ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ В ДИАПАЗОНЕ ОТ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНОЙ ДОБАВКИ ДО ИНЪЕКЦИОННОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ

Е.В. Ших
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Адрес для переписки:
Ших Евгения Валерьевна, chih@mail.ru

Ключевые слова:
хондроитина сульфат, остеоартроз, профилактика, фармакотерапия, вязкость

Для цитирования:
Ших Е.В. Хондроитина сульфат в диапазоне от биологически активной добавки до инъекционной лекарственной формы // Фармакология & Фармакотерапия. 2021. № 2. С. **10-16**
DOI 10.46393/2713-2129_2021_2_10_16

Аннотация
Действующие клинические рекомендации предполагают пошаговую фармакотерапию остеоартрита, которой предшествуют профилактические мероприятия, включающие в себя в том числе и рекомендации по применению биологически активных добавок как элементов лечебного питания, что позволяет отсрочить развитие патологических изменений. Ранее хондроитина сульфат и глюкозамин рассматривались исключительно в качестве метаболических средств. В настоящий момент описаны молекулярные механизмы противовоспалительного и анальгетического эффектов, что расширяет диапазон терапевтического применения. Патогенетический механизм действия, фармакодинамическая эффективность и хороший профиль безопасности привели к тому, что препараты замедленного действия (SYSADOA) являются базовыми для первого шага фармакотерапии. При болевом синдроме курсовое применение комплексов, содержащих SYSADOA, позволяет значимо уменьшить необходимость в дополнительной анальгезии. В ряде случаев хондроитина сульфат и глюкозамин являются альтернативой нестероидным противовоспалительным препаратам на втором шаге фармакотерапии остеоартрита, где применяются не только перорально, но и парентерально. Запатентованная технология препарата Мукосат позволяет ограничить значения вязкости пределом 0,01–0,05 м^3/кг, что обеспечивает снижение частоты постинъекционных осложнений.

CHONDROITIN SULFATE RANGING FROM DIETARY SUPPLEMENT TO INJECTABLE DOSAGE FORM

E.V. Shikh
Sechenov First Moscow State Medical University

For correspondence:
Evgeniya V. Shikh, chih@mail.ru

Key words:
chondroitin sulfate, osteoarthritis, prevention, pharmacotherapy, viscosity

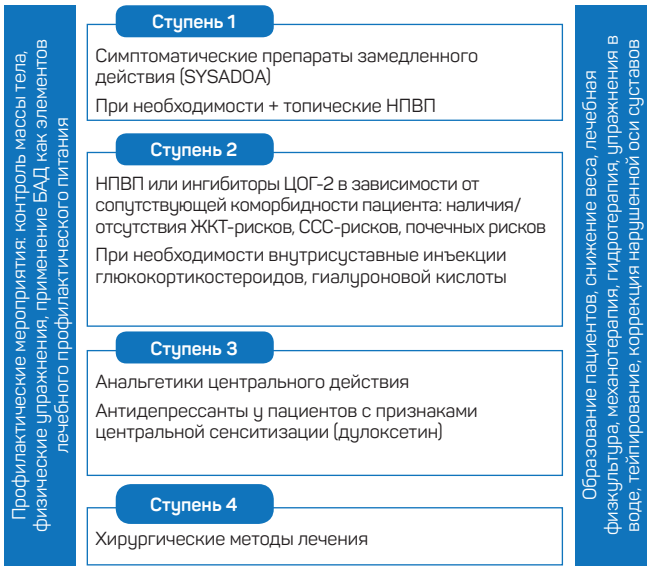
For citation:
Shikh E.V. Chondroitin sulfate ranging from dietary supplement to injectable dosage form // Pharmacology & Pharmacotherapy. 2021. № 2. P. 10-16
DOI 10.46393/2713-2129_2021_2_10-16

Annotation

The current clinical guidelines suggest a step-by-step pharmacotherapy of osteoarthritis, which is preceded by preventive measures, including, among other things, recommendations for the use of dietary supplements as elements of medical nutrition, which makes it possible to delay the development of pathological changes. Previously, chondroitin sulfate and glucosamine were considered exclusively as metabolic agents. Currently, the molecular mechanisms of anti-inflammatory and analgesic effects have been described, which expands the range of therapeutic applications. The pathogenetic mechanism of action, pharmacodynamic efficacy and a good safety profile have led to the fact that delayed-release drugs (SYSADOA) are the basis for the first step of pharmacotherapy. In case of pain syndrome, the course use of complexes containing SYSADOA can significantly reduce the need for additional analgesia. In some cases, chondroitin sulfate and glucosamine are an alternative to non-steroidal anti-inflammatory drugs in the second step of the pharmacotherapy of osteoarthritis, where they are used not only orally, but also parenterally. The patented technology of the Mucosat preparation allows limiting the viscosity values to the limit of 0.01–0.05 m^3/kg, which ensures a decrease in the frequency of post-injection complications.

Ступенчатый (пошаговый) подход к фармакотерапии остеоартроза

Остеоартрит (ОА, в соответствии с МКБ-10 остеоартроз) является одним из самых распространенных хронических заболеваний, которое приводит к потере трудоспособности и инвалидизации населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, этим заболеванием страдают более 300 млн человек. Ежегодный прирост числа пациентов с заболеваниями костно-мышечной системы именно за счет увеличения количества пациентов с остеоартритом превышает прирост числа пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration, FDA) классифицирует остеоартрит как заболевание, требующее как можно более раннего начала лечения. Этим объясняется внимание медицинского сообщества к ведению данной группы пациентов. В последние годы клинические рекомендации разработали Американский колледж ревматологии (2012 г.), Американская академия хирургов-ортопедов (2008 и 2013 гг.), Европейская противоревматическая лига (2013 и 2018 гг.), Международное общество по изучению остеоартрита (2014 г.), Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (2008 и 2014 гг.), Ассоциация ревматологов России (2017 г.), Российское научное медицинское общество терапевтов (2016 г.), Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (2014, 2016, 2019 гг.) [1]. В настоящее время действующие клинические рекомендации основаны на ступенчатой (пошаговой) фармакотерапии, которой предшествуют профилактические мероприятия, включающие в себя в том числе и рекомендации по применению биологически активных добавок (БАД) как элементов лечебного питания (рисунок).



Пошаговая фармакотерапия остеоартроза

Специализированные БАД в профилактике и комплексной терапии симптомов остеоартроза

Рекомендации для пациентов содержат информацию о необходимости снижения массы тела, увеличения физических упражнений. Диетологические рекомендации направлены на увеличение потребления количества продуктов, содержащих мукополисахариды и коллаген, которые являются строительным материалом для сустава и связок, а также участвуют в образовании синовиальной жидкости. Однако рекомендации для пациентов по употреблению специализированных БАД как компонентов лечебного питания и/или части комплексной терапии в реальной медицинской практике почти отсутствуют [2, 3].

Остеоартрит представляет собой гетерогенную группу заболеваний в форме поражения мелких, средних и крупных суставов со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом. Согласно современным представлениям, ОА является хроническим прогрессирующим заболеванием синовиальных суставов с поражением гиалинового хряща, субхондральной кости, связок, капсулы сустава, мениска, околосуставных мышц. Заболевание развивается вследствие сложного комплекса биомеханических, биохимических и генетических факторов, под влиянием которых дестабилизируются сбалансированные и взаимосвязанные процессы деградации и синтеза компонентов матрикса хряща. Происходит уменьшение массы гиалинового хряща, инициируются воспалительные реакции синовиальной мембраны, имеет место ремоделирование субхондральной кости с формированием остеофитов. Патогенез ОА заключается в нарушении равновесия между анаболическими и катаболическими процессами в тканях сустава. Процесс

сопровождается дегенерацией суставного (гиалинового) хряща, в основе которой лежит дефицит протеогликанов.

Хондроитина сульфат (ХС) – составной компонент основного протеогликана хрящевого матрикса – аггрекана. Механические свойства сухожилий зависят от компонентов протеогликанов: волокна коллагена определяют сопротивление сухожилий растяжению, протеогликаны – сжиманию. Протеогликаны образуют комплексы с коллагеном, адгезивными и другими белками, защищая их от действия ферментов. Участвуют в регуляции активности сигнальных молекул; образуют гелеподобную среду, в которую погружены фибриллярные и адгезивные белки. Гликозаминогликаны связывают воду, придавая внеклеточному матриксу желеобразные свойства, и тем самым повышают вязкость.

Хондроитина сульфат обладает способностью подавлять апоптоз хондроцитов. В исследованиях установлено, что при дополнительном экзогенном поступлении в организм ХС происходит повышение продукции коллагена II типа и протеогликанов, синтеза гиалуроновой кислоты клетками синовиальной оболочки, что подтверждает анаболические свойства ХС.

Хондроитина сульфат улучшает трофику и снижает резорбцию субхондральной кости, регулирует вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща. Эффекты ХС реализуются путем воздействия на процессы воспаления (ядерный фактор каппа B (nuclear factor-kappa B, NF-kB)), снижения экспрессии интерлейкина (ИЛ) 1β хондроцитами и синовиоцитами, уменьшения содержания провоспалительных цитокинов (ИЛ-6), ингибирования экспрессии циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2).

Применение хондроитина сульфата при ОА обусловлено наличием ассоциации данного заболевания с локальным дефицитом хондроитина.

Несмотря на то что фармакодинамические эффекты хондроитина сульфата и глюкозамина являются сходными (анаболический, антикатаболический и противовоспалительный), механизмы их реализации различны. Так, например, глюкозамин активирует продукцию хрящевого матрикса, хондроитина сульфат влияет на состав синовиальной жидкости. В связи с этим комбинированное применение ХС с глюкозамином является более эффективным за счет синергизма действия. Глюкозамина сульфат ингибирует действие катаболических ферментов (стромелизин, аггреканаза, коллагеназа, фосфолипаза А2), активирует адгезию хондроцитов к фибронектину. Противовоспалительный эффект реализуется за счет уменьшения образования супероксидных радикалов, ингибирования активности лизосомальных ферментов, снижения ИЛ-1 в синовиальной жидкости, ингибирования синтеза оксида азота. При изучении свойств глюкозамина на моделях *in vivo* показано, что и глюкозамина гидрохлорид, и глюкозамина сульфат ингибируют влияние ИЛ-1β, NF-κB, индуцируемой формы синтетазы оксида азота, ЦОГ-2, активность металлопротеиназ, следствием чего являются противовоспалительные эффекты в культуре тканей [4].

Опубликованные данные экспериментальных и клинических исследований демонстрируют, что глюкозамин может быть использован как адъювантное средство при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), приводя к развитию анальгетического и противовоспалительного эффекта на меньших дозах НПВП [5].

И хондроитин, и глюкозамин могут синтезироваться в организме, но в большей мере их потребность закрывается за счет БАД и пищевых продуктов.

Результатом постоянного поиска новых источников микронутриентов, влияющих на структуру хрящевой ткани, стала разработка комплекса NEM®, полученного из двухслойной мембраны, которая образует внутреннюю оболочку скорлупы куриных яиц. Мембрана состоит в основном из волокнистых белков (коллаген I, V и X типа), гликозаминогликанов (дерматансульфат, хондроитина сульфат, глюкозамин, гиалуроновая кислота), кальция и магния, серосодержащих аминокислот.

Гиалуроновая кислота построена из дисахаридных остатков, соединенных β-(1→4)-гликозидными связями. Дисахаридные фрагменты в свою очередь состоят из остатков β-D-глюкуроновой кислоты и N-ацетил-3-D-глюкозамина, связанных между собой β-(1-3)-гликозидными связями. Гиалуроновая кислота имеет высокую молекулярную массу (10^5–10^7 Да). В суставной жидкости она находится в свободном виде, а в хряще формирует протеогликановые агрегаты. В суставной жидкости гиалуроновая кислота играет роль смазочного вещества, уменьшая трение между суставными поверхностями. В больших количествах гиалуроновая кислота синтезируется во время заживления ран. Цепи гиалуроновой кислоты способны свертываться, связывая большое количество воды и формируя определенное пространство (домен), в который имеют доступ небольшие молекулы или ионы, крупные молекулы (альбумин, иммуноглобулины) не способны проникать в него. Домены могут контактировать, сжиматься и проникать друг в друга, что и определяет высокую вязкость раствора.

Дерматансульфат – гетерополисахарид, сходный по строению с хондроитина сульфатом. В отличие от последнего дисахаридный фрагмент дерматансульфата содержит вместо D-глюкуроновой кислоты остаток L-идуроновой кислоты. Дерматансульфат присутствует в коже, хрящах, сухожилиях и межпозвонковых дисках, кровеносных сосудах и клапанах сердца. В составе малых протеогликанов (бигликан и декорин) он содержится в межклеточном веществе костей, хрящей, межпозвоночных дисков и менисков, где участвует в стабилизации коллагеновых волокон.

Чтобы освободить вышеперечисленные микронутриенты из устойчивой к перевариванию матрицы мембраны внутренней оболочки скорлупы куриных яиц, NEM® подвергается частичному ферментативному перевариванию (гидролизу) в рамках производственного процесса. Учитывая, что остеоартритом страдает в основном возрастное население, у которого в связи с перенесенными заболеваниями, приемом других лекарственных препаратов и возрастными особенностями процессы переваривания и всасывания не отличаются высокой интенсивностью, частичный гидролиз в процессе производства является дополнительным преимуществом, повышающим биодоступность необходимых микронутриентов.

Проведенный количественный анализ состава запатентованного комплекса NEM® выявил высокое содержание белков и умеренное содержание глюкозамина (до 1% в сухом веществе), хондроитина сульфата (до 1%), гиалуроновой кислоты (до 2%) и коллагена (до 5%) [6].

Доклинические исследования специфической активности на животных продемонстрировали, что NEM® влияет на уровень провоспалительных цитокинов как ранней фазы воспаления (ИЛ-1β и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-α)), так и поздней фазы (MCP-1, MIP 1α и β, RANTES и ФРЭС). В экспериментальном исследовании изучено влияние NEM® на продукцию ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, а также интерферона-гамма (ИФН-γ) и ФНО-α четырехдневными культурами моноцитов периферической крови, подверженных воздействию серийных разведений, либо водного раствора экстракта NEM® (NEM-AQ), либо продукта NEM®, прошедшего через пищеварение в условиях *in vitro* (NEM-IVD). NEM-AQ приводил к снижению пролиферации и статистически значимым изменениям продукции ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ. NEM-IVD снижал выработку ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН-γ и ФНО-α в культурах клеток, подверженных действию фитогемагглютинина. В культурах, содержащих митоген фитолакки, NEM® снижал продукцию ИЛ-10, а максимальная тестовая доза повышала уровень ИЛ-6 и снижала уровень ФНО-α. NEM-AQ в двух наименьших концентрациях значительно снижал выработку ФНО-α культурами моноцитов периферической крови в присутствии митогена фитолакки по сравнению с контрольным продуктом процесса пищеварения в условиях *in vitro* и нативного продукта NEM®. Результаты данного исследования подтверждают наличие у комплекса NEM® противовоспалительного эффекта и открывают перспективу его использования в клинической практике [7].

Плацебоконтролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование подтвердило эффективность назначения NEM® в дозе 500 мг однократно для купирования боли и скованности, но не показало расширения функциональных возможностей суставов и улучшения общих индексов WOMAC, хотя определенная тенденция к их улучшению и наметилась. Динамика среднего показателя боли (снижение на 15,9%, p = 0,036) и среднего показателя скованности (снижение на 12,8%, p = 0,024) была клинически значимой уже на 10-й день применения [8].

В других исследованиях проведено изучение изменений интенсивности болевого синдрома по мере лечения, объема движений в суставах (ROM – range of motion) и связанной с объемом движения интенсивности боли. Оценка проводилась на 7-й и 30-й дни приема комплекса NEM® в дозе 500 мг однократно. Согласно полученным результатам, применение NEM® привело к значительному терапевтическому эффекту через 7 дней по объему движений в суставе (увеличение на 27,8%; p = 0,038), через 30 дней – по интенсивности боли (снижение на 72,5%; p = 0,007), движений в суставе (увеличение на 43,7%; p = 0,006) и связанной с объемом движений интенсивности боли (снижение на 75,9%; p = 0,021) [9].

Комплекс NEM® 125 мг; глюкозамина сульфат натрия хлорид 125 мг; хондроитина сульфат 25 мг; экстракт корней гарпагофитума сухой 200 мг; марганца сульфата моногидрат 3,08 мг входят в состав капсул Мукосат. Добавление в комплекс марганца в дозе на уровне пищевой суточной потребности обусловлено ролью данного микроэлемента в формировании соединительной, хрящевой и костной ткани. Недостаточная обеспеченность марганцем ассоциирована с дегенеративными изменениями в суставах.

Альтернативные воздействия, такие как биорегуляционная терапия (фитотерапия), имеют потенциал для применения при ОА. Ряд растительных компонентов хорошо изучены на доклиническом уровне и в клинических исследованиях. В состав капсул Мукосат входит экстракт растения гарпагофитум, применение которого Комиссия Е рекомендует в качестве вспомогательной терапии при воспалительных заболеваниях [10].

Гарпагофитум распростертый (*Harpagophytum procumbens*) содержит в своем составе следующие фармакологически активные вещества: иридоиды (гарпагид, гарпагозид, прокумид и др.); углеводы (фруктоза, галактоза, стахиоза и др.); другие соединения (флавоноиды, фенолы, аминокислоты). Экстракт обладает противовоспалительной, обезболивающей, спазмолитической активностью. В экспериментальных исследованиях на животных продемонстрирован значительный противовоспалительный эффект на моделях отека и артрита. Экстракт гарпагофитума оказывал анальгетический эффект на модели «корчей», вызванных уксусной кислотой, однако не был эффективен на модели «горячей пластинки». Эти результаты экспериментальных исследований дают основание считать, что экстракт обладает периферической анальгетической активностью. В клинической практике экстракт гарпагофитума применяют в основном для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. В плацебоконтролируемых исследованиях (прием 2 г порошка гарпагофитума в сутки в течение 2 месяцев в сравнении с плацебо) продемонстрировано статистически значимое снижение боли и увеличение подвижности суставов, в отличие от приема плацебо. В ряде неконтролируемых (открытых) клинических исследований также показана эффективность экстракта гарпагофитума в лечении артритов [10, 11].

В литературе опубликованы данные о положительном влиянии на симптомы ОА коленного сустава и других растительных средств, в состав которых входят фитофлавоноиды, обладающие противовоспалительной активностью [12–14].

Результаты систематического обзора, в котором проанализировано 69 плацебоконтролируемых исследований с применением 20 БАД различного состава при длительности приема ≤3 месяцев пациентами с ОА колена, кисти или бедра, продемонстрировали улучшение в состоянии пациентов в виде снижения болевого синдрома. Клинически значимый в сравнении с плацебо эффект выявлен в отношении следующих соединений: L-карнитин, пикногенол, куркумин, экстракт *Boswellia serrata*, экстракт

Curcuma longa, экстракт кожуры маракуйи и гидролизат коллагена (качество доказательств от очень низкого до умеренного) [15].

Биологически активные добавки к пище представляют собой специализированную пищевую продукцию, которая служит дополнительным источником природных или идентичных природным пищевых и биологически активных веществ (белков, углеводов, жиров, пищевых волокон и их составляющих, витаминов и их активных метаболитов; макро- и микроэлементов, фитонутриентов и других минорных биологически активных веществ), выделенных из источников, имеющих традиции пищевого применения. Биологически активные добавки могут применяться по рекомендации врача при проведении комплексной терапии в качестве лечебной диеты, в составе комплексной терапии одновременно с лекарственными препаратами [16].

Каждый из компонентов капсул Мукосат: уникальный по составу запатентованный комплекс NEM®, глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, экстракт корней гарпагофитума, марганца сульфата моногидрат – обладает своим собственным протективным эффектом на ткани суставов. Комплексные препараты, содержащие несколько компонентов, являются предпочтительными, так как комбинация приводит к суммации/синергизму эффектов. Своевременное, на ранних этапах развития патологии, применение капсул Мукосат позволит замедлить развитие заболевания и отсрочить его клинические проявления. Результаты ряда метаанализов подтвердили, что глюкозамина сульфат и хондроитин могут задерживать структурное прогрессирование ОА при длительном применении (два-три года). В настоящее время возможности использования БАД с профилактической целью остаются недооцененными, и БАД недостаточно используются с профилактической и лечебной целью в составе комплексной фармакотерапии. По рекомендации врача капсулы Мукосат могут использоваться при различных заболеваниях в качестве элемента лечебной диеты [3].

Ранее хондроитина сульфат и глюкозамин рассматривались исключительно в качестве метаболических средств. В настоящий момент описаны молекулярные механизмы противовоспалительного и анальгетического эффектов, что расширяет диапазон терапевтического применения и позволяет использовать их для первого шага фармакотерапии. При болевом синдроме курсовое применение комплексов, содержащих симптоматические препараты замедленного действия (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis, SYSADOA), позволяет значимо уменьшить необходимость в дополнительной анальгезии.

Клинико-фармакологические аспекты применения лекарственных форм хондроитина сульфата

Особенности фармакодинамики

Обязательный элемент терапии ОА – эффективный контроль суставной боли. Распространенность болевого синдрома среди населения составляет более 30%. Боль является наиболее частой причиной обращения пациента к врачу. Увеличение продолжительности жизни приводит к росту распространенности болевых синдромов в популяции. Около 18% лиц пожилого возраста регулярно принимают анальгетики [17].

В клинических исследованиях продемонстрировано, что препараты базисной терапии ОА – симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA) обладают анальгетическим эффектом, который превосходит плацебо, парацетамол и сопоставим с эффектом некоторых НПВП. В рандомизированном исследовании (604 пациента с ОА коленного сустава, продолжительность наблюдения – 6 месяцев (182 дня)) установлено, что хондроитина сульфат статистически значимо превосходил плацебо и был аналогичен целекоксибу по эффективности в уменьшении боли и улучшении функции [18]. Эффект от применения SYSADOA развивается постепенно и клинически проявляется через два-три месяца. Имеющийся опыт и результаты клинических исследований обусловили изменение подхода экспертов к применению парацетамола. Рекомендуется прием короткими курсами на фоне применения SYSADOA (максимальная суточная доза более 3 г) при непереносимости других анальгетических средств.

Недостаточная эффективность фармакотерапии на первом этапе и/или выраженный болевой синдром являются показанием к применению НПВП. Рабочая группа ECSEO рекомендует дифференцированный подход к выбору НПВП в зависимости от коморбидности пациента. Ограничения приема НПВП связаны с вопросами безопасности: осложнениями со стороны желудочно-кишечного тракта, острой почечной недостаточностью, обострением имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, повышением рисков кардиоваскулярных катастроф: инфаркта миокарда, ишемического инсульта и внезапной коронарной смерти [1].

Клинические рекомендации «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста», разработанные Общероссийской общественной организацией «Российская ассоциация геронтологов и гериатров» и одобренные Научно-практическим советом Минздрава России в 2020 г., с целью купирования боли и профилактики обострений болевого синдрома рекомендуют назначение хондроитина сульфата пациентам старше 60 лет с болью в суставах и противопоказаниями к НПВП или старческой астенией. Внутримышечное введение препарата позволяет увеличить биодоступность ХС, что может не только повышать эффективность терапии, но и приводить к более быстрому развитию симптоматического эффекта. Для купирования болевого синдрома в суставах рекомендуется использовать парентеральные формы ХС в дозе 100–200 мг в сутки через день, общая продолжительность курса лечения – 25–30 инъекций. Имеющиеся доказательства относятся в первую очередь к ОА коленного сустава, тогда как для ОА тазобедренного сустава имеющихся доказательств недостаточно. Применение инъекционных форм является национальной особенностью и не отражено в международных клинических рекомендациях [19].

Фармакокинетические особенности

Хондроитина сульфат – крупная молекула, и этот факт сказывается на величине абсорбции при пероральном применении. Учитывая, что ХС является эндогенным веществом, существуют определенные трудности при изучении фармакокинетических параметров. Проведенные исследования показали, что биодоступность ХС (в неизмененном виде) при пероральном приеме составляет от 10 до 15%. При однократном приеме внутрь средней терапевтической дозы максимальная концентрация (C_{max}) в плазме достигается через 3–4 часа, в синовиальной жидкости – через 4–5 часов. Повышенный уровень в крови сохраняется в течение не менее 24 часов после последнего приема. Значительно возрастает и концентрация сульфатированных в 4-м положении дисахаридов – продуктов деполимеризации ХС. Выводится почками в течение 24 часов. Основные фармакокинетические параметры у человека оказались очень мало зависимы от режима дозирования [20, 21].

После внутримышечного введения хондроитина сульфат быстро распределяется. Уже через 30 минут после инъекции он обнаруживается в крови в значительных концентрациях с накоплением в синовиальной жидкости через 15 минут, а в хрящевой ткани – через 30 минут. C_{max} хондроитина сульфата в плазме достигается через 1 час, затем постепенно снижается в течение 2 суток. Синовиальная оболочка не является препятствием для проникновения препарата в полость сустава. Максимальная концентрация ХС в суставном хряще достигается через 48 часов [21, 22].

При внутрисуставном введении наблюдается удерживание хондроитина сульфата в тканях сустава и его постепенный выход в кровоток. После однократного внутрисуставного введения в дозе 200 мг C_{max} достигается через 1–2 часа и составляет 52,5–86,9 нг/мл, период полувыведения ($T_{1/2}$) равен 2,5 часа.

Взаимосвязь вязкости как параметра контроля качества и безопасности применения препаратов инъекционного хондроитина сульфата

В настоящее время инъекционные лекарственные препараты на основе хондроитина сульфата натрия получили широкое распространение на отечественном фармацевтическом рынке. Качество готового лекарственного препарата напрямую зависит от качества субстанции. Производители фармацевтической субстанции хондроитина сульфата не вносят в показатели контроля качества такие параметры, как соотношение хондроитин-4-сульфата (А) и хондроитин-6-сульфата (С), молекулярная масса. От значения молекулярной массы субстанции ХС, используемой для получения инъекционного препарата, зависит его вязкость и, как следствие, степень болезненности инъекций, возникновение уплотнений и геморрагий в месте инъекции и в редких случаях инфильтратов [23].

Доступны к медицинскому применению две группы препаратов хондропротективного действия. Первая группа представляет собой биоактивные концентраты животных тканей: Алфлутоп («Биотехнос», Румыния) – препарат, представляющий собой биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы, и Румалон («Робофарм», Швейцария) – препарат, производящийся на основе мукополисахаридов, выделяемых из хрящей грудины и костного мозга телят. Препараты обладают довольно высокой терапевтической активностью, однако наличие в препаратах большого количества пептидов (до 8%) приводит к развитию у обширной группы пациентов аллергических реакций, иногда тяжело протекающих, что ограничивает их дальнейшее применение. Препараты противопоказаны к применению при беременности и в период лактации. Вторая группа препаратов содержит хондроитина сульфат в виде фармацевтической субстанции.

В соответствии с требованием Европейской и Британской фармакопей, характеристическая вязкость (η) для субстанций Na-соли хондроитина сульфата должна лежать в пределах от 0,01 до 0,15 м^3/кг. Субстанции, имеющие характеристическую вязкость (η) от 0,01 до 0,15 м^3/кг, позволяют получать инъекционную лекарственную форму препарата на основе Na-соли хондроитина сульфата соответствующего качества [24].

Однако по мере повышения характеристической вязкости увеличивается количество нежелательных явлений при введении препарата в виде выраженного болевого синдрома, наличия уплотнений, геморрагий, инфильтратов, что продемонстрировано в экспериментальных исследованиях на животных (таблица).

На основании полученных данных можно сделать заключение о том, что с целью улучшения переносимости внутримышечного введения хондроитина сульфата представляется целесообразным ограничить характеристическую вязкость показателем 0,01–0,05 м^3/кг. Что и реализовано в технологии производства препарата Мукосат и подробно освещено в описании к патенту «Средство для лечения артрологических заболеваний» (состав инъекционной формы препарата хондроитина сульфата для лечения артрологических ревматических заболеваний на основе Na-соли хондроитина сульфата – мукополисахарида из животных тканей).

Рост количества нежелательных явлений у экспериментальных животных по мере повышения характеристической вязкости вводимого внутримышечно препарата хондроитина сульфата

Нежелательные явления	Вязкость субстанции, из которой произведен препарат									
	0,01 м^3/кг		0,029 м^3/кг		0,04 м^3/кг		0,05 м^3/кг		0,15 м^3/кг	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Выраженный болевой синдром при введении препарата	0	0	1	3,33	7	23,3	8	26,7	30	100
Наличие уплотнений	0	0	0	0	1	3,33	1	3,33	20	66,7
Наличие геморрагий	0	0	0	0	0	0	1	3,33	7	23,3
Наличие инфильтратов	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3,33

Препарат Мукосат при инъекционном внутримышечном или внутрисуставном введении представляет собой альтернативу НПВП на втором шаге фармакотерапии [25]. Показания к применению включают дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника: остеоартроз периферических суставов, межпозвонковый остеоартроз и остеохондроз. Также препарат может применяться для ускорения формирования костной мозоли при переломах. Активным действующим веществом препарата Мукосат (инъекции) является Na-соль хондроитина сульфата с характеристической вязкостью (η), равной 0,01–0,05 $м^3$/кг. Значение данного показателя обеспечивает необходимый терапевтический эффект при отсутствии таких побочных явлений, как болевой синдром в момент введения и появление уплотнений в местах инъекций, что положительно выделяет препарат Мукосат (инъекции) в ряду аналогичных лекарственных препаратов на основе хондроитина сульфата [26].

Литература

1. *Лила А.М., Алексеева Л.И., Таскина Е.А.* Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций // РМЖ. Медицинское обозрение. 2019. Т. 11. № 2. С. 48–52.
2. Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. М.: РНМОТ, 2016.
3. *Дыдыкина И.С., Нурбаева К.С., Коваленко П.С. и др.* От знания механизма действия – к принятию решения о выборе подхода к профилактике и лечению остеоартрита // РМЖ. 2020. № 7. С. 14–18.
4. *Henrotin Y., Mobasheri A., Marty M.* Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? // Arthritis Res. Ther. 2012. Vol. 14. № 1. P. 201.
5. *Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al.* Experimental pharmacology of glucosamine sulfate // Int. J. Rheumatol. 2011. Vol. 2011. P. 939265.
6. *Наумов А.В., Ховасова Н.О., Ткачева О.Н.* Хондропения в авангарде эпидемии остеоартрита: от старения суставов к клиническому манифесту болезни // Лечащий врач. 2018. № 12. С. 69–73.
7. *Benson K.F., Ruff K.J., Jensen G.S.* Effects of Natural Eggshell Membrane (NEM) on cytokine production in cultures of peripheral blood mononuclear cells: increased suppression of tumor necrosis factor-α levels after in vitro digestion // J. Med. Food. 2012. Vol. 15. № 4. P. 360–368.
8. *Danesch U., Seybold M., Rittinghausen R. et al.* NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain associated with knee and hip osteoarthritis: results from a six center, open label German clinical study // J. Arthritis. 2014. Vol. 3. № 3. P. 1000136.
9. *Brunello E., Masini A.* NEM® brand eggshell membrane effective in the treatment of pain and stiffness associated with osteoarthritis of the knee in an Italian study population // Int. J. Clin. Med. 2016. Vol. 7. № 2. P. 169–175.
10. PDR for Herbal medicines, 2004. 3rd edn. P. 255–256.
11. *Булаев В.М., Ших Е.В., Сычев Д.А.* Безопасность и эффективность лекарственных растений: учебное пособие. 2-е изд. М.: Практическая медицина, 2013. С. 1–272.
12. *Lopez H.L.* Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals // PM R. 2012. Vol. 4. № 5. Suppl. P. S155–S168.
13. *Levy R.M., Khokhlov A., Kopenkin S. et al.* Efficacy and safety of flavocoxid, a novel therapeutic, compared with naproxen: a randomized multicenter controlled trial in subjects with osteoarthritis of the knee // Adv. Ther. 2010. Vol. 27. № 10. P. 731–742.
14. *Levy R.M., Saikovsky R., Shmidt E. et al.* Flavocoxid is as effective as naproxen for managing the signs and symptoms of osteoarthritis of the knee in humans: a short-term randomized, double-blind pilot study // Nutr. Res. 2009. Vol. 29. № 5. P. 298–304.
15. *Liu X., Machado G.C., Eyles J.P. et al.* Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Sports. Med. 2018. Vol. 52. № 3. P. 167–175.
16. *Alle Deveza L.* Overview of the management of osteoarthritiss // UpToDate. Accessed April 21, 2021 // https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-osteoarthritis.
17. *Лесная О.А.* Боль в практике врача: сложный феномен и непростые пути решения // Трудный пациент. 2019. Т. 17. № 3. С. 21–26.
18. *Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K.* Pharmaceutical-grade chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the Chondroitin versus Celecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT) // Ann. Rheum. Dis. 2017. Vol. 76. № 9. P. 1537–1543.
19. Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста. Клинические рекомендации Российской ассоциации геронтологов и гериатров, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ. 2020.
20. *Shang Q., Yin Y., Zhu L. et al.* Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals // Int. J. Biol. Macromol. 2016. Vol. 86. P. 112–118.
21. *Volpi N.* Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers // Osteoarthritis Cartilage. 2003. Vol. 11. № 6. P. 433–441.
22. *Verges J., Castaneda-Hernandez G.* On the bioavailability of oral chondroitin sulfate formulations: proposed criteria for bioequivalence studies // Proc. West. Pharmacol. Soc. 2004. Vol. 47. P. 50–53.
23. *Савельева К.Р., Персанова Л.В., Шестаков В.Н., Поляков С.В.* Разработка методики определения характеристической вязкости инъекционного препарата на основе хондроитина сульфата натрия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 4. С. 154–158.
24. Патент РФ 2612014. Средство для лечения артрологических заболеваний / В.Н. Шестаков, Л.В. Персанова, К.Р. Савельева, Т.Ю. Андреевичева. Бюл. № 7, 2017.
25. *Каратеев А.Е., Лила А.М.* Российский опыт применения инъекционных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата: обзор клинических исследований // Современная ревматология. 2018. Т. 12. № 1. С. 33–40.
26. *Комарова Е.Л., Чернова С.В., Касумова К.В. и др.* Хондроитина сульфат натрия – примеси и проблемы стандартизации (обзор литературы) // Российский биотерапевтический журнал. 2019. Т. 18. № 1. С. 25–36.

МУКОСАТ®

25 БОЛЕЕ ЛЕТ
заботы о здоровье суставов и позвоночника

Реклама

КОМПЛЕКСНОЕ РЕШЕНИЕ
для пациентов с остеоартритом и остеохондрозом

Мукосат® (раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения). Инструкция по медицинского применению лекарственного препарата Р N000570/01
Мукосат® (мазь для наружного применения). Инструкция по медицинского применению лекарственного препарата 002310/013.
Мукосат® капсулы. Биологически активная добавка к пище. Свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.88.803.E.001059.03.18 от 15.03.2018 г.
Мукосат® шипучие таблетки. Биологически активная добавка к пище. Свидетельство о государственной регистрации № AM.01.48.01.003.R.000138.06.20 от 05.06.2020 г.

ДИАМЕД-ФАРМА

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей:
ООО “ДИАМЕД-фарма”, РФ, 141069, Московская обл., г. Королев, ул. Советская (Первомайский мкр.), д. 31
Тел: +7 (499) 707 11 52
E-mail: kp@diamed-farma.com
Web: www.diamed-farma.com

www.mukosat.ru
Горячая линия: 8 (800) 200 17 74

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ