

MANAGE PAIN

управляй болью

научно-практический журнал

Антиноцицептивный эффект хондропротекторов —
миф или реальность?

Ан.Б. Данилов

EFiC
EUROPE AGAINST PAIN


АССОЦИАЦИЯ
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС
ИЗДАТЕЛЬСТВО

PAININFO.RU

Антиноцицептивный эффект хондропротекторов — миф или реальность?

Ан.Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, председатель Совета экспертов Ассоциации междисциплинарной медицины

Несмотря на то что у подавляющего большинства взрослых лиц в возрасте старше 30 лет выявляют различные формы структурной дегенерации одного или более дисков, это не всегда сопровождается болями и может быть проявлением процесса старения. Показано, что грыжи межпозвонковых дисков часто не сопровождаются болевым симптомом [1, 2].

РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ БОЛЯХ, СВЯЗАННЫХ С ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ ДИСКА

Дегенерация диска опосредована нарушением образования провоспалительных медиаторов, секретруемых клетками пульпозного ядра, фиброзного кольца, макрофагами, Т-лимфоцитами и нейтрофилами. Эти цитокины запускают каскад патофизиологических реакций со стороны клеток межпозвонковых дисков, которые могут стимулировать ускоренное старение и апоптоз [3–5]. Процесс дегенерации межпозвонкового диска характеризуется подъемом уровней провоспалительных цитокинов: ФНО- α , ИЛ-1 α/β , ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-8, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, хемокинов, простагландинов. Среди провоспалительных цитокинов наиболее изученными являются ФНО- α и ИЛ-1 β [6]. ФНО- α участвует в процессах образования грыжи диска, раздражения нервов и вращающихся сосудов [7], в то же время ФНО- α и ИЛ-1 β способствуют повышению активности генов, кодирующих ферменты, участвующие в разрушении матрикса [8]. Такие же провоспалительные цитокины синтезируют «старейший» межпозвонковый диск. Реактивные изменения клеток межпозвонкового диска сопровождаются секрецией провоспалительных цитокинов, хемокинов, матриксных протеаз. Данный феномен получил название SASP (SENESCENCE ASSOCIATED SECRETORY PHENOTYPE). В результате дисбаланс катаболических и анаболических процессов приводит к дегенеративным изменениям, развитию протрузии и возникновению дискогенной и радикулярной боли. Миграция иммунных клеток в структуре диска сопровождается разрастанием мелких сосудов и нервных волокон, происходящих из ганглионарных клеток задних корешков. В этой воспалительной среде выделение таких нейрогенных субстанций, как фактор роста нервов и мозговой нейротрофический фактор, генерируемых структурами межпозвонкового диска и

иммунными клетками, вызывает активацию катионных каналов спинномозгового ганглия. Деполяризация этих каналов может инициировать дискогенную и радикулярную боль и усиливать регулируемый цитокинами дегенеративный каскад [9, 10].

В исследовании D. Kraychete и соавт. продемонстрировано, что у лиц с грыжей межпозвонкового диска наблюдается повышение уровней ФНО- α и ИЛ-6 в плазме в сравнении со здоровыми [11]. Предполагается, что повышение экспрессии цитокинов может участвовать в процессах, способных модифицировать факторы транскрипции, вовлеченные в генную экспрессию, вызывая экспансию глиальных клеток и, таким образом, приводя к повышению нейрональной гипервозбудимости. Увеличение концентрации цитокинов в тканях области протрузии диска позволяет предположить их возможную роль в возникновении эндоневрального отека и демиелинизации нервных волокон. Кроме того, возбуждая ноцицепторы, цитокины играют ведущую роль в периферической гипералгезии и формировании болевого ответа [12]. В различных исследованиях неоднократно показано, что клетки межпозвонкового диска могут продуцировать ФНО- α и ИЛ-1 β уже на начальных этапах протрузии диска [13, 14]. А. Koch и соавт. наблюдали, что увеличение плазменных уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6 и ФНО- α) коррелирует с усилением интенсивности боли у пациентов с хронической болью [15].

В многочисленных клинических исследованиях показано, что на фоне терапии дегенеративных заболеваний позвоночника хондропротекторами отмечается как выраженный симптом-модифицирующий эффект (уменьшение тугоподвижности, болевого синдрома), так и структурно-модифицирующий эффект (восстановление трофики тканей хряща и сустава, улучшение рентгенологической картины). Одним из действующих веществ с доказанным антиноцицептивным эффектом при лечении боли в спине является хондроитина сульфат.

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Хондроитина сульфат (ХС) представляет собой гетерогенный класс полисахаридов, что обусловлено наличием разного числа сульфатных групп, присоединяющихся в различных позициях, и различиями в молекулярном весе (мол. масса 20000–30000).

ХС — гликозаминогликан (ГАГ), представленный в некоторых тканях тела, ингибирует разрушение хряща.

Важнейшим классом ферментов, разрушающих ткань хряща, являются матриксные металлопротеиназы (ММП). Показано, что ХС на 28 % ингибирует синтез ММП-3 (ключевое звено гомеостаза суставных протеогликанов) хондроцитами, индуцированный ИЛ-1 β [16]. В модели ОА у крыс ХС предотвращал повышение уровня ММП-9 — пускового момента хрящевой и костной дегенерации [17]. Было продемонстрировано, что ХС снижает активность индуцированной липополисахаридами ММП-13 в хондроцитах, что сопровождается уменьшением активации р38митоген-активированной белковой киназы и экстрацеллюлярной сигнальной регулирующей киназы [18]. В другом исследовании ХС уменьшал ИЛ-1 β индуцированную экспрессию ММП-13 хондроцитами [19]. Позднее было установлено, что ХС, зависимым от дозы образом, на модели остеоартрита у кроликов подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез простагландина синовиальными фибробластами, отменяет зависимую от ИЛ-1 ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, ингибирует (в отличие от глюкозамина) зависимый от ИЛ-1 синтез коллагеназы и активность агреканазы (фермента, участвующего в разрушении протеогликана хряща) [20]. В исследовании *in vitro* ХС подавлял индуцированную ИЛ-1 β экспрессию ЦОГ-2 и простагландин (ПГЕ) [21].

Повышение провоспалительных цитокинов в межпозвоночном диске приводит к снижению синтеза ХС, причем степень снижения содержания ХС в диске прямо пропорциональна степени его дегенерации.

В настоящее время в терапии дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позво-

ночника используют различные лекарственные формы ХС. Широкое применение нашли препараты, представляющие собой раствор ХС для внутримышечного применения. Преимуществом внутримышечного введения препарата ХС является быстрое всасывание в системный кровоток с накоплением в синовиальной жидкости через 15 минут, а в хрящевой ткани — через 30 минут. Максимальная концентрация ХС в суставном хряще при его внутримышечном введении достигается через 48 часов [22]. Кроме того, внутримышечный способ введения ХС увеличивает биодоступность и долю нативных молекул в системном кровотоке, что приводит к повышению эффективности проводимой терапии и более быстрому развитию симптоматического эффекта [23].

Первый лекарственный препарат фармацевтической субстанции ХС в форме раствора для инъекций был синтезирован и апробирован в 1987 г. во Всесоюзном научно-исследовательском институте технологии кровезаменителей и гормональных препаратов (ВНИИТКГП). Под руководством заведующей лабораторией биоконтроля гормонов и органопрепаратов д.м.н. Белай В.Б. было проведено экспериментальное изучение специфического фармакологического действия препарата ХС, условно названного «Артрон», затем получившего название «Мукосат». В дальнейшем оригинальный ХС — лекарственный препарат Мукосат® — прошел все фазы регистрационных исследований и с 1994 г. используется в качестве лекарственного средства у взрослых для лечения дегенеративно-дистрофических заболеваний с доказанными симптом- и структурно-модифицирующими эффектами (рис. 1).

В отличие от биоактивных концентратов, Мукосат® имеет изученную фармакокинетику: через 15 минут после внутримышечной инъекции ХС обнаруживает-

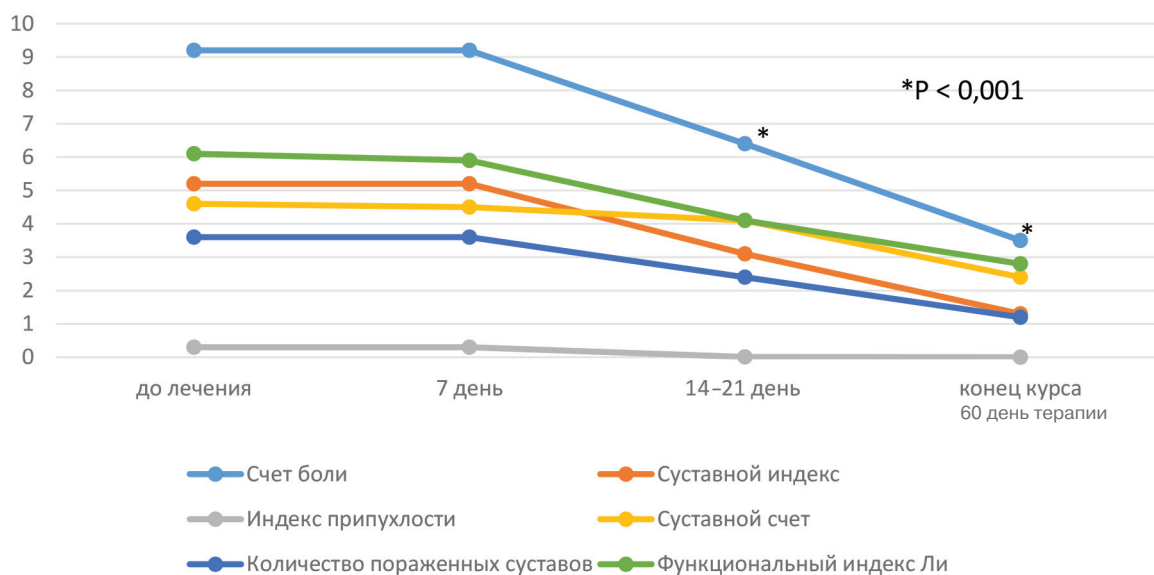


Рис. 1. Динамика суставного синдрома (интегральная оценка) при применении парентеральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®) [24]

ся в синовиальной жидкости, затем он попадает в суставную хрящ, где его содержание достигает максимума через 48 часов [25].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ В КОКРАНОВСКОМ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ОБЗОРЕ

В 2015 г. были опубликованы результаты оценки эффекта хондроитина в купировании болевого синдрома [26].

43 исследования с участием 9110 пациентов были отобраны из числа найденных в электронных ресурсах публикаций и включены в обзор. В рамках 43 исследований 4962 пациента получали терапию хондроитином (в монотерапии или в комбинации с глюкозамин, НПВП), 4148 участников были включены в группы контроля. Длительность исследований составляла от одного месяца до трех лет. Данные для метаанализа были собраны из 30 исследований, остальные исследования не были включены в метаанализ по причине расхождения основных критериев оценки, использованных в метаанализе.

Из 30 исследований в 18 оценивалась эффективность ХС по сравнению с плацебо, в 3 сравнивался хондроитин с контролем, в 7 — комбинированная терапия хондроитином и глюкозамин с плацебо, в 8 изучалась комбинированная терапия хондроитином и глюкозамин по сравнению с контролем.

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО: ВЛИЯНИЕ НА БОЛЬ

В 12 исследованиях оценивалась динамика болевого синдрома на фоне приема хондроитина или плацебо [26]. По результатам исследований длительностью до 6 месяцев, подтвердилось статистически достоверное преимущество активной терапии: у пациентов, которые принимали ХС, оценки выраженной боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 0 до 100 мм были в среднем на 10,1 мм меньше, чем в группах плацебо. Клинически значимым считается уменьшение оценки боли на 0,9–1,3 см по шкале 0–10 см [А.М. Kelly, 1998; А.М. Kelly, 2001; К.Н. Todd, 1996]. Результаты анализа влияния на боль: монотерапия хондроитином или в комбинации с глюкозамин обеспечивает клинически значимое и статистически достоверное облегчение боли по сравнению с плацебо. Абсолютный эффект улучшения составил 9–10 % и соответствует клинически значимому порогу.

В *in vitro* исследовании была продемонстрирована способность биоактивного концентрата, содержащего ХС, на 16 % снижать внеклеточное высвобождение ИЛ-6 в культуре хондроцитов [37]. Кроме того, на 35 % снижалось высвобождение ИЛ-8, который является хемокином, устанавливающим хемотаксический поток к суставной поверхности и усиливаю-

щим воспалительный процесс за счет присоединения лимфоцитов и нейтрофилов. Другие авторы выявили, что под влиянием биоактивного концентрата, содержащего ХС, происходит снижение высвобождения фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) на 56 % [38]. Интерпретируя данное наблюдение на клиническую практику, автор делает предположение, что за счет меньшего высвобождения VEGF происходит снижение неоангиогенеза и уменьшение аутокринной стимуляции хондроцитов, что должно оказывать положительные иммунопатогенетические эффекты [37].

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ В СРАВНЕНИИ С ПЛАЦЕБО: БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

В 15 исследованиях получены данные общей частоты отмены препаратов. Количество участников, которым терапию пришлось отменить по любым причинам, не различалось достоверно между группами хондроитина и плацебо [26]. В 10 исследованиях — 4 краткосрочных (до 6 месяцев наблюдения) и 6 долгосрочных (более 6 месяцев наблюдения) — получены данные о частоте отмены препаратов по причине развития побочных эффектов. Статистически достоверных различий между группами хондроитина и плацебо не отмечено. В 8 исследованиях регистрировали частоту побочных эффектов. Статистически достоверных различий между группами хондроитина и плацебо не выявлено. В 6 исследованиях регистрировали частоту серьезных побочных эффектов. По данным долгосрочных наблюдений, риск был достоверно меньшим в группе хондроитина по сравнению с группой плацебо. Согласно данным краткосрочных исследований, достоверных различий не было.

В 2017 г. в Росздравнадзор был подан «Периодический отчет по безопасности применения лекарственного препарата Мукосат®» за отчетный период 27 июля 2015 г. — 30 мая 2017 г., в котором на основании зафиксированной за этот период только одной нежелательной реакции сделан вывод, что опыт пострегистрационного применения лекарственного препарата Мукосат® (раствор для внутримышечного введения) свидетельствует о стабильно положительном соотношении «польза — риск» [27].

ХОНДРОПРОТЕКТОРЫ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Заслуживают интерес результаты проспективного экспериментального пилотного клинического исследования Robert G. Klein и соавт. [39], в котором приняли участие 36 пациентов в возрасте от 27 до 62 лет, страдающих длительной (около 8 лет) хронической болью в спине, не поддающейся консервативному и физиотерапевтическому лечению. Проводились внутримышечные инъекции 1–2 мл раствора, содержащего ХС, глюкозамин, диметилсульфоксид, мар-

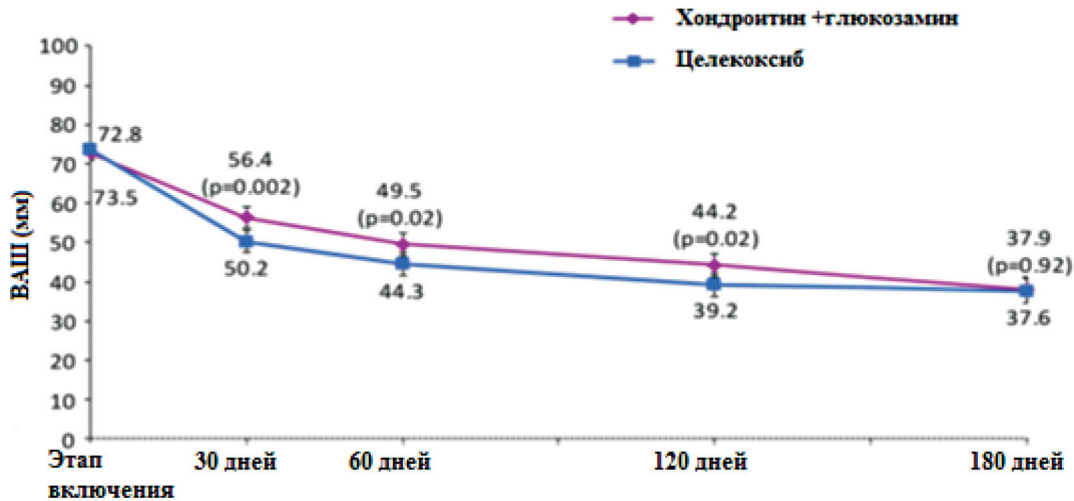


Рис. 2. Динамика болевого синдрома (по ВАШ) на фоне терапии глюкозамином и хондроитином (фиолетовым) и целекоксибом (синий) в течение 6 месяцев. Примечательно, что у целекоксиба в первые недели эффект более выраженный, а впоследствии перестает нарастать, в то время как в группе хондропротекторов отмечается умеренное плавное развитие антиноцицептивного эффекта, неуклонно нарастающего со временем

каин и декстрозу. Аналогичные инъекции, но без ХС, проводились в дугоотростчатые суставы на уровне пораженного диска. Количество манипуляций — от 1 до 4. По результатам терапии у 17 из 30 пациентов отмечалось снижение болевого синдрома по ВАШ на 76 %, а улучшение качества жизни — на 72 % по сравнению с исходным уровнем. У 13 пациентов, напротив, отмечался минимальный ответ на предложенную терапию со средними улучшениями показателей ВАШ на 14 % и улучшения качества жизни на 8 %.

АНТИНОЦИЦЕПТИВНЫЙ ЭФФЕКТ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В СРАВНЕНИИ С ЦЕЛЕКОКСИБОМ

В двойном слепом мультицентровом клиническом исследовании хондропротекторы продемонстрировали антиноцицептивный эффект, сопоставимый с аналогичным эффектом селективных ингибиторов ЦОГ-2 (циклооксигеназа-2) [28]. В исследовании принимали участие 606 пациентов старше 40 лет с коленным остеоартритом, подтвержденным рентгенологически, и выраженным болевым синдромом (> 301 болевого индекса WOMAC по шкале от 0–500), рандомизированных в две группы. Пациенты первой группы получали комбинацию ХС 400 мг и глюкозамина гидрохлорида 500 мг ежедневно, 3 раза в день, в течение 6 месяцев. Пациенты второй группы получали целекоксиб 200 мг и плацебо в первый прием и по две капсулы плацебо в остальные два приема. Результаты показали, что терапия комбинацией хондропротекторов по своим противовоспалительным эффектам сопоставима с целекоксибом. В течение 6 месяцев отмечалось уменьшение боли по ВАШ на 48,0 % в группе хондропротекторов по сравнению с 48,8 % в группе целекоксиба (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наряду с дегенеративными изменениями в развитии и прогрессировании остеоартроза весьма важную роль играет воспаление. В пораженном суставе усиливается продукция провоспалительных цитокинов, циклооксигеназы, что инициирует реакции воспаления и усугубляет повреждение хрящевой ткани и окружающих сустав структур. Ключевое значение в каскаде провоспалительных медиаторов отводится ИЛ-1 β , который экспрессируется в пораженном остеоартрозом хряще и стимулирует выработку металлопротеиназ [34]. Кроме того, ИЛ-1 β тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов.

Традиционно хондропротекторы рассматривались исключительно как вещества, влияющие лишь на трофику хряща и его структуру, и их эффекты зачастую связывали с непосредственным влиянием на хрящевую ткань и ее частичным восстановлением. Однако в многочисленных клинических исследованиях было продемонстрировано, что симптом-модифицирующий эффект (а именно уменьшение болевого синдрома) наступает гораздо раньше, чем восстанавливается структура хрящевой ткани.

Результаты ряда рандомизированных плацебо-контролируемых исследований демонстрируют выраженный антиноцицептивный эффект хондропротекторов, сравнимый с НПВП, не только в терапии остеоартроза, но и при хронической боли в спине, что открывает перед клиницистами новые возможности в лечении этого состояния. Следует помнить, что побочные эффекты при длительном приеме НПВП гораздо более часты и опасны, чем таковые у хондропротекторов [35,

36]. Назначение комбинации НПВП и хондропротектора с первых дней лечения позволяет снизить потребность в НПВП, замедляет дальнейшее развитие заболевания.

Понимание закономерностей и связей между использованием хондропротекторов и биомаркерами воспаления может пролить свет на вовлеченные в процесс биологические механизмы. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов, вероятно, связан с непосредственным влиянием на провоспалительные цитокины, маркеры системного воспаления. Как было показано *in vitro* и *in vivo*, ХС блокирует эффекты ИЛ-1 β . У пациентов, применявших высокие дозы ХС, наблюдалось снижение высокочувствительного СРБ в крови и снижение PGE-M в моче.

На сегодняшний день представления о механизмах действия так называемых «хондропротекторов» существенно изменились. Это связано прежде всего с открытием их независимых противовоспалительных и анальгетических свойств. Полученные в многочисленных исследованиях данные, подтверждающие способность этих препаратов ингибировать провоспалительные цитокины, открывают новые перспективы их применения в терапии не только артралгий, но и других хронических болевых синдромов.

Рассмотренные выше результаты достоверно подтверждают наличие антиноцицептивного эффекта у хондропротекторов, который характеризуется ранним началом и постепенным развитием с длительным сохранением результата даже после отмены терапии. В настоящее время эффективность хондропротекторов изучена и подтверждена во многих экспериментальных и клинических исследованиях [29–32]. Они являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоартроза, рекомендованы с этой целью Европейской антиревматической лигой (EULAR) для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, кроме того, они хорошо переносятся больными [33]. Применение хондропротекторов замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие.

С учетом вышеизложенного при подборе комплексного лечения дорсалгий важно включение в комплексную терапию лекарственных препаратов, патогенетическое действие которых проявляется как улучшением состояния межпозвоночных дисков и фасеточных суставов, так и уменьшением выраженности воспалительных процессов в перечисленных структурах.

Безусловно, необходимы новые исследования для уточнения важных для клиницистов вопросов дозировок, сроков и предикторов лечения, оценки возможных нежелательных эффектов при разных типах болевых синдромов.

Литература

- Cheung KM, Karpinnen J, Chan D, Ho DW, Song YQ, Sham P, Cheah KS, Leong JC, LukKD. Prevalence and pattern of lumbar magnetic resonance imaging changes in a population study of one thousand forty-three individuals // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2009 Apr 20; 34 (9): 934–40.
- Kanayama M, Togawa D, Takahashi C, Terai T, Hashimoto T. Cross-sectional magnetic resonance imaging study of lumbar disc degeneration in 200 healthy individuals // *J Neurosurg Spine*. 2009 Oct; 11 (4): 501–7.
- Roberts, Sally PhD; Evans, Helena BSc; Trivedi, Jayesh MCh (Orth), FRCS, FRCS (Tr&Orth); Menage, Janis HND. Histology and Pathology of the Human Intervertebral Disc // *Journal of Bone & Joint Surgery — American Volume*. 88 (suppl_2) Supplement 2: 10–14, April 2006.
- Purmessur D1, Walter BA, Roughley PJ, Laudier DM, Hecht AC, Iatridis J. A role for TNF- α in intervertebral disc degeneration: a non-recoverable catabolic shift // *Biochem Biophys Res Commun*. 2013 Mar 29; 433 (1): 151–6.
- Chao Shen, Jun Yan, Lei-Sheng Jiang, and Li-Yang Dai. Autophagy in rat annulus fibrosus cells: evidence and possible implications // *Arthritis Res Ther*. 2011; 13 (4): R132. Published online 2011 Aug 16.
- Shamji MF, Setton LA, Jarvis W, So S, Chen J, Jing L, Bullock R, Isaacs RE, Brown C, Richardson WJ. Proinflammatory cytokine expression profile in degenerated and herniated human intervertebral disc tissues // *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 1974–82.
- Hayashi S., Taira A., Inoue G., Koshi T., Ito T., Yamashita M., Yamauchi K., Suzuki M., Takahashi K., Ohtori S. TNF-alpha in nucleus pulposus induces sensory nerve growth: a study of the mechanism of discogenic low back pain using TNF-alpha-deficient mice // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2008 Jun 15; 33 (14): 1542–6.
- Le Maitre CL, Freemont AJ, Hoyland JA. The role of interleukin-1 in the pathogenesis of human intervertebral disc degeneration // *Arthritis Res Ther*. 2005; 7 (4): R732–45. Epub 2005 Apr.
- Schroeder M, Viezens L, Schaefer C, Friedrichs B, Algenstaedt P, Ruther W, Wiesner L, Hansen-Algenstaedt N. Chemokine profile of disc degeneration with acute or chronic pain // *J Neurosurg Spine*. 2013; 18: 496–503.
- Andrade P, Hoogland G, Garcia MA, Steinbusch HW, Daemen MA, Visser-Vandewalle V. Elevated IL-1P and IL-6 levels in lumbar herniated discs in patients with sciatic pain // *Eur Spine J*. 2013; 22: 714–20.
- Kraychete DC, Sakata RK, Issy AM, Bacellar O, Santos-Jesus R, Carvalho EM. Serum cytokine levels in patients with chronic low back pain due to herniated disc: analytical cross-sectional study // *Sao Paulo Med J*. 2010; 128 (5): 259–62.
- Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of proinflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states // *Pain*. 1995; 63 (3): 289–302.
- Nygaard OP, Mellgren SI, Osterud B. The inflammatory properties of contained and non-contained lumbar disc herniation // *Spine (Phila Pa 1976)*. 1997; 22 (21): 2484–88.
- Yoshida M, Nakamura T, Sei A, Kikuchi T, Takagi K, Matsukawa A. Intervertebral disc cells produce tumor necrosis factor alpha, interleukin-1beta and monocyte chemoattractant protein-1 immediately after herniation: an experimental study using a new hernia model // *Spine (Phila Pa 1976)*. 2005; 30 (1): 55–61.
- Koch A, Zacharowski K, Boehm O, Stevens M, Lipfert P, von Giesen HJ, Wolf A, Freynhagen R. Nitric oxide and pro-inflammatory cytokines correlate with pain intensity in chronic pain patients // *Inflamm Res*. 2007; 56 (1): 32–37.
- Monfort J., Nacher M., Montell E. et al. Chondroitin sulfate and Hyaluronic acid (500–730 kDa) inhibit stromelysin-1 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes // *Drugs Exp Clin Res*. 2005. 31: 717–6.
- Chou M.M., Vergnolle N., McDougall J.J. et al. Effects of chondroitin and glucosamine sulfate in a dietary bar formulation on inflammation, interleukin-1-beta, matrix metalloproteinase-9, and cartilage damage in arthritis // *ExpBiol Med*. 2005; 230: 255–62.
- Holzmann J., Brandl N., Zemann A. et al. Assorted effects of TGF-beta and chondroitin sulfate on p38 and ERK1/2 activation levels in human articular chondrocytes stimulated with LPS // *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14: 519–25.

19. Verbruggen G., Veys E.M. Influence of sulphated glycosaminoglycans upon proteoglycan metabolism of the synovial lining cells // Acta Rheumatol Belg 1977; 1: 75–92.
20. Lippiello L., Grande D. In vivo 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.
21. Chan P.S., Caron J.P., Orth M.W. Short-term gene expression changes in cartilage explants stimulated with interleukin beta plus glucosamine and chondroitin sulfate // J rheumatol. 2006; 33: 1329–40.
22. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate // Osteoarthritis Cartilage. 1998; 6: 14–21.
23. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом // Фарматека. — 2013. — № 7. — С. 60–64.
24. Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности пероральной формы хондроитина сульфата (Мукосат®). Кафедра ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г. Материалы предоставлены компанией «ДИАМЕД-фарма».
25. Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат® PN 000570/01.
26. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis // Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015, Issue 1. Art. No.: CD005614.
27. Предоставленные компанией «ДИАМЕД-фарма» материалы ПОБЛ препарата Мукосат® за отчетный период 27 июля 2015 г. — 30 мая 2017 г.
28. Hochberg M. C. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Annals of the Rheumatic Diseases. 2015; 0: 1–8.
29. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M. C., Dorais M., Delorme P., Raynaud J.-P., Pelletier J.-P. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // Annals of the Rheumatic Diseases. 2013; 0: 1–10.
30. Henrotin Y., Lambert C. Chondroitin and Glucosamine in the Management of Osteoarthritis: An Update // Current Rheumatology Reports. 2013; 15: 361.
31. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? // Maturitas. 2014; 78; 184–87.
32. Wim Jvan Blitterswijk Jos CM van de Nes, Paul IJM Wuisman. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report // BMC Complementary and Alternative Medicine. 2003; 3 (1): 2.
33. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branco J., Brandi M L., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J A., Kvien T C., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J-Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in European internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Seminars in Arthritis and Rheumatism. 2014; 44(3): 253–63.
34. Ireland D. Molecular mechanisms involved in intervertebral disc degeneration and potential new treatment strategies // Bioscience Horizons. 2009; 2 (1): 83–89.
35. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B., Varas-Lorenzo C., Fourrier-Reglat A., Nicotra F., Sturkenboom M., Perez-Gutthann S. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project) // Drug Safety. 2012; 35 (12): 1127–46.
36. McGettigan P., Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population Based Controlled Observational Studies // PLoS Medicine. 2011; 8 (9): e1001098.
37. Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий // Manage pain. — 2017. — № 2.
38. Olariu L, Dumitriu B, Buse E, Rosoiu N. The «In vitro» effect of Alflutop product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthicular pathology inflammation // Annals Series on Biological Sciences. 2015; 4 (2): 7–18.
39. Klein RG, Bjorn CJ Eek, Conor W O'Neill, Caren Elin, Vert Mooney, Richard R Derby. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study // The Spine Journal. 2003; 3: 220–26.

ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ¹



ФОРМА ВЫПУСКА:

ампулы с раствором для в/м введения 1 мл или 2 мл (100 мг/мл)



ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Дегенеративные заболевания суставов и позвоночника

- Остеоартроз
- Остеохондроз



СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

1 мл

ПЕРВЫЕ 3 ИНЪЕКЦИИ, ЧЕРЕЗ ДЕНЬ

2 мл

С 4 ИНЪЕКЦИИ ДО КОНЦА КУРСА, ЧЕРЕЗ ДЕНЬ

25-30 инъекций

РЕКОМЕНДУЕМЫЙ КУРС ТЕРАПИИ

6 через мес.

ПРИ НЕОБХОДИМОСТИ, ВОЗМОЖНО ПРОВЕДЕНИЕ ПОВТОРНЫХ КУРСОВ ТЕРАПИИ



МУКОСАТ®
референтный препарат^{2,3}

МНН: ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ



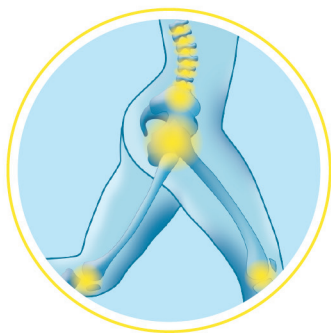
1 - инструкция по медицинскому применению Р №000570/01 от 28.03.2016

2 - Решении Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения" пункт 19,

3 - Федеральный закон от 12.04.2010 N 61-ФЗ "Об обращении лекарственных средств" (далее - Федеральный закон), статья 4

ТЗ Мукосат® №222413 - Патенты №№2200018, 2580589, 2612019

Показания, противопоказания, способ применения и дозы, побочные действия — см. подробно инструкцию по применению. Информация предназначена для специалистов здравоохранения.



Хондроитина сульфат

МУКОСАТ®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ³ ХОНДРОПРОТЕКТОР:

- Уменьшает воспаление и боль в пораженных суставах
- Улучшает подвижность суставов
- Препятствует разрушению хряща
- Снижает потребность в НПВП



ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ!^{1,2}

1-й в мире инъекционный препарат на основе чистого хондроитина сульфата*⁵

*на основе разработанной фармацевтической субстанции

**ЗАЩИЩЕНО
ПАТЕНТАМИ⁴ НА СОСТАВ
И ТЕХНОЛОГИЮ ПРОИЗВОДСТВА**



1 - Инструкция по медицинскому применению препарата Мукосат® P N000570/01 от 02.03.2018 г.

2 - на 62% снизилась выраженность болевого синдрома по окончании курса терапии препаратом Мукосат® (Открытое неконтролируемое исследование эффективности и безопасности препарата Мукосат®, Кафедра Ревматологии ЛенГИДУВа им. С.М. Кирова, 1990 г.)

3 - Решения Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 N 78 "О Правилах регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения" пункт 19.

4 - Патенты №№2200018, 2580589, 2612019

5 - «Отчет об экспериментальном изучении хондроитинсульфата («Артрон»）」18 ноября 1987г.,

«Протокол Nell от 25 июня 1992 года о результатах клинических испытаний препарата Мукосат» патент №22021812 от 30.10.1994 года

ТЗ №222413 ИМП препарата Мукосат® P N000570/01

Показания, противопоказания, способ применения и дозы, побочные действия – см. подробно инструкцию по применению.

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Отпускается по рецепту врача

ООО «ДИАМЕД-фарма» 121596, г. Москва, ул. Горбунова, д.2 стр.3 телефон: +7 (499) 707-11-52 e-mail: kp@diamed-farma.com web: www.diamed-farma.com

Горячая линия 8 (800) 200 17 74 мукосат.рф