП	Высокая
Morreale P. et al., 1996	146 (гонартроз)	3 месяца	Уменьшение симптомов, сохранение эффекта в течение 3 месяцев после завершения лечения	Высокая
Conrozier T., 1998	104 (гонартроз)	1 год	Уменьшение симптомов, улучшение функции суставов	Высокая
Busci L, Poor G., 1998	80 (гонартроз)	6 месяцев	Уменьшение боли на 43 %	Высокая
Bourgeois P., et al., 1998	127 (гонартроз)	3 месяца	Существенное уменьшение боли в суставах	Высокая
Uebelhart D., et al., 1998	42 (гонартроз)	1 год	Уменьшение болей в суставах, улучшение подвижности	Высокая
MaziPres B., et al., 2001	130 (гонартроз)	6 месяцев	Уменьшение болей и улучшение функции коленного сустава	Минимальные побочные эффекты
В.А. Насонова; Л.И. Алексеева с соавт., 2001	555 (гон- и коксартроз)	6 месяцев	Уменьшение боли при коксартрозе и гонартрозе, потребности в НПВП; после отмены эффект сохраняется более 4 месяцев	Высокая

Другой мета-анализ 15 рандомизированных контролируемых исследований за период с 1966 по 1999 гг. (404 больных ОА с преимущественным поражением коленных и тазобедренных суставов) свидетельствует о влиянии препарата (по сравнению с плацебо) на болевой синдром, функциональный индекс Лекена, потребность в НПВП и анальгетиках [14].

В 1998 г. опубликованы результаты проспективно-го РКИ ХС у больных ОА суставов кистей. В исследование вошли 119 больных, 34 больных принимали ХС 1200 мг/сут, 85 – плацебо. Длительность терапии составила три года, в течение которых ежегодно проводилась рентгенография кистей. В группе ХС за трёхлетний период выявлено достоверное уменьшение числа новых эрозий в суставах кистей [15]. Эти данные были подтверждены исследованиями G. Rovetta с соавт. на основании лечения 24 больных ХС в дозе 800 мг/сут в течение двух лет [16].

Дальнейшие исследования ХС были направлены на изучение структурно-модифицирующих свойств препарата при ОА коленных суставов. Исследование, проведённое В.А. Michel с соавт., было первым, в котором использовалась структурная «конечная точка» (динамика изменения ширины суставной щели) в качестве главного критерия оценки действия ХС. Было показано, что терапия ХС в дозе 800 мг/сут в течение двух лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных гонартрозом [17]. В 2006 г. на сессии EULAR A. Kahan с соавт. доложили результаты исследования STOPP, согласующиеся с результатами предыдущей работы. На основании анализа результатов лечения ХС в течение двух лет 622 больных гонартрозом было показано замедление прогрессирования заболевания у пациентов, лечённых ХС, по сравнению с группой плацебо.

Данные двух последних мета-анализов РКИ, проведённых за период с 1992 по 2005 гг., подтверждают симптом-модифицирующие свойства ХС. G. Vana с соавт. проанализированы результаты 7 РКИ применения ХС при ОА тазобедренных и коленных суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена [18].

D. Uebelhart с соавт. [19] на основании 6 РКИ, в которых оценивались структурные изменения как первичные и вторичные «конечные точки», не удалось привести чётких доказательств наличия у ХС структурно-модифицирующих свойств, но результаты его применения при ОА коленных суставов и суставов кистей дают много фактов в поддержку этой гипотезы.

Как известно, ХС является не токсичной субстанцией, поскольку это природный компонент, входящий в состав соединительной ткани человека и животных. Результаты многочисленных проведённых исследований свидетельствуют о прекрасной переносимости препарата. Более того, длительное использование ХС в некоторых европейских странах (во Франции – с 1969 г., в Швейцарии – с 1982, в Италии – с 1990-го) не выявило развития каких-либо токсических реакций.

Наиболее популярным препаратом ХС, применяемым для лечения ОА в России, является препарат Структум (Пьер Фабр Медикамент), который представляет собой ХС птичьего происхождения (Х4С и Х6С) с молекулярной массой около 20 kDa. Крупное многоцентровое (9 центров) открытое рандомизированное 6-месячное исследование эффективности и безопасности Структума было проведено в России. В исследование было включено 555 пациентов с ОА коленного или тазобедренного суставов 1–3 стадий. В основную группу вошли 192 пациен-

Таблица 2. Структурно-модифицирующее действие хондроитин сульфата				
Авторы	Число больных	Длительность исследования	Эффективность	Безопасность
Verbruggen G., et al., 1998	119 (ОА кистей)	3 года	Снижение числа пациентов с новыми эрозиями в суставах кистей	Нет данных
Mathieu P., 2002	300 (гонартроз)		Замедление сужения суставной щели коленного сустава по сравнению с плацебо	Нет данных
Rovetta G. et al., 2004	24 (ОА кистей)	2 года	Снижение образования эрозий в суставах кистей	Нет данных
Uebelhart D., et al., 2004	120 (гонартроз)	1 год	Уменьшение симптомов, замедление сужения суставной щели коленного сустава по сравнению с плацебо	Не отличается от плацебо
Michel B.A. et al., 2005	300 (гонартроз)	2 года	Замедление сужения суставной щели коленного сустава (p = 0,04 по сравнению с плацебо); отсутствие достоверного анальгетического эффекта	Не отличается от плацебо
Kahan A., et al., 2006	622 (гонартроз)	2 года	Замедление сужения суставной щели коленного сустава (p = 0,01 по сравнению с плацебо)	Нет данных

та, в контрольную – 363. На фоне лечения отмечено достоверное снижение индекса Лекена (в два раза при гонартрозе и в 2,5 раза при коксартрозе, $p < 0,05$), боли в покое (в 3,8 раз при гонартрозе и в 3 раза при коксартрозе, $p < 0,05$), боли при ходьбе ($p < 0,05$) и потребности в НПВП (в 5,7 раз при гонартрозе и в 4,6 раз при коксартрозе). В целом, клиническое улучшение отмечено у 90,2 % пациентов. После завершения исследования лечебный эффект сохранялся в течение 4,1 месяца при коксартрозе и 4,6 месяца при гонартрозе. Анализ динамики ОА за год после окончания лечения Структумом показал, что терапия в течение даже относительно короткого периода времени способствовала в дальнейшем снижению частоты обострений заболевания, а следовательно, госпитализаций и обращений больных в поликлиники, что безусловно имеет важное значение с точки зрения улучшения качества жизни больных ОА [20].

Таким образом, экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о статистически достоверном уменьшении болевого синдрома у больных ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей на фоне терапии ХС по сравнению с плацебо. При ОА коленных суставов отмечено улучшение функционального индекса Лекена и уменьшение суточной потребности в НПВП и анальгетиках. Кроме того, эффект после отмены ХС сохраняется в среднем в течение трёх месяцев в отношении болевого синдрома и функции суставов. Приведённые данные доказывают эффективность ХС при ОА, на основании чего он внесён в рекомендации EULAR по лечению ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей.

Литература

1. Hardingham T.E., Fosang A.J., Dubhia J. The structure, function and turnover of aggrecan, the large aggregating proteoglycan from cartilage // *Aur J Clin Chem Clin Biochem*, 1994, 32:249–257.
2. Conte A., De Bernardi M., Palmieri L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin-sulfate in man. *Arzeim-Forch // Drug Res*, 1991, 41:768–72.
3. Palmieri L., Conte A., Giovannini L. et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin-sulfate in the experimental animal // *Arzeim-Forch/Drug Res*, 1990, 40:319–23.
4. Baici A., Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate // *Chem. Biol. Interaction*, 1984, 51:1–11.
5. Lippiello L., Grande D. *In vitro* chondroprotection of glucosamine and

chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro // *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (Suppl 1):266.

6. Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis // *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59 (Suppl 1):265.

7. Ronca F., Palmieri L. et al. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (suppl A): 14–21.

8. Mazieres B., Loyau G., Menkes C.J., et al. Chondroitin sulfate for the treatment of coxarthrosis and gonarthrosis: A prospective, multicenter, placebo-controlled, double-blind trial with five months follow-up // *Rev. Rhum. Mal. Osteoarthritis.*, 1992, 59: 466–472.

9. Bucsi L., Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis // *Osteoarthritis & Cartilage* 1998, 6:31–36.

10. Morreale P., Manopulo R., Galati M., et al. Comparison between the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis // *J. Rheumatol.* 1996, 23: 1358–1391.

11. Uebelhart D., Thonar E., Delmas P., et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998, 6 (suppl A): 39–46.

12. Uebelhart D., Malaise M., Marcolongo R., et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo // *Osteoarthritis Cartilage*, 2004 Apr, 12(4):269–276.

13. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis // *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, 7, Suppl A, abstr 130.

14. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis // *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469–75.

15. Verbruggen, G., Goemaere, S., and Veys, E.M. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA // *Osteoarthritis Cartilage*, 1998, 6(Suppl A): 37–38.

16. Rovetta G., Monteforte P., Molfetta G., Balestra G. A two-years study of chondroitin sulfate in erosive osteoarthritis of the hand: behavior of erosions, osteophytes, pain and hand dysfunction. *Drug Exp Clin Res*, 2004, 30(1):11–16.

17. Michel B.A., Stucki G., Frey D., et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.*, 2005, 52 (3): 779–786.

18. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview // *Adv. Pharmacol.*, 2006, 53:507–522.

19. Uebelhart D., Knols R., de Bruin E.D., Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent // *Adv. Pharmacol.*, 2006, 53:475–488.

20. Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф., Кармильцева Е.А., Коган К.М., Мазуров В.И., Ребров А.П., Рябцева О.Ф., Шемеровская Т.Г., Якушин С.С. Отдалённые результаты применения Структума® (по материалам многоцентрового исследования) // *Терапевтический архив*. 2003. № 75. С. 82–86.

Статины хорошо переносятся большинством пациентов

В этом уверены британские исследователи. При использовании стандартных доз статинов рабдомиолиз и миопатия встречаются редко, как и печёночные побочные эффекты, полагают д-р Jane Armitage и коллеги (Оксфордский университет, Великобритания). К такому выводу учёные пришли, проанализировав результаты крупных контролируемых клинических испытаний статинов. Ни в целом, ни в каждом из исследований по отдельности не было отмечено роста смертности несердечно-сосудистой этиологии на фоне приёма статинов. Мета-анализ 14 контролируемых клинических испытаний, куда вошли более 90 тыс. пациентов, продемонстрировал одинаковые показатели несердечно-сосудистой смертности (включая онкологическую, печёночную и респираторную патологию) в группах статинов и контроля (3,8 % и 4,0 % соответственно). Три продолжительных клинических испытания с применением стандартных доз статинов, обеспечивающих снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 30–45 %, продемонстрировали долгосрочную безопасность статинов. При более агрессивной терапии (снижение уровня

ХС ЛПНП менее 2,0 ммоль/л или менее 77 мг/дл) также не отмечалось увеличения частоты побочных эффектов.

Авторы признают, что изредка все статины могут вызывать миопатию, с потенциальным прогрессированием вплоть до рабдомиолиза, однако при использовании стандартных доз (например, 80 мг/сут аторвастатина) это происходит крайне редко. Кроме того, миопатия и рабдомиолиз обычно развиваются при сочетании статинов с другими препаратами, например фибратами.

Согласно результатам РКИ, статины не обладают гепатотоксичностью, поэтому неясно, являются ли гепатит и печёночная недостаточность на фоне приёма статинов вызванными именно статинами либо проявлением ранее недиагностированной патологии печени. В крупных РКИ частота повышения печёночных ферментов (преимущественно АлАТ и АсАТ) крайне мала. Уровни ферментов обычно нормализуются при уменьшении дозы статинов, и до сих пор не получено убедительных доказательств того, что повышение ферментов связано с повреждением печени.

Таким образом, уверены британские учёные, статины можно считать безопасной группой препаратов при использовании стандартных доз.

Cardiosite.ru