

Пресс-релиз

Новые возможности в лечении заболеваний периферической нервной системы

В 2010 г. в России появилась новая комбинация Нейробион. Препарат существует в инъекционной и таблетированной формах. Одна таблетка, покрытая оболочкой, состоит из тиамина дисульфида (витамин В₁) 100 мг, пиридоксина гидрохлорида (витамин В₆) 200 мг, цианокобаламина (витамин В₁₂) 240 мкг. Содержающиеся в Нейробионе витамины группы В играют особую роль в качестве коэнзимов в промежуточном метаболизме, протекающем в нервной системе. Их терапевтическое применение при различных заболеваниях центральной и периферической нервной системы обусловлено, с одной стороны, необходимостью компенсации существующего дефицита данной группы витаминов (из-за повышенной потребности организма, обусловленной непосредственно заболеваниями) и, с другой стороны, способностью стимулировать естественные механизмы, направленные на восстановление. Нейробион имеет широкий спектр показаний для лечения болевых и дегенеративных заболеваний периферической нервной системы. Официальные показания к применению препарата: невриты и невралгии (невралгия тройничного нерва, неврит лицевого нерва), болевой синдром (межреберная невралгия, люмбоишальгия, плексопатия, корешковый синдром), в том числе вызванный заболеваниями позвоночника дегенеративного генеза; нейропатическая боль, вызванная полиневропатией (в том числе диабетической и алкогольной); другие системные неврологические заболевания, обусловленные дефицитом витаминов группы В. По данным целого ряда клинических исследований, длительность терапии болевых вертебральных синдромов может быть уменьшена за счет применения Нейробиона. Доказана эффективность применения данного препарата не только для лечения острой боли, но и для профилактики рецидивирования болевого спинального синдрома. Кроме того, было подтверждено, что при проведении терапии Нейробионом совместно с нестероидными противовоспалительными препаратами, обезболивающий эффект последних значительно возрастает. Ретроспективный анализ лечения 1082 пациентов показал хорошую переносимость препарата и его высокую эффективность. Наличие двух форм выпуска Нейробиона позволяет индивидуально подбирать схему лечения и дозы, добиваться полной преемственности лечения болевых синдромов на стационарном и амбулаторном этапах, уменьшать частоту хронизации боли, улучшая при этом качество жизни пациентов.

Структурно-модифицирующая терапия неврологических проявлений остеохондроза позвоночника

В.А.Гориславец

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова, Санкт-Петербург

Вертеброневрология – междисциплинарная отрасль медицины, объединяющая интересы неврологов, нейрохирургов, ортопедов, терапевтов и других врачей-специалистов, изучающая неврологические заболевания, связанные с патологическими изменениями позвоночного столба.

Оказание качественной медицинской помощи требует от врачей первичного звена медицинской службы определенного объема знаний и практических навыков в диагностическом и лечебном процессе, умения быстро и правильно выбрать нужное решение по каждому конкретному пациенту и по проблеме в целом.

Умение комплексно, быстро и системно оценить состояние нуждающегося в помощи пациента определяет готовность и возможность медицинского работника работать в системе интегративной медицины, которая представляет собой «синтез специализированной и комплексной моделей медицинской помощи». По мнению авторов данной стратегии, Российское здравоохранение должно выйти на качественно новый уровень своего развития. Корни интегративной медицины мы находим в трудах Авиценны, И.М.Сеченова, Н.И.Пирогова, С.П.Боткина, В.М.Бехтерева, И.П.Павлова и других ученых-медиков. Рассматривая российскую систему

взглядов на данную проблему, мы видим, что у нас акцент сделан на комплексную (сочетанную) патологию. Сделана попытка по-новому взглянуть «на взаимосвязь и взаимообусловленность патологических процессов при их всевозможном сочетании у пациента» [3].

Клиническая картина вертеброгенных заболеваний нервной системы предопределется в значительной степени первичной спондилогенной патологией.

Причинами неврологических синдромов могут быть самые разные заболевания и повреждения позвоночника:

- дегенеративно-дистрофические (остеохондроз позвоночника, грыжа межпозвонковых дисков – МПД, спондилез, спондилоартроз и др.);
- травмы (растяжение или разрыв связок, переломы позвонков, травматическая грыжа межпозвонкового диска и др.);
- аномалии развития (врожденный стеноз позвоночного канала, полное или частичное сращение позвонков, спондилолиз, краиновертебральные аномалии, аномалии краиновертебрального стыка, пояснично-крестцового перехода и др.);
- дисплазии позвоночника (идиопатический сколиоз, остеохондропатии, фиброзная дисплазия и др.);

- метаболические заболевания, приводящие к развитию остеопороза (менопаузальный остеопороз, гиперпаратиреоз и др.);
- неинфекционные воспалительные спондилопатии – при диффузных заболеваниях соединительной ткани (ревматоидном артрите), серонегативных спондилоартропатиях (идиопатическом анкилозирующем спондилоартрите, синдроме Рейтера, псориатическом артрите), подагре;
- инфекционные и паразитарные заболевания (спондилиты, эхинококкоз позвоночника);
- нейрогенная спондилоартропатия (при сифилисе, сирингомиелии, сахарном диабете);
- первичные и метастатические опухоли.

В большинстве случаев вертеброневрологическая патология обусловлена дегенеративно-дистрофическими изменениями позвоночника. Благодаря использованию в диагностическом процессе компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ) установлено, что болевые синдромы и неврологическая симптоматика связаны не только с патологией межпозвонковых дисков, но и со спондилоартрозом, стенозом позвоночного канала и межпозвонковых отверстий, спондилолистезом, патологией мышц и связок.

Вертеброгенные неврологические синдромы в МКБ-10 представлены в основном в подразделе «Дорсопатии» (M40–M54) раздела «Заболевания костно-мышечной системы и соединительной ткани». Неврологические осложнения вертебральной патологии указаны также в разделе «Заболевания нервной системы» (G00–G99).

Дорсопатия включает патологию не только позвоночника, но и мягких тканей спины – мышц, связок и др. Важнейшим признаком дорсопатии является дorsiгия. В зависимости от локализации боли выделяют следующие варианты дorsiгии: цервикальную, цервикобрахиальную, торакальную, люмбалгии, люмбошиалигию, сакралгию, кокцигодинию.

Кроме болевого синдрома, клиническая картина дорсопатии может включать:

1) локальный вертебральный синдром, сопровождающийся деформацией, ограничением подвижности или нестабильностью одного или нескольких прилежащих позвоночных двигательных сегментов;

2) вертебральный синдром на удалении, сопровождающийся изменением двигательного стереотипа и деформацией, патологической фиксацией выше- и нижележащих отделов позвоночника;

3) рефлекторные (ирритативные) синдромы: отраженная боль (цервикобрахиальная, цервикокраниальная, люмбошиальная и др.), мышечно-тонические синдромы, нейродистрофические, реперкуссионные вегетативные нарушения с широким спектром вторичных проявлений (периартропатиями, миофасциальным симптомокомплексом, туннельным синдромом и др.);

4) компрессионные (компрессионно-ишемические) корешковые синдромы: моно-, би-, мультирадикалярные;

5) синдромы ишемии (сдавления) спинного мозга (вследствие грыжи МПД, стеноза позвоночного канала или межпозвонкового отверстия или других причин) [10].

Важное терапевтическое и прогностическое значение имеет дифференциация вертеброгенных симптомокомплексов.

В большинстве случаев вертеброневрологическая патология вызвана дегенеративными изменениями в тканях позвоночно-двигательного сегмента (ПДС) – дугоотростчатых суставах позвонков, в МПД, связках, сухожилиях, мышцах, фасциях [9].

Наиболее частой ее причиной у лиц среднего и пожилого возраста является остеоартроз (ОА) суставов позвоночника, остеохондроз [1, 4].

ОА возникает в результате воздействия механических и биологических факторов, нарушающих равновесие

между процессами деградации и синтеза всех компонентов матрикса, прежде всего в суставном хряще [4, 10].

Гиалиновый хрящ межпозвонковых суставов и неповрежденное пульпозное ядро состоят из клеток – хондроцитов, синтезирующих протеогликаны (хондроитин-6-сульфат, кератана сульфат, гиалуроновая кислота и хондроитин-4-сульфат), которые совместно с коллагенами I и II типа входят в состав макромолекул межклеточного хрящевого матрикса. Хрящ МПД, подобно другим тканям, ремоделируется в течение роста и развития, т.е. в нем происходят процессы синтеза и деградации [4].

Метаболизм и структура протеогликанов фиброзного кольца и пульпозного ядра при старении и дегенерации подвергаются значительным изменениям [4, 6, 7].

Развитию спондилоартроза могут способствовать перегрузки задних отделов ПДС (например, в связи с нарушением статики позвоночника) в результате дегенерации и уменьшения высоты МПД при остеохондрозе, при котором происходит нарушение взаиморасположения суставных отростков с повышением нагрузки на них. Кроме того, заболевание может носить первичный характер и сочетаться с ОА периферических суставов [32], при этом процессы дегенерации в суставах принципиально не отличаются [27].

Важным механизмом боли при спондилоартрозе является развитие асептического воспаления. В процессе дегенерации суставного хряща в фасеточных суставах и прилегающих структурах ПДС возникают биохимические и иммунные реакции, которые завершаются формированием асептического нейрогенного воспаления в результате «цитокинового каскада» [10, 41], так как разрушение микроструктуры МПД является активным процессом, скорость которого регулируется цитокинами.

Цитокины являются ростовыми факторами, которые синтезируются в тканях сустава и выделяются в синовиальную жидкость. Они действуют на клетки как аутокринные и паракринные факторы. Многие цитокины в небольших количествах необходимы для поддержания гомеостаза [26, 40].

При ОА отсутствуют классические макроскопические признаки воспаления, нет выраженной инфильтрации воспалительных клеток в ткани сустава [30, 32]. Однако такие противовоспалительные цитокины, как интерлейкины (ИЛ) [29], в частности, ИЛ-1 β , а также фактор некроза опухоли- α обнаруживаются в синовиальной жидкости больных ОА в повышенном количестве [4, 15, 16, 40].

Под воздействием ИЛ-1 хондроциты резко усиливают синтез металлопротеаз, прекращают синтез протеогликанов и коллагенов хряща [12, 13]. Кроме того, в ответ на стимуляцию ИЛ-1 β хондроциты начинают синтезировать ферменты, необходимые для образования оксида азота (индукционную синтазу оксида азота) и простагландинов (циклооксигеназу-2) [34, 40].

Другой механизм, участвующий в формировании болевого синдрома, связан с раздражением нервных окончаний – ноцицепторов, локализованных в капсулах дугоотростчатых суставов и компонентах ПДС, в ответ на патологические изменения в них.

В процессе дегенерации диска нарушается синтез хондроцитами макромолекул матрикса, в первую очередь глюкозаминогликанов [4, 7, 8, 10]. Кроме того, увеличивается активность ферментов, участвующих в деструкции матрикса [10]. Использование в лечении хондроитина сульфата предполагает относительную компенсацию протеогликанов макромолекул внеклеточного матрикса [4].

Вопрос о роли хондроитина сульфата в патогенезе ОА обсуждался в литературе. Показано, что хондроциты человека очень чувствительны даже к незначительному снижению содержания хондроитина сульфата

Таблица 1. Распределение больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Всего	
	количество	%	количество	%	количество	%
20–30	—	—	2	5	2	5
30–40	2	5	2	5	4	10
40–50	2	5	2	5	4	10
50–60	9	22,5	12	30	21	52,5
60–70	1	2,5	4	10	5	12,5
70–80	—	—	4	10	4	10
Всего...	14	35	26	65	40	100

Таблица 2. Исследование позвоночника

Преимущественно пораженный отдел позвоночника	Мужчины		Женщины		Всего	
	количество	%	количество	%	количество	%
Шейный	5	36	6	23	11	27,5
Грудной	2	14	4	16	6	15
Пояснично-крестцовый	7	50	16	61	23	57,5
Всего...	14	100	26	100	40	100

Таблица 3. Распределение больных по выраженности грыжи

Показатель	Количество	%
Отсутствие	30	75
Протрузии (до 0,5 мм)	8	20
Грыжа (более 0,5)	2	5
Всего...	40	100

Таблица 4. Наличие ОА

Локализация поражения	Количество	%
Плечевой сустав	2	5
Локтевой сустав	2	5
Прочие суставы верхних конечностей	1	2,5
Тазобедренный сустав	4	10
Коленный сустав	4	10
Другие суставы нижних конечностей	1	2,5
Без поражения суставов верхних и нижних конечностей	26	65
Всего...	40	100

Рис. 1. Визуальная аналоговая шкала.

[1, 4, 5, 11], а при недостатке хондроитина сульфата нарушается синтез глукозаминонгликанов [4]. Высказано суждение, что нельзя полностью исключить положительные эффекты экзогенного хондроитина сульфата [17].

В данном случае речь идет о структурно-модифицирующей терапии, которая предполагает применение лекарственных средств, которые позволяют не только контролировать симптомы болезни, но и приостанавливать прогрессирование, а в идеале – добиться обратного развития ОА.

С «механистических» позиций введение «готовых к употреблению» единиц протеогликана, таких как хондроитина сульфат, позволяет ускорить синтез матрикса и обеспечить его восстановление.

В исследованиях *in vitro* хондроитина сульфат действительно захватывался хондроцитами и включался в состав матрикса [14].

В эксперименте отмечено противовоспалительное действие хондроитина сульфата [36], проявляющееся ингибированием протеаз и уменьшением распада матрикса [39, 42].

Хондроитина сульфат является «модификатором биологического ответа», уменьшает патологические проявления в хряще в ответ на нагрузку и повышает способность хряща к самовосстановлению [12, 13].

Целью исследования являлась оценка эффективности и переносимости хондроитина сульфата (Структума) при неврологических проявлениях остеохондроза позвоночника.

По дизайну это было 24-недельное клиническое испытание у больных с неврологическими проявлениями остеохондроза позвоночника. Структум использовался в дозе 1000 мг/сут.

Основной мерой эффективности являлись боль при выполнении повседневной активности. Вторичными мерами эффективности служили качество жизни и эффект последействия [4].

Материалы и методы исследования

Клиническая характеристика больных

Современная и точная дифференциальная диагностика неврологических проявлений остеохондроза позвоночника, размера протрузии и грыжи МПД важна для выбора тактики лечения таких пациентов. Идеально постановка точного диагноза на основании результатов клинического исследования, лучевых методов диагностики [31, 34, 43].

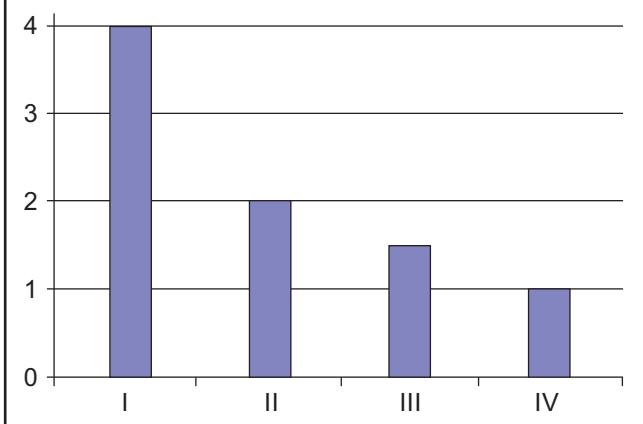
Для реализации целей и задач настоящего исследования на базе клиники нервных болезней Военно-медицинской академии были пролечены 40 больных с вертеброневрологической патологией, получавших в течение 6 мес препарат Структум (хондроитина сульфат). Группа сравнения составила 30 человек, получивших традиционное лечение по поводу неврологических проявлений остеохондроза позвоночника без назначения хондропротекторов. Отбор больных проводился с учетом клинической картины заболевания и данных рентгенологического [31] и нейровизуализационного обследования МРТ [12]. Распределение пациентов представлено в табл. 1.

Методы обследования

Каждому пациенту было проведено полное клиническое обследование, включающее опрос жалоб, анамнеза, визуальный и мануальный осмотры.

Также исследовались кровь (общий анализ, биохимические показатели), моча. Проводилась рентгенография [31] (при необходимости при корешковых синдромах – МРТ) позвоночника, сопутствующих болезненных крупных и мелких суставов.

Рис. 2. Динамика регресса болевого синдрома по ВАШ в течение года с регистрацией в конце 2-й недели (I), 1 (II), 3 (III) и 4 (IV) месяца на фоне приема препарата Структурм.



Магнитно-резонансное исследование

По результатам МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника определяли степень выраженности рубцово-спаечного эпидурита, мягкотканых нарушений межпозвоночного сегмента [12].

Нами исследовался преимущественно пораженный отдел позвоночника (табл. 2).

Результаты МРТ позвоночника

По результатам МРТ-исследования, проведенного 10 (25%) больным с корешковыми синдромами остеохондроза, у всех были выявлены протрузии и грыжи МПД.

В зависимости от выраженности межпозвонковых грыж нами были взяты общепризнанные стандарты их размеров (табл. 3).

Наличие сопутствующей патологии суставов верхних и нижних конечностей (OA) представлено в табл. 4.

Результаты лечения

При оценке эффективности лечения снижение выраженности болевого синдрома отмечено у 37 (92,5%) пациентов. Все пациенты в период лечения сохраняли обычный режим труда, питания, отдыха.

При оценке эффективности лечения использовали:

- клинико-неврологическое обследование, включая наличие и выраженность болевого рефлекторного и корешкового синдрома;
- визуальную аналоговую шкалу боли (ВАШ) [4, 9];
- поясничный тест-индекс Schober [4];
- шкалу алготонуса Ф.А.Хабирова в модификации А.И.Федина;
- тест наклона и доставания пальцами рук до пола;
- функциональный индекс Лекена (Lequesne).

При неврологическом обследовании у 30 (75%) пациентов выявлен вертеброгенный болевой рефлекторный синдром, а у 10 (25%) – болевой корешковый синдром остеохондроза позвоночника.

Каждый пациент и врач оценивали выраженность болевого синдрома до и после лечения, а также регистрировали дни уменьшения выраженности боли, которые оценивались по 10-балльной ВАШ, где интенсивность боли увеличивалась с 0 по 10 балл (рис. 1).

Поясничный индекс Шобера исследовали у больных в положении стоя, при этом измеряли расстояние в сантиметрах по средней линии между остистыми отростками L₅-S₁ позвонков. При максимальном наклоне туловища вперед с фиксированными прямыми ногами производили повторное измерение этого расстояния. Индекс (K) определяли по следующей формуле: K=(10:Δ)×100, где K-индекс (в %), Δ-разница показателей двух измерений выше указанного расстояния. В норме K составляет 40–50%.

Шкала алготонуса состояла из оценки выраженности спонтанной боли, локального гипертонуса и пальпаторной болезненности мышц.

Тест наклона и доставания пальцами пола проводился при максимальном наклоне пациента вперед с вытянутыми руками и фиксированными разогнутыми ногами путем измерения расстояния в сантиметрах от кончика III пальца кисти до пола.

Больные при необходимости получали дополнительное медикаментозное лечение (антибактериальные, противовирусные препараты, сосудистые средства, анальгетики), физиотерапию, массаж, лечебную гимнастику, мануальную терапию.

В целом полученные результаты свидетельствуют о положительном лечебном эффекте хондроитина сульфата (Структум) в отношении основных клинических показателей вертеброневрологических заболеваний как миофасциального болевого рефлекторного симптомокомплекса, так и корешкового синдрома остеохондроза позвоночника.

К началу 2-й недели приема препарата у 22 (55%) больных с болевым рефлекторным синдромом отмечено снижение интенсивности болевого синдрома на 1–2 балла, к концу 1-го месяца – у 25 (62,5%) пациентов на 2–3 балла по ВАШ ($p<0,05$ по сравнению с плацебо). К концу 3-го месяца этот показатель был еще выше – 30 (75%) исследуемых ($p<0,005$ по сравнению с плацебо). К исходу 6-го месяца болевой синдром регрессировал на 2–3 балла у 37 (92,5%) лиц, получавших лечение хондроитином сульфатом ($p<0,01$ по сравнению с плацебо; рис. 2).

Гипертонус паравертебральных мышц был пальпаторно снижен по отношению к исходному у всех пациентов, получавших Структум, начиная с 1-й недели приема препарата до окончания курса лечения (6 мес).

Среди лиц с начальными проявлениями венозной церебральной дисциркуляции у 4 (10%) пациентов отмечена стабилизация мозгового кровообращения ($p<0,05$ по сравнению с плацебо) [11].

Вертеброгенный болевой корешковый синдром у 10 (25%) больных регрессировал постепенно на фоне приема Структума и комплексной терапии (лазеротерапия, фонофорез с гидрокортизоном и лидазой, сосудистые препараты, массаж, кинезитерапия и др.).

Снижение интенсивности болевого синдрома на 1 балл произошло у 2 (5%) пациентов ($p<0,05$ по сравнению с плацебо) в конце 1-й недели приема препарата, у остальных 8 (20%) к концу 3-й недели лечения снижение составило на 1–2 балла. Больных, направленных на оперативное вмешательство по поводу грыжи МПД, не было.

Обострений болевого синдрома спондилогенной природы во время приема препарата обследуемыми не выявлено.

Частота побочных эффектов Структума в клинических исследованиях сопоставима с таковой плацебо [17, 19, 28, 33].

У 2 (5%) больных, склонных к кратковременным аллергическим реакциям, отмечена крапивница.

Побочных эффектов Структума при курсовом 6-месячном лечении не выявлено.

Общий анализ и биохимические показатели крови оказались в норме.

У 8 (20%) больных отмечено улучшение показателей сывороточного железа, что может явиться хорошим подспорьем использования препарата Структум при железодефицитной анемии.

Наиболее «чувствительным» оказалось исследование белковых фракций крови. Изменение показателей α_1 , α_2 , β и γ -глобулинов коррелировало. Повышалось при низких показателях и понижалось – при высоких (т.е. приближалось к нормальным параметрам) во время приема Структума.

Согласно данным рентгенологических исследований и МРТ позвоночника, в динамике отрицательной картины изменений не выявлено ни в ходе обследования, ни в течение заболевания, что указывает на высокое профилактическое действие препарата Структум в указанных дозах.

В период проведения лечения препаратом Структум у пациентов, имеющих сопутствующую патологию крупных и мелких суставов верхних и нижних конечностей (OA), практически отсутствовали обострения.

Длительность терапевтического эффекта после курса лечения препаратом Структум составила 3–6 мес, в течение которых отмечено отсутствие обострений заболевания.

Заключение

Структум как базисный препарат структурно-модифицирующей терапии может с успехом использоваться при профилактике обострений неврологических проявлений остеохондроза позвоночника с сопутствующей патологией суставов верхних и нижних конечностей [2].

Литература

1. Алексеева ЛИ, Архангельская ГС, Давыдова АФ и др. Отдаленные результаты применения Структума (по материалам многоцентрового исследования). Тер. арх. 2003; 9: 82–6.
2. Гориславец ВА. Антифизическое управление и ценообразование в военной неврологии. СПб: Изд-во НУ «Центр стратегических исследований», 2010.
3. Гориславец ВА, Лобзин СВ. Пропедевтика в мануальной медицине: Учебное пособие. СПб: Изд-во НУ «Центр стратегических исследований», 2010.
4. Гориславец ВА. Структум – базисный препарат профилактики и лечения вертеброгенных заболеваний нервной системы. Леч. нервн. бол. 2009; 1 (27): 12.
5. Гориславец ВА. Хондроитин сульфат – базисный препарат профилактики и лечения вертеброгенных заболеваний нервной системы. Вестник Российской Военно-медицинской академии. Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения больных в многопрофильном лечебном учреждении». Ч. 2. СПб: РВМеда, 2009; 1 (25): 626–7.
6. Гориславец ВА. Оценка клинической эффективности хондропротектора Структум у больных с вертеброневрологической патологией. Поленовские чтения. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. проф. В.П. Берснева. СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009.
7. Гориславец ВА. Базисная терапия вертеброневрологических заболеваний нервной системы с помощью хондропротектора Структум. Ежегодные Давиденковские чтения. Актуальные проблемы клинической неврологии. Материалы Всероссийской юбилейной научно-практической конференции. Под ред. проф. Н.М. Жулева. СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2009.
8. Гориславец ВА. Структум – стержень профилактики в вертеброневрологии. Поленовские чтения. Тезисы Всероссийской научно-практической конференции. Под ред. проф. В.П. Берснева. СПб: Изд-во «Человек и его здоровье», 2010.
9. Мазуров ВИ, Беляева ИБ. Применение Структума в комплексном лечении синдрома болей в нижней части спины. Структум 250 мг, 500 мг – хондроитин сульфат натрия. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. М, 2005; с. 21–4.
10. Шостак НА, Аксенова, Правдин ДА и др. Боли в нижней части спины при остеохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата. Тер. арх. 2003; 8: 67–9.
11. Юнкеров ВИ, Григорьев СГ. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб: ВМеда, 2002.

12. Abadie E, Ethgen D, Avouac B et al. (GREES). Recommendations for the use of new methods to assess the efficacy of disease modifying drugs in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (4): 263–8.
13. Altman R, Brandt K, Hochberg M et al. Design and conduct of clinical trial in patients with osteoarthritis: recommendations from task force of the Osteoarthritis Research Society. *Osteoarthritis Cartilage* 1996; 4: 217–43.
14. Bali J-P, Cousse H, Neuzil E. Biochemical basis of the pharmacological action of chondroitin sulfates on the osteoarticular system. *Sem Arthritis Rheum* 2001; 31: 58–68.
15. Andermann G, Dietz M. The influence of the route of administration on the bioavailability of an endogenous macromolecule: chondroitin sulphate (CSA). *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1982; 7: 11–6.
16. Barnhill JG, Fye CL, Williams DW et al. Chondroitin product selection for the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *J Am Pharm Assoc (Wash DC)* 2006; 46 (1): 14–24.
17. Bourgeois P, Chales G, Dehais J et al. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3x400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 25–30.
18. Bellamy N, Kirwan J, Boers M et al. Recommendations for a core set of outcome measure for future phase III clinical trial in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERAST III. *J Rheumatol* 1997; 24: 799–802.
19. 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. *Osteoarth Cart* 1998; 6 (Suppl. A): 39–46.
20. Cole TC, Ghosh P, Taylor TKF. Arteparon modifies proteoglycan turnover in the intervertebral disk. *J Bone J Sure* 1998; 70B: 166.
21. Conte A, de Bernardi M, Palmieri L et al. Metabolic fate of exogenous chondroitin sulfate in man. *Arzneimittelforschung* 1991; 41: 768–72.
22. Conte A, Palmieri L, Segnini D, Ronca G. Metabolic fate of partially depolymerized chondroitin sulfate administered to the rat. *Drugs Exp Clin Res* 1991; 17: 27–33.
23. Davidson EA, Meyer K. Chondroitin, a new mucopolysaccharide. *J Biol Chem* 1954; 211 (2): 605–11.
24. Dettmer N. The therapeutic effect of glycosaminoglycan polysulfate (Arteparon) in arthroses depending on the mode of administration [German]. *Z Rheumatol* 1979; 38: 163–81.
25. Food and Drug Administration. Guidance for industry: Clinical development programs for drugs, devices, and biological products intended for the treatment of osteoarthritis, Washington, DC: FDA; 1999.
26. Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES): Osteoarthritis Section. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of Osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 552–7.
27. Hathcock JN, Shao A. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate. *Regulatory Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 78–83.
28. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007; 5.
29. Jordan KM, Arden NK. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
30. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1957; 16 (4): 494–502.
31. Lawrence RC, Helmick CG, Arnett FC. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the USA. *Arthritis Reumatism* 1998; 12: 264–8.
32. Leeb BF et al. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27 (1): 205–11.
33. Mazzuca SA. Imaging and Osteoarthritis: What Is the Predictive Value? *Cur Rheumatol Rep* 2003; 5: 27–32.
34. Morreale P, Manopulo R, Galati M et al. Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1385–91.
35. Pavelka K, Bucsi L, Manopulo R. Double-blind, dose effect study of oral CS 4&6 1200 mg, 800 mg, 200 mg against placebo in the treatment of femoro-tibial osteoarthritis. *Litera Rheumatol* 1998; 24: 21–30.
36. Pratta MA, Tortorella MD, Arner E. Age related changes in aggrecan glycosylation affect cleavage by aggrecanase. *J Biol Chem* 2000; 275 (50): 39096–102.
37. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 14–21.
38. Structure-modifying Drug for Osteoarthritis – The Role of Chondroitin 4&6 Sulfate. A report by IBSA, Institut Biochimique SA. Business Briefing: European Pharmaco Therapy – January 2003.
39. Sugimoto K, Takahashi M, Yamamoto Y et al. Identification of aggrecanase activity in medium of cartilage culture. *J Biochem* 1999; 126 (2): 449–55.
40. Uebelhart D et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; 12 (4): 269–76.
41. Uebelhart D, Thonar Ej, Delmas PD et al. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: A pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 39–46.
42. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: S/DMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6 (Suppl. A): 37–8.
43. Verg_s J, Castaneda-Hern_ndez G. On the bioavailability of oral chondroitin sulfate formulations: proposed criteria for bioequivalence studies. *Proc West Pharmacol Soc* 2004; 47: 50–3.
44. Wasik R, Kim J, Pransky G. Work disability and costs caused by recurrence of low back pain: longer and more costly than in first episodes. *Spine* 2006; 31 (2): 219–25.
45. Zhang W, Moskowitz RW. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence activity. *Osteoart Cartil* 2007; 15: 981–99.

Индекс лекарственных препаратов:

**Хондроитин сульфат: СТРУКТУМ
(Сотекс, Группа Компаний «Протек»)**

————— * —————