

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ПРЕПАРАТА ТЕРАФЛЕКС ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

Н.В. ЧИЧАСОВА

Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс у больных остеоартрозом (ОА) препарата Терафлекс, оказывающего отчетливое симптом-модифицирующее действие. Отмечено, что применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще, привлекает к себе внимание, прежде всего, из-за возможности добиться стойкого уменьшения выраженности боли и воспаления при ОА и их безопасности при лечении ОА. Для компонентов препарата Терафлекс (хондроитин сульфата и глюкозамина) показано, с одной стороны, сопоставимое с нестероидными противовоспалительными препаратами (хотя и более медленное) действие на боль и функцию суставов, с другой – способность влиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование болезни. Указано, что длительное (1-2 года) использование Терафлекса у больных ОА с давностью заболевания не более 36 мес. позволяет достоверно улучшить качество жизни, а также уменьшить потребность в НПВП. Увеличить эффективность терапии можно, комбинируя пероральную и топическую формы Терафлекса.

Ключевые слова: остеоартроз, Терафлекс.



Деформирующий остеоартроз (ОА) является заболеванием, поражающим значительную часть населения. Около 80% среди всех пациентов с заболеваниями суставов составляют именно больные ОА [1]. Многие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако патогенез ОА намного сложнее. Существует большое количество факторов, влияющих на развитие и прогрессирование основных звеньев патогенеза ОА: деструкция хряща, синовиальное воспаление, ригидность субхондральной кости. Кроме того, отсутствует корреляция между рентгенологической стадией и клиническими проявлениями ОА, ведущим среди которых является боль: рентгенологические проявления ОА отмечены примерно у 30% взрослого населения, а болевой синдром развивается у 10-12% [2]. В настоящий момент считается, что при ОА страдают все структуры, составляющие сустав, а также периапартулярные ткани. Это означает, что лечение ОА является трудной комплексной задачей, требующей соединения усилий врачей различных специальностей: ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов.

Основными направлениями лечения ОА являются:

1. Подавление воспалительных факторов, т.к. синовит является практически облигатным проявлением ОА: секреция провоспалительных цитокинов; повышение секреции ПГЕ₂; увеличение активности синовиальных энзимов;
2. Подавление деструктивных факторов: синтеза металлопротеаз; дегградации коллагеновых волокон, снижения синтеза гликозаминогликанов (ГАГ); увеличения протеолитической активности;
3. Подавление ригидности субхондральной кости;
4. Улучшение лубрикации сустава, так как при ОА уменьшается вязкость и эластичность синовиальной жидкости, играющей роль не только «смазки», но и осуществляющей питание хряща, так как хрящ бессосудистая ткань.

ОА возникает в результате взаимодействия механических и биологических факторов. Этот процесс начинается как изменения в хряще или в субхондральной кости, - либо в результате заболевания внутри самих этих тканей (например, генные дефекты 11-го типа коллагена, - охроноз), либо от внешнего аномального механического стресса (например, при нестабильности сустава, повышенной нагрузке, травмах). По мере прогрессирования указанные изменения при ОА становятся более выраженными. Есть свидетельства в

пользу того, что профессиональный риск ОА тазобедренного сустава возникает при повышенной физической нагрузке, связанной с работой [3, 4]. В то же время, еще не установлено, повышается ли риск коксартроза или гонартроза от нагрузки при разных видах внерабочей активности. Недавнее исследование [5] показало, что женщины, испытывавшие внерабочую физическую нагрузку до менопаузы, возможно, имеют повышенный риск появления клинических и рентгенологических признаков ОА тазобедренного сустава.

Недавно особое внимание стали уделять биохимическим сдвигам, способствующим ОА. Очевидно, данное заболевание развивается, когда действие ферментов, вызывающих дегградацию хряща (например, протеазы, цитокины, аггреканазы, субстанция Р, оксид азота), преобладают над функцией белков, ответственных за сохранение целостности хряща (таких, как тканевой ингибитор металлопротеиназ, кининогены, ингибитор-1 активатора плазминогена, трансформирующий фактор роста- β , инсулино-подобный фактор роста-1, гамма-интерферон). Матричные металлопротеиназы, в том числе коллагеназы, стромелизины, желатиназы, мембранные протеазы и металлоэстеразы, - обнаружены в хряще при ОА, и их концентрации, как правило, коррелируют с гистологической степенью повреждения [6]. Различные цитокины, в том числе, интерлейкин-1 и фактор некроза опухолей, могут также вызвать повреждение суставов и потерю хряща через активацию металлопротеиназных ферментов дегенерации и через другие механизмы.

При проведении Международной декады заболеваний костей и суставов (2000-2010) выделены следующие заболевания, имеющие наиболее важное медико-социальное значение для общества: остеоартрит (остеоартроз), остеопороз, боль в нижней части спины, ревматоидный артрит, травматические повреждения. По влиянию на состояние здоровья ОА занимает среди всех заболеваний 4-е место у женщин и 8-е у мужчин. Среди основных факторов риска заболевания – возраст, ожирение и травматическое повреждение сустава.

Коленные суставы при ОА поражаются наиболее часто (около 10% населения старше 55 лет), при этом у 25% из них развиваются выраженные нарушения функциональной активности [7]. Риск утраты трудоспособности в группе больных с гонартрозом сравним с группой больных по-

* e-mail: kafedraRheum@yandex.ru

жилого возраста, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, и выше, чем при других заболеваниях у этих пациентов. Высокая инвалидизация больных ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций среди пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 населения [8]. Высокая распространенность остеоартроза (ОА) и связанные с этим заболеванием проблемы инвалидизации чрезвычайно актуальны для России. В популяции среди лиц старше 15 лет по данным широкомасштабного отечественного исследования, включившего обследование 41348 человек, клинические проявления ОА были выявлены у 6,43% [9]. Число пациентов с ОА составляет в нашей стране около 10–12% населения, примерно треть из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности, в связи с чем своевременно начатое и эффективное лечение имеет большое социальное и экономическое значение.

Лечение ОА затруднено по ряду обстоятельств. Основной целью лечения больных является рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [10], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (НПВП, ацетомонофен, опиоидные анальгетики, кортикостероиды и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).

2. Модифицирующие средства замедленного действия (глюкозамин, диацирин, хондроитин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется более медленно по сравнению с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Лечение ОА начинается с симптоматической терапии. Врач должен стремиться провести надежное обезболивание у пациента с ОА, что затруднено преимущественно пожилым возрастом этого контингента больных, наличием у них большого количества сопутствующих заболеваний [11,12]. Традиционно используемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают симптоматическое действие, уменьшая болевой синдром и проявления воспаления в суставах. Основным недостатком данных препаратов является наличие выраженных побочных реакций, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; более того, некоторые из них отрицательно влияют на метаболизм суставного хряща [13,14].

Применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще, привлекает к себе внимание, прежде всего из-за их безопасности при лечении ОА. Они характеризуются, с одной стороны, сопоставимым с НПВП (хотя и более медленно развивающимся) действием на боль и функцию суставов, с другой – способностью повлиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование болезни. Именно в рекомендациях EULAR 2003 года глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат были выделены, как препараты, имеющие «хондротективное» действие.

Проведено много исследований по изучению эффективности глюкозамина и хондроитина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов. Результаты исследований были обобщены в обзорах и мета-анализах [15–17]. В мета-анализе Richi F. et al. [17] показано, что глюкозамин обладает структурно-модифицирующим (при трехлетнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическим действием, (оказывает положительное влияние на индекс Леккена, показатели ВАШ). При этом

безопасность при приеме была превосходной как для глюкозамина, так и хондроитина.

При изучении механизма действия глюкозамина и хондроитина сульфата выяснилось, что помимо общих механизмов имеются и различия во влиянии этих субстанций на ткани сустава. Глюкозамин (ГА), образующийся в организме в виде глюкозамина 6-фосфата (ГК6-Ф), является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гликозаминогликаны, гиалуронат и протеоглики. Хондроитин сульфат (ХС) – важный класс гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов, найденных в суставном хряще [18]. Первичная биологическая роль ГА в прекращении или предупреждении дегенерации сустава непосредственно обусловлена его способностью действовать как эссенциальный субстрат для стимулирования биосинтеза гликозаминогликанов и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. ХС, абсорбируется ли он неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как ХС является компонентом протеогликанов (макромолекул, содержащие много молекул гликозаминогликанов), прикрепленных к длинной цепи гиалуроновой кислоты (гиалуроната). И ГА, и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агрегеназы, подавлять ИЛ–1–стимулированный синтез простагландин фибробластами [19–21]. В то же время имеются некоторые принципиальные различия, касающиеся, в первую очередь, воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку (табл. 1). Считается, что способность нормализовать костный обмен свойственна ХС, также как и возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовии и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов [22]. Данный факт послужил предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и ГА, а также реализации всего спектра механизмов их действия [23].

Имеющиеся доказательства симптом-модифицирующего (уменьшение болевого синдрома и, соответственно, потребности в приеме противовоспалительных препаратов, улучшение функционального состояния больных) и хондротективного действия ГА сульфата и ХС так же способствовали созданию лекарственных средств на основе их комбинации с целью получения возможного суммарного большего эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами. По данным L. Ippio et al. (1999), совместное применение ХС и ГА гидрохлорида в эксперименте увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [24]. Использование в комбинированных препаратах вместо ГА сульфата другой субстанции – ГА гидрохлорида связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [25] (табл. 2).

Препарат Терафлекс тоже представляет собой комбинацию 2-х солей – хондроитин сульфата (400 мг) и глюкозамин гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Существует другая форма выпуска препарата для перорального приема: Терафлекс Адванс, в котором содержится хондроитина сульфата 200 мг, глюкозамина сульфата 250 мг и ибупрофена 100 мг. В состав крема Терафлекс М входят Хондроитина сульфат 0,8 %; Глюкозамина гидрохлорид 0,3%; Камфора 3,2%; Масло мяты перечной 0,9%.

Оценка эффективности и переносимости препарата Терафлекс была проведена Л.И. Алексеевой и соавт. [23] у 50 больных с достоверным гоартрозом. В течение 4-х месяцев больные получали Терафлекс и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы), и 2

Таблица 1
Фармакологическое действие ГА и ХС

Фармакологическое действие	ГА	ХС
Анаболическое	Субстрат для синтеза ГАГ- гликоаминогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Подавление действия стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А2. Активирует адгезию хондроцитов к фибро-нектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агрекиназы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез NO, снижает уровень ИЛ-1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет ИЛ-1 стимулированный синтез простагландинов

Таблица 2
Свойства ГА гидрохлорида и ГА сульфата

Свойства	ГА гидрохлорид	ГА сульфат
Формула	$C_6H_{13}NO_5 \times HCl$ (215.63)	$(C_6H_{14}NO_5)_2 SO_4 \times 2 NaCl$ (573.31)
Стабильность	Более стабилен	Менее стабилен. Неустойчив во влажной среде. Требуется добавка натрия и калия хлорида для стабильности
Чистота	99,1%	80% (?)
Биодоступность	81,3%	47,8%
Эквивалентные дозы	1500 мг	26088 мг

Таблица 3
Динамика количественных параметров ОА на фоне приема Терафлекса

Параметр	Через 1 мес.	Через 3 мес.	Через 6 мес.
Боль в покое (0-3 баллов)	1,3±0,7 *	1,2±0,8*	1,4±0,3*
Боль при движениях (0-10мс)	5,3±1,7*	4,4±1,3*	4,6±0,5*
WOMAC боль	9,7±1,7	9,0±1,4*	10,5±4,3*
WOMAC ограничение движений	97,1±46,7**	89,1±36,7**	93,4±36,7**
Утренняя скованность	6,1±3,0	5,2±2,8*	6,2±0,5*
ЧБС	1,3± 0,4	1,0±0,8	1,5±1,2
ЧПС	0,7± 0,2	0,4±1,0	0,9±0,8

Примечание: * – $P < 0.05$; ** – $P < 0.01$

месяца – наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC отмечалось к концу приема препарата у 37%, 42% и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг в день, а у 3 пациентов – отменить НПВП. Общая эффективность 4-месячной терапии Терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение, в течение 2-х месяцев наблюдения без терапии у 14,8% больных отмечалось ухудшение состояния.

Подобные данные получены в другом исследовании [26] при оценке эффективности и переносимости Терафлекса при ОА коленных суставов и позвоночника (рис.1). Уже через 1 месяц отмечено снижение боли на фоне лечения Терафлексом, не уступающее действию диклофенака. При продолжении лечения выраженность эффекта у больных, получавших Терафлекс, нарастала, в то время как у больных, получавших диклофенак, дальнейшего нарастания анальгетического эффекта не отмечено. Начиная со 2-го месяца исследования, различия в выраженности обезболивания между группами стала достоверной ($p < 0.05$), а к концу исследования степень достоверности различий выросла до $p < 0.01$.

По данным кафедры клинической гериатрии и организации геронтологической помощи (РМАПО) у женщин в среднем возрасте $54,2 \pm 7,6$ лет с постменопаузой применение Терафлекса в течение 6 месяцев позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА (таблица 3) при уменьшении потребности в НПВП у 21% больных и отказа от приема НПВП еще у 14% больных. Авторы оценили и возможность комбинации приема Терафлекса с гормонально-заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту нежелательных явлений.

Изучалась возможность применения Терафлекса постоянным и прерывистым курсом [27]: 50 больных получали Терафлекс по обычной схеме в течение 9 месяцев и 50 больных получали Терафлекс в течение 3-х месяцев, затем делался 3-х месячный перерыв в лечении, затем вновь больные этой группы получали Терафлекс. В целом к 9 месяцам исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах получено не было, хотя выраженность эффекта была выше при постоянном приеме препарат. В обеих группах по 34% больных отменили прием НПВП. При ультразвуковом исследовании в динамике улучшение (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периапартулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших Терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, получавших Терафлекс прерывисто.

Действие Терафлекса Аванс изучалось в Институте Ревматологии РАМН (Л.И. Алексеева и соавт.) в сопоставимых группах по 20 человек с гонартрозом, средний возраст которых составил около 58 лет. Больные получали в течение 3-х месяцев ибупрофен (600-1200 мг/сутки) в комбинации с Терафлексом Авансом 6 капсул/сутки (1 группа), Терафлекс-

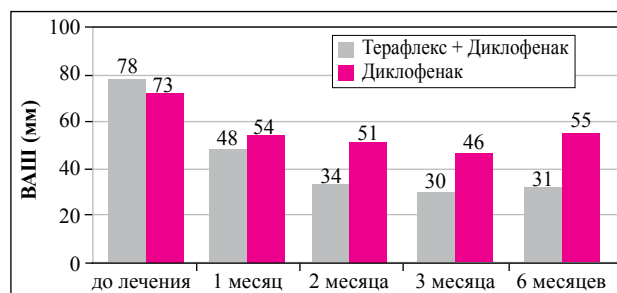


Рис. 1 Динамика боли в коленном суставе при ходьбе [26]

сом 2 капсулы сутки (2 группа) или только ибупрофен 600-1200 мг/сутки (3 группа) (рис. 3). Исследователи отметили равнозначную эффективность обеих форм препарата, явно и превышающую эффективность ибупрофена в отношении боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC). Достоверное снижение боли отмечено во всех 3-х группах, но у больных, получавших только ибупрофен уменьшение боли было достоверно меньше, чем в двух других группах. В группах больных, получавших Терафлекс и Терафлекс Адванс показатели скованности через 2 месяца терапии снизились достоверно, в то время как при приеме только ибупрофена уменьшение скованности не достигало статистической значимости в течение всего курса терапии. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме Терафлекса Адванс значительно снижались через 1 месяц лечения, при приеме Терафлекса – через 2 месяца и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена. По данным В.В. Поворознюк [28] прием Терафлекса Адванс по 2 капсулы 2 раза в сутки позволял добиться анальгетического эффекта уже через 2 недели приема, а при приеме обычной формы Терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) – через 2 месяца. Переносимость обеих форм препарата хорошая. Считается, что у ГА и ибупрофена имеется синергизм антиноцицептивного действия, что объясняет выбор именно ибупрофена для комбинации с Терафлексом. Предлагается начинать терапию больных ОА с приема Терафлекса Адванс в течение 3-х недель для более быстрого достижения анальгетического эффекта с последующим приемом обычной формы Терафлекса еще в течение 3-6 месяцев.

Увеличить эффективность терапии можно, комбинируя пероральную и топическую форму Терафлекса (рис.2) [29]. Видно, что присоединение крема Терафлекс к лечению больного с гонартрозом позволяет в течение первого месяца лечения значительно улучшить функцию суставов.

Лечение ОА, как и других хронических заболеваний, наиболее эффективно на ранних стадиях. По данным М.С. Светловой [30] при длительном использовании Терафлекса у больных ОА с длительностью заболевания не более 36 месяцев (в среднем 11,5 мес.) позволяет достоверно улучшить качество жизни, что проявляется через 1-2 года терапии, которую автор проводил по следующей схеме: первый месяц 3 капсулы/сутки, со 2-го по 6-й месяц – 2 капсулы/сутки и повторные курсы по 2 месяца с интервалом 1 месяц по 2 капсулы сутки. В контрольной группе, которая получала только НПВП эффект максимально проявлялся первые 6 месяцев, а

далее постепенно терялся и через 3 года терапии выраженность всех показателей приблизилась к исходной. Через 2 и 3 года лечения Терафлексом все клинические показатели, за исключением выраженности боли по ВАШ в покое, были достоверно ниже, чем в контрольной группе. При этом среди пациентов, получавших Терафлекс, значительно снизилась потребность в приеме НПВП, так что через 6 месяцев отказались от их приема 22% пациентов, через год – 26,4%, через 2 года – 27,5 и через 3 года – 27,7% больных. Эти данные свидетельствуют, что назначение базисной терапии ОА не должно откладываться и проводиться должно достаточно длительно.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Руководство для практикующих врачей, том III, глава 12. Москва, «Литтерра», 2003
2. Smith M.M., Ghosh P. "Osteoarthritis: Current status and future directions." *APLAR J. Rheum.*, 1998, V.2: 27-53
3. Croft P, Coggon D, Crudas M, et al. «Osteoarthritis of the hip: an occupational disease of farmers» *BMJ.*, 1992; V. 304(6837):1269-72.
4. Cooper C. "Occupational activity and the risk of Osteoarthritis" *J. Rheumatol.*, 1995; V. 22 (Suppl 43): 10-2.
5. Lane NE, Hochberg MC, Pressman A, et al. "Recreational physical activity and the risk of Osteoarthritis of the hip in elderly women" *J. Rheumatol.*, 1999; V.26(4): 849-54.
6. Mohtai M, Smith RL, Schurman DJ, et al. "Expression of 92-kD type IV collagenase/gelatinase (gelatinase B) in osteoarthritic cartilage and its induction in normal human articular cartilage by interleukin 1" *J. Clin. Invest.*, 1993; V/92 (1): 179-185.
7. Lawrence RC, Brummer J.M., Bier F. "Osteoarthritis prevalence in the population and relationship between symptoms and x-ray changes" *Ann Rheum Dis.* 1966;25:1-24
8. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // *Arthritis Rheum* – 1998. – 41. – P 778-799.
9. Л.И. Беневоленская, М.М. Бржезовский. Эпидемиология ревматических болезней. Москва, Медицина, 1988.
10. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. 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. – P 1145-1155.
11. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. «Остеоартроз в практике врача-терапевта» *РМЖ*, 2008, том 16, №7,
12. G. M van Dijk, C. Veenhof, F. Schellevis et al. "Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee" *BMC Musculoskelet. Disord.* 2008; 9: 95.
13. Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др. «Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации» Москва, 2006, 88 стр.
14. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P., Manicourt D.H. "Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage." *Br. J. Pharmacol.*, 2000, 131: 1413-1421
15. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. "A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis" *J. Rheumatol.*, 2000, V.27: 205-211.
16. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. "Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis" *JAMA*, 2000, V. 283: 1469-1475

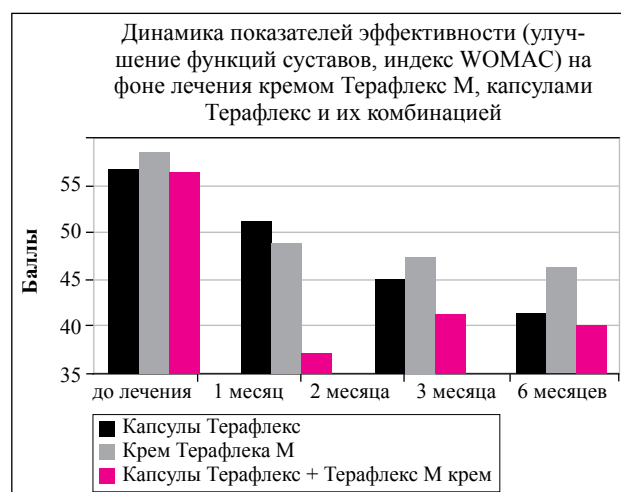


Рис 2. Потенцированный клинический эффект комбинации системной терапии Терафлекс (капсулы) и местной терапии Терафлекс М (крем) [29]

17. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // *Arch Intern Med* – 2003. – 163. – P 1514-1522.

18. Поворознюк В.В. «Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований» РМЖ, 2006, том 14, №4: 1-5

19. Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem. Biol. Interaction.*, 1984, V. 51:1–11.

20. Lippiello L, Grande D. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, V. 59 (Suppl. 1):266.

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

22. Reveliere D, Mentz F, Merie-Beral H et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes – preliminary results. In: Mautone G, Tajana E, Rovati S, Vacher D, editors. *New approaches in OA. Zurich:Litara Rheumatologica* 24, EULAR;1999:15–20.

23. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. «Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование)» РМЖ, 2005, том. 13 (№8): 525-527.

24. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. «Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoartrosis» *Arthr. Rheum.*, 1999, Suppl. 42: 256.

25. Houpt J.B., McMillan R. et al. “Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee” *J. Rheum.*, 1998, V. 25, suppl. 52: 8.

26. А.М.Лила, В.И. Мазуров, О.В. Шидловская, М.С. Шостак «Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования)» РМЖ, 2005, том 13, № 24: 1618-1622

27. «Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2-х схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование» РМЖ, 2008, том 16, №5: 316-319

28. В.В. Поворознюк «Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов» *Здоров'я України*, 2007, стр.1-3

29. В.В. Поворознюк «Применение крема Терафлекс М в комбинации с капсулами Терафлекс у больных гонартрозом» *Проблемы остеологии*, 2006, №4.

30. М.С. Светлова «Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий» РМЖ, 2010, №9, стр. 592-594.