

Синергічна дія нестероїдних протизапальних препаратів та глюкозаміну сульфату в лікуванні остеоартриту колінного суглоба



VIATRIS CONNECT

Приєднуйтеся до професійного порталу



Остеоартрит (ОА) є поширеним дегенеративним захворюванням опорно-рухового апарату, яке спричиняє істотні медичні та соціальні проблеми. У країнах західного світу ОА уражає понад 70% дорослих віком 55-70 років (Bijlsma J. et al., 2007; Dillon C. et al., 2006). Ця хвороба характеризується прогресивною втратою суглобового хряща, склерозом субхондральної кістки, утворенням остеофітів і синовіальним запаленням, які призводять до інвалідизації. Основними симптомами ОА є хронічний біль, функціональні розлади, нестабільність і деформації суглобів. Ці симптоми значно погіршують якість життя та супроводжуються частими зверненнями по медичну допомогу (Hunter D.J., Bierma-Zeinstra S., 2019; Tenti S. et al., 2020; Sangha O. et al., 2000).

Дані дослідження Global Burden of Disease (2019) свідчать, що поширеність ОА з 1990 до 2019 року зросла з 247,51 млн до 527,81 млн випадків, тобто на 113,25% (Long H. et al., 2022). Лише на симптомний ОА колінного суглоба страждають понад 250 млн осіб у світі (Cui A. et al., 2020). Оскільки поширеність ОА зростає з віком, ця хвороба є і продовжуватиме залишатися глобальною медичною та соціокономічною проблемою протягом прийдешніх десятиліть.

Залежно від тяжкості хвороби й ураженого суглоба лікування ОА може передбачати нефармакологічні, фармакологічні та хірургічні методи (Arden N.K. et al., 2021). Ключовим принципом ведення пацієнтів з ОА є комбінація нефармакологічних та фармакологічних методів лікування. Рекомендовані Європейським товариством клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) нефармакологічні методи включають проведення навчання пацієнтів стосовно їхньої хвороби, зменшення маси тіла (для осіб із надмірною вагою й ожирінням) та програму фізичних навантажень (аеробних, силових, вправ з опором тощо). Слід, однак, зауважити, що співвідношення користі й ризику для фізичних навантажень і дієт недостатньо вивчене для осіб віком 70-80 років, які складають значну частку пацієнтів з ОА (Bruyere O. et al., 2019).

Що стосується фармакотерапії, то ESCEO рекомендує застосовувати симптоматичні засоби повільної дії для лікування ОА, відомі під англійською аббревіатурою SYSADOA (symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis). До них належать рецептурні препарати глюкозаміну сульфату (ГС) та хондроїтину сульфату, які виступають першою лінією терапії для довготривалого лікування (Bruyere O. et al., 2019).

Глюкозамін, природний аміномоносахарид, є компонентом глікозаміногліканів позаклітинного матриксу хряща, синовіальної рідини та суглобового хряща (Colletti A., Cicero A.F.G., 2021). Вважається, що ГС чинить протизапальний та антипопотоичний вплив на суглобовий хрящ і кістки (Chiu H.W. et al., 2019; Mousavi S.H. et al., 2018; Shmagel A. et al., 2019). ГС застосовується як **хворобомодифікуючий** засіб при ОА вже майже 60 років (Vetter G., 1965). Важливо, що цей препарат має відмінні показники безпеки та дозволяє зменшити вживання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), яким притаманна низка побічних ефектів (Dougados M., 2006).

Т. Conrozier і Т. Lohse (2022) провели огляд літератури, присвячений ГС, і виявили, що для цього препарату описаний симптоматичний ефект при ОА, котрий перевищує відповідні показники для плацебо і є не гіршим, ніж у деяких НПЗП. Відмінності в результатах досліджень, присвячених ГС, можна пояснити різним дизайном і якістю цих досліджень, а також різними типами глюкозаміну, які вивчалися в них. Аналгетичний ефект ГС виникає через кілька тижнів лікування й утримується протягом кількох тижнів після припинення терапії, що підтверджує приналежність цього препарату до SYSADOA. В дослідженні PREDOA клінічно значуще покращення спостерігалось в 63% пацієнтів, які отримували лікування ГС протягом 6 місяців. У кількох подвійних сліпих рандомізованих контрольованих дослідженнях тривалістю щонайменше 1 рік було продемонстровано перевагу

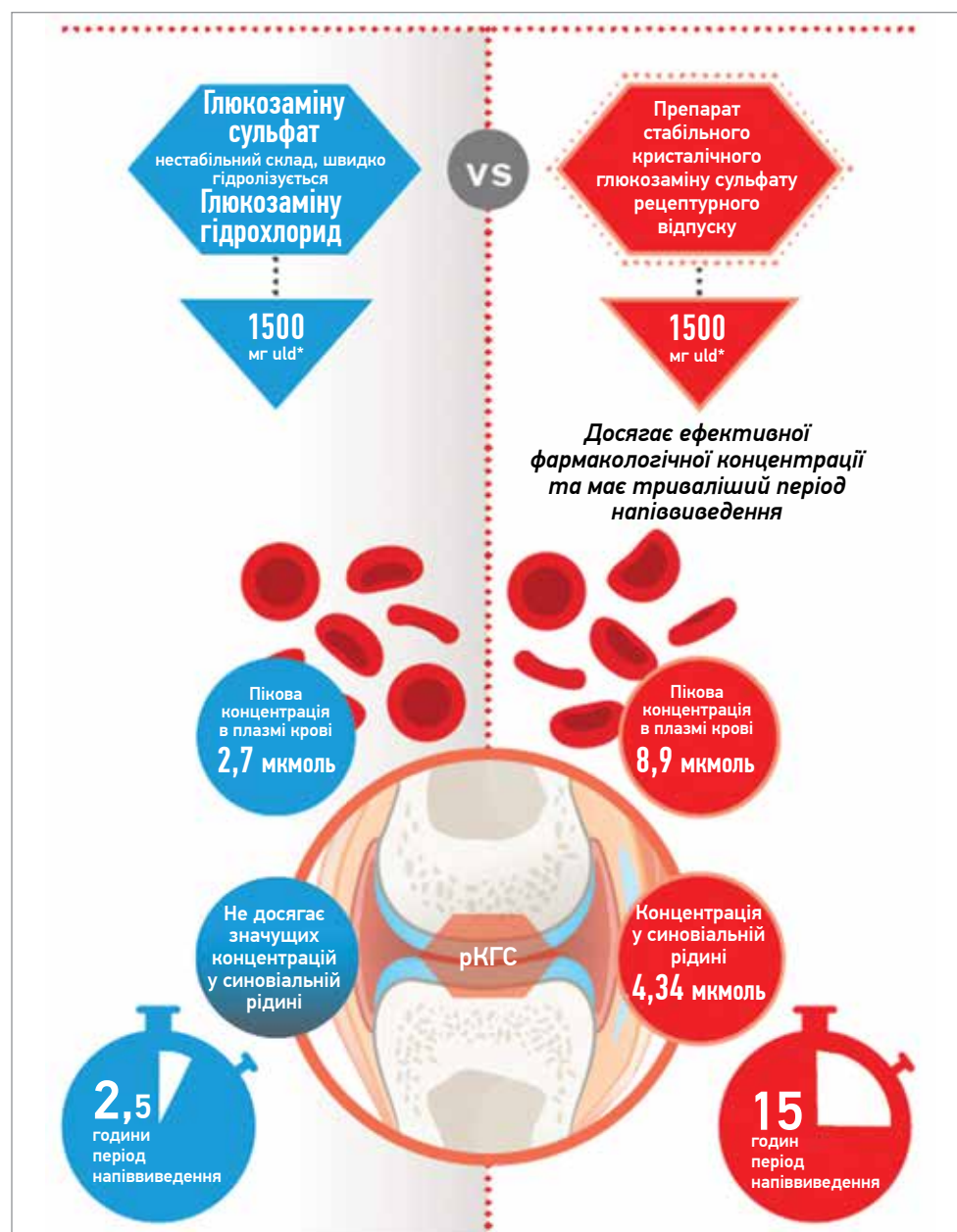


Рис. 1. Переваги кристалічного рецептурного ГС над іншими формами ГС та глюкозаміну гідрохлориду

Примітка: * наднизька доза (ultra low dose).

ГС над плацебо в зменшенні швидкості звуження суглобової щільності в пацієнтів з ОА колінного суглоба. ГС сповільнював прогресування ОА в середньому на 54%. І. Nagaoka та співавт. (2019) висловили гіпотезу про доцільність застосування ГС як первинної профілактики ОА, виявивши нормалізацію маркерів синтезу та руйнування колагену II типу після 3-місячного курсу цього препарату в молодих спортсменів.

Показано, що в різних людей біодоступність ГС може відрізнятися в 100 разів; для збільшення біодоступності запропоновано приймати його натще та ввечері (відповідно до природних циркадних ритмів) (Seto Y. et al., 2020). Слід також зауважити, що сумісне призначення глюкозаміну та хондроїтину сульфату зменшує всмоктування першого на 58% (Jackson C. et al., 2010).

Цікаво, що нещодавні дослідження виявили зниження кардіоваскулярної смертності у пацієнтів, які отримують довготривале лікування ГС чи хондроїтину сульфатом. Після стандартизації груп порівняння за віком, статтю, расовою приналежністю, статусом куріння та рівнем фізичної

активності застосування цих хондропротекторних засобів супроводжувалося зменшенням смертності від усіх причин на 27%, а кардіоваскулярної смертності – на 58% (King D., Xiang J., 2020). Головним механізмом загальних сприятливих ефектів ГС вважають його здатність протидіяти хронічному запаленню через посттрансляційну модуляцію білків (Herrero-Beaumont G., Largo R., 2020). У зв'язку із цим ГС розглядають як корисний препарат для лікування ОА в пацієнтів із метаболічним синдромом, цукровим діабетом та серцево-судинними захворюваннями в анамнезі, що нерідко є протипоказаннями до застосування НПЗП й інтраартикулярного введення кортикостероїдів (Conrozier T., Lohse T., 2022).

У першому і єдиному станом на зараз метаналізі, присвяченому довгостроковому контролю болю та покращенню функції суглоба при ОА (n=22 037), порівнювали вплив засобів, які ймовірно **модифікують** захворювання, хондропротекторів, НПЗП, аналгетиків, антиоксидантів і внутрішньосуглобового введення гіалуронової кислоти та кортикостероїдів. Кристалічний

(стабільний) ГС виявився єдиним засобом, застосування якого супроводжувалося стійким зменшенням болю, покращенням функції та уповільненням звуження суглобової щільності в пацієнтів з ОА колінного суглоба. Застосування ГС достовірно зменшувало біль, причому ця закономірність збереглася після оцінки больового синдрому за нормалізованою шкалою та виключення досліджень із високим ризиком упередженості (Gregori D. et al., 2018). Слід зауважити, що йдеться саме про кристалічний ГС рецептурного відпуску, який має низку переваг (рис. 1), а не про будь-який ГС, представлений у формі дієтичної добавки.

Рекомендації ESCEO чітко вказують, що другим після SYSADOA кроком лікування ОА колінного суглоба у випадку болю або функціональних обмежень є пероральні НПЗП (рис. 2). Препарат класу НПЗП має призначатися в інтермітентному режимі, а оптимальну молекулу слід обирати на основі індивідуального профілю ризику пацієнта (Bruyere O. et al., 2019).

Керівні настанови Американської колегії ревматології / Фондації артритів (ACR/AF, 2019), Міжнародного товариства з дослідження ОА (OARSI, 2019) та Європейського альянсу ревматологічних асоціацій (EULAR, 2003) рекомендують застосовувати в разі ОА коліна, кульшового суглоба чи суглобів кисті пероральні НПЗП. В осіб із шлунково-кишковими коморбідними станами перевагу слід віддавати селективним інгібіторам циклооксигенази-2 (ЦОГ-2), які мають сприятливіший профіль гастроінтестинальної безпеки, ніж неселективні НПЗП (Kolasinski S.L. et al., 2020; Bannuru R.R. et al., 2019; Jordan K.M. et al., 2003). НПЗП, якому варто віддати перевагу, можна вважати целекоксиб, котрому притаманні висока ефективність і низький потенціал токсичності, особливо щодо шлунково-кишкових та кардіоваскулярних побічних ефектів (Bruyere O. et al., 2019). За результатами дослідження PRECISION, застосування целекоксибу супроводжувалося достовірно нижчим кардіоренальним ризиком, ніж застосування ібупрофену; аналогічна тенденція була виявлена і для порівняння з напроксеном (Obeid S. et al., 2022). В іншому клінічному дослідженні було показано достовірно нижчий ризик клінічно значущих подій із боку верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту за умови застосування целекоксибу порівняно з комбінацією диклофенак + омепразол (Chan F.K. et al., 2010). Відповідно до вже цитованого масштабного метаналізу F. Gregori та співавт. (2018), целекоксиб виявився єдиним НПЗП, прийом якого супроводжувався довгостроковим полегшенням болю. Автори також відзначили кращу гастроінтестинальну переносимість при тривалому застосуванні порівняно з неселективними НПЗП і відсутність зв'язку з підвищенням ризику кардіоваскулярних подій.

Доказова база останніх років свідчить, що інгібітори ЦОГ-2 можуть мати не лише аналгетичний і протизапальний, а й **хворобомодифікуючий** ефект. Зокрема, це було продемонстровано для целекоксибу (Zweers M.C. et al., 2011; Nakata K. et al., 2018; Matsuda K. et al., 2006; Ou Y. et al., 2012; Mastbergen S.C. et al., 2006).

У разі ОА хондротици неспроможні підтримувати рівновагу між синтезом і деградацією позаклітинного матриксу, що призводить до порушення структурної цілісності хряща. Спочатку хондротици компенсують посилений катаболізм за рахунок збільшення синтезу колагену та протеогліканів, але в міру прогресування ОА збалансувати катаболічну активність стає неможливо (Abramson S.B., Attur M., 2009). Целекоксиб здатний стимулювати синтез протеогліканів і їх затримку в хрящовій тканині людини на відміну від інших НПЗП, які не впливають на обмін протеогліканів у хрящі (диклофенак, напроксен). Нормалізація вмісту протеогліканів у хрящовій тканині під впливом целекоксибу свідчить про те, що раннє застосування цього препарату здатне сповільнити хондродеструкцію або навіть забезпечити її зворотний розвиток (Mastbergen S.C. et al., 2005; 2006; El Hajjaji L. et al., 2003). Механізмами хондропротекторної дії

