

І.А. Зупанець, д.м.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармакології з фармацевтичною опією, С.К. Шебеко, к.фарм.н., доцент, Національний фармацевтичний університет, м. Харків

Перспективи застосування сучасних хондропротекторів на тлі цукрового діабету



Як відомо, цукровий діабет (ЦД) є одним із факторів ризику розвитку дегенеративно-дистрофічних процесів у суглобовому хрящі, що, своєю чергою, сприяє виникненню артропатій. Діабетична артропатія є поширеним ускладненням ЦД, і її можна визначити як вторинне хронічне прогресуюче запальне ушкодження синовіальних суглобів, що виникає на тлі ЦД і характеризується дегенерацією суглобового хряща та структурними змінами субхондральної кістки.

Згідно зі статистичними даними, діабетична артропатія спостерігається у 58% хворих на ЦД 1 типу та у 24% осіб із ЦД 2 типу. Але якщо врахувати, що поширеність остеоартрозу корелює з віком і те, що в осіб, понад 60 років, остеоартроз відзначається в 90% випадків, то у хворих на ЦД 2 типу поширеність артропатії може сягати навіть 80-100%.

Найчастіше серед пацієнтів із ЦД діагностується такий клінічний варіант діабетичної артропатії, як синдром обмеження рухливості суглобів, який спостерігається в 43% випадків у разі ЦД 1 типу та у 38% хворих на ЦД 2 типу. При цьому переважно ушкоджуються суглоби нижніх кінцівок: предплесно-плеснові (55%), плесно-фалангові (30%), гомілкові (10%), колінні та тазостегнові (близько 5%). Клінічно даний синдром проявляється безболісним обмеженням рухливості суглобів, але часто він супроводжується іншими ревматичними проявами: ознаками первинного остеоартрозу (вузлики Гебердена та Бушара), виникненням «стартового» болю, крепітацією у суглобах, появою контрактур та ін. Іноді можуть виникати зміни з боку шкірних покривів, при цьому шкіра стає блискучою та віскоподібною. Слід відзначити, що на відміну від звичайних хворих на

остеоартроз у пацієнтів із діабетичними артропатіями больовий синдром, як правило, виражений дещо слабше внаслідок нейропатичних порушень, і це може ускладнювати своєчасну діагностику такого патологічного стану (И.В. Кудрявцева, А.А. Долгалева, 2006; Н.И. Швеи и соавт., 2008).

Незважаючи на подібність до перебігу остеоартрозу, патогенез діабетичних артропатій має низку відмінностей. По-перше, це пов'язано із впливом інсуліну на метаболізм суглобового хряща. Відомо, що на поверхні плазматичної мембрани хондроцитів містяться специфічні інсулінові рецептори, що зумовлюють регуляцію процесів росту та диференціювання клітин хрящової тканини під впливом інсуліну у фізіологічних концентраціях. Водночас у низці експериментальних досліджень на культурах хондроцитів *in vitro* було визначено, що в низьких дозах інсулін стимулює хондрогенез, а у високих — проліферацію хондроцитів (Н.А. Корж, Н.В. Дедух, І.А. Зупанець, 2007). Таким чином, як дефіцит, так і високі концентрації інсуліну в організмі можуть призводити до розвитку дистрофічних змін у суглобах.

По-друге, тривалий вплив глюкозотоксичності, що є наслідком негативної дії високих концентрацій глюкози на тканини,

може зумовлювати як безпосереднє ушкодження клітин суглобового хряща, так і уражати хрящовий матрикс, викликаючи необоротне глікозування колагенових білків. При цьому відбувається зміна їх біомеханічних властивостей, а отже, і властивостей суглобового хряща. Під впливом дефіциту інсуліну посилюються процеси катаболізму білків хрящової тканини, а також пригнічуються процеси синтезу ендогенних глікозаміногліканів.

Крім того, значний ушкоджувальний вплив на структури хрящової тканини суглобів на тлі ЦД мають такі фактори, як зниження інтенсивності мікроциркуляції в ділянці суглобів, посилення процесів перекисного окислення ліпідів та активності лізосомальних ферментів, деструкція субхондральної кістки внаслідок остеопорозу, посилення навантаження на суглоби в разі ожиріння та нейропатичних порушень тощо.

На особливу увагу у хворих на ЦД заслуговує питання порушення синтезу ендогенних глікозаміногліканів, оскільки саме сполуки цієї групи, зокрема глюкозамін (ГА) у їх складі, забезпечують каркас для колагену та утримують воду й електроліти, що обумовлює еластичність і механічний опір суглобового хряща. На думку багатьох науковців, розвиток гіперглікемії призводить до активізації гексозамінового шляху метаболізму глюкози. При цьому в тканинах виникає надлишок глюкозо-6-фосфату, який бере активну участь у глікозуванні білків та інших субстратів. Зокрема вважається, що він може призводити до інсуліно-резистентності шляхом глікозування внутрішньоклітинних транспортерів глюкози — білків GLUT4 (Л.С. Ровати, 2007). Накопичення глюкозо-6-фосфату призводить до перевантаження метаболічного шляху, що викликає зниження утворення N-ацетилглюкозамін-6-фосфату і, відповідно, зниження синтезу N-ацетилглюкозаміну, що є основою ендогенних глікозаміногліканів. Таким чином, вплив гіперглікемії на структури суглобового хряща має негативний характер, призводить до порушення метаболічних процесів у ньому та розвитку дистрофічних змін.

Вищеописані патогенетичні особливості формування діабетичних артропатій дають підстави зробити висновок про те, що в основі патофізіологічних змін тканин суглобового хряща (як і в разі звичайного остеоартрозу) лежить глікозаміногліканова недостатність. Тому найбільш патогенетично обґрунтованим підходом до лікування хворих цієї групи є застосування

хондропротекторів, або повільно діючих структурно-модифікуючих засобів, таких як ГА і хондрогітин сульфат (ХС).

На сьогодні одним із найбільш популярних і досліджених у клінічній практиці хондропротекторних засобів є ГА — природний метаболіт організму людини, який у великих кількостях міститься в елементах сполучнотканинного походження. Незважаючи на різноманітність його фізіологічних функцій, основною з них є пластична у складі протеогліканів сполучної тканини. ГА має здатність безпосередньо стимулювати біосинтез глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти, необхідних для формування структурної матриці суглоба, цілісність якої визначає біомеханічні властивості суглобового хряща. У разі розвитку в хрящі деструктивних процесів велике значення для збереження нормальної структури хрящової тканини має також антиферментна активність ГА, особливо стосовно лізосомальних ферментів, що чинять виражену деструктивну дію (Н.А. Корж, Н.В. Дедух, І.А. Зупанець, 2007). На думку деяких авторів, надлишок ГА в організмі людини може призводити до перевантаження гексозамінового шляху метаболізму глюкози та викликати інсулінорезистентність, але це припущення не доведено. Таким чином, під час застосування хондропротекторів у хворих із ЦД обов'язково необхідно враховувати вплив цих препаратів на обмін глюкози. Наразі цей аспект фармакодинаміки засобів цієї групи викликає значний науковий інтерес.

Питання щодо впливу ГА на вуглеводний обмін та розвиток інсулінорезистентності широко висвітлюється в науковій літературі, хоча досить суперечливо. Відомо, що особливістю фармакокінетики ГА в разі перорального введення є включення його до енергетичного обміну під час первинного проходження, що призводить до руйнування частки аміноцукру та зниження абсолютної біодоступності, за різними джерелами, до 26-44%. Тому високі концентрації ГА в плазмі при цьому не досягаються. Наприклад, під час перорального введення ГА в дозі 1500 мг/добу терапевтична концентрація не перевищує 10 мкмоль/л, що майже в 1000 разів менше рівня еквімолекулярної концентрації глюкози в нормі. Таким чином, ГА може чинити вплив на вуглеводний обмін лише за умов створення високих концентрацій у крові, які, своєю чергою, можуть виникати лише в разі парентерального введення препарату.

Цей висновок підтверджується результатами деяких доклінічних досліджень,

ТЕРАФЛЕКС

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ




**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі



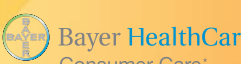
**ПЕРШІ КОМБІНОВАНІ
ХОНДРОПРОТЕКТОРИ
З ДОВЕДЕНО ЕФЕКТИВНИМ
СКЛАДОМ^{1,2} ДЛЯ ПОСЛІДОВОГО
ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ**

1. Cheng B. O., Reid D. J., Korte C. L., et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the use in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med. 2006; 354(23): 251-261.

2. І.А. Зупанець, С.К. Шебеко. Фармакологічне дослідження аналітичної активності Терафлексу та Терафлексу Адванс // Здоров'я України №2(1), листопад 2008. С.76-71

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 15.02.08, UA/4142/01/01. Реклама лікарського засобу.

ТОВ «Байер»:
м. Київ, вул. Верхній Вал, 4-Б.
Тел.: 8 (044) 220-33-00, факс: 8 (044) 220-33-01
www.bayer.ua

 **Bayer HealthCare**
Consumer Care®
*Байер Хелтх Кеар Консьюмер Кеар

Таблиця 1. Результати деяких доклінічних досліджень впливу ГА на вуглеводний обмін				
Препарат	Доза, концентрація	Об'єкт дослідження	Результати дослідження	Джерела
in vivo				
ГА (інфузія)	0,1 мг/кг/хв 4-разово (1-2 ммоль/л)	Щури із нормоглікемією, гіперглікемією	Виявлено розвиток інсулінорезистентності у щурів із нормальним рівнем глікемії	A.D. Baron et al., 1995
ГА (інфузія)	5-30 мкмоль/кг/хв (1-2 ммоль/л)	Щури	Виявлено виникнення гіперглікемії та інсулінорезистентності	T. Monauni et al., 2000
in vitro				
ГА (розчин)	5 ммоль/л	Культура клітин підшлункової залози	Виявлено зниження секреції інсуліну та чутливості клітин до глюкози	H.Yoshikawa et al., 2002

Таблиця 2. Результати клінічних досліджень впливу ГА на вуглеводний обмін та можливостей його застосування на тлі ЦД				
Препарат (per os)	Доза, курс лікування	Вид та кількість пацієнтів	Результати дослідження	Джерела
ГА гідрохлорид	1500 мг/добу	Пацієнти з ЦД 1 типу, n=12	Вплив на рівень глікемії, ЛПВЩ, аполіпопротеїну А1 відсутній	S.G. Albert et al., 2007
ГА сульфат	1500 мг/добу	Пацієнти з остеоартрозом, n=16	Вірогідних змін рівня глікемії та інсуліну не виявлено	B.A. Biggee et al., 2007
ГА	1500 мг/добу 6 тиж	Здорові добровольці (із надмірною та зниженою масою тіла), n=40	Розвиток інсулінорезистентності або ендотеліальної дисфункції не спостерігається	R. Muniyappa et al., 2006
ГА гідрохлорид ХС	1500 мг/добу 1200 мг/добу	Пацієнти з декомпенсованим ЦД	Клінічно значущого впливу на рівень глікемії не виявлено	P.D. Marshall, E.M. Tweed, 2006
ГА гідрохлорид ХС	1500 мг/добу 1000 мг/добу 6 тиж	Пацієнти з ЦД 2 типу, n=18	Вплив на рівень глікемії натщесерце відсутній	C.B. Краснокутский, 2005
ГА гідрохлорид ХС	1500 мг/добу 1200 мг/добу 90 днів	Пацієнти з ЦД 2 типу, n=34	Клінічно значущий вплив на рівень глікозильованого гемоглобіну та вуглеводний обмін не спостерігається	D.A. Scroggi et al., 2003

у яких було продемонстровано вплив ГА на вуглеводний обмін та інсулінорезистентність як in vitro, так й in vivo (табл. 1). Однак під час досліджень на тваринах ГА вводили інфузійно у високих дозах, і при цьому його концентрація у плазмі досягала 2 ммоль/л, а в разі досліджень на культурах клітин підшлункової залози в інкубаційному середовищі створювалась концентрація ГА 5 ммоль/л. Такий рівень молярних концентрацій приблизно відповідає вмісту глюкози у крові людини, але в дослідженнях in vivo утворювались концентрації ГА в плазмі у 100-200 разів вищі за максимально можливі після перорального застосування ГА у людини в дозі 1500 мг/добу, а в дослідженнях in vitro – у 500-1000 разів вищі. Таким чином, наведені результати досліджень можна піддати сумніву, оскільки концентрації ГА, при яких було досліджено вплив аміноцукру на вуглеводний обмін, не можуть виникнути в людини за умови перорального застосування, і їх важко досягти навіть шляхом масивних інфузій розчину ГА.

Окрім результатів доклінічних досліджень впливу хондропротекторів на обмін глюкози, у науковій літературі представлено чимало даних клінічних випробувань препаратів цієї групи не тільки у хворих на ЦД, а й у здорових добровольців та пацієнтів із остеоартрозом. Так, у таблиці 2 наведено результати клінічних досліджень ГА щодо його здатності впливати на вуглеводний обмін, рівень глікемії та інсулінорезистентність.

Наведені у таблиці 2 результати свідчать, що за впливом на різні показники вуглеводного, а також ліпідного обміну як у здорових добровольців, так і в пацієнтів з ЦД різних типів вірогідні дані, які б свідчили про будь-який вплив ГА та ХС на обмін глюкози та розвиток інсулінорезистентності, відсутні. Але, незважаючи на це, застосовувати ці засоби у хворих на ЦД слід обережно на тлі постійного моніторингу рівня глікемії, особливо на початкових етапах лікування.

Незважаючи на високу хондропротекторну активність похідних ГА й патогенетичне обґрунтування їх застосування в терапії запально-деструктивних захворювань суглобів, слід зазначити недостатню ефективність препаратів цієї групи за протизапальною й анальгетичною дією, що частково обмежує можливості їх застосування у хворих на остеоартроз, зокрема на тлі перебігу ЦД. На сьогодні одним із найперспективніших напрямів є застосування хондропротекторних засобів на основі комбінацій похідних ГА з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП). Такий підхід дає можливість не тільки впливати на різні ланки патогенезу запально-деструктивних захворювань суглобів, а й на токсикодинаміку протизапальних речовин, що в підсумку сприяє посиленню фармакотерапевтичних ефектів, розширенню їх спектра й зниженню токсичності НПЗП (С.Б. Попов і співавт., 2007).

Наразі на фармацевтичному ринку України відомий тільки один препарат, що містить хондропротектори (ГА сульфат і ХС) та НПЗП (ібупрофен) і позиціонується як анальгетичний засіб для лікування запально-деструктивних захворювань суглобів, – Терафлекс Адванс («Байер», Німеччина).

Популярність цього препарату постійно зростає, і він все частіше застосовується як хондропротектор з підсиленням анальгетичним ефектом для лікування больового синдрому, спричиненого дегенеративно-деструктивними захворюваннями суглобів.

У низці наукових публікацій наведено результати експериментального вивчення анальгетичної активності препаратів Терафлекс Адванс та Терафлекс порівняно з активністю компонентів, що входять до їх складу, окремо та у різних сполученнях. Результати свідчать про наявність вираженої анальгетичної дії у препараті Терафлекс Адванс, який застосовувався в дозі, що відповідає разовій середній терапевтичній для людини.

Отримані дані дають можливість зробити висновок, що комбіноване застосування похідних ГА та ХС потенціє анальгетичну активність ібупрофену, що й обумовлює високу ефективність препарату Терафлекс Адванс, за якою він не поступається монотерапії ібупрофеном у дозі в 10 разів більшій, ніж у складі препарату Терафлекс Адванс (І.А. Зупанець, С.К. Шебеко, І.А. Отрішко, 2009). Ці результати також підтверджено у низці клінічних досліджень, в яких показано, що препарат Терафлекс Адванс проявляє виражену анальгетичну активність і сприяє нормалізації функції суглобів у хворих із больовим синдромом на тлі гонартрозу (В.В. Поворознюк, Н.И. Дзерович, 2006).

Висновки

- Діабетична артропатія – пізні ускладнення ЦД, у зв'язку з чим її профілактику доцільно починати вже з перших днів перебігу основного захворювання.
- На сьогодні вірогідних даних, що свідчать про вплив ГА й/або ХС на обмін глюкози й інсулінорезистентність, немає.
- Пацієнтам із ЦД під час курсу лікування хондропротекторами (особливо на початковому етапі) необхідно ретельно контролювати рівень глікемії.
- Компенсація рівня глікемії, як правило, не сприяє зниженню прогресування артропатії – необхідна специфічна хондропротекторна терапія.

Список літератури знаходиться в редакції.



Медицина регіонів • На пульсе событий

В г. Тернополе открылся новый корпус больницы

В середине декабря 2009 г. министр здравоохранения Василий Князевич посетил Тернопольскую область, где принял участие в церемонии открытия нового стационарного корпуса коммунального учреждения «Тернопольское районное территориальное медицинское объединение». Это событие имеет большое значение для повышения уровня оказания медицинской помощи в регионе. Как сообщил главный врач Тернопольского районного территориального медицинского объединения Игорь Вардинец, строительство нового стационарного корпуса было начато еще в декабре 1997 г., на сегодняшний день работы полностью завершены. В новом корпусе, оснащем современном оборудованием, будет осуществляться лабораторная диагностика, ультразвуковое, рентгенологическое, маммографическое исследования, а также будут функционировать отделения стационара и реанимации.

В г. Луцке открыта современная лаборатория молекулярно-генетических исследований

30 декабря 2009 г. при участии главы областной госадминистрации Н. Романюка состоялось открытие новой современной лаборатории молекулярно-генетических исследований на базе областной санитарно-эпидемиологической станции. Наличие в области лаборатории такого уровня значительно расширит диагностические возможности медицины в регионе. Современное биологически безопасное оборудование для лаборатории закуплено и установлено за средства государственного бюджета. Финансирование в объеме 1 млн 800 тыс. грн выделено целенаправленно в рамках программы по борьбе с пандемическим гриппом. Работы по обустройству помещения произведены за средства областного бюджета (590 тыс. грн).

Как сообщила главный санитарный врач области Н. Янко, лаборатория предназначена для исследования биологического материала и проб объектов окружающей среды и продуктов питания. Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), применяемый в лаборатории, используется для экспресс-диагностики заболеваний, осуществления эпидемического надзора, а также для выявления генетически модифицированных организмов в составе пищевых продуктов.

В офтальмологической больнице г. Днепропетровска открыто детское отделение

По сообщению пресс-службы областной госадминистрации, в декабре минувшего года в Днепропетровской областной клинической офтальмологической больнице начало работу детское офтальмологическое отделение. В его открытии приняли участие министр здравоохранения В. Князевич, глава областной госадминистрации В. Бондарь, начальник главного управления здравоохранения областной госадминистрации В. Гинзбург.

Новое отделение рассчитано на 30 койко-мест и предназначено для лечения офтальмологической патологии у детей в возрасте от 2 мес до 18 лет, проживающих в Днепропетровской области. На капитальный ремонт отделения из областного бюджета были выделены средства в размере 1512,9 тыс. грн.

Открытие детского офтальмологического отделения стало приоритетным направлением работы больницы в минувшем году. В отделении предусмотрены 4 палаты для совместного пребывания матери и ребенка, а также палата интенсивной терапии для детей в послеоперационный период на 3 места.

Отделение оснащено самым современным оборудованием, в частности, функционирует кабинет аппаратного и физиотерапевтического лечения детей с нарушениями зрения. Все исследования будут проводиться бесконтактным способом абсолютно безболезненно для ребенка. Кроме того, процесс обследования и лечения будет организован с использованием специально разработанных игровых программ.

В отделении будет проводиться хирургическое и лазерное лечение офтальмологической патологии. Современное оборудование позволит на высоком уровне проводить операции при глаукоме, катаракте, отслоении сетчатки, прогрессирующей близорукости и косоглазии. Предполагается, что большой практический опыт специалистов отделения и прогрессивные технологии позволят достичь высоких результатов лечения даже в самых сложных случаях.

В г. Харькове планируется открыть новую лабораторию ПЦР-диагностики

Об этом сообщил начальник главного управления здравоохранения областной госадминистрации А. Галацан. В последние дни 2009 г. Харьковская область получила современное оборудование для оснащения лаборатории ПЦР-диагностики, которое было закуплено за средства областного бюджета и субвенции из государственного бюджета.

Оборудование лаборатории аналогично тому, которое с недавнего времени функционирует на базе Харьковской областной санитарно-эпидемической станции. В отличие от предыдущей новая лаборатория на базе областной детской клинической инфекционной больницы будет заниматься не столько выявлением эпидемиологических тенденций, сколько диагностикой заболеваний у конкретных пациентов.

На очереди – открытие нового корпуса Герцаевской центральной районной больницы

14 января текущего года глава областной госадминистрации В. Кулиш провел выездное совещание на строительстве второй очереди Герцаевской центральной районной больницы (Черновицкая область), которая практически готова к сдаче в эксплуатацию. В новом трехэтажном корпусе будут размещены современное родильное отделение, отделение реанимации и кабинеты для амбулаторного приема пациентов.

Чтобы новый корпус приступил к работе, необходимо погасить существующую задолженность в размере 1,5 млн грн, приобрести оборудование и решить ряд организационных вопросов. На совещании были намечены пути быстрого и эффективного решения данных проблем; планируется, что в ближайшее время все работы будут завершены. Кроме того, обсуждалась возможность строительства третьей очереди больницы – корпуса, в котором разместится районное поликлиническое отделение. Возведение нового объекта предусмотрено при составлении программы социально-экономического развития области.

Подготовила Катерина Котенко