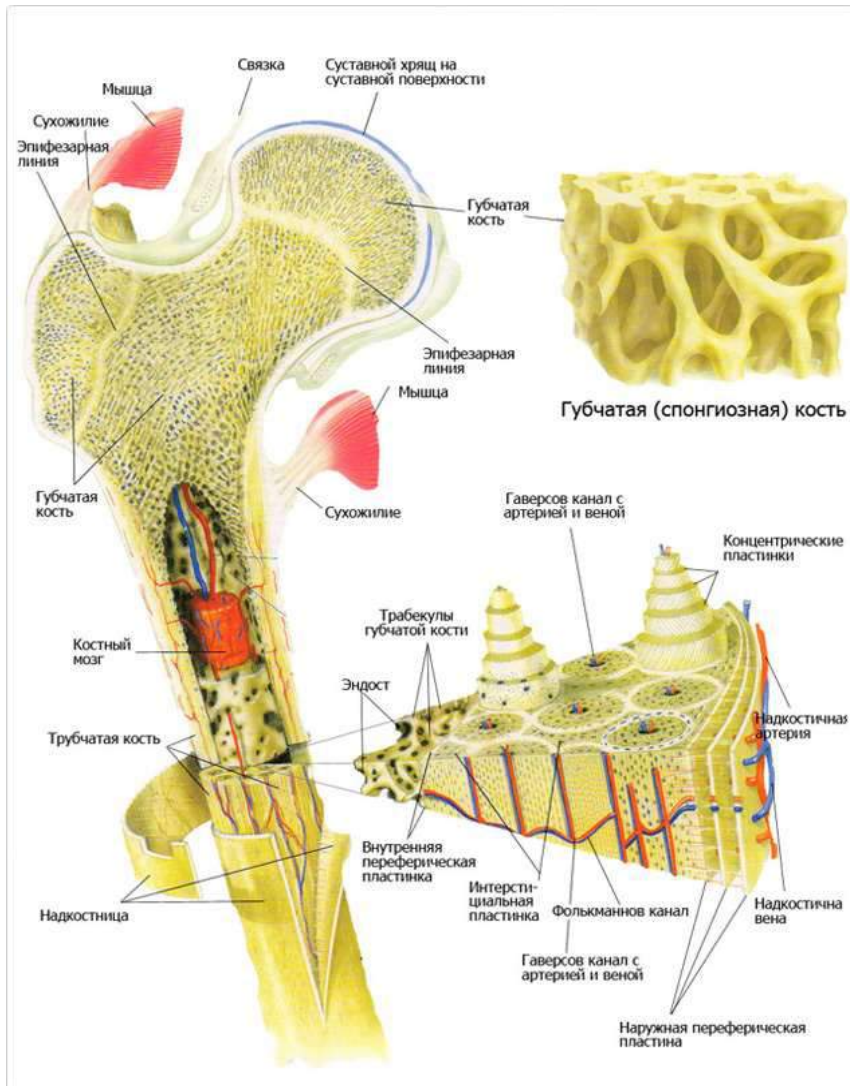


Повреждения и регенерация костной ткани. Болезнь перелома, современные способы влияния на репаративный остеогенез



Кафедра травматологии и ортопедии
ВГМУ им. Н.Н.Бурденко
Проф. Самодай В.Г.



© Evgeny Lazerson



Низкоэнергетичная травма

2524-11

The trauma has become high-energy



**Ежегодно в России
травмируется
около 12% населения**



**Ежегодно в России в ДТП
Погибает около 30 тыс.
человек, в Европе – около
50 тыс.**



**ТРАВМИРУЕТСЯ В ОСНОВНОМ РАБОТОСПОСОБНЫЙ
КОНТИНГЕНТ НАСЕЛЕНИЯ,
УЩЕРБ ОТ ПОЛИТРАВМЫ ОЧЕНЬ ТРУДНО СОСЧИТАТЬ.**



Большинство пациентов с политравмой имеют повреждения конечностей, из них более половины открытых и около 20% со значительными дефектами костей и мягких тканей. (Более 80% таких пациентов – это люди молодого и работоспособного возраста).

Социально -экономический аспект травматизма (ЦИТО им. Н.Н.Приорова)

В 2015 г. в России за медицинской помощью с переломами костей обратилось **2.150.530** человек. Около 70% из них - люди трудоспособного возраста

Затраты на содержание и оперативное лечение превысили **12.941.885.100**руб.

по Воронежской области потери по нетрудоспособности и оперативному лечению в 2015г. составили до **170.287.961**руб.

Социально экономический аспект травматизма.



1.720.424 случаев замедленной консолидации костной ткани (около половины переломов в 2015 г.)

516.127 случаев несращения костной ткани

Затраты на медикаментозное лечение травматологических больных в год от 20.645.088.000руб. до 111.827.560.000 руб.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ГБОУ ВПО «ВОРОНЕЖСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ
МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ им. Н.Н. БУРДЕНКО»

Самодай В.Г., Рыльков М.И., Толстых А.Л., Жарикова Л.Г.

ЭКСПЕРТИЗА ВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТИ ПРИ
ТРАВМАХ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Учебно-методическое пособие



Воронеж, 2011г

По данным наших коллег из
ЦИТО им. Н.Н.Приорова, г. Москва,
сроки сращения переломов в
настоящее время необходимо
увеличить в 1,5 – 2 раза !

ПЕРЕЛОМ – ПОВРЕЖДЕНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ, СОПРОВОЖДАЮЩЕЕСЯ ПОЯВЛЕНИЕМ ПОВЕРХНОСТЕЙ, РАНЕЕ НЕ СУЩЕСТВОВАВШИХ, С ПОДВИЖНОСТЬЮ МЕЖДУ НИМИ (ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ПОДВИЖНОСТЬ).

В ДИСТРОФИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ВОВЛЕКАЮТСЯ ОКРУЖАЮЩИЕ ТКАНИ: МЫШЦЫ, СУХОЖИЛИЯ, СОСУДИСТО-НЕРВНЫЕ ПУЧКИ, ВОЗНИКАЕТ **БОЛЕЗНЬ ПЕРЕЛОМА** СО ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ ПОТЕРЕЙ ФУНКЦИИ КОНЕЧНОСТИ ИЛИ ПОВРЕЖДЕННОГО СЕГМЕНТА ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА.

Современный накостный остеосинтез



Regeneration (from Latin - renewal) is the ability of tissue to restore its lost structure in the process of vital activity or as a result of injury



Причины несращения и патологического формирования костной мозоли (нарушения кровообращения в перифрактурной области):

1. Ятрогенные – небрежное отношение к тканям во время операции, нестабильный остеосинтез, инфицирование вследствие несоблюдения асептики и антисептики, недостаточное разъяснение пациенту послеоперационного режима реабилитации.

2. Неятрогенные – соматическая патология, иммунодефицит, несоблюдение пациентом предписаний врача, курение, злоупотребление алкоголем.

Ложный сустав - несращение перелома более, чем в течение 2-х - 3-х сроков среднестатистической консолидации с возникновением всех признаков псевдартроза: обтурация костномозговых каналов рубцами, образование перифрактурной рубцовой муфты, патологическая подвижность .

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В СКОМПРЕТИРОВАННОЙ ЗОНЕ

Консервативные:

Хорошее обезболивание

Снижение потребления никотина

Полноценное белковое питание

ЛФК, массаж, ФТЛ (магнитотерапия)

ВУТ (волновая ударная терапия)



Комплексная фарм. Терапия – дезагреганты тромбоцитарные (ацетилсалициловая к-та, клопидогрель); дезагреганты эритроцитарные (трентал, пентоксифиллин); вазодилататоры (сулодексид, курантил); препараты, влияющие на анаболизм (хондропротекторы, остеогенон, солкосерил, актовегин); антиоксиданты (мексидол, милдронат); антикоагулянты (гепарины, варфарин, прадакса, ксарелто)

БОЛЬ – ЭТО СПАЗМ МЕЛКИХ СОСУДОВ И КАПИЛЛЯРОВ, А СПАЗМ – ЭТО НАРУШЕНИЕ КРОВООБРАЩЕНИЯ И, СЛЕДОВАТЕЛЬНО, – ЭТО ИШЕМИЯ ТКАНЕЙ, САМОЕ ГЛАВНОЕ, ОПЕРИРОВАННЫХ И В КОНЦЕ КОНЦОВ – ПОТЕРЯ РЕЗУЛЬТАТОВ СВОЕГО ТРУДА).



БОЛЬ МОЖЕТ ПРОДОЛЖАТЬСЯ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВРЕМЯ И ВСЛЕДСТВИЕ ТРАВМЫ (ЕСТЕСТВЕННАЯ НОЦИЦЕПТИВНАЯ БОЛЬ), И ВСЛЕДСТВИЕ ОБОСТРЕНИЯ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОПРОНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА, КОТОРОЕ ВОЗНИКАЕТ ИЗ-ЗА ОГРАНИЧЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОВРЕЖДЕННОГО СЕГМЕНТА И ИЗ-ЗА СОПУТСТВУЮЩЕЙ ТРАВМЫ СМЕЖНЫХ СЕГМЕНТОВ ОДА

Обезболивание при травмах

- 1 из 25 госпитализированных пациентов с травмами удовлетворен обезболиванием на догоспитальном этапе.

UK Pain Association 2014

- Исследование 3000 пациентов с травмой выявило, что 62% имели неудовлетворительное обезболивание на догоспитальном и госпитальном этапах и как следствие хронизацию болевого синдрома.

University of Washington researchers 2014г

Боль- наиболее частая причина обращения пациента за медицинской помощью

Привычным способом лечения болевого синдрома в амбулаторных условиях является назначение НПВП (ибупрофен, диклофенак, лорноксикам, кеторолак, кетопрофен)

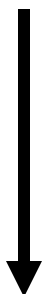
ПРИ ЭТОМ:

В России 50% больных с сильным и умеренным болевым синдромом не получают адекватного обезболивания.

Селективность

Неселективные НПВП

(н НПВП)



Изъязвления ЖКТ

Селективные НПВП

(с НПВП)



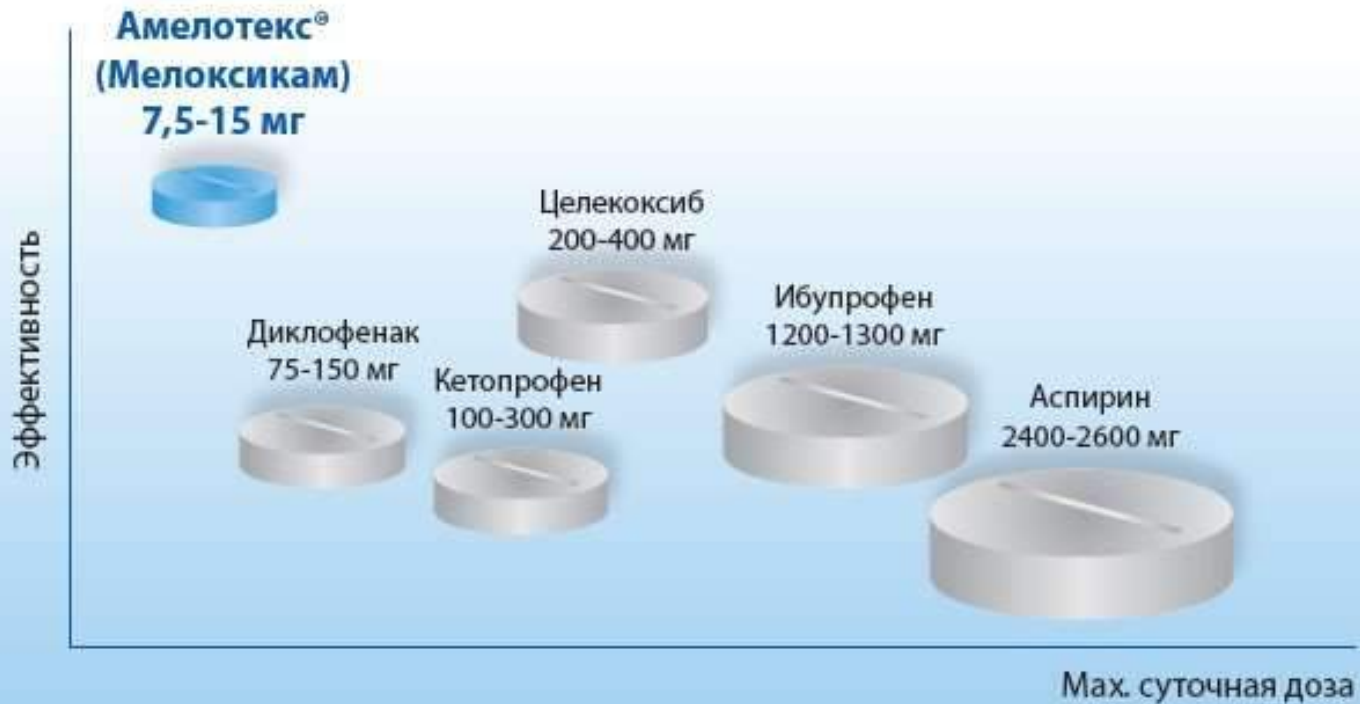
Сердечно-
сосудистые
катастрофы,
повышение АД



**+ ингибиторы
протонной
помпы**

В процессе развития побочных эффектов играет роль и доза:

Меньшая терапевтическая доза – меньший риск развития побочных эффектов



Факторы риска осложнений со стороны печени



**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЧАСТОТА СЛУЧАЕВ
ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ (%)**

Амелотекс формы выпуска

- ЛФ и форма выпуска:

раствор для внутримышечного введения:

15 мг/ 1,5 мл. № 3

15 мг/ 1,5 мл. № 5

По рецепту

таблетки:

7,5 мг №20

15 мг №10

15 мг №20

По рецепту



Суппозитории ректальные:

7,5 мг №6

15 мг №6

По рецепту



Гель для наружн

1% гель туба 50 г.

БЕЗ рецепта



Амелотекс 1% гель туба 50 г.

Первый мелоксикам в виде геля!



Без рецептурная форма выпуска

Дексалгин®/Дексалгин®25

(декскетопрофена трометамол)

- оригинальный препарат с выраженным обезболивающим эффектом



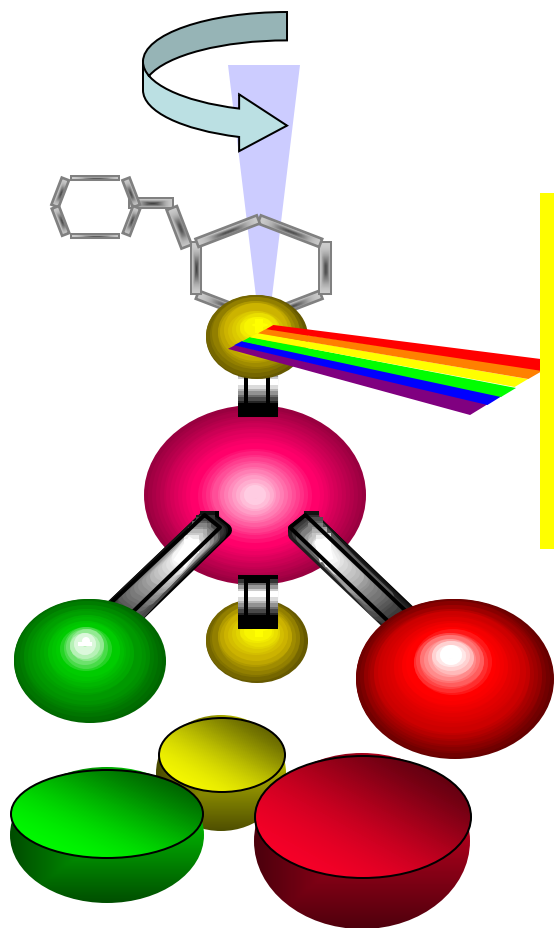
Раствор для в/м и в/в введения 25 мг/мл
ампулы 2 мл №5, №10



Таблетки, покрытые оболочкой
25 мг №10

Dexketoprofen

Правовращающий S-энантиомер Кетопрофена



- ❑ **мощный анальгетик с противовоспалительным эффектом ;**
- ❑ **сниженная токсичность;**
- ❑ **меньше осложнений со стороны ЖКТ;**



Дексалгин® / Дексалгин® 25

Основные свойства



- ❑ Быстрое начало действия (эффект развивается в среднем **через 30 минут** после приема таб. формы препарата)
- ❑ Выраженный обезболивающий эффект^{1,2}
- ❑ Хорошая переносимость^{3,4}
- ❑ **Двойной механизм действия (центральный и периферический)**

1.Gich I. et al. 1995; (6th Interscience World Conference on Inflammation, Antirheumatics, Analgetics and Immunomodulators. Geneva, March 28-30, 1995)

2.Metscher B, Fortschr Med 2000; 118: 147-151

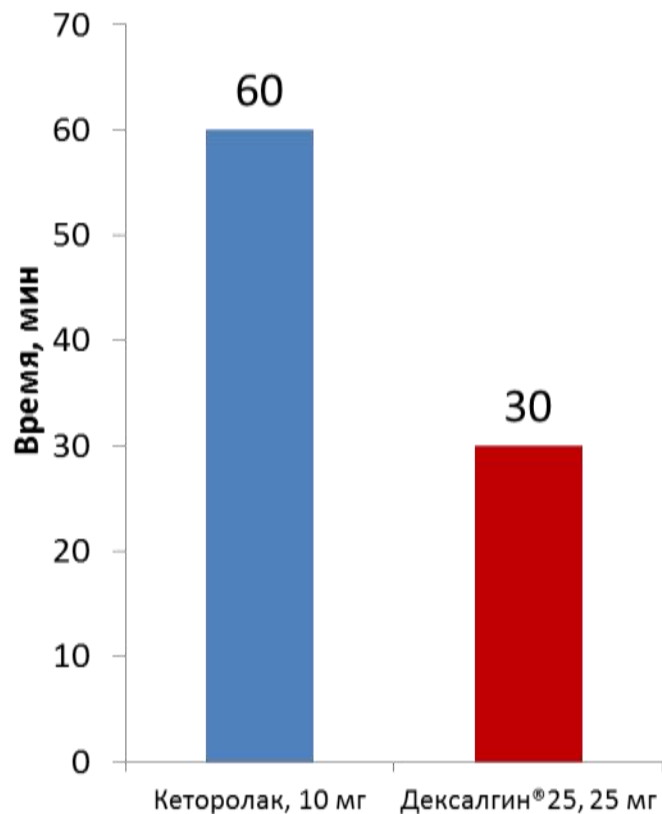
3.Zippel, Clin Drug Invest, 2006, 26(9), 517-528

4.Laporte JR et al., Drug Safety 2004; 27 (6): 411-420

Дексалгин®25

Оригинальный анальгетик с быстрым началом действия^{1, 2}

Сравнение времени начала обезболивающего действия²



Время достижения максимальной концентрации в плазме крови (С_{max})²

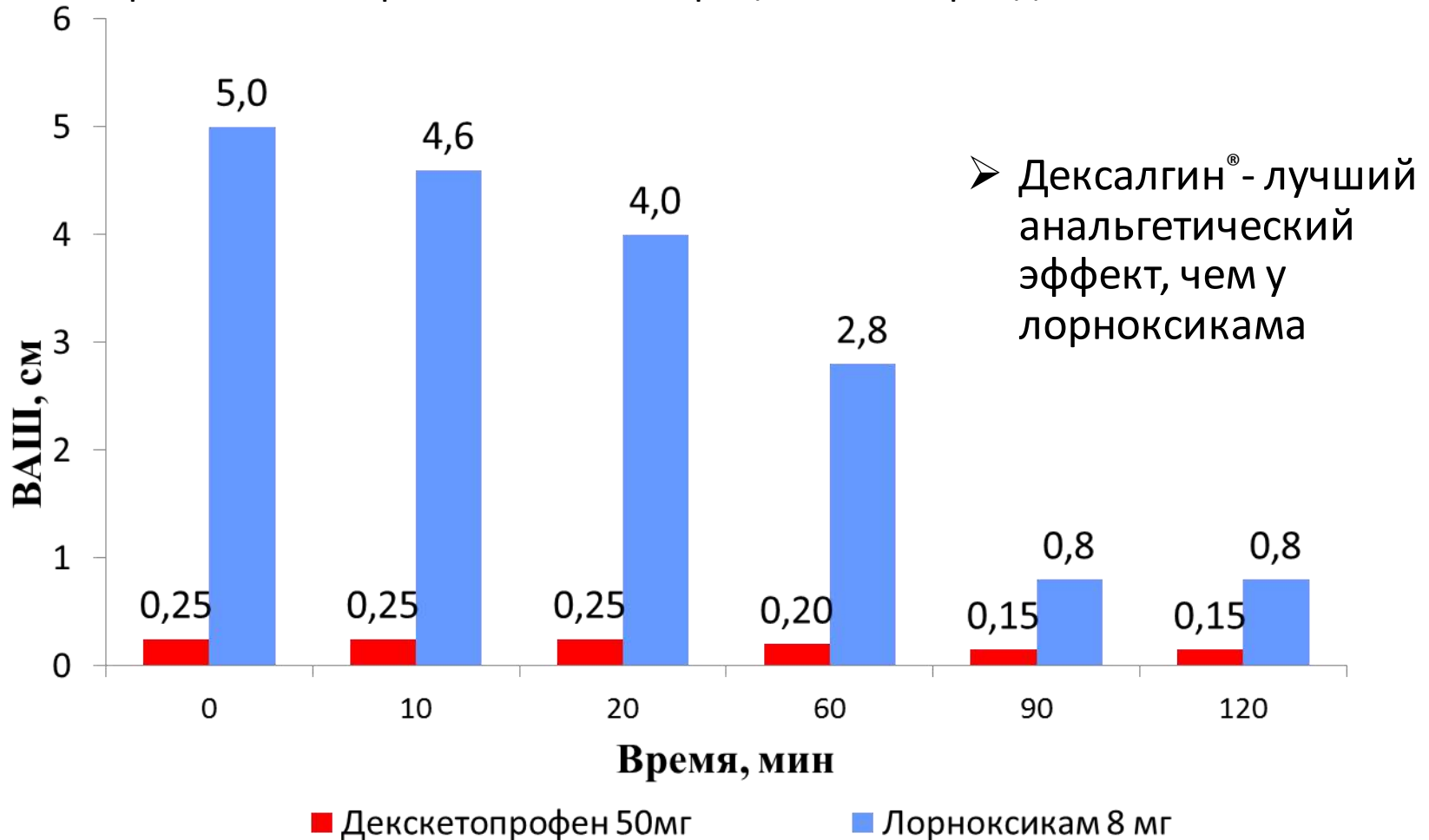


1. Государственный реестр лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru>

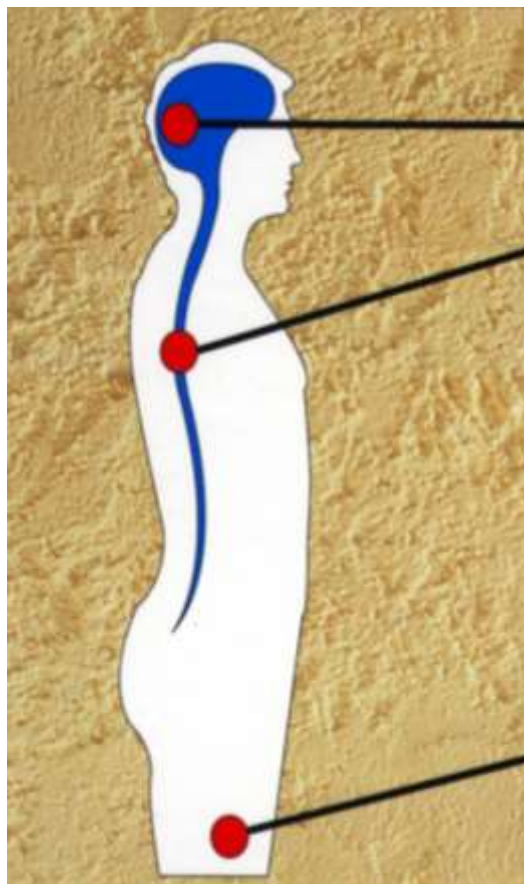
2. Инструкции по медицинскому применению препаратов Дексалгин®25 П N015044/01-220915 (таблетки); Кетанов® (от 13.09.13, таблетки) Кетонал® (от 17.11.14, таблетки)

Дексалгин® (инъекции) Послеоперационное обезболивание

Сравнение анальгетической эффективности декскетопрофена и лорноксикама в раннем послеоперационном периоде



Дексалгин® 25 / Дексалгин® Двойной механизм действия



Центральный¹

механизм действия: блокада ЦОГ-2 и синтеза ПГ в структурах головного мозга, участвующих в проведении и восприятии боли

Периферический²

механизм действия: блокада ЦОГ и синтеза ПГ в очаге воспаления

1.Carabaza A et al: Chirality 9, 281-285 (1997); Mazario J., Brain Research 1999.

2.Lopez-Munoz FJ et al, J Clin Pharmacol 1998; 38 (12 Suppl): 11S-21S



Дексалгин® / Дексалгин® 25

Показания к применению

- купирование болевого синдрома различного генеза
(послеоперационные боли, боль при метастазах в кости, посттравматические боли, боль при почечной колике, альгодисменорея, ишиалгия, радикулит, невралгии, зубная боль)
- симптоматическое лечение острых и хронических воспалительных, воспалительно-дегенеративных и метаболических заболеваний опорно-двигательного аппарата
(ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартроз, остеохондроз)

Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н., Бут-Гусаим А.Б.
Применение Декскетопрофена , НПВС нового поколения для лечения послеоперационной боли в травматологии и ортопедии.

- Декскетопрофен (таб. 25 мг 3 раза в сутки) эффективен при боли средней интенсивности и может быть использован как моноанальгезия
- Декскетопрофен (50 мг в/в 2 раза в сутки) в сочетании с Трамалом, купирует сильную и очень сильную послеоперационную боль, позволяя снизить дозы опиатов или отказаться от них

Схема лечения острого болевого синдрома

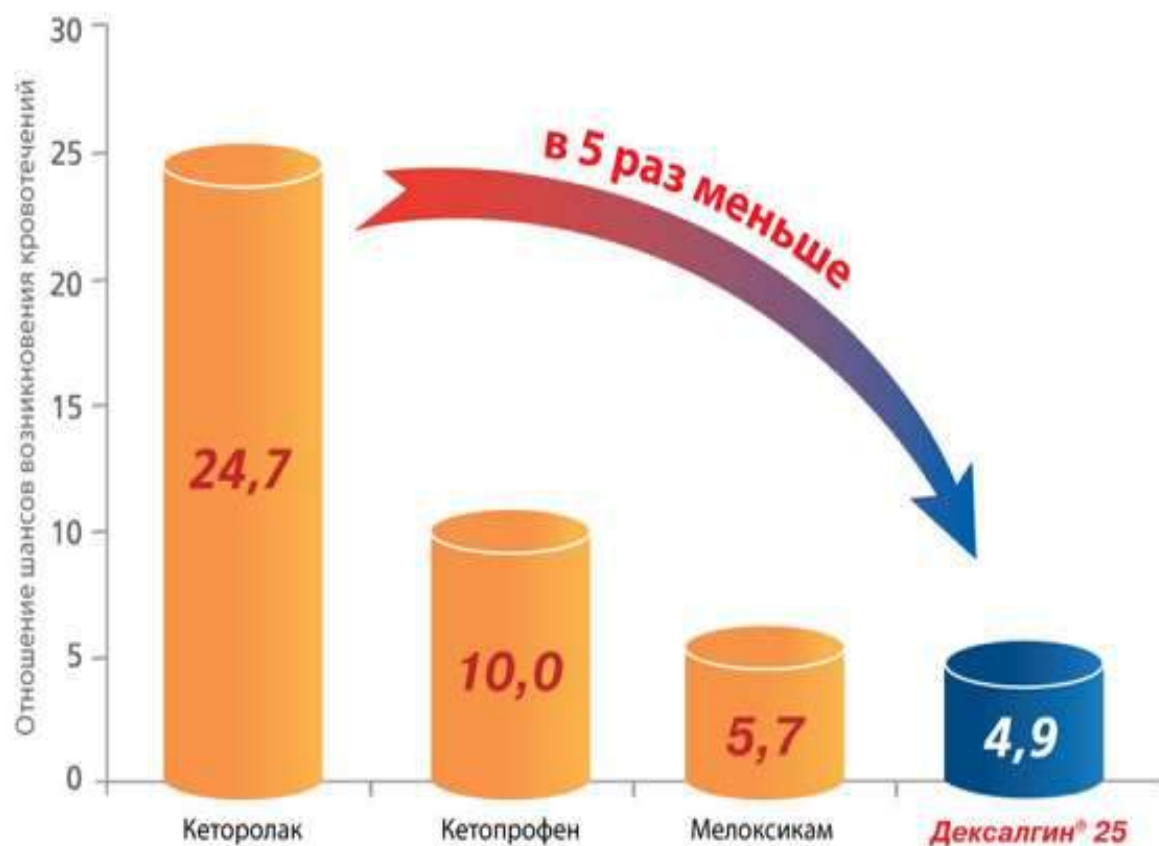
	Дексалгин® (амп.)	Дексалгин® 25 (табл.)
		
1-й день		
2-й день		
3-й день		
4-й день		
5-й день		

1 Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Дорсопатия: совместное применение декскетопрофена и нимесулида в стадии обострения//Consilium medicum. 2007, Том 09, №2

2 Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов.//Справочник поликлинического врача, 2010, №11

Дексалгин®25

Низкий риск развития осложнений со стороны ЖКТ



- ❑ Дексалгин®25 продемонстрировал отличную переносимость
- ❑ Возможность развития кровотечений в верхних отделах ЖКТ **в 5 раз меньше**, чем при приеме кеторолака

Ступенчатая терапия болевого синдрома НПВП^{1,2,3}

	Дексалгин® (амп.)	Дексалгин® 25 (табл.)	Нимесил®
1-й день			При преобладании воспалительного процесса с 1-го дня применяют только Нимесил® Курс терапии не более 15 дней. 
2-й день			
3-й день			
4-й день			
5-й день			
При наличии «остаточных» болей			
С 6-го по 19-й день	Нимесил®		Суточная доза 200 мг (2 пакетика)

1 Соловьева Э.Ю., Карнеев А.Н., Федин А.И. Дорсопатия: совместное применение декскетопрофена и нимесулида в стадии обострения//Consilium medicum. 2007, Том 09, №2

2 Подчуфарова Е.В. Лечение острых скелетно-мышечных болевых синдромов.//Справочник поликлинического врача, 2010, №11

3 Баринев А.Н. Современные методы лечения боли в спине.//Справочник поликлинического врача, 2010, №4

Нимесил® (нимесулид) – НПВП с выраженным противовоспалительным и обезболивающим действием



Гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, 100 мг
В упаковке 30 пакетов

Влияние на механизмы воспаления

Преимущественно
ингибирует ЦОГ-2

Предотвращает
разрушение
хрящевой ткани^{1,2}



Подавляет
выработку
медиаторов
воспаления

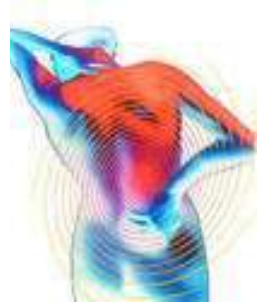
Нейтрализует
токсичные
свободные
радикалы^{1,2}

1 Barracchini, A. et al. J. Pharm. Pharmacol., 50, 1417-1423, 1998; (in vitro)

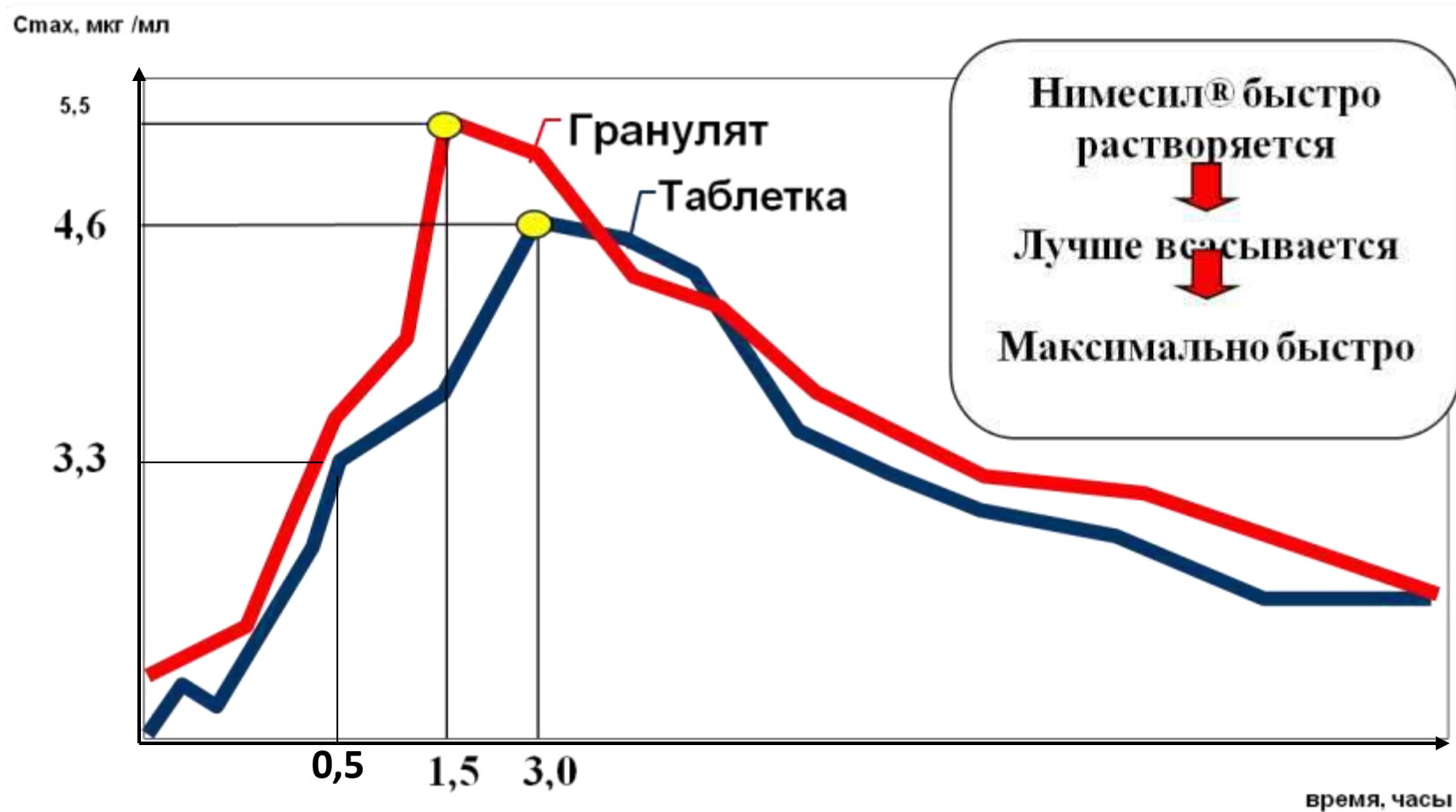
2 Pelletier JP et al., Drugs. 1993; 46 Suppl 1:34-9. (in vitro)

Показания к применению:

- Боль в спине, пояснице
- Болевой синдром в костно-мышечной системе (включая травмы, растяжения связок и вывихи суставов)
- Симптоматическое лечение остеоартроза с болевым синдромом
- Тендениты, бурситы
- Альгодисменорея
- Зубная боль



Нимесил® - высокая скорость обезболивания благодаря гранулированной форме



Сравнение скорости достижения максимальной концентрации в плазме нимесулида в гранулах и в таблетках

Способ применения и дозы¹

Внутри по 1 пакетiku (100 мг нимесулида) x 2 раза в день



Суточная доза: 2 пакетика препарата **Нимесил®** (200 мг нимесулида)

Максимальная длительность лечения препаратом **Нимесил®**: 15 дней

Нимесил® применяется только для лечения пациентов старше 12 лет

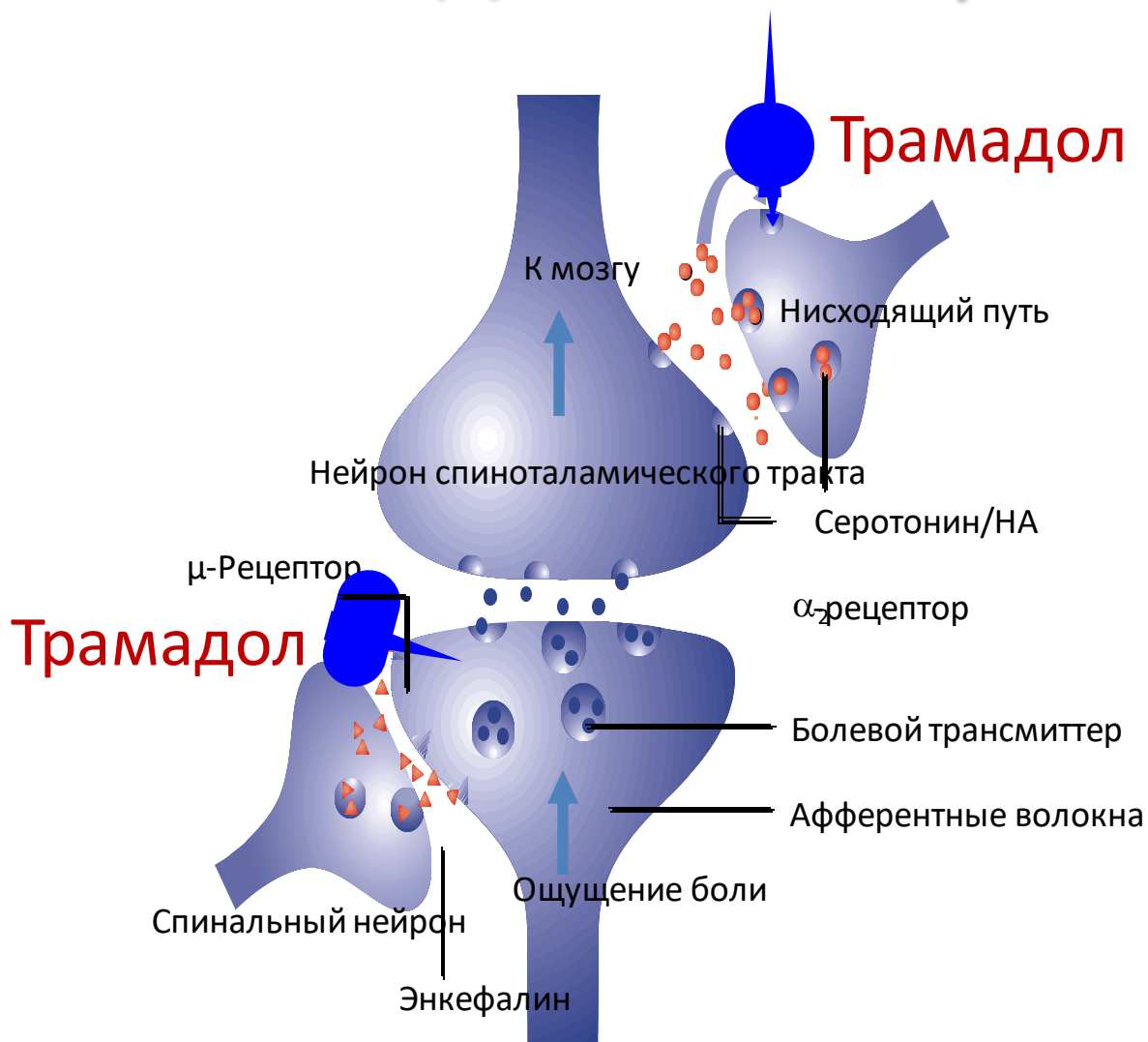
Содержимое пакетика высыпают в стакан и растворяют в 100 мл воды
Приготовленный раствор хранению не подлежит
Препарат рекомендуется принимать после еды

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Нимесил

- Комбинированный анальгетик:
37,5 мг трамадола гидрохлорида;
325 мг парацетамола
- Форма выпуска:
по 10 таблеток покрытых оболочкой в
блистере;
№10, №20, №30 и №50
(1, 2 или 5 блистеров в упаковке)



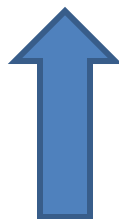
Механизм действия трамадола



Трамадол – риск развития опиоидной зависимости минимален

Аффинность трамадола к опиоидным рецепторам в 10 раз ниже, чем у кодеина!

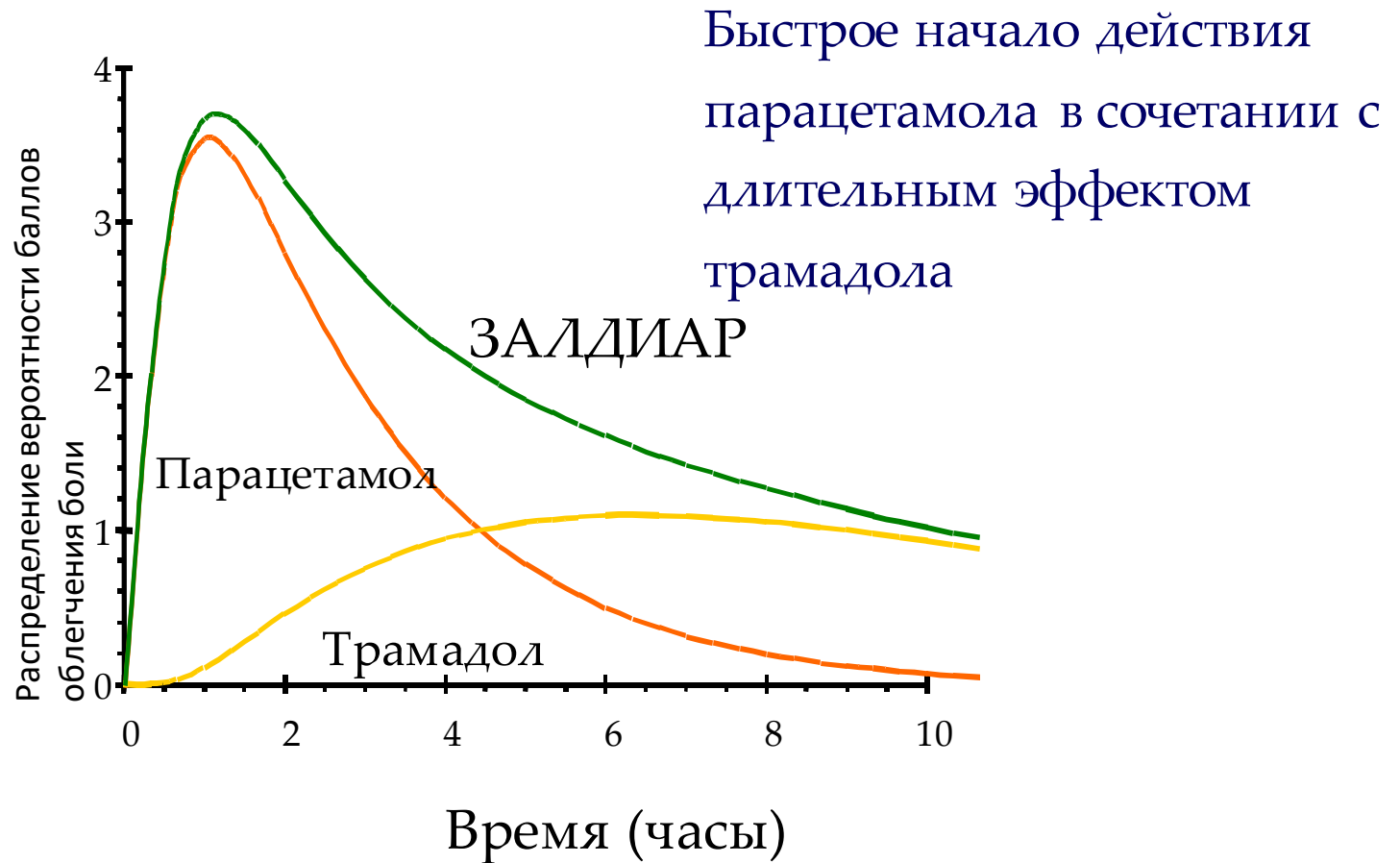
Препарат	Аффинность к опиоидным рецепторам
Морфин («золотой стандарт»)	3333
Кодеин	5
Трамадол	0,5



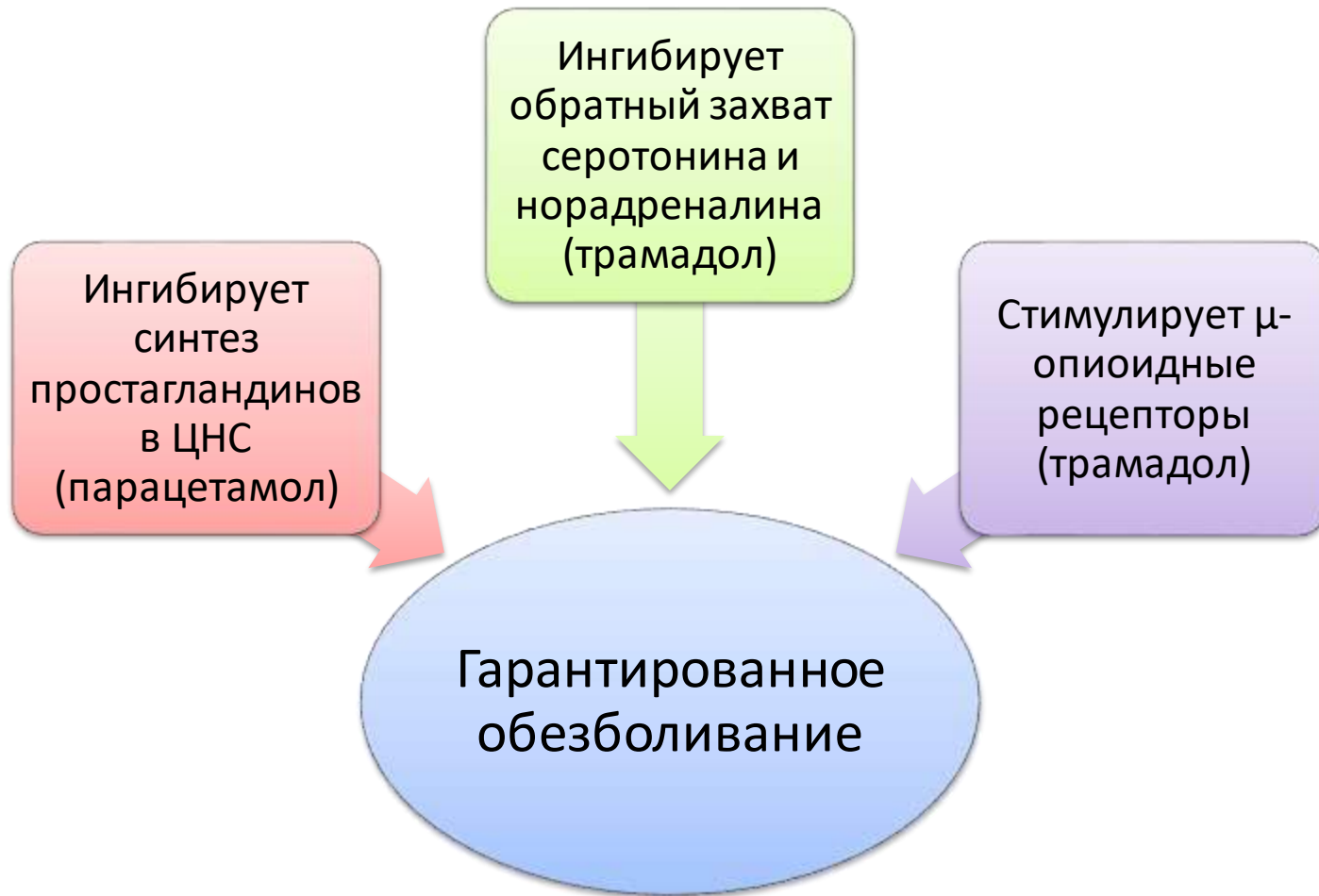
Парацетамол

- Анальгетик- антипиретик
- Ингибирует синтез простагландинов в ЦНС
- Отсутствует клинически значимый противовоспалительный эффект
- Не влияет на агрегацию тромбоцитов
- Не вызывает гастропатий
- Действие начинается быстро – 15-20 мин.
- Анальгетик/антипиретик ВЫБОРА в детской практике, показан с 6 мес. жизни

Комплементарная фармакокинетика Залдиара



Механизм действия Залдиара



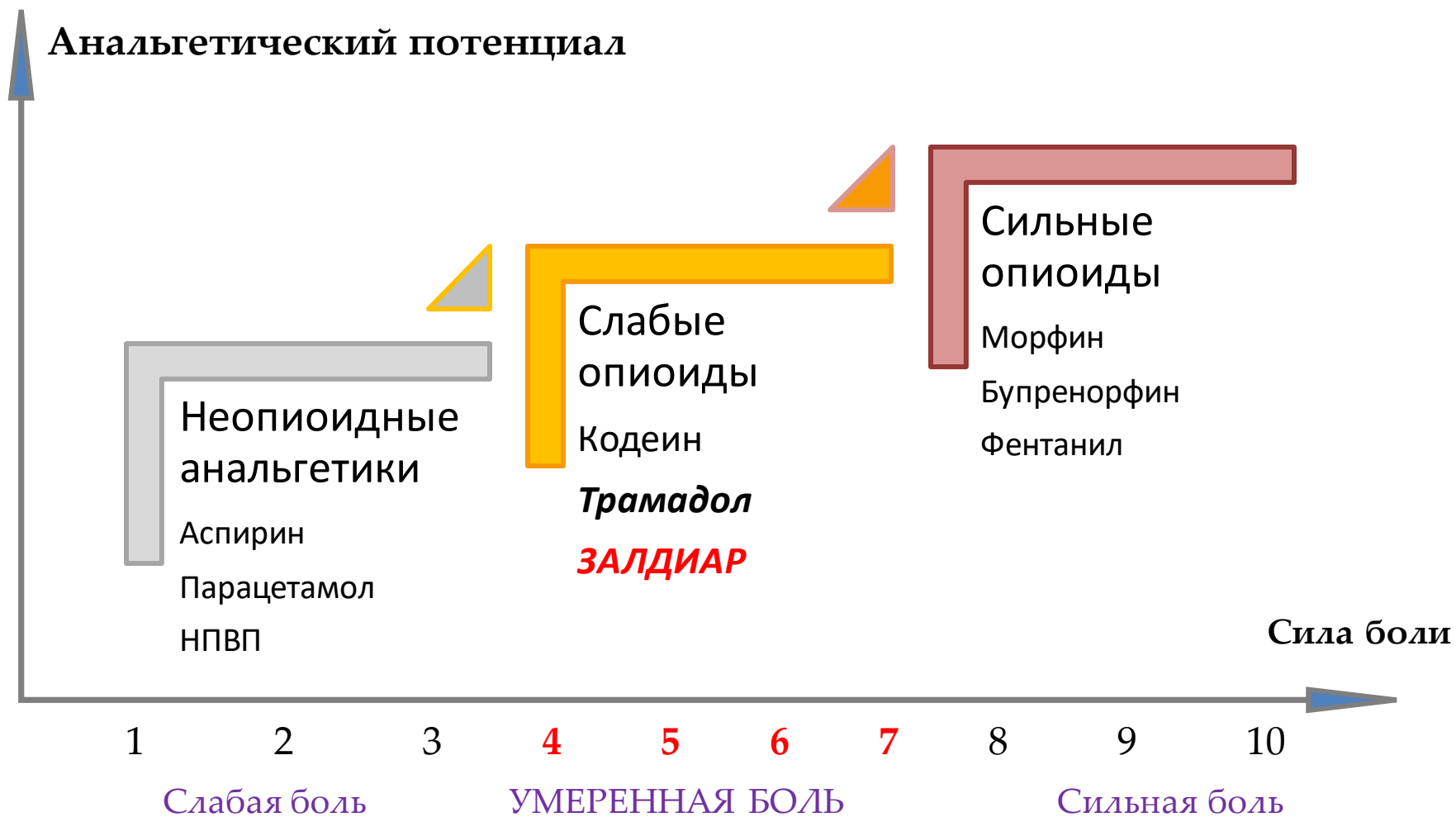
Профиль безопасности Залдиара предпочтительнее по сравнению с трамаadolом

Побочный эффект	Трамаadol (n=60)	Залдиар (n=59)	P
Тошнота	35%	14%	< 0.01
Головокружение	17%	2%	< 0.01
Сонливость	17%	10%	
Запор	15%	5%	< 0.05
Рвота	13%	3%	< 0.05
Сухость во рту	13%	12%	
Головная боль	2%	5%	
Все ПЭ	73%	51%	< 0.01

Средняя доза трамааdола в комбинации была ниже (165 mg) дозы трамааdола при монотерапии (214 mg), что объясняет лучший профиль переносимости Залдиара

Залдиар дает меньше ПЭ, свойственных трамааdолу при сходном противоболевом действии

«Лестница обезболивания» ВОЗ

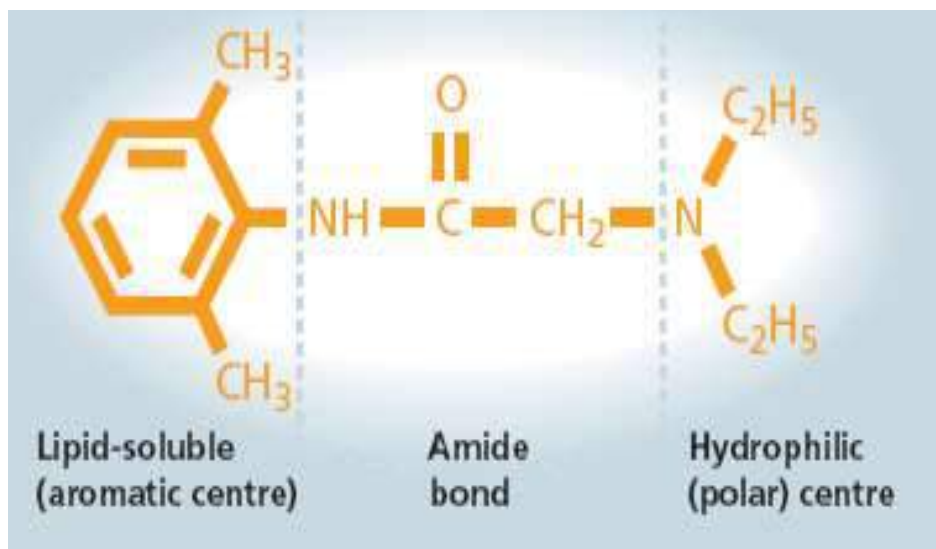


Залдиар превосходит неопиоиды по силе обезболивания



«Фармакоэпидемиологическая экспертиза эффективности и безопасности применения препарата Залдиар в терапии острого и хронического болевого синдрома различной этиологии», Белоусов Ю.Б., РГМУ, 2005

Лидокаин – золотой стандарт обезболивания



- Известен с 1948 года
- Хорошо изучен
- Обладает антиаритмическим и анестетическим действием
- Применяется для лечения боли различной локализации и этиологии

- ☞ Блокирует энергозависимые натриевые каналы мембраны нейронов
- ☞ Стабилизация мембран
- ☞ Подавление эктопической генерации импульсов

Основная проблема при системном введении – безопасность

Версатис – инновационная форма, не имеет аналогов в мире

Пластырь с 5% лидокаином

(постепенное высвобождение в течение 12 часов)



3 слоя

a – защитная пленка

b – гидрогель на клейкой основе, содержащий 700 мг лидокаина

c – нетканая основа, на которой расположен гидрогель с лидокаином

В кровь проникает не более 3 ± 2 % лидокаина не оказывает системного действия

Эффективное лечение локализованной боли

Уникальный тройной механизм действия Версатиса

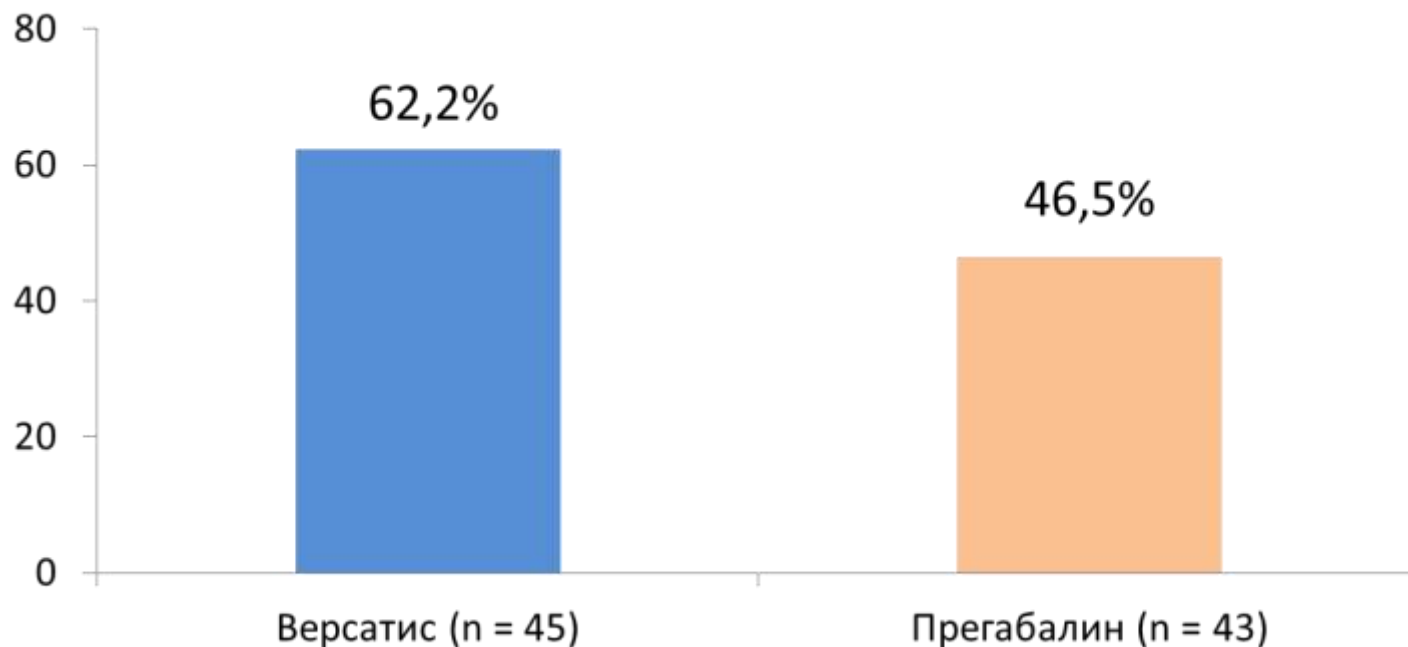


Лидокаин действует на нервные окончания, расположенные в коже, блокируя проведение болевого сигнала независимо от его причины

**Эффективен при любой боли при наличии
нейропатического компонента**

Сравнительная эффективность Версатиса и прегабалина

% пациентов, ответивших на терапию через 4 недели после начала лечения
(снижение интенсивности боли ≥ 2 балла по цифровой шкале оценки боли)



В сравнительном исследовании Версатис и прегабалин продемонстрировали сопоставимую эффективность (у пациентов с нейропатической болью при ПГН)

Что дает отсутствие системного действия?

*Лидокаин не проникает в
Сосудистое русло и не оказывает системного действия*

- Минимальный риск развития системных побочных эффектов
- Отсутствие лекарственного взаимодействия
- Нет необходимости титровать дозу препарата
- Возможность использовать в комбинации с системными анальгетиками и НПВС
- Нет взаимодействия с алкоголем
- Не влияет на скорость реакции

Версатис: способ применения

- Кожа должна быть сухая и неповрежденная
- Версатис наклеивают на 12 часов, затем
пластину снимают и делают 12- часовой перерыв
- Использовать одновременно не более 3-х пластин

Вскрыть саше
выше линии
«замка»



Удалить
защитную
пленку

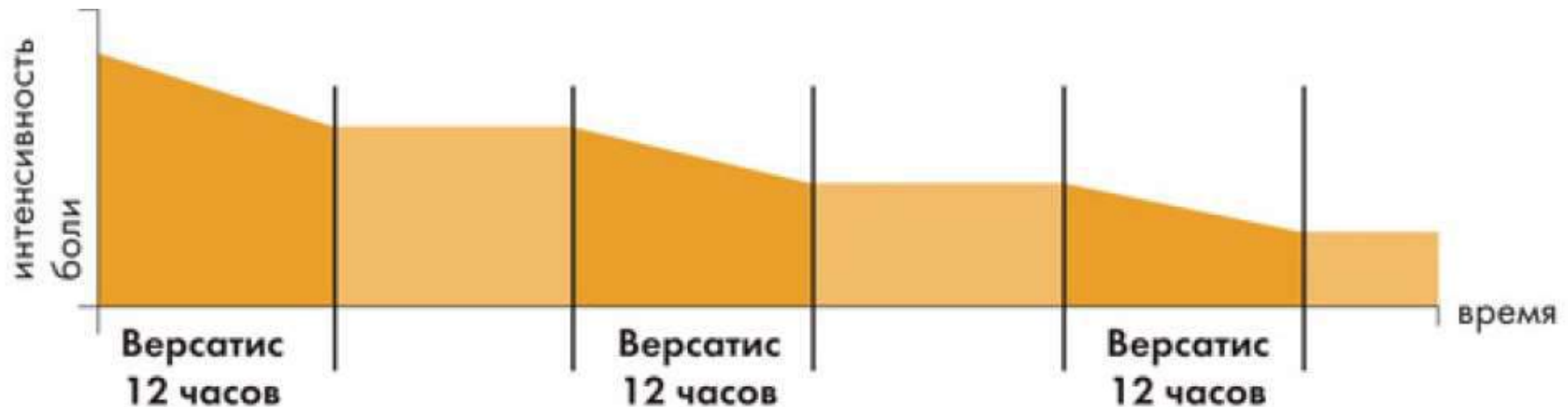
Достать нужное
количество
пластин и
закрыть саше



Наложить на
болеву
поверхность

Стойкое обезболивание

Интенсивность боли не нарастает за то время, когда пластина отсутствует на коже



***Версатис обеспечивает непрерывное обезболивание
24 часа в сутки***

Версатис можно рекомендовать

В качестве монотерапии при лечении

- периферической невропатии
- постгерпетической невралгии

В составе комплексной терапии при лечении

- скелетно - мышечных болей (дорсопатия, люмбаишиалгия, миофасциальный синдром)
- суставных болей (остеоартроз, ревматоидный артрит)

ВЕРСАТИС

Трансдермальная терапевтическая система с 5% лидокаином

- ❖ Единственный местный анальгетик
- ❖ стойкий обезболивающий эффект в течение 24 часов при однократном применении в сутки (период аппликации 12 часов)
- ❖ действует местно без развития системных эффектов
- ❖ гарантия безопасного лечения при длительном использовании
- ❖ доказанная эффективность для лечения невропатической боли, а также боли в спине с невропатическим **КОМПОНЕНТОМ***



**Gimbel J, Linn R et al. Lidocaine patch treatment in patients with low back pain. Am J Ther, 2005; 12: 311-319;*

Шмидт Е.И., Белозерова И.В. и др. Применение ТТС Версатис у пациентов с заболеваниями суставов и позвоночника





При высокоэнергетичной травме (контузия микроциркуляторного русла с образованием, вторичных некрозов) при политравме, травматической болезни при системных заболеваниях суставов организму не хватает сил восстановить все поврежденные ткани, формируется грубая рубцовая ткань, которая не нуждается в хорошем кровообращении, возникают фиброзные анкилозы, образуются ложные суставы.

Рубцы ущербно восполняя дефект, не восстанавливают функцию утраченных тканей



ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В СКОМПРЕТИРОВАННОЙ ЗОНЕ

Консервативные:

Хорошее обезболивание

Снижение потребления никотина

Полноценное белковое питание

ЛФК, массаж, ФТЛ (магнитотерапия)

ВУТ (волновая ударная терапия)



Комплексная фарм. ТерAPIя – дезагреганты тромбоцитарные (ацетилсалициловая к-та, клопидогрель); дезагреганты эритроцитарные (трентал, пентоксифиллин); вазодилататоры (сулодексид, курантил); препараты, влияющие на анаболизм (хондропротекторы, остеогенон, солкосерил, актовегин); антиоксиданты (мексидол, милдронат); антикоагулянты (гепарины, варфарин, прадакса, ксарелто)

ВОЗМОЖНОСТИ УЛУЧШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ И РЕПАРАТИВНОЙ АКТИВНОСТИ В СКОМПРЕТИРОВАННОЙ ЗОНЕ

Оперативные:

1. Костная аутопластика, использование PRP или лиофилизата аутогенных факторов роста



2. Билокальный остеосинтез, Компрессия-дистракция в КДА



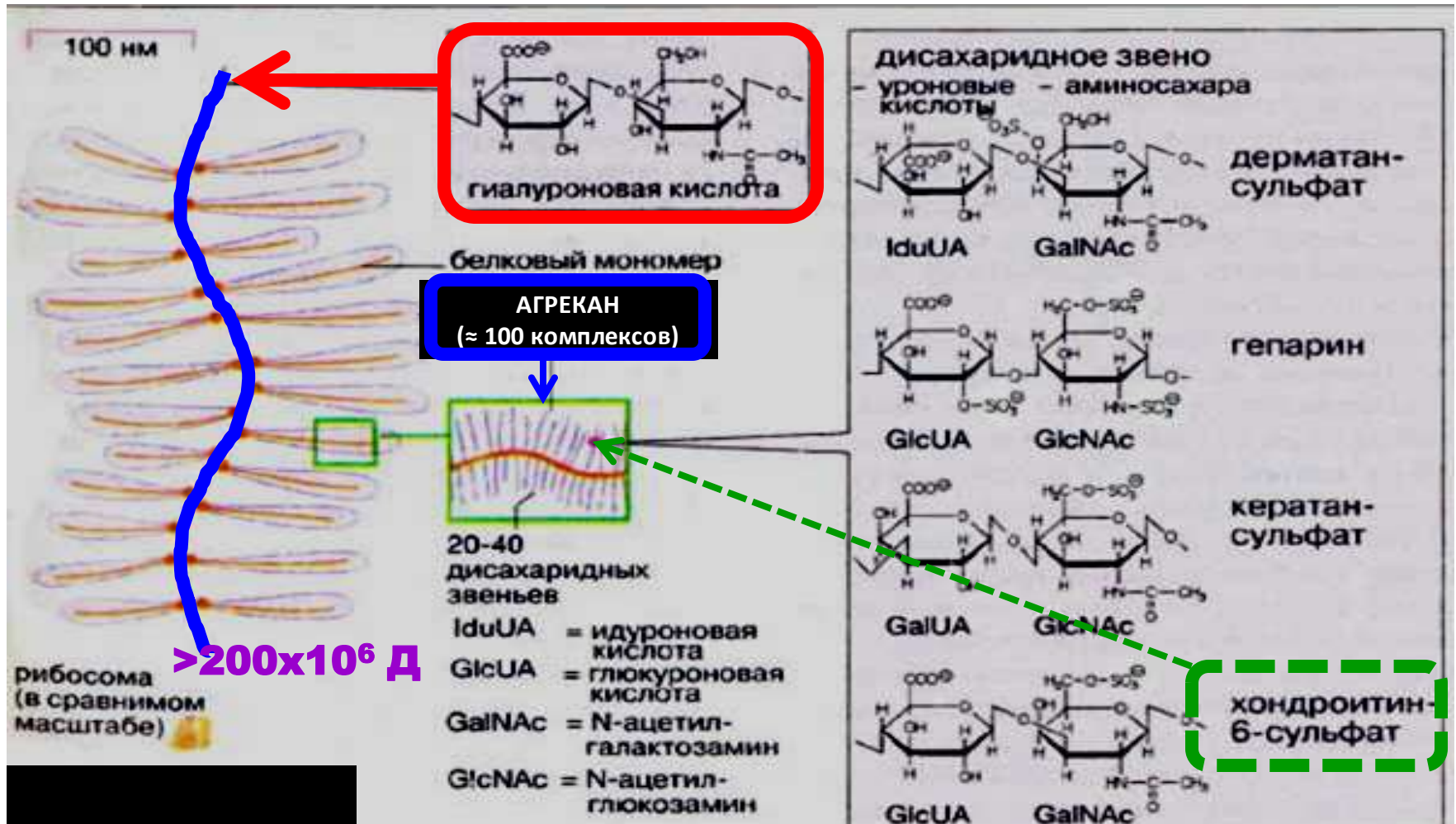
3. Аутотрансплантация в «очаг» комплекса тканей для создания региональной гипероксии



Протеогликаны

(до 30 % сухой массы ткани)

1. являются структурными компонентами межклеточного матрикса;
2. взаимодействуют с коллагеном, эластином и другими белками межклеточного матрикса;
3. участвуют в формировании тургора тканей, присоединяя воду и катионы (Na^+ , K^+ , Ca^{2+});
4. выполняют рессорную функцию в суставном хряще.



Хондропротекторы. Определение.

Симптоматические препараты замедленного действия, обладающие симптоматическим действием и способностью модифицировать структуру хряща.

- **Комбинированные препараты хондроитин сульфат + глюкозамин**
- **Гликозамина сульфат** и гидрохлорид
- **Хондроитина сульфат**
- Неомыляющие вещества сои и авокадо (пиаскледин)
- **Алфлутоп**
- **Диацерин** (НПВС + ингибитор цитокинов воспаления)
- **Препараты гиалуроновой кислоты**

Кость – это соединительная ткань, состоящая из клеток, погруженных в твердое основное вещество (матрикс).

КОСТНЫЙ МАТРИКС

20% органические соединения
и 10% вода

90% коллаген
1 типа -
оссеин

10% неколлагено-
вые белковые
соединения

Др. белки

Протеогликаны:
Хондроитин сульфат,
Гепарансульфат,
кератансульфат

70% неорганические
соединения

Гидроксиапатит



Свойства и функция хондроитин сульфата костной ткани

1. Несет отрицательный заряд

2. Высоко гидрофилен

3. Способен образовывать гели

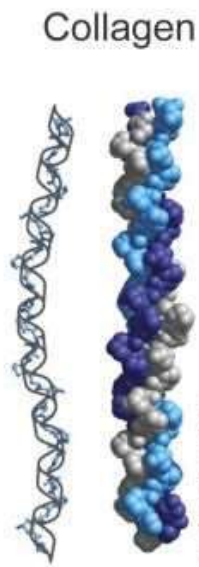
ОБЕСПЕЧИВАЕТ
ТУРГОР КОСТНОГО
МАТРИКСА



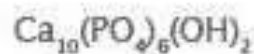
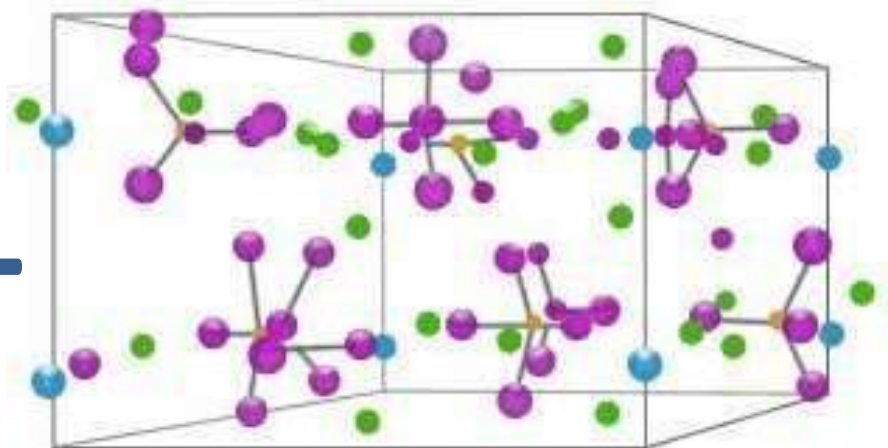
Роль хондроитин сульфата в метаболизме костной ткани

1. Консолидирует коллагеновые волокна

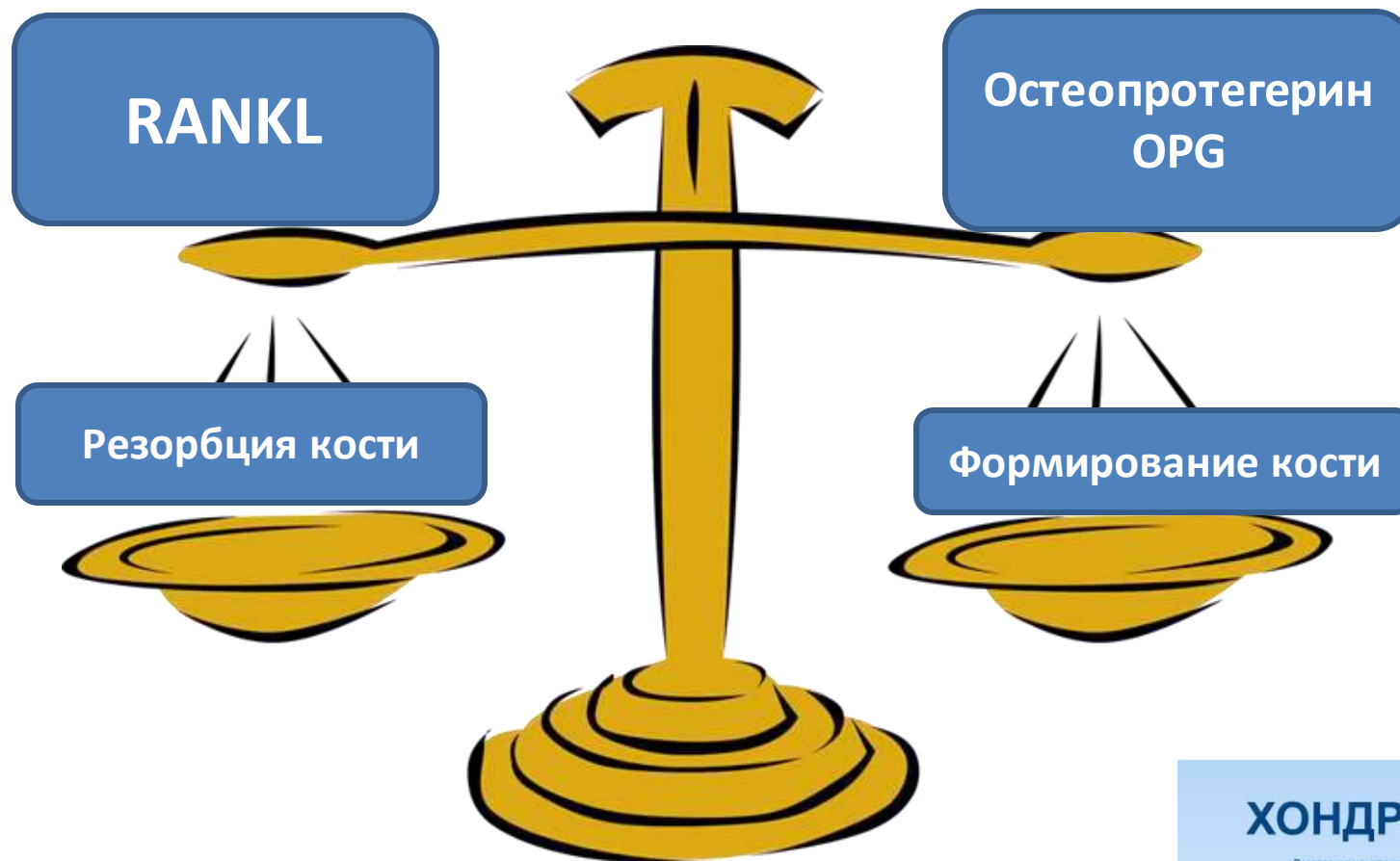
2. Обеспечивает связь коллагеновых волокон с кристаллами минералов



+



Метаболизм костной ткани



Дисбаланс RANKL/OPG = ОСТЕОПОРОЗ

и др. заболевания костной ткани



Роль хондроитин сульфата в метаболизме костной ткани

1. Снижение экспрессии RANKL

2. Восстановление баланса системы RANKL/OPG



3. Замедление резорбции костной ткани, ускорение процессов восстановления костной ткани.



Стадии формирования костной мозоли:

1. Гематома: от момента травмы до 7 - 10 дней
2. Грануляционная ткань: 2 - 3 недели от момента травмы
3. Хрящевая мозоль: формируется через месяц после травмы
4. Костная мозоль: возникает через 1,5 – 2 месяца после травмы



Стадии формирования костной мозоли при переломах

Стадия 1

1. Соединительнотканная мозоль
(Рентгенологически не определяется)
Формируется за 7-10 дней



Процесс

Начинается сразу после травмы. В области перелома из гематомы, отечной жидкости и фибрина образуется своеобразный желеподобный "первичный клей".

В фибринозно-кровяной сгусток из костного мозга и особенно надкостницы уже в первые часы после травмы устремляется огромное количество молодых соединительнотканых элементов. За 7—10 дней все прорастает пролиферирующей соединительной тканью.

Стадии формирования костной мозоли при переломах

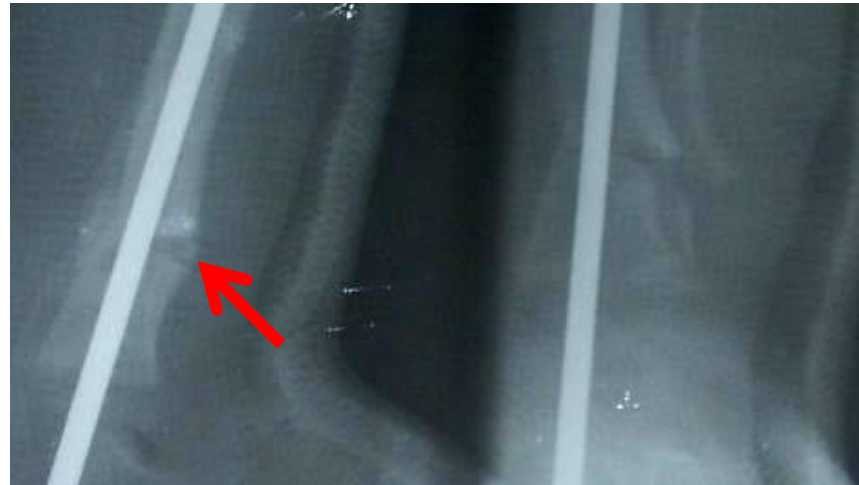
Стадия 2

2. Остеоидная (хрящеподобная) мозоль

Первые облаковидные очаги обызвествления появляются на рентгенограмме в среднем не раньше 3-4 недель (на 16-22-й день) после перелома.

Процесс

При нормальных условиях заживления (хорошая репозиция, хорошее кровоснабжение) во второй стадии происходит превращение более примитивной соединительной ткани в остеоидную за счет обызвествления. Этот процесс занимает около 2-х недель.



Стадии формирования костной мозоли при переломах

Стадия 3

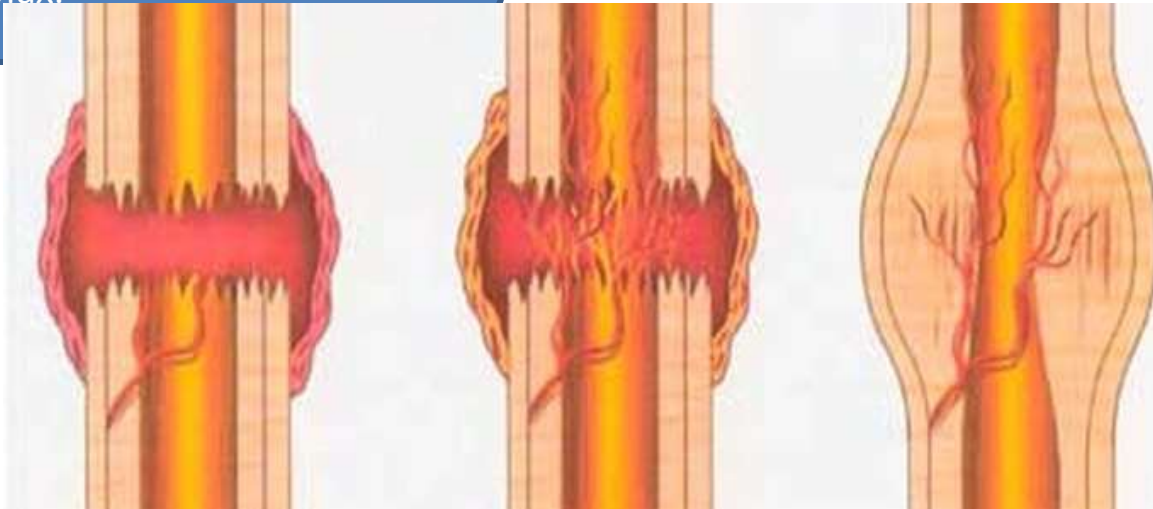
Процесс

3. Костная мозоль

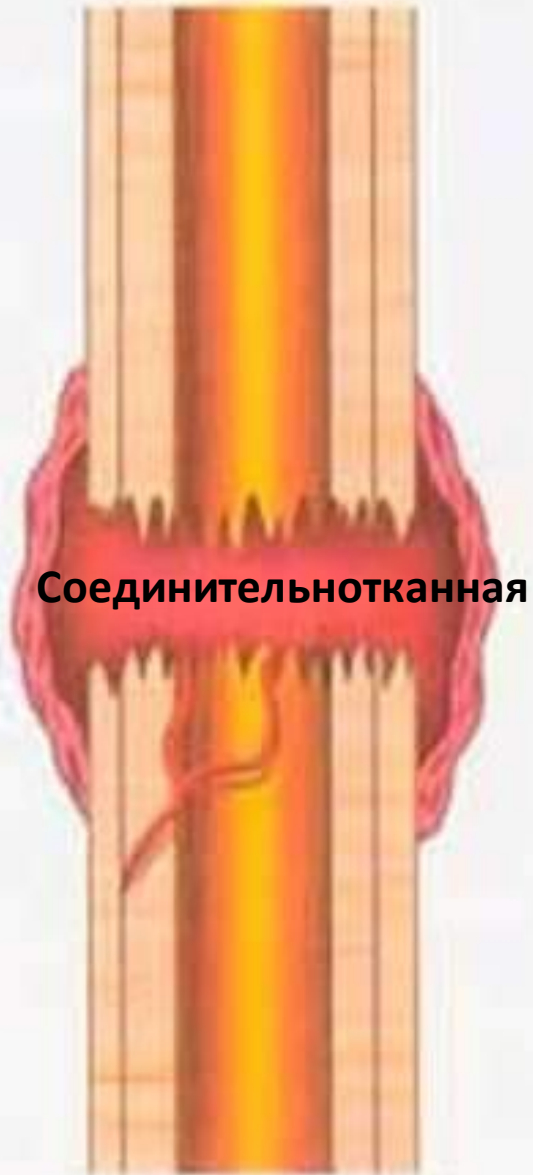
При полном обызвествлении костная мозоль приобретает характер гомогенной тени на рентгене. Это полное обызвествление, так называемая костная консолидация, наступает на 3-4-6-8-м месяце перелома, т. е. колеблется в очень широких пределах.

Остеоидная ткань переходит в костную за счет обогащения апатитами.

В фазе обратного развития начальная костная мозоль перестраивается, уменьшается в размерах, приобретает нормальную архитектуру.



Стадии формирования костной мозоли



Эффекты хондроитин сульфата при переломах

Повреждение костного матрикса при переломе



Высвобождение хондроитин сульфата

Снижает активность протеолитических ферментов

Подавляет разрушительное действие на межклеточный матрикс кислородных радикалов

Блокирует синтез медиаторов воспаления

Предотвращает апоптоз клеток костной ткани



Эффекты хондроитин сульфата при переломах

Повреждение костного матрикса при переломе



Высвобождение хондроитин сульфата



Стимулирует построение коллагеновых волокон

Стимулирует пролиферацию клеток соединительной ткани

Повышает биосинтетическую активность клеток соединительной ткани

Восстанавливает баланс системы RANKL/OPG

Хондрогард

МНН: Хондроитина сульфат

Фарм. группа: стимулятор регенерации тканей

АТХ – группа «препараты для лечения заболеваний костно-мышечной системы» код М01АХ25

ЛФ: раствор для внутримышечного введения

Форма выпуска: ампулы 1 мл и 2 мл № 10

(25 – 30 инъекций на курс лечения)

Условия отпуска: по рецепту



Изменения в инструкции (июль 2014)

Показания

Остеoarтроз периферических суставов

Межпозвоночный остеоартроз и остеохондроз

?

Для ускорения формирования костной мозоли при переломах.



Противопоказания

Повышенная чувствительность к препарату или к его компонентам

Кровотечения и склонность к кровоточивости

Тромбофлебиты

Детский возраст

Беременность и период лактации



Реестр выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов [РКИ]

Дата создания РКИ /

Дата / номер входящего [ЗКИ] /

Номер РКИ / ЗКИ /

Наименование протокола

Наименование ЛП

Лекарственная форма и дозировка ЛП

Организация, проводящая КИ

Организация, привлеченная разработчиком ЛП

Документ сформирован

Состояние

Найдено: 1 запис.

№ п/п	Номер РКИ	Дата создания РКИ	Наименование ЛП	Организация, проводящая КИ	Организация, привлеченная разработчиком ЛП	Начало (дата)	Окончание (дата)	Протокол	Колич. пациент.	Состояние
1	294	06.05.2013	Хондрогард® (Хондроитина сульфат)	Закрытое акционерное общество "ФармФирма "Сотекс"	ООО «СОЛЮР-ФАРМ», Россия, 115432, Москва г, ул.Трофимова, дом № 2А, ~	06.05.2013	31.01.2014	№ КИ/0712-3 "Открытое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по изучению эффективности и безопасности препарата «Хондрогард®», раствор для внутримышечного введения (ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия), у пациентов с закрытым переломом лучевой кости"	200	Завершено

Основанием к изменению инструкции явилось открытое многоцентровое клиническое исследование.

Выводы

1. Хондроитин сульфат является структурным компонентом костной ткани, обеспечивает ее тургор и эластичность.
2. Хондроитин сульфат замедляет резорбцию костной ткани, ускоряет процессы ее восстановления.
3. На ранних этапах повреждения хондроитин сульфат выступает как инициатор создания в костной ткани временного матрикса, что позволяет приостановить как распад костной ткани, так и формирование грубого рубца.
4. Хондроитин сульфат (Хондрогард) ускоряет формирование костной мозоли при переломах, способствует более быстрой реабилитации пациентов и снижению количества дней нетрудоспособности.





Оценка симптом-модифицирующего действия препарата Алфлутоп

Л.И. Алексеева, Е.П. Шарапова, Е.А. Таскина, Н.В. Чичасова,
Г.Р. Имамединова, Н.А. Шостак, Н.Г. Правдюк, Л.Н. Денисов
Научно-практическая ревматология, 2013

Алфлутоп раствор для инъекций ампулы 1 мл №10 и 2 мл №5

Лекарственная форма: раствор для инъекций

Активным компонентом препарата является биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы. Концентрат содержит мукополисахариды (хондроитин-4 и 6- сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка, глюкуроновую кислоту

Состав:

1 ампула емкостью 1 мл содержит:

Активное вещество: биоактивный концентрат 0,1 мл

Вспомогательные вещества: вода для инъекций (до 1 мл)

Показания к применению:

Алфлутоп применяют у взрослых при первичном и вторичном остеоартрозе различной локализации (коксартрозе, гонартрозе, артрозе мелких суставов), остеохондрозе и спондилезе

Состав препарата Алфлутоп хорошо изучен



Влияние препарата Алфлутоп на некоторые провоспалительные сигнальные факторы *in vitro* при костно-
суставной воспалительной патологии
Европейские исследования

Механизм действия препарата Алфлутоп^{2,4}

Увеличивает активность каталазы (участвует в разложении перекиси водорода) в **2,7** раза.
Алфлутоп уменьшает внутриклеточный супероксид анион на **32%** и перексид водорода на **52%**

Алфлутоп снижает уровень свободных радикалов (O₂-/пероксид водорода), замедляя деструкцию хряща

Ингибирование провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8.
Алфлутоп уменьшает внеклеточное высвобождение цитокинов IL-6 в **2** раза и IL-8 в **1,5** раза

Алфлутоп уменьшает воспалительные процессы

Ингибирование внеклеточного высвобождения VEGF (сосудистый эндотелиальный фактор роста), являющегося биохимическим медиатором деструктивных процессов при ОА, почти в **2** раза

Алфлутоп замедляет деструкцию хряща

Антиоксидантный и противовоспалительный
эффекты препарата Алфлутоп

Проведенные клинические исследования доказывают основные эффекты Алфлутопа:

- Хондропротективный эффект;
- Противовоспалительный эффект;
- Улучшение функции сустава , улучшение подвижности;
- Увеличение толщины хряща суставной поверхности;
- Уменьшение дозы принимаемых НПВС;
- Восстанавливает синтез простагландинов, нарушенный приемом НПВС

Последовательная помощь суставам:
уменьшение боли, улучшение подвижности!¹
реваскуляризация проблемных репаративных зон²
нормализация остеогенеза³

Терафлекс Адванс

Показания к применению: остеоартроз крупных суставов, остеохондроз позвоночника, сопровождающиеся умеренным болевым синдромом

Терафлекс® Адванс, 2 капсулы содержат:

- глюкозамина сульфат – 500 мг;
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг;
- ибупрофен – 200 мг.



Терафлекс

Показания к применению: дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночник: остеоартроз I –III стадии, остеохондроз

Терафлекс®, 1 капсула содержат:

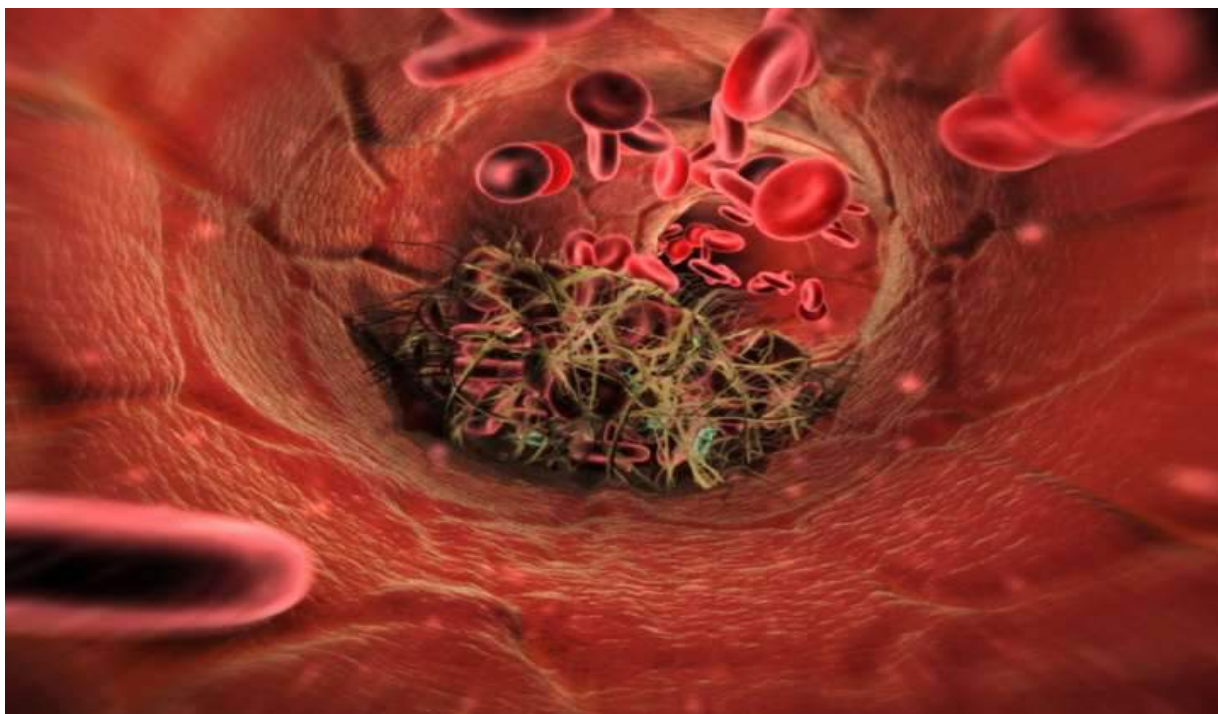
- глюкозамина гидрохлорид – 500 мг;
- хондроитина сульфат натрия – 400 мг.



¹Лыгина Е.В., Мирошкин С.В., Якушин С.С. Хондропротекторы в лечении дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов и позвоночника // РМЖ. – 2014. – №10. – С. 762-766.

²А.П. Ребров, И.А. Харитоновна Эндотелиальная дисфункция у больных остеоартрозом и ее изменения на фоне терапии Терафлексом. // РМЖ. – 2014. – №8. – С. 352-356.

³Сикилинда В.Д., Алабут А.В. Материалы доклинического исследования препарата терафлекс // Методический Совет РосГМУ №17 с 96-102.

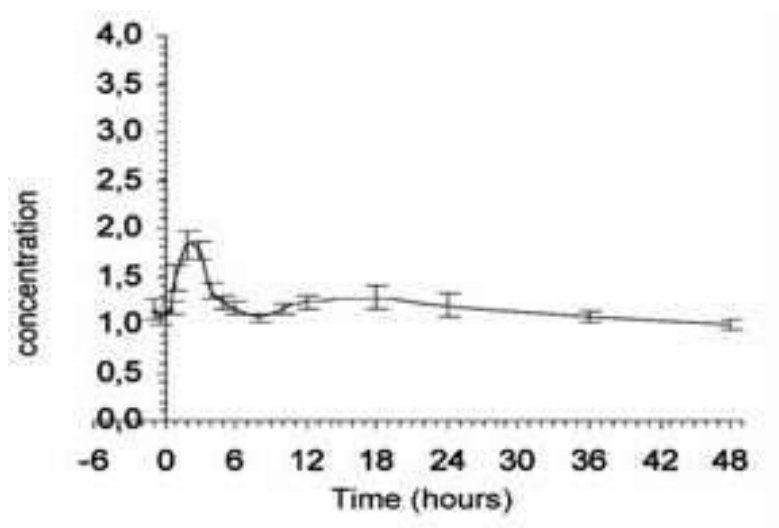


Терафлекс - комбинированный хондропротектор, стимулятор репарации тканей (в том числе – субхондральной кости – исследование проф. Сикилинды В.Д., Ростов на Дону, 2014 г.)

В исследовании, проведенном на кафедре госпитальной терапии Саратовского ГМУ показано, что у больных ОА выявлены признаки повреждения эндотелия, сопровождающиеся нарушением антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки. Для больных ОА характерно снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности эндотелия сосудов. На фоне терапии только НПВС у больных сохраняются признаки нарушения антитромбогенной активности сосудов. **На фоне терапии комбинированным препаратом Терафлекс уже через три месяца отмечено уменьшение выраженности повреждения эндотелия и повышение антитромбогенной активности эндотелия сосудистой стенки.**

Низкие суточные дозы не могут обеспечить терапевтических концентраций хондроитина и глюкозамина в крови

Изменение концентрации в крови хондроитина сульфата и глюкозамина после однократного перорального введения здоровым добровольцам



NB! Субтерапевтическими дозами считаются
<800 мг/сутки хондроитина и
<1500 мг/сутки глюкозамина

Simon Wandel et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis
BMJ 2010; 341 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c4675>

Хондроитина сульфат 400 мг
Глюкозамина сульфат 500 мг

= 1 капсула Терафлекс

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ОА И КОМОРБИДНОСТЬЮ В ОБЩЕЙ ВРАЧЕБНОЙ ПРАКТИКЕ



Терафлекс® Адванс
снижает интенсивность боли
при остеоартрозе

в среднем на 60%
(по мнению экспертов)



Комбинация хондроитин сульфата
и глюкозамина (Терафлекс®)
позволяет снизить дозу НПВП
на 50% от начальной
(по мнению экспертов)

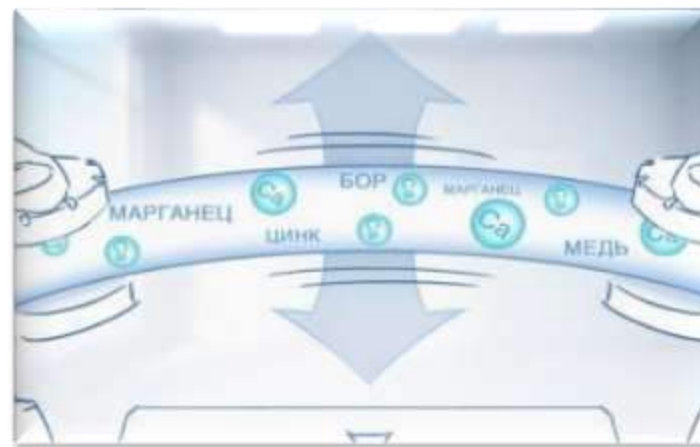
Кальцемин Адванс – содержит кальций, витамин Д3 и остеотропные минералы, которые способствуют синтезу коллагена





Остеотропные минералы стимулируют синтез коллагена и непосредственно участвуют в формировании костного матрикса¹

Благодаря двойному действию кальция, витамина Д3 и минералов увеличивается минеральная плотность и эластичность костной ткани²



1 – Дыдыкина И.С. Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза. Эффективная фармакотерапия. 38/2013

2 - Громова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. Лечащий врач, май 2014, №5

Показания к применению

Кальцемин

Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза

Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов **у детей и подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания**

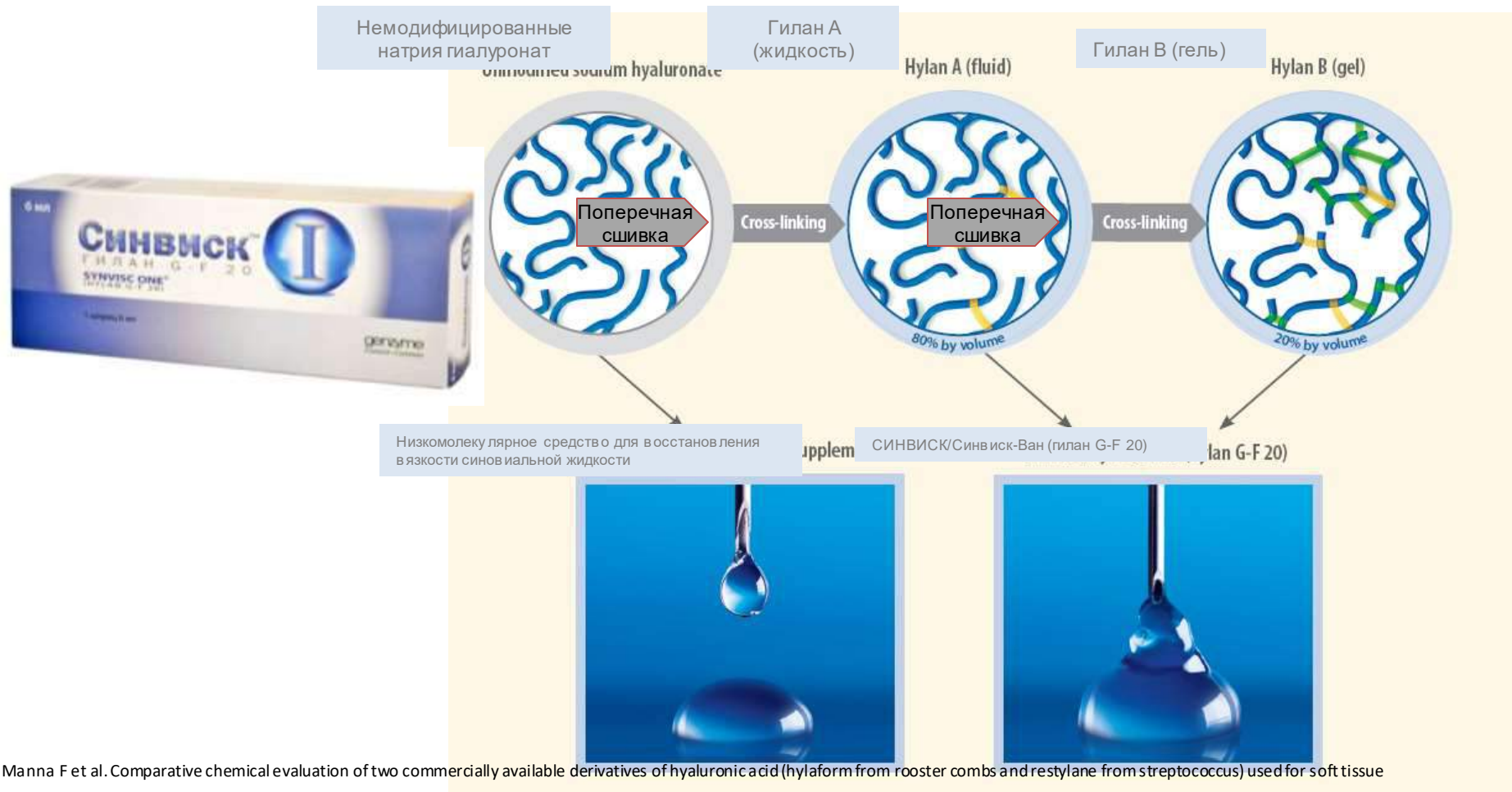
Кальцемин Адванс

Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза:
У женщин в период менопаузы (естественной и хирургической); у лиц, длительно принимающих ГКС и иммунодепрессанты

Терапия заболеваний опорно-двигательного аппарата: для улучшения консолидации травматических переломов

Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов **у подростков**

Гилан G-F 20 - ГК с поперечно-сшитой структурой

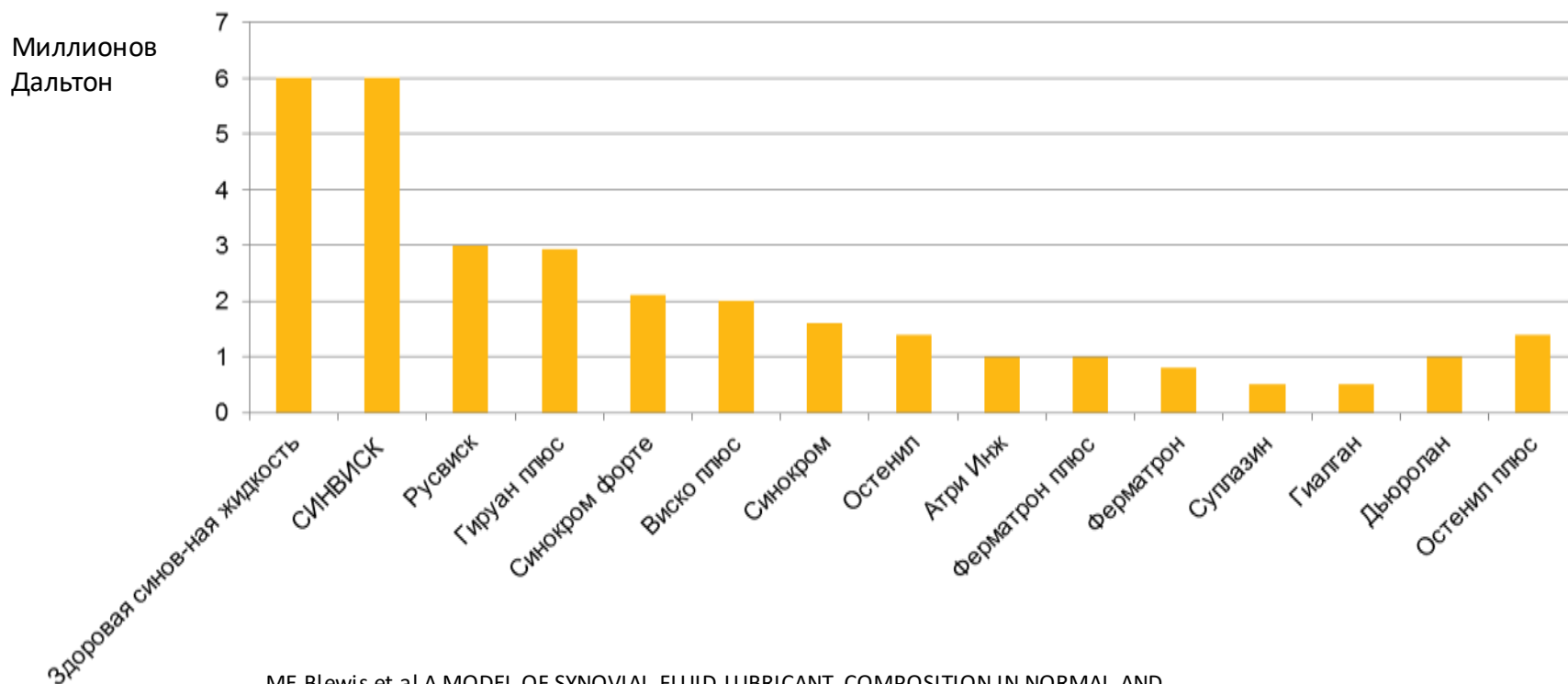


1. Manna F et al. Comparative chemical evaluation of two commercially available derivatives of hyaluronic acid (hylaform from rooster combs and restylane from streptococcus) used for soft tissue augmentation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1999;13(3):183-192. 2. US FDA Device Listings Database and Pharmacopeia.

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfRL/rl.cfm?lid=3960&lpcd=MOZ>. Accessed December 2012. 3. Stitik TP et al. Synvisc® in knee osteoarthritis. *Future Rheumatol.* 2008;3(3):215-222.

Молекулярная масса Гилана G-F 20 (Синвиск) аналогична таковой у синовиальной жидкости здоровых молодых лиц¹

Распределение протезов синовиальной жидкости в зависимости от молекулярной массы



ME Blewis et al A MODEL OF SYNOVIAL FLUID LUBRICANT COMPOSITION IN NORMAL AND INJURED JOINTS Eur J Biomech and Materials Vol.13. 2007 (pages 26 - 39)

Скороглядов А. и др. Возможности обезболевания и иммобилизации при повреждениях и заболеваниях опорно-двигательного аппарата. Москва. Сам Полиграфист. 2012. 248с.²

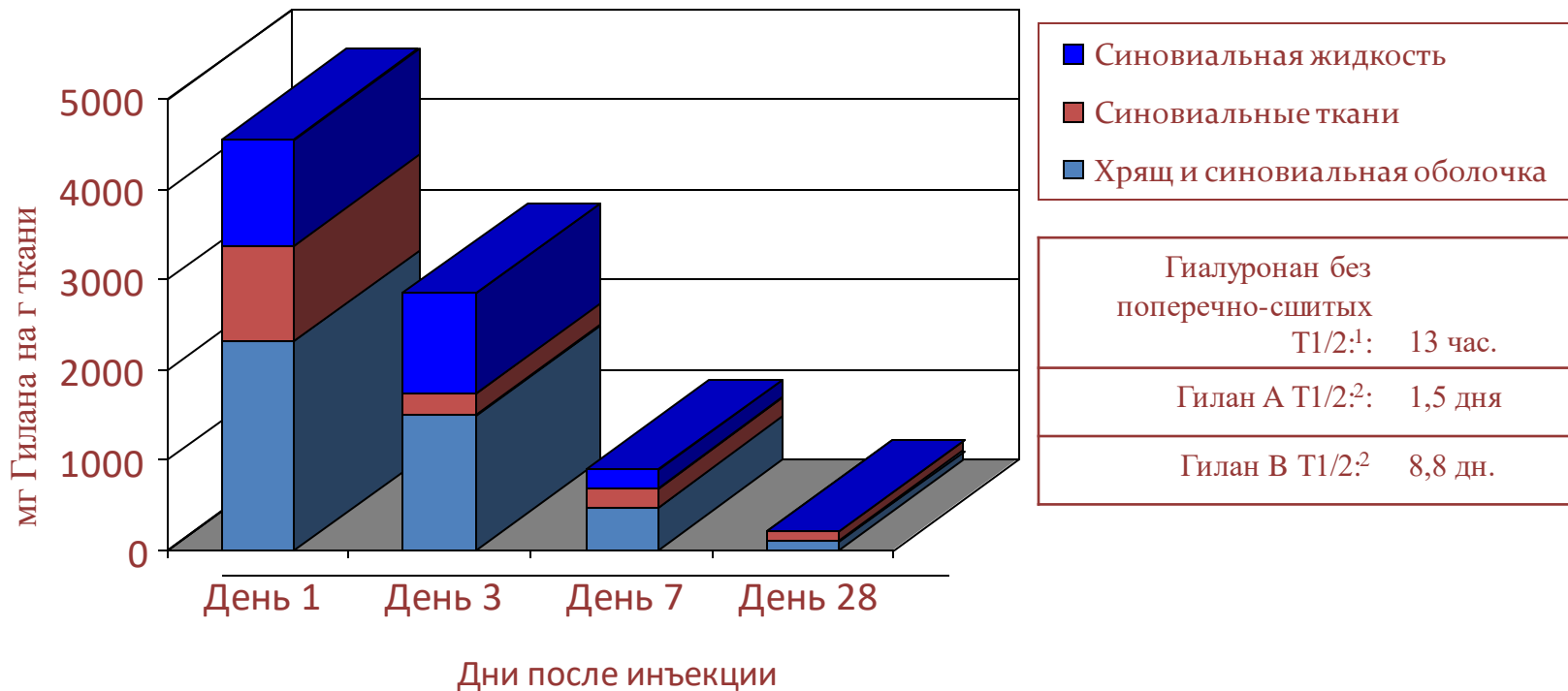
ФИЗИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА СИНВИСКА

Синвиск и Синвиск-1: соответствуют по свойствам здоровой синовиальной жидкости^{1,2}

	Средний молекулярный вес (млн Дальтон)	Эластичность	Вязкость
Здоровая синовиальная жидкость ^{1,2}	6*	117**	45**
Синвиск/Синвиск-1 ¹	6	111	25
Низкомолекулярные препараты, без межмолекулярных поперечных связей ³⁻⁶	0.5–3.6	0.8–92	3–46
Синовиальная жидкость при остеоартрите ^{7,8}	1.1–2.0	1.9	1.1–1.9



1. Synvisc-One Prescribing Information. Cambridge, MA: Genzyme Corp; 2010. 2. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid, I: molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. *Arthritis Rheum.* 1967;10(4):357-376. 3. Synvisc Prescribing Information. Cambridge, MA: Genzyme Corp; 2010. 4. Euflexxa Product Information. Parsippany, NJ: Ferring Pharmaceuticals Inc; 2009. 5. Data on file. Genzyme Corp. 6. Gel-One Package Insert. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf8/P080020c.pdf. Accessed April 6, 2011. 7. Hyalgan Prescribing Information. Bridgewater, NJ: sanofi-aventis US LLC; 2009. 8. Orthovisc Prescribing Information. Raynham, MA: DePuy Mitek, Inc; 2005. 9. Supartz Prescribing Information. Memphis, TN: Smith & Nephew, Inc; 2007.

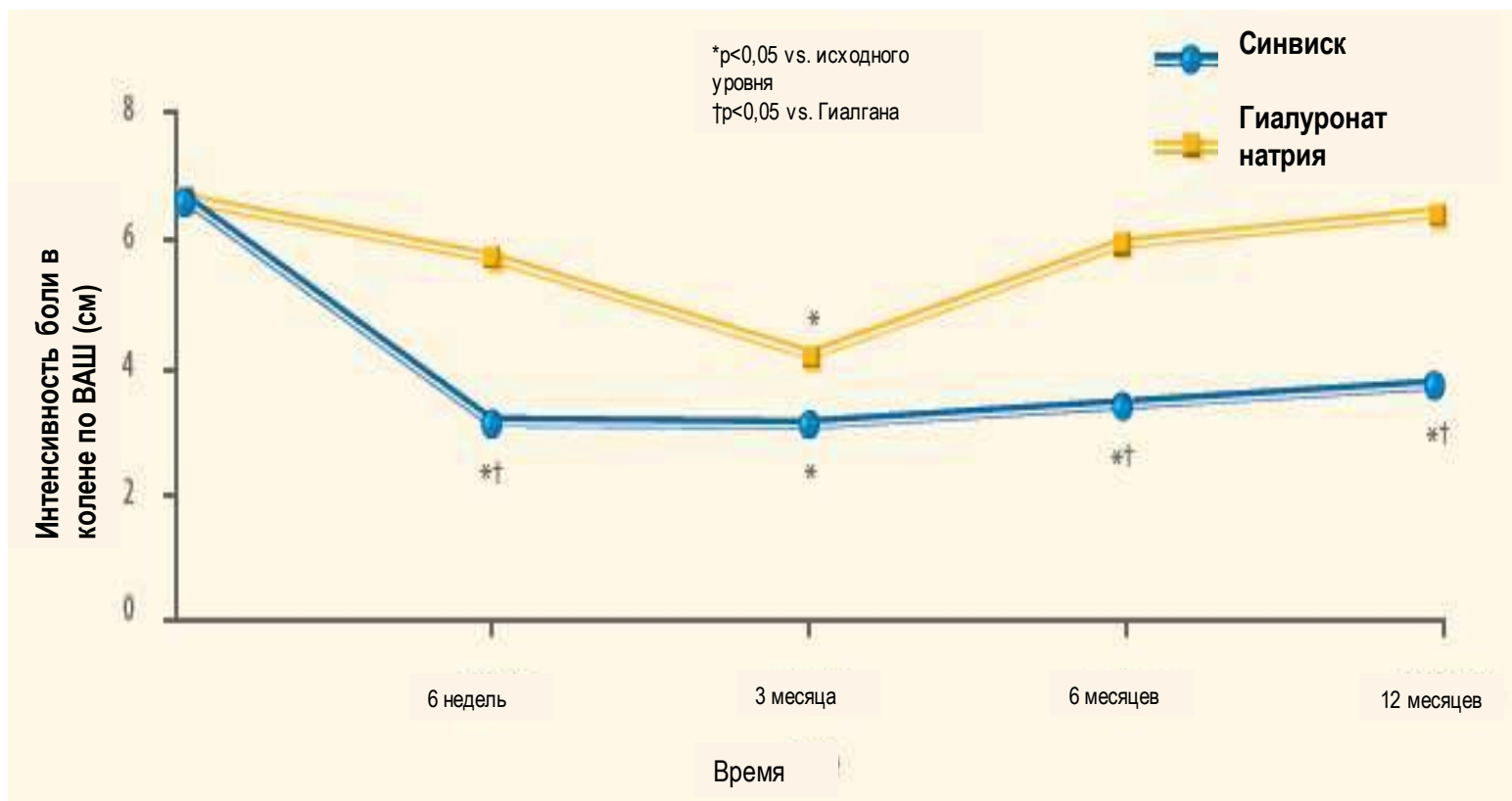


Радиоактивное исследование содержания Гилана G-F 20 в суставах кроликов¹

1. Brown TJ et al. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol* 1991; 74:125-134. 2. Frampton JE. Hyalan G-F 20 Single-Injection Formulation. *Drug Aging* 2010; 27(1):77-85.

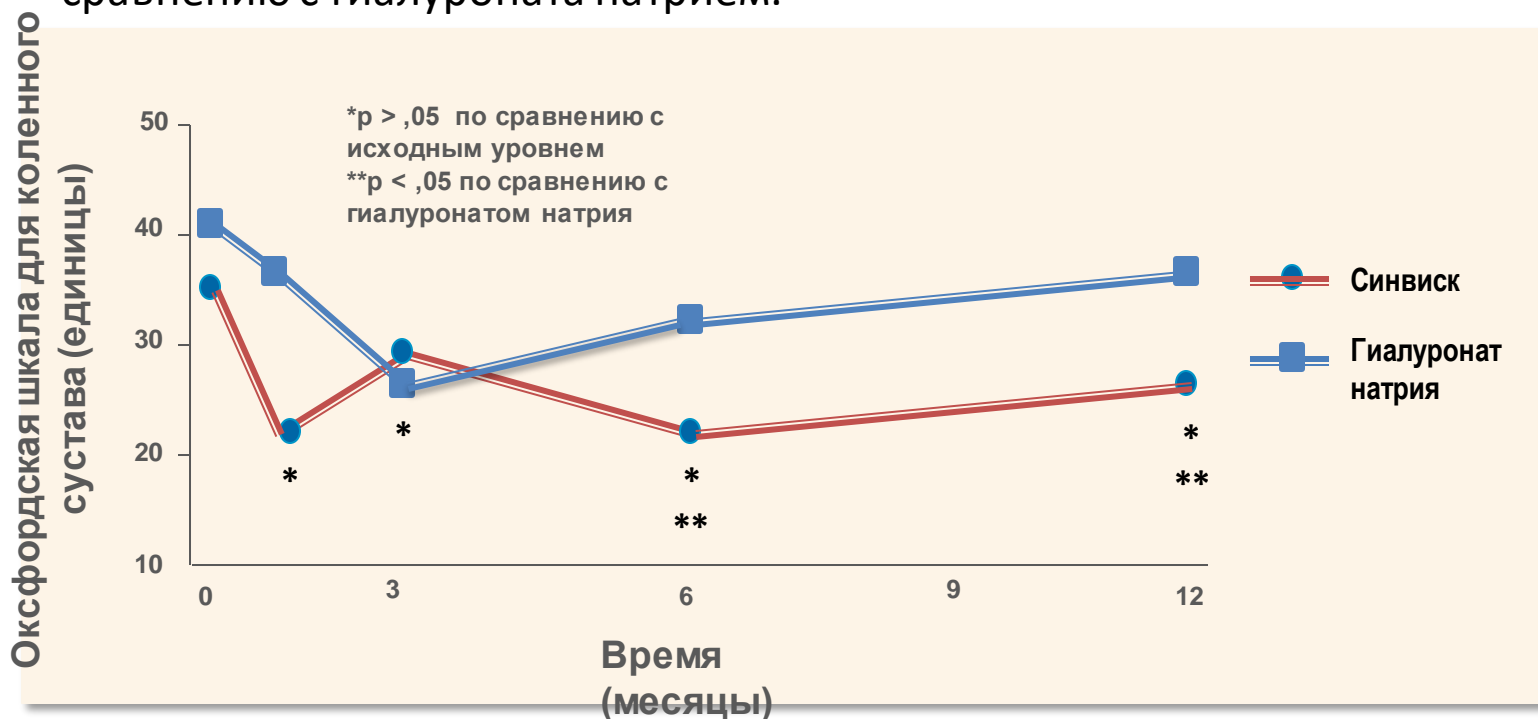
При применении Синвиска отмечается более выраженное и более длительное уменьшение болевого синдрома по сравнению с низкомолекулярными препаратами

- Пациенты, проходившие терапию Синвиском, отмечали существенно более выраженное облегчение боли на **неделе 6**, при этом превосходство терапии сохранялось в течение **1 года**



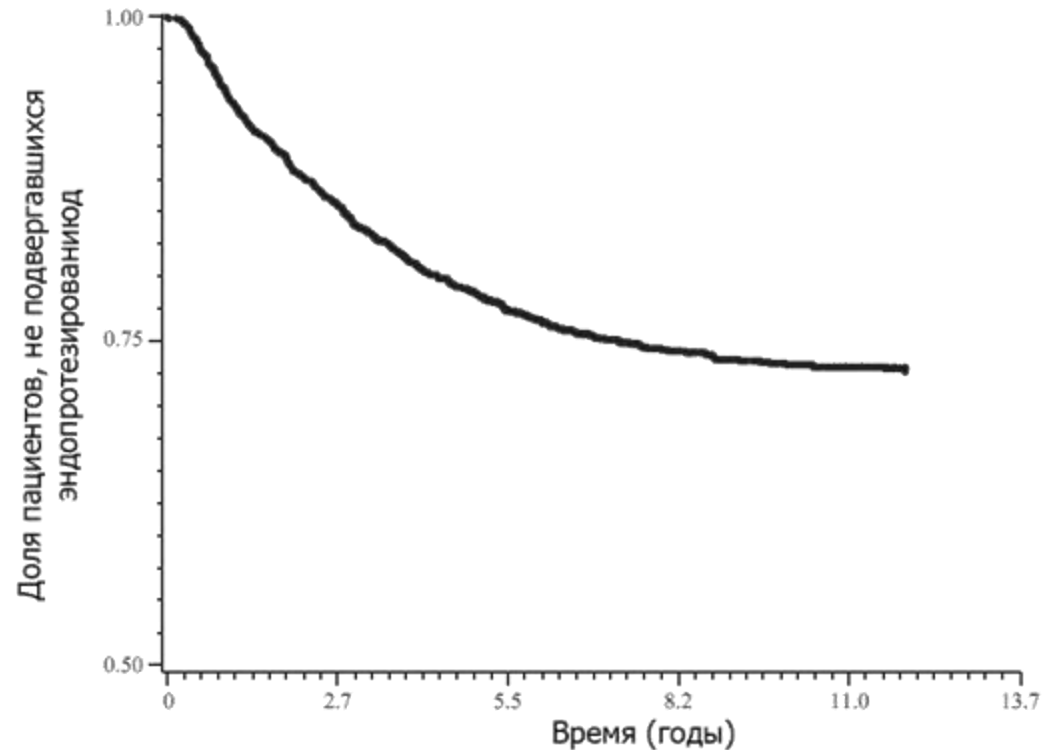
При применении Синвиска демонстрируется более выраженное улучшение функциональной активности по сравнению с низкомолекулярными препаратами

- В месяцы 6 и 12 терапия Синвиском показывала существенно лучший показатель функционирования коленного сустава по сравнению с гиалуроната натрия.



Протезирование отсрочено на 7,3 года

Характеристики	Вся когорта (1342 пациента, 1863 сустава)	
	Не протезированы (1398 суставов)	Протезированы (465 суставов)
Возраст, лет		
Среднее + SD	68.2 ± 12.7	65.4 ± 10.1
Диапазон	28-98	36-89
Пол, n (%)		
Мужчины	554 (39.6)	186 (40.0)
Женщины	844 (60.4)	279 (60.0)
Раса, n (%)		
Белые	1279 (91.5)	429 (92.3)
Не белые	119 (8.5)	36 (7.7)
Индекс массы тела		
Среднее + SD	31.4 ± 7.2	31.7 ± 6.3
Диапазон	17.9-72.1	19.1-58.2
Анамнез выпота в суставе, n (%)		
Нет	1217 (87.1)	397 (85.4)
Есть	181 (12.9)	68 (14.6)
Исходные значения ВАШ боли		
Среднее + SD	68.7 ± 21.1	71.3 ± 17.6



- Время наблюдения до 11 лет (среднее 7,2 года).
- 75% лиц не нуждались в протезировании
- Средняя отсрочка протезирования по кривым выживаемости 7,3 года

Научно- практические исследования по комплексному лечению посттравматического остеоартроза проводятся на кафедре травматологии и ортопедии ВГМУ им.Н.Н.Бурденко с 2007 года

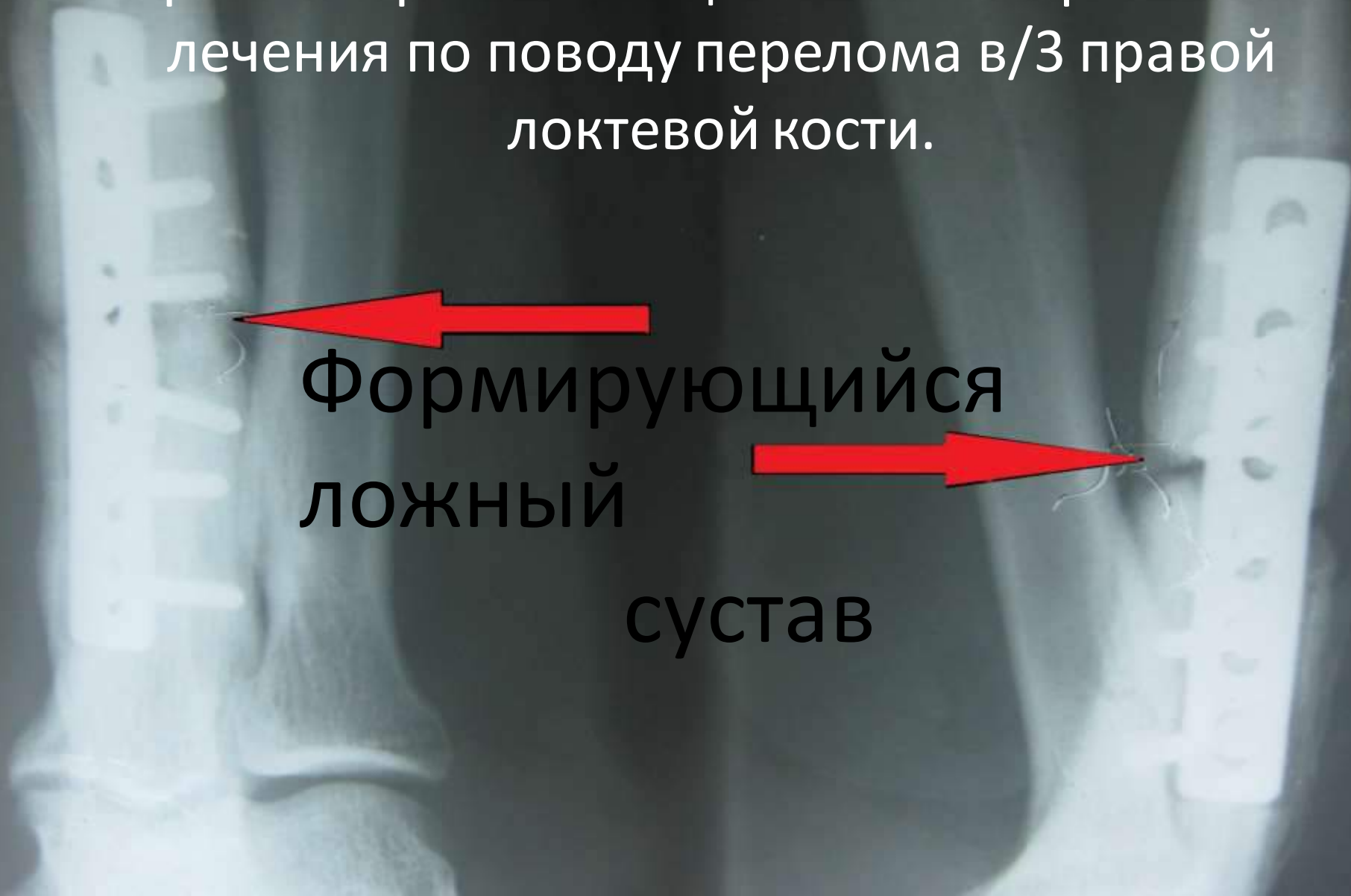


При комплексном подходе к проблеме с обязательным использованием Хондропротекторов удается снизить сроки нетрудоспособности и Инвалидизацию пациентов почти на 21%, а во многих случаях избежать Эндопротезирования или значительно отсрочить его

**Лиофилизированный препарат
тромбоцитарных факторов роста
человека(ЛТФР)**



Больной П. 24 года. Рентгенологическая картина через 5 месяцев после оперативного лечения по поводу перелома в/3 правой локтевой кости.

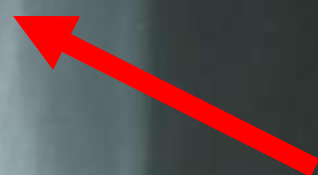


Формирующийся
ложный
сустав

Введение под ЭОП-контролем ЛТФР в
зону формирующегося ложного сустава.



Рентгенологические результаты через 1,5
месяца после введения в зону
формирующегося ложного сустава ЛТФР.

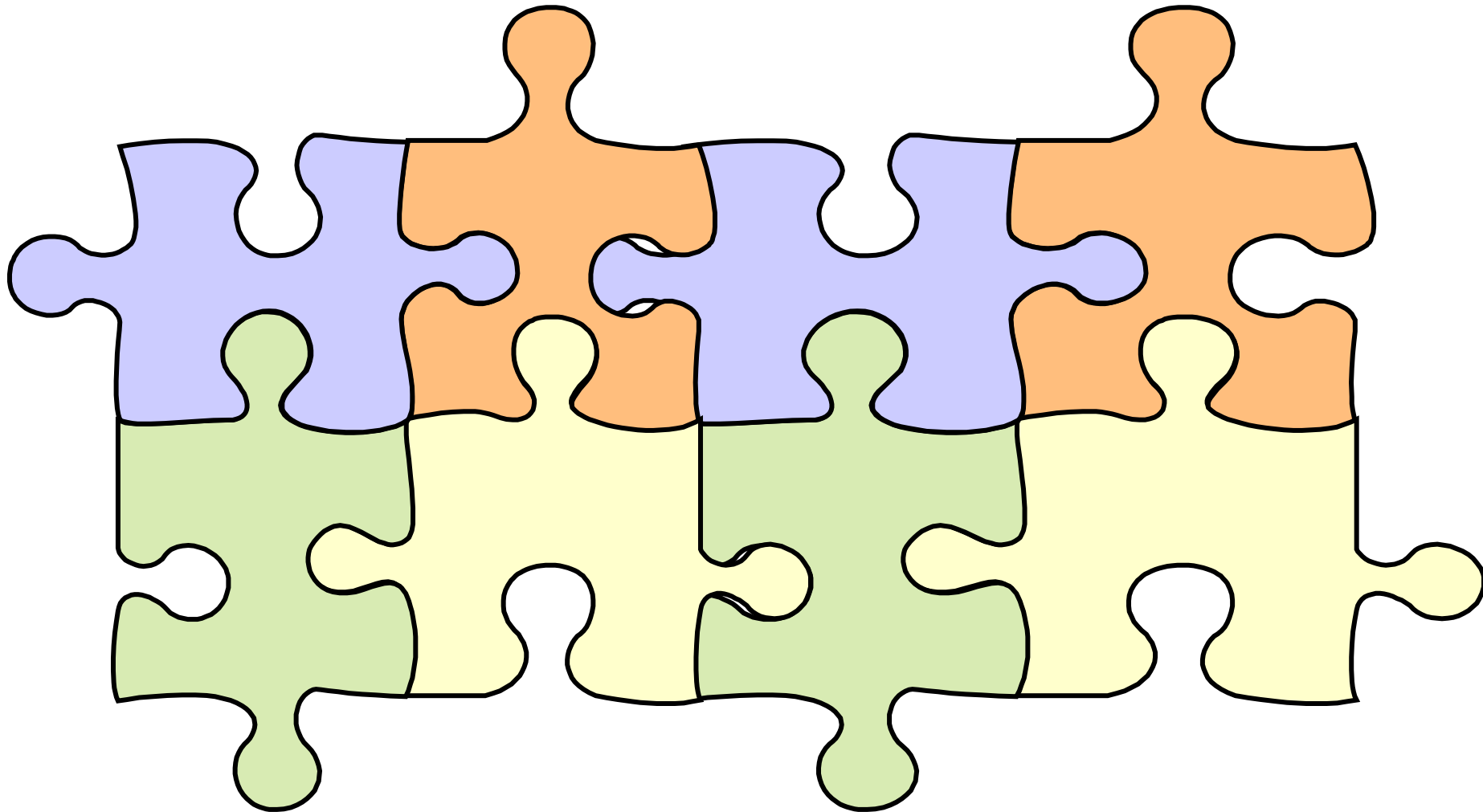


Зона на консолидации



■ УСПЕШНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТА

**- РЕЗУЛЬТАТ ПРАВИЛЬНОГО И ИНДИВИДУАЛЬНОГО ПОДБОРА
РАЗНЫХ СРЕДСТВ И МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ**





Спасибо за внимание!