

# Реальность структурно-модифицирующей терапии остеоартроза

В рамках V Национального конгресса ревматологов Украины, который прошел 7-9 октября 2009 года в Киеве, состоялся сателлитный симпозиум, посвященный структурно-модифицирующей терапии остеоартроза.

Со вступительным словом выступил президент Ассоциации ревматологов Украины, директор ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, член-корреспондент АМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Владимир Николаевич Коваленко. Он отметил, что проблема



остеоартроза (ОА) является не новой, однако развитие медицинской науки позволяет постоянно находить новые механизмы воздействия на данный патологический процесс. Сегодня арсенал лекарственных средств дает возмож-

ность поднимать вопрос влияния на структуру хряща и торможения его деструкции. Данное направление в терапии ОА является перспективным и заслуживает особого внимания как со стороны ученых, занимающихся проблемами лечения ОА, так и клиницистов, работающих непосредственно с пациентами.

С первым докладом под названием «Новые аспекты действия хондроитина сульфата в свете последних исследований» выступила профессор кафедры терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Неонила Михайловна Шуба.



– Прогресс противовоспалительной терапии, которого удалось добиться во второй половине XX ст., стал возможен благодаря ряду открытий, показавших миру механизмы воспаления. Еще 100 лет назад все знания об этом процессе

сводились к классической пентаде: повышение температуры, покраснение, отек, боль и нарушение функции. Сегодня мы знаем, что в развитии воспалительного процесса принимают участие такие элементы, как цитокины, макрофаги, простагландины, субстанция P, оксид азота, ферменты и многие другие.

ОА является классическим примером воспаления. Основное повреждающее воздействие на хрящевую ткань при его развитии осуществляют супероксидные радикалы, что приводит к повышению выделения медиаторов воспаления, дегградации матрикса хряща, повышению апоптоза хондроцитов, снижению синтеза элементов матрикса.

Для понимания возможностей терапевтического воздействия на поврежденную хрящевую ткань с помощью структурно-модифицирующих препаратов необходимо знать особенности ее восстановления. Так, коллаген II типа, который составляет основу хряща, восстанавливается крайне медленно, и для полного его обновления потребовалось бы 300 лет. Поэтому регенерация хрящевой ткани полностью невозможна. Однако мы можем повлиять на такой ее элемент, как протеогликаны, обновление которых проходит за 300 дней.

Нуклеарный фактор каппа В (NF-κB) является одним из ключевых регуляторов процессов воспаления в разных тканях. Он контролирует экспрессию генов воспаления, иммунного ответа и апоптоза. Транслокация расположенного

в цитоплазме в неактивной форме NF-κB в ядро происходит под действием супероксидных радикалов, активированных ИЛ-1 и фактора некроза опухолей (TNFα). В ядре NF-κB влияет на экспрессию более 150 генов, которые связаны с процессами воспаления, апоптоза и аутоиммунных заболеваний. В последних исследованиях 2005-2006 гг., проведенных в Японии, было установлено, что аутоиммунные процессы при ОА не являются типичными у всех пациентов, так как существуют антитела к различным компонентам хрящевой ткани и их реализация может происходить по-разному.

Хондроитина сульфат ингибирует все зависимые от NF-κB механизмы воспаления. Его прием клинически проявляется значительным уменьшением признаков синовиита у больных с гонартрозом. In vitro было показано, что хондроитина сульфат уменьшает активацию NF-κB, вызванную ИЛ-1, в хондроцитах и синовиоцитах.

Подтверждением клинической эффективности хондроитина сульфата (препарат Структум) стало исследование 2007 года, проведенное во Франции, в котором было показано, что прием Структума приводил к снижению выраженности болевого синдрома на 41% (32% в группе плацебо, p=0,029) и улучшению функции суставов по индексу Леккена на 25% (17% в группе плацебо, p=0,109). Кроме этого, была установлена достоверная разница между группами больных, которые ответили и не ответили на лечение Структумом согласно американским критериям OMERACT-OARSI, в уменьшении степени выраженности маркеров деструкции хрящевой ткани – С-телопептидов (CTX-I, CTX-II).

Преимуществом Структума перед другими препаратами хондроитина сульфата является более высокое накопление препарата в хрящевой ткани благодаря самому низкому молекулярному весу (13 кДа), а также более значительная гидратация хряща за счет максимальной степени (100%) сульфатирования хондроитина. И, как следствие, – более выраженное уменьшение боли и замедление деструкции хрящевой ткани.

Клиническая эффективность и механизмы действия хондроитина сульфата активно изучаются учеными во всем мире. В исследованиях J. Holzmanna и соавт. было показано, что хондроитина сульфат моделирует клеточные сигналы на фактор роста опухолей (TGFα) и снижает экспрессию матричных металлопротеиназ. M. Raoufi продемонстрировал способность хондроитина сульфата стимулировать синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами и усиливать накопление протеогликанов. Профессор Volpi в 2007 году в своем исследовании показал противовоспалительный эффект хондроитина сульфата при ОА с наличием явлений синовиита.

ОА преимущественно страдают люди пожилого возраста, которые имеют сопутствующие заболевания (ИБС, поражение ЦНС, печени, почек и т.д.), поэтому очень важно знать, как на них влияет терапия ОА. При наличии фоновой патологии хондроитина сульфат оказывает системное положительное действие, так как он способен снижать активацию NF-κB не только в хрящевой ткани. Так, было показано, что хондроитина сульфат снижает активность NF-κB в гепатоцитах при

гепатите. Известно, что прогрессирование атеросклеротических бляшек в сосудах также связано с NF-κB, что объясняет замедление прогрессирования атеросклероза под воздействием хондроитина сульфата.

Также была установлена важная роль NF-κB в развитии различной патологии ЦНС, в частности болезни Альцгеймера. В частности, хондроитина сульфат продемонстрировал нейропротекторное действие, которое проявлялось уменьшением количества TNFα в астроцитах головного мозга и ингибированием NF-κB. Таким образом, хондроитина сульфат снижает уровень воспаления и тормозит апоптоз нервной ткани. Доказанное нейропротекторное действие хондроитина сульфата является предпосылкой для возможного его применения при ОА и сопутствующей болезни Альцгеймера, инсультах.

Установлена гиперэкспрессия NF-κB в пораженной псориазом коже по сравнению с интактной, что делает целесообразным прием хондроитина сульфата у пациентов с ОА и сопутствующим псориазом. Так, исследование применения хондроитина сульфата у пациентов с гонартрозом и псориазом показали не только значительное улучшение состояния суставов, но и уменьшение площади псориазически пораженной кожи стоп.

Таким образом, исследования последних лет подтверждают эффективность и безопасность хондроитина сульфата у пациентов с ОА: на фоне его применения значительно уменьшаются боль, воспаление, потребность в НПВП, замедляется деструкция хряща.

Кроме того, хондроитина сульфат не ухудшает течение сопутствующей соматической патологии и может применяться у пациентов с остеоартрозом и сопутствующими заболеваниями печени, нервной системы, псориазом.

Руководитель лаборатории остеоартроза Института ревматологии РАМН, доктор медицинских наук Людмила Ивановна Алексеева (г. Москва), представила доклад «Настоящее и будущее терапии остеоартроза».



– Остеоартроз сегодня уже не рассматривают как только дегенеративное заболевание сустава. Данная патология – это прежде всего метаболическое расстройство, при котором поражается хрящ, синовиальная мембрана, субхондральная кость и развивается апоптоз хондроцитов. В патогенезе ОА ключевыми являются дегградация суставного хряща, воспаление и ремоделирование сустава, резорбция субхондральной кости.

Для костной ткани при ОА характерно ремоделирование с развитием остеоцитов и склерозированием, повышение синтеза коллагена I типа, уменьшение минерализации субхондральной кости с увеличением объема остеоида и скорости костной резорбции при сохранении их равновесия, утолщение и отек субхондральной кости по данным МРТ (что коррелирует с выраженностью симптомов и ассоциируется с прогрессированием заболевания), а также повышение уровня маркеров

костной резорбции. Можно предположить, что развитие ОА связано как раз с ремоделированием субхондральной кости, так как это ведет к повреждению и фактически потере матрикса хряща.

Безусловно, ОА является воспалительным процессом, о чем свидетельствуют гиперплазия синовиального выстилающего слоя, усиление ангиогенеза, увеличение экспрессии провоспалительных цитокинов, С-реактивного протеина и т.д. Выраженность синовиита коррелирует с прогрессированием ОА. Ключевым фактором в регуляции воспалительного процесса, как уже упоминалось в предыдущем докладе, является NF-κB.

К нефармакологическим методам, потенциально уменьшающим прогрессирование ОА, относятся снижение массы тела, физическая активность, а также вальгусная остеотомия. Среди лекарственных средств, способных воздействовать на это заболевание, можно выделить хондроитина сульфат, глюкозамин сульфат, гиалуроновую кислоту, антирезорбтивные препараты, ингибиторы ИЛ-1.

Наиболее широко применяемым среди вышеперечисленных препаратов является хондроитина сульфат. Он характеризуется противовоспалительной активностью, активирует анаболические и подавляет катаболические процессы, снижает апоптоз хондроцитов, увеличивает концентрацию гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости, ингибирует NF-κB. Клинически его прием сопровождается уменьшением припухлости в области сустава, снижением выраженности болевого синдрома и повышением физических возможностей пациента. Так, в исследовании T. Omata (2000) было показано уменьшение отека сустава и деструкции хряща у мышей под действием хондроитина сульфата, а в многоцентровом рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом клиническом испытании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), проведенном под руководством D.O. Clegg, – уменьшение припухлости в области сустава у пациентов, принимавших препарат, по сравнению с плацебо (p<0,013). Ряд исследований (Kahar, 2009) продемонстрировали, что прием хондроитина сульфата вызывает замедление сужения суставной щели при ОА коленного сустава.

Структурно-модифицирующими свойствами также обладает глюкозамин сульфат. В нескольких исследованиях было показано, что его прием в дозе 1500 мг/сут способен замедлить прогрессирование ОА коленного сустава.

Хондроитина сульфат и глюкозамин сульфат уменьшают резорбцию субхондральной кости. Первый повышает активность остеопротегерина, который блокирует дифференцировку остеокластов, и снижает экспрессию генов RANKL (лиганд рецептора активатора NF-κB), а второй оказывает влияние на резорбцию кости через RANKL-независимый механизм.

Гиалуроновая кислота вызывает снижение выработки провоспалительных цитокинов, свободных радикалов NO, металлопротеиназ, за счет чего восстанавливается метаболизм синовиальных клеток и уменьшается деструкция хондрального матрикса.

Еще одним средством, применяемым у больных ОА, являются неомыляемые соединения авокадо и сои (HCAS). Они оказывают анаболическое влияние на обмен хрящевой ткани, увеличивая экспрессию трансформирующего фактора роста (TGF), стимулируют синтез протеогликанов и образование коллагеновых

волокон, ингибируют ИЛ-1, угнетают синтез хондроцитами коллагеназы. В метаанализе R. Christensen и соавт. (2007), который включил четыре контролируемых клинических исследования, были получены доказательства симптомо-модифицирующего действия НСАС. Структурно-модифицирующий эффект данных препаратов показал исследование M. Lequesne (2002).

Ингибитор ИЛ-1 диациреин также показал существенное влияние на ОА. В обзоре Кокрановского сотрудничества (T.S. Fidelix et al. 2006), в который вошли семь рандомизированных клинических исследований (2069 пациентов), было показано достоверное уменьшение выраженности болевого синдрома при приеме диациреина по сравнению с плацебо при ОА коленных и тазобедренных суставов. Структурно-модифицирующий эффект данного препарата был доказан только для коксартроза.

В рамках доказательной медицины была создана система GRADE (The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), которая основана на последовательной оценке качества доказательств после определения риска (нежелательные явления) и пользы (уменьшение боли и улучшение функции сустава) от применения лекарственного средства при ОА. Ее функцией является вычисление степени доказательности рекомендации для применения того или иного препарата. К примеру, такие лекарственные средства, как хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, гиалуроновая кислота, НСАС, диациреин имеют более выраженную пользу, нежели риск, а рекомендации по их применению характеризуются высокой степенью доказательности. В то же время рекомендации по применению кальцитонина имеют низкую степень доказательности, он может быть показан лишь в отдельных случаях.

Относительно новым и достаточно перспективным направлением в лечении ОА является таргетная терапия, которая сегодня активно развивается. Ряд исследований показал высокую эффективность таргетных препаратов. Так, в многоцентровом проспективном испытании рекомбинантного антагониста рецепторов человеческого ИЛ-1 у больных с ОА коленных суставов было показано достоверное снижение индекса WOMAC у тех, кто принимал данный препарат. В другом рандомизированном слепом плацебо-контролируемом испытании рекомбинантного антагониста рецепторов человеческого ИЛ-1 у больных с гонартрозом также наблюдалось улучшение состояния хрящевой ткани.

Сегодня поиски ученых-ревматологов направлены на создание нового класса препаратов, которые избирательно ингибируют индуцибельную форму синтазы оксида азота (NO). Использование селективного ингибитора NO на модели экспериментального ОА у собак оказало влияние не только на симптомы болезни, но и на ее течение.

Изучается также возможность применения гуманизированных моноклональных антител (препарат танезумаб) при ОА. Во второй фазе данного исследования приняли участие 444 больных с тяжелым ОА коленных суставов в возрасте от 40 до 78 лет. Большинство из них испытывали сильную боль в коленных суставах (от 62 до 69 мм по шкале WOMAC-боль). Длительность лечения составила 16 недель (2 в/в инъекции в 1-й и 56-й день). Все дозы препарата (10, 25, 50, 100 или 200 мкг/кг по критериям OMERACT-OARSI) были эффективными. Улучшение наблюдалось у 60,8-87,5% пациентов, получавших танезумаб в различных дозировках и у 49,3% — группы плацебо. Побочные явления терапии наблюдались у 21% больных, получавших таргетный препарат (8,9% — головная боль, 7,3% — инфекции респираторного тракта, 6,8% — парестезии).

Таким образом, терапия остеоартроза не стоит на месте. Регулярно появляются новые препараты, показывающие свою эффективность и перспективность в клинических исследованиях.

Однако при их разработке ученые сталкиваются с такими проблемами, как вариабельное прогрессирование ОА, отсутствие стандартизированных инструментальных методов оценки и биохимических маркеров прогрессирования ОА, сложности с использованием животных моделей для исследований.

С заключительным докладом под названием «Управление остеоартрозом: нужно ли тратить деньги на хондропротекторы?» выступил доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 2 Белорусского государственного университета (г. Минск) Николай Федорович Сорока.



— Развитие ОА характеризуется двумя последовательными фазами. В биосинтетической стадии активность хондроцитов направлена на восстановление поврежденного внеклеточного матрикса хрящевой ткани. Хондроциты

даже в серьезно поврежденных ОА зонах хряща сохраняют способность к синтезу его компонентов. Однако при прогрессировании процесса развивается фаза деградации, которая характеризуется разрушением хрящевого матрикса, ингибированием синтеза его компонентов и, в конечном итоге, возникновением эрозии хряща. Целью структурно-модифицирующей терапии при ОА является восстановление поврежденной хрящевой ткани.

Хондроитина сульфат является естественным компонентом хрящевой ткани и представляет собой полисахарид группы протеогликанов. Препараты на основе хондроитина сульфата (Структум) содержат уже готовый хондроитин сульфат, близкий к естественному компоненту хряща. Он обеспечивает основу прочности хряща на сжатие, ответственен за его физико-химические свойства, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хрящевой ткани, обладает противовоспалительной активностью. Кроме того, препарат является предшественником синтеза гиалуроновой кислоты.

Фармакокинетические исследования хондроитина сульфата показывают, что при приеме внутрь он хорошо абсорбируется и обнаруживается в высоких концентрациях в синовиальной жидкости. В исследованиях in vitro препарат действительно захватывался хондроцитами и включался в состав матрикса. Противовоспалительный эффект хондроитина сульфата реализуется за счет ингибирования протеаз и дозозависимого подавления активности агреканаз, в результате уменьшается распад хрящевого матрикса. Кроме того, он модифицирует деятельность цитокинов и факторов роста, подавляя ИЛ-1-зависимые звенья патогенеза ОА. Механизм действия препарата также заключается в стимуляции синтеза протеогликанов, гиалурона и ингибции ферментов деградации хряща (коллагеназы, эластазы, протеогликаназы, фосфолипазы А2, N-ацетилглюкозаминидазы и др.). Хондроитина сульфат уменьшает активность свободных радикалов и оксида азота, замедляет апоптоз хондроцитов, снижает количество стромелизина (MMP-3).

Хондропротекторы являются важной и неотъемлемой составляющей лечения ОА. Широко применяемые при данном заболевании НПВП влияют только на его симптомы, не оказывая при этом воздействия на механизмы развития и прогрессирования ОА. Хондропротекторы же

не только обладают симптомо-модифицирующим действием, но и способны замедлить прогресс заболевания, оказывая влияние на различные механизмы развития ОА, за счет чего достигаются широкие терапевтические возможности их применения.

Кроме того, при приеме НПВП наблюдается высокая частота побочных эффектов. Самые серьезные из них, хоть редко, но могут привести к смерти, а их возникновение возможно даже при правильном использовании препаратов данной группы. Хондропротекторы же связаны с минимальным риском развития нежелательных явлений, а их применение сопровождается уменьшением в потребности терапии НПВП.

Хондроитина сульфат уступает НПВП по скорости наступления обезболивающего эффекта, но обладает выраженным последствием — его эффект сохраняется до 3-4 мес после окончания курса лечения.

Эффективность и безопасность хондроитина сульфата доказаны многочисленными исследованиями. Так, в метаанализе Reichenbach (2007) были включены результаты 20 клинических испытаний данного препарата (3846 пациентов). В нем было показано достоверное влияние хондроитина сульфата на показатели боли (относительный риск (ОР)= 0,75, 95% ДИ 0,99-0,50). Анализ 12 из них показал низкую частоту побочных эффектов при приеме данного препарата (ОР=0,99, 95% ДИ 0,76=1,31). Таким образом, основываясь на соотношении польза/риск, использование хондроитина сульфата может представлять интерес и в качестве симптоматического лечения остеоартроза.

Во всех исследованиях отмечается высокая безопасность применения хондроитина сульфата (Структума). Клинические испытания не выявили каких-либо значимых побочных эффектов или возможности передозировки препарата при длительном сроке его применения. По оценке EULAR хондроитина сульфат является самым

безопасным лекарственным средством для лечения остеоартроза, имеющим значение токсичности равное 6 по 100-балльной шкале. У данного препарата отсутствует лекарственное взаимодействие с другими лекарственными средствами, его метаболизм не задействует систему цитохрома P450.

Возможности хондроитина сульфата (Структум) в лечении ОА были изучены в исследовании (Mazierez, 2007) с целью оценить эффективность и переносимость данного препарата при гонартрозе. В него включили 307 пациентов с гонартрозом второй-третьей стадии по Келгрну, которые принимали Структум 1 г/сут в течение 24 нед. При этом наблюдалось улучшение функции коленного сустава согласно индексу Леккена в среднем на 25% (p=0,109), а качество жизни по SF-12 составило 5,8 балла (p=0,021), что характеризует значительное улучшение физической составляющей качества жизни в группе хондроитина сульфата против плацебо.

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) по лечению артроза коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей за 2003, 2005, 2007 год включают прием хондроитина сульфата.

При фармакоэкономическом исследовании вопроса целесообразности применения этого препарата было показано, что затраты на него компенсируются сокращением затрат на физиотерапию, НПВП и гастропротективные препараты.

Хондроитина сульфат зарегистрирован и продается во всех странах Европы, а также в США и Канаде. В Беларуси Структум зарегистрирован с 1992 году и является одним из самых продаваемых хондропротекторов.

Подготовил Дмитрий Демьяненко



# СТРУКТУМ®

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

## "Золотий" стандарт в лікуванні остеоартрозу

СТРУКТУМ® 500 мг

100 мг

Pierre Fabre  
EUROMEDEX

Представництво «Евромедекс Франс» 01021, м.Київ, вул. М.Грушевського, 28/2, НР №943. Тел.: +38(044) 486 08 29