

Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе

Н.В. Чичасова

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Дано клиническое обоснование использования 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, а также их безопасности при лечении ОА. Для компонентов препарата Терафлекс (хондроитин сульфата и глюкозамина) показано, с одной стороны, сопоставимое с нестероидными противовоспалительными препаратами – НПВП (хотя и более медленное) действие на боль и функцию суставов, с другой – способность повлиять на течение заболевания и его исход благодаря замедлению прогрессирования 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.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова kafedraRheum@yandex.ru

CLINICAL RATIONALE FOR THE USE OF VARIOUS TERAFLEX FORMULATIONS IN OSTEOARTHRITIS

N.V. Chichasova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The paper provides a rationale for using Teraflex with a manifest symptom-modifying effect in patients with osteoarthritis (OA). It is noted that the use of agents that are potentially able to modify cartilage metabolic processes attracts attention above all due to the possibility of achieving a permanent reduction in the magnitude of pain and inflammation in OA and their safety in its treatment. Teraflex components, such as chondroitin sulfate and glucosamine, are shown to have the effect, while slower, that is comparable with that of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on pain and articular function, on the one hand, and to be capable to affect the course of the disease and its outcome, by slowing down the progression of the disease, on the other. It is stated that the long-term (1–2-year) use of Teraflex in patients with a not more than 36-month history of OA makes it possible to improve quality of life and to reduce needs for NSAIDs. Therapeutic effectiveness can be enhanced by combining the oral and topical formulations of Teraflex.

Key words: osteoarthritis, Teraflex.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova kafedraRheum@yandex.ru

Деформирующий остеоартроз (ОА) является заболеванием, поражающим значительную часть населения. Около 80% 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 — у 10–12% [2]. Считается, что при ОА страдают все структуры сустава, а также периартикулярные ткани. Это означает, что лечение ОА является трудной комплексной задачей, требующей объединения усилий врачей разных специальностей — ревматологов, ортопедов, неврологов, хирургов.

Основные направления лечения ОА:

- подавление воспалительных факторов, так как синовит является практически облигатным проявлением ОА: секреция провоспалительных цитокинов; повышение секреции ПГЕ₂; увеличение активности синовиальных энзимов;
- подавление деструктивных факторов: синтеза металлопротеаз; деградации коллагеновых волокон, снижения синтеза гликозаминогликанов (ГАГ); увеличения протеолитической активности;
- подавление ригидности субхондральной кости;
- улучшение лубрикации сустава, так как при ОА снижается вязкость и эластичность синовиальной жидкости, не только играющей роль «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 коллагена II типа — 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 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 деградацию хряща (например, протеазы, цитокины, агреканызы, субстанция Р, оксид азота), преобладает над функцией белков, ответственных за сохранение целостности хряща (тканевый ингибитор металлопротеиназ, кининогены, ингибитор 1 активатора плазминогена, трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста 1, γ -интерферон). Матричные металлопротеиназы, в том числе коллагеназы, стромелизины, желатиназы, мембранные протеазы и металлоэстераза, обнаружены в хряще при ОА, и их концентрация, как правило, коррелирует с гистологической степенью повреждения [6]. Различные цитокины, в том числе интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли α , могут также вызвать повреждение суставов и потерю хряща через активацию металлопротеиназных ферментов дегенерации и другие механизмы.

При проведении Международной декады заболеваний костей и суставов (2000—2010 гг.) выделены следующие заболевания, имеющие наиболее важное медико-социальное значение для общества: остеоартрит (остеоартроз — ОА), остеопороз, боль в нижней части спины, ревматоидный артрит, травматические повреждения. По влиянию на состояние здоровья ОА занимает 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% больных развиваются выраженные нарушения функциональной активности [7]. Риск утраты трудоспособности в группе больных с гонартрозом сравним с таковым в группе больных пожилого 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 у пациентов старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5—0,7 на 1000 населения [8]. Высокая распространенность ОА и связанная с ним проблема инвалидизации чрезвычайно актуальны для России. В популяции среди лиц старше 15 лет, по данным широкомасштабного отечественного исследования, включавшего 41 348 человек, клинические проявления ОА были выявлены у 6,43% [9]. В нашей стране ОА страдает около 10—12% населения, примерно треть из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности, в связи с чем своевременно начатое и эффективное лечение приобретает огромное социальное и экономическое значение.

Лечение ОА затруднено по ряду обстоятельств. Основными целями лечения ОА являются 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 (нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП, ацетоминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды 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 оказывают хондромодифицирующее действие, предупреждая деградацию суставного хряща.

Лечение ОА начинают 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 НПВП оказывают симптоматическое действие, уменьшая болевой синдром и воспаление в суставах. Основным их недостатком 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. Они характеризуются, с одной стороны, сопоставимым с НПВП (хотя и более медленным) действием на боль и функцию суставов, с другой — способностью повлиять на течение заболевания и его исход, замедляя прогрессирование болезни. Именно в рекомендациях EULAR 2003 г. глюкозамин сульфат (ГС) и хондроитин сульфат (ХС) были выделены как препараты, имеющие «хондропротективные» свойства.

Проведено много исследований эффективности глюкозамина и хондроитина в лечении ОА коленных и тазобедренных суставов. Их результаты обобщены в обзорах и метаанализах [15—17]. Так, в метаанализе [17] показано, что глюкозамин оказывает структурно-модифицирующее (при 3-летнем приеме замедляет дегенеративный процесс в суставном хряще) и симптоматическое действие, а хондроитин — симптоматическое (положительное влияние на индекс Леккена, показатели ВАШ). При этом безопасность при приеме была превосходной как для глюкозамина, так и для хондроитина.

При изучении механизма действия глюкозамина и ХС выяснилось, что, помимо общих механизмов, имеются и различия в их влиянии на ткани сустава. Глюкозамин, образующийся в организме в виде глюкозамина 6-фосфата (ГК6-Ф), является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, ГАГ, гиалуронат и протеогликаны. ХС — важный класс ГАГ, необходимых для формирования протеогликанов, найденных в суставном хряще [18]. Первичная биологическая роль

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

глюкозамина в прекращении или предупреждении дегенерации сустава непосредственно обусловлена его способностью действовать как эссенциальный субстрат для стимулирования биосинтеза ГАГ 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, содержащих много молекул ГАГ), прикрепленных к длинной цепи гиалуроновой кислоты (гиалуроната). Как глюкозамин, так и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агреканызы, подавлять ИЛ 1-стимулированный синтез простагландинов 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, 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 глюкозамина, 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 хондропротективного действия ГС и ХС также способствовали созданию лекарственных средств на основе их комбинации с целью получения возможно большего суммарного эффекта по сравнению с монотерапией этими препаратами. По данным L. Iirpielo и соавт. (1999), совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида в эксперименте увеличивало продукцию ГАГ хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [24]. Использование в комбинированных препаратах вместо ГС другой субстанции — глюкозамина гидрохлорида — связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [25] (табл. 2).

Препарат Терафлекс тоже представляет собой комбинацию 2 солей — ХС (400 мг) и глюкозамина гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Существует другая форма выпуска препарата для перорального приема: Терафлекс Ад-

Таблица 1. Фармакологическое действие глюкозамина и ХС

Фармакологическое действие	Глюкозамин	ХС
Анаболическое	Субстрат для синтеза ГАГ	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, отменяет ИЛ 1-зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирование действия стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А ₂ . Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агреканызы
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 глюкозамина гидрохлорида и ГС

Свойства	глюкозамина гидрохлорид	ГС
Формула	C ₆ H ₁₃ NO ₅ x HCL (215.63)	(C ₆ H ₁₄ NO ₅) 2 SO ₄ x 2 NaCl (573.31)
Стабильность	Более стабилен	Менее стабилен. Неустойчив во влажной среде. Требуется добавки натрия и калия хлорида для стабильности
Чистота, %	99,1	80 (?)
Биодоступность, %	81,3	47,8
Эквивалентные дозы, мг	1500	26 088

ванс, в котором содержится ХС 200 мг, ГС 250 мг и ибупрофена 100 мг. В состав крема Терафлекс М входят ХС 0,8 %; глюкозамин гидрохлорид 0,3%; камфора 3,2%; масло мяты перечной 0,9%.

Оценка эффективности и переносимости препарата Терафлекс была проведена Л.И. Алексеевой и соавт. (НИИ ревматологии РАМН) у 50 больных с достоверным гонартрозом. В течение 4 мес больные получали Терафлекс и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы), а затем 2 мес 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/сут, а у 3 — отменить НПВП. Общая эффективность 4-месячной терапии Терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение; в течение 2 мес 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 мес отмечено снижение боли на фоне лечения Терафлексом, не уступающее таковому при использовании дикло-

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

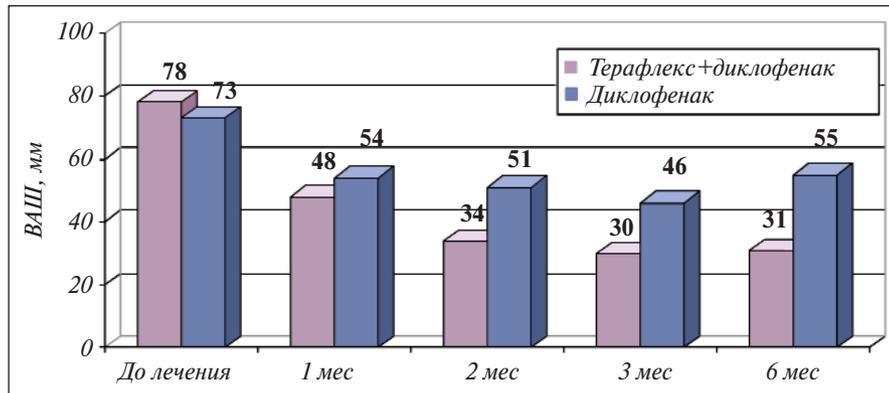


Рис. 1. Динамика боли в коленном суставе при ходьбе [21]

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 балла)	1,3±0,7*	1,2±0,8*	1,4±0,3*
Боль при движении (0–10 см)	5,3±1,7*	4,4±1,3*	4,6±0,5*
WOMAS:			
боль	9,7±1,7	9,0±1,4*	10,5±4,3*
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. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. ЧБС — число болезненных суставов, ЧПС — число припухших суставов.

фенака. При продолжении лечения выраженность эффекта у больных, получавших Терафлекс, нарастала, в то время как у больных, леченных диклофенаком, дальнейшего нарастания анальгетического эффекта не отмечено. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ($p < 0,05$), а к концу ис-

следования степень достоверности различий возросла ($p < 0,01$). По данным кафедры клинической гериатрии и организации геронтологической помощи (РМАПО) [27], у женщин в возрасте $54,2 \pm 7,6$ года с постменопаузой применение Терафлекса в течение 6 мес позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА (табл. 3), при этом потребность в НПВП снизилась у 21% больных и смогли отказаться от приема НПВП еще у 14%. 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 курсами [28]: 50 больных получали Терафлекс по обычной схеме в течение 9 мес и 50 — в течение 3 мес с 3-месячным перерывом, а затем вновь получали Терафлекс. В целом к 9 мес исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах не получено, хотя выраженность эффекта была выше при постоянном приеме препарата. В обеих группах по 34% больных отменили прием НПВП. При УЗИ в динамике отмечено улучшение (уменьшение воспаления синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периартикулярных изменений) у 83% больных, получавших Терафлекс постоянно, и у 81,2% — прерывисто (рис. 2).

Действие Терафлекса Адванс изучали в НИИ ревматологии РАМН (Л.И. Алексеева и соавт.) в сопоставимых

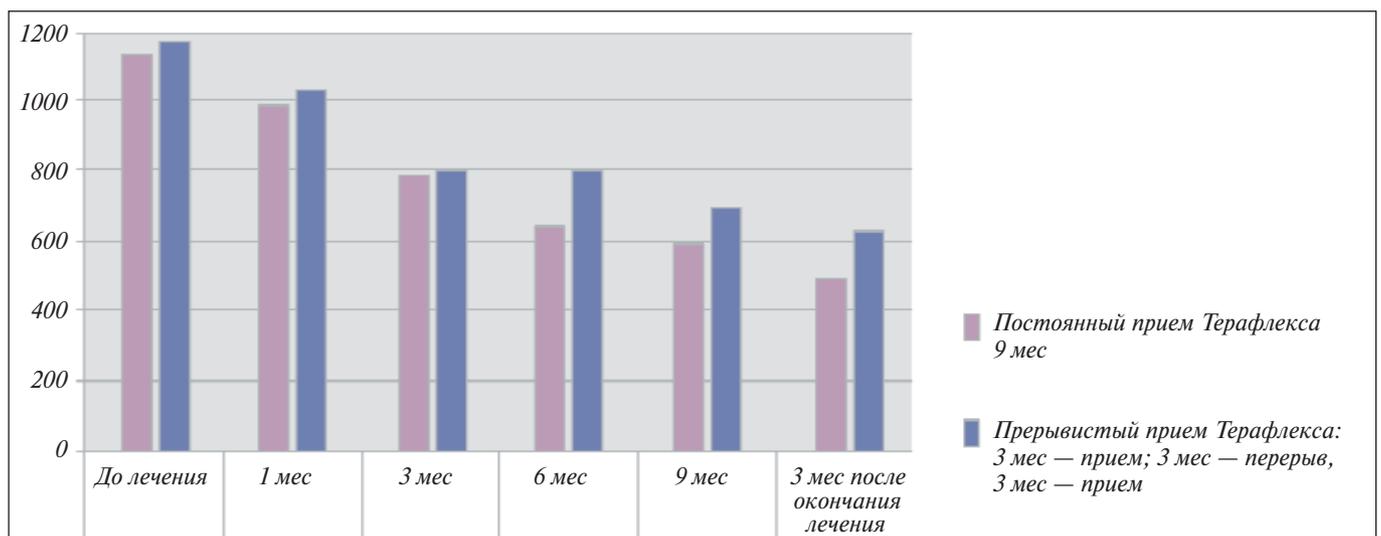


Рис. 2. Динамика показателей оценки эффективности лечения пациентов с гонартрозом при постоянном и прерывистом приеме Терафлекса (шкала WOMAC, суммарный балл) [28]

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

группах по 20 больных с гонартрозом, средний возраст — около 58 лет [29]. Больные получали в течение 3 мес ибупрофен (600—1200 мг/сут) в комбинации с Терафлексом Адванс 6 капсул/сут (1-я группа), Терафлексом — 2 капсулы/сут (2-я группа) или только ибупрофен — 600—1200 мг/сут (3-я группа; рис. 3). Отмечена равная эффективность обеих форм препарата, явно превышавшая эффективность ибупрофена в отношении боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC). Достоверное снижение интенсивности боли отмечено во всех 3 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 мес терапии достоверно снизились, 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 мес лечения, при приеме Терафлекса — через 2 мес и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена. По данным В.В. Поворознюк [30], прием Терафлекса Адванс по 2 капсулы 2 раза в сутки позволял добиться анальгетического эффекта уже через 2 нед лечения, прием обычной формы Терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) — через 2 мес. Переносимость обеих форм препарата хорошая. Считается, что у ГА и ибупрофена имеется синергизм антиинфламаторного действия, что объясняет выбор именно ибупрофена для комбинации с Терафлексом. Предлагается начинать терапию больных ОА с приема Терафлекса Адванс в течение 3 нед для более быстрого достижения анальгетического эффекта с последующим приемом обычной формы Терафлекса еще в течение 3—6 мес.

Увеличить эффективность терапии можно, комбинируя пероральную и топическую форму Терафлекса (рис. 4) [31]. Присоединение крема Терафлекс к лечению при гонартрозе позволяет в течение первого месяца значительно улучшить функцию суставов.

Лечение ОА, как и других хронических заболеваний, наиболее эффективно на ранних стадиях. По данным М.С. Светловой [32], длительное использование Терафлекса у больных ОА с давностью заболевания не более 36 мес (в среднем 11,5 мес) позволяет достоверно улучшить качество жизни, что проявляется через 1—2 года терапии, ко-

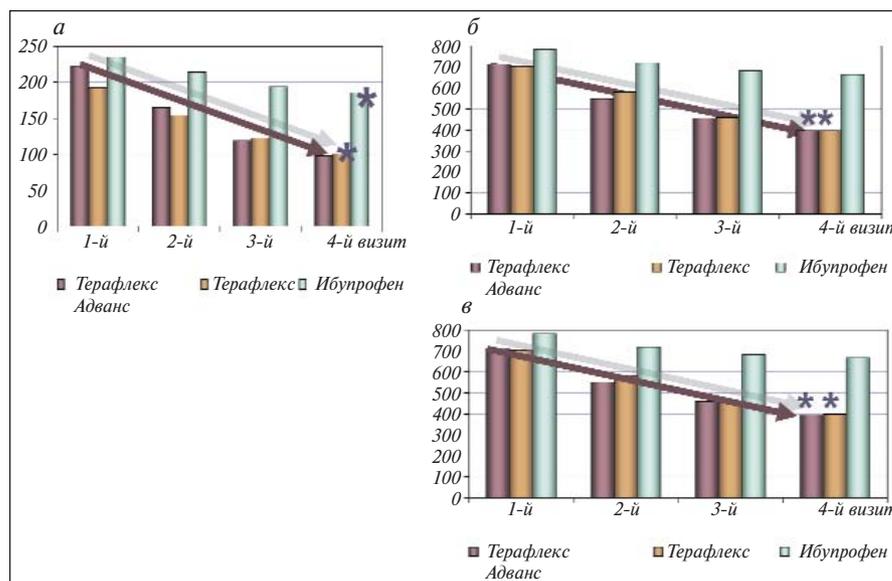


Рис. 3. Эффективность Терафлекса Адванс по сравнению с Терафлексом и ибупрофеном: а — оценка боли (в мм); б — оценка скованности (в мм); в — оценка функциональной недостаточности (в мм); $p < 0,05$ внутри каждой группы по сравнению с началом лечения

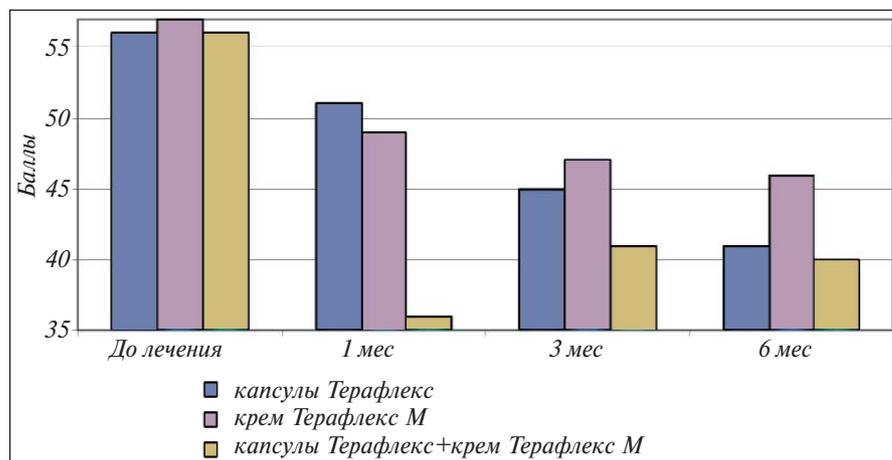


Рис. 4. Динамика показателей эффективности (улучшение функции суставов, индекс WOMAC) на фоне лечения кремом Терафлекс М, капсулами Терафлекс и их комбинацией [25]

торую автор проводила по следующей схеме: 1-й месяц — 3 капсулы/сут, со 2-го по 6-й мес — 2 капсулы/сут и повторные курсы по 2 мес с интервалом 1 мес — по 2 капсулы/сут. В контрольной группе, которая получала только НПВП, эффект максимально проявлялся в первые 6 мес, а затем 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 мес отказались от их приема 22% больных, через год — 26,4%, через 2 года — 27,5% и через 3 года — 27,7%. Эти данные свидетельствуют о том, что назначение базисной терапии ОА не должно откладываться и такое лечение должно проводиться длительно.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Рук-во для практикующих врачей. Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. М.: Литтерра, 2003;507 с.
2. Smith M.M., Ghosh P. Osteoarthritis: Current status and future directions. *APLAR J Rheum* 1998;2:27—53.
3. Croft P., Coggon D., Crudas M. et al. Osteoarthritis of the hip: an occupational disease of farmers. *BMJ* 1992;304(6837):1269—72.
4. Cooper C. Occupational activity and the risk of Osteoarthritis. *J Rheumatol* 1995;22(Suppl.43):10—2.
5. Lane N.E., Hochberg M.C., Pressman A. et al. Recreational physical activity and the risk of Osteoarthritis of the hip in elderly women. *J Rheumatol* 1999;26(4):849—54.
6. Mohtai M., Smith R.L., Schurman D.J. 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;92(1):179—85.
7. Lawrence R.C., 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. *Arthr Rheum* 1998;41:778—99.
9. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. М.: Медицина, 1988;237 с.
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;62:1145—55.
11. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ* 2008;16(7):476—80.
12. Van Dijk G.M., Veenhof C., Schellevis F. 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. М., 2006;88 с.
14. Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human articular cartilage. *Br J Pharmacol* 2000;131:1413—21.
15. Leeb V.F., Schweitzer H., Montag K. et al. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000;27:205—11.
16. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P. et al. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469—75.
17. Richey F., Bruyere O., Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1514—22.
18. Поворознюк В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. *PMЖ* 2006;14(4):1—5.
19. Baici A., Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interaction* 1984;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;59(Suppl.1):266.
21. Yaron I., Shirasi R., Judovich R. et al. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E₂ production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis* 2000;59(Suppl.1):265.
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., eds. *New approaches in OA*. Zurich: *Litera 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). *PMЖ* 2005;13(8):525—7.
24. Lippiello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *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;25(Suppl.52):8.
26. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В. и др. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования). *PMЖ* 2005;13(24):1618—22.
27. Маличенко С.Б., Колесова И.Р. Изучение клинической эффективности и переносимости препарата Терафлекс (глюкозамин гидрохлорид — 500 мг и натрий хондроитин сульфат — 400 мг) при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе. Отчет. М., 2005.
28. Алексеева Л.И. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2 схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование. *PMЖ* 2008;16(5):316—9.
29. Алексеева Л.И. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс по сравнению с препаратами Терафлекс и ибупрофен у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Научный отчет. М., 2006—2007.
30. Поворознюк В.В. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении коленного синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоровье Украины* 2007;1—3.
31. Поворознюк В.В. Применение крема Терафлекс М в комбинации с капсулами Терафлекс у больных гонартрозом. *Пробл остео* 2006;4.
32. Светлова М.С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий. *PMЖ* 2010;9:592—4.