

Лечение остеоартрита коленного сустава глюкозамином: вопросы фармакокинетики

Экспертный обзор, журнал «Клиническая Фармакология» 2(4), 359-371 (2009)

Рой Д. Альтман

Калифорнийский университет
в Лос-Анджелесе,
г. Лос-Анджелес,
штат Калифорния, США
Тел.: + 1 661 268 7657
Факс: + 1 661 268 7658
journals@royaltman.com

Остеоартрит коленного сустава является наиболее распространенной формой артрита. С учетом старения населения всех стран, ожидается, что нагрузка, обусловленная этим заболеванием, значительно возрастет в ближайшие десятилетия. В качестве лекарственного вещества глюкозамин исследовался на предмет лечения симптомов и развития остеоартрита коленного сустава, при этом он продемонстрировал симптоматический и модифицирующий течение болезни эффект. Тем не менее, среди исследований глюкозамина, проведенных на сегодняшний день при остеоартрите коленного сустава, результаты оказались противоречивыми по причине различий и/или недостатков модели и масштаба исследования, в дополнение к составу препарата, соли и качеству. В настоящем обзоре описывается современный уровень знаний по фармакокинетики глюкозамина, способный обеспечить средство интерпретации результатов фармакодинамики и клинической эффективности, полученных в различных клинических исследованиях.

Ключевые слова: клинические испытания • кристаллический глюкозамина сульфат • глюкозамина гидрохлорид • остеоартрит коленного сустава • фармакокинетика • остеоартрит • лечение остеоартрита

Остеоартрит (ОА), ранее называемый дегенеративным заболеванием суставов, чаще всего характеризуется скрытым прогрессирующим разрушением суставного хряща и сопутствующими изменениями других суставных структур, таких как кости, синовиальная оболочка, суставные капсулы, связки, мениски, межмышечные сумки ягодичных мышц и вокругсуставные мышцы. Это сложный процесс, в котором задействована биомеханика, ускоренное и недостаточное восстановление ткани и выработка медиаторов воспаления, в том числе ферментов распада.

Стандартная классификация делит ОА на тот, причины которого известны (вторичный), и тот, причины которого неизвестны (первичный, или спонтанный) [1]. Первичный ОА может быть обусловлен факторами риска, такими как увеличение возраста, пол (ОА более распространен у женщин, чем у мужчин), генетика и полнота, но фактическая причина по-прежнему остается неизвестной. Вторичный ОА – результат предшествующих событий, таких как травма, другой воспалительный артрит, врожденные уродства и хирургическое вмешательство, наряду с прочим [2, 3].

Остеоартрит – одна из основных причин боли у населения западных стран, и в 2000 г., по оценке, у 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет наблюдался симптоматический ОА [3]. Поскольку основным фактором риска для ОА является возраст, ожидается, что нагрузка, обусловленная этим заболеванием, возрастет [2]. По оценке, к 2050 г. доля населения Европы и США в возрасте

старше 60 лет достигнет 33% и 27% от общего количества жителей соответственно. Вследствие этой оценки ВОЗ объявила 2000-2010 гг. десятилетием профилактики заболеваний костно-мышечной системы [4].

Остеоартрит привлек внимание не только из-за возрастающего количества больных, страдающих им, но и из-за частоты их поражения. Около 25% лиц в возрасте старше 55 лет сталкиваются с болью в коленных суставах большую часть месяца [3], и эта цифра увеличивается до 41%, если рассматривать боль в тазобедренном или коленном суставе не реже, чем в течение 1 месяца, как представлено в одном из исследований пожилых жителей графства Оксфордшир [5].

Остеоартрит оказывает существенное влияние на затраты на здравоохранение, затраты на персонал и эффективность работы. Затраты можно разделить на прямые и косвенные. Прямые затраты включают пребывание в стационаре и амбулаторное лечение, лекарственные препараты, врачебную помощь на дому и вспомогательные устройства. Сообщалось, что у 75-79-летних пациентов, получавших рецептурные препараты от ОА, затраты на медикаменты составили 102% по сравнению с аналогичной группой, не страдавшей от заболевания [6]. Косвенные затраты включают потерю дохода и отсутствие на работе. В течение 2-недельного периода работники в возрасте 40-65 лет, ощутившие обострение боли из-за ОА, потеряли в заработной плате и времени больше по сравнению с теми, у кого обострения не наблюдалось [7].

Темп разработки новых видов лечения был низким из-за отсутствия подходящих доклинических моделей ОА, в особенности для модификации течения болезни. Таким образом, потребности остались неудовлетворенными, и на сегодняшний день лечение в основном является симптоматическим. Поскольку ОА – хроническое и не угрожающее жизни заболевание, лечение должно быть долгосрочным. Кроме того, поскольку ОА не угрожает жизни и часто поражает пожилых людей, страдающих сопутствующими заболеваниями и принимающих параллельно другие лекарственные препараты, лечение должно быть безопасным и в отдельности, и в сочетании с приемом других лекарственных средств.

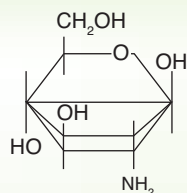
Глюкозамин

В качестве средства от ОА глюкозамин изучался на предмет лечения симптомов и прогрессирующего ОА коленного сустава [8]. Клинические испытания показали клинически значимый эффект модифицирования симптомов и течения болезни при ОА коленного сустава при приеме оригинального кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день [9-13].

Глюкозамин (2-амино-деоксиглюкоза) – моносахарид, биосинтезированный у животных и человека эндогенно путем аминирования глюкозы в позиции 2. Молекулярный вес глюкозамина – 179,17, и он растворим в воде, слабо растворим в метаноле или этаноле и практически нерастворим в эфире или хлороформе. рКа составляет 7,52 при 20°C и 6,91 при 37°C [14]. Структурная формула глюкозамина приведена на рис. 1.

Глюкозамин структурно объединен в глюкозаминогликаны и протеоглики, в основном в суставных хрящах и синовиальной жидкости, поскольку она является промежуточным субстратом, используемым при синтезе этих молекул [15, 16]. Физиологическая и метаболическая роли глюкозамина и глюкозы представлены на рис. 2. При физиологическом уровне рН положительно заряженная аминогруппа глюкозамина может образовывать различные конъюгаты или соли, как показано на рис. 3.

N-ацетил-глюкозамин продается как диетическая добавка, но не проходил клинических испытаний. Сульфатный глюкозамин в виде глюкозамина б-сульфата был синтезирован, но не исследовался, поскольку является крайне гигроскопичным и, следовательно, нестабильным. В большинстве этих продуктов, не имеющих статуса лекарственных, однородность содержимого, а также биодоступность глюкозамина определяются редко. Как лекарственный продукт глюкозамин поставляется в виде стабилизированной соли, называемой кристаллическим глюкозамина сульфатом (компания «Роттафарм-Мадаус», г. Монца, Италия), где ионы глюкозамина, сульфата, натрия и хлорида присутствуют в стехиометрическом составе 2:1:2:2. Этот препарат обычно называют «глюкозамина сульфатом». Кристаллический глюкозамина сульфат продемонстрировал эффективность в рандомизированных и контролируемых клинических испытаниях ОА коленного сустава [8-13]; в Европе и повсеместно он продается как рецептурный препарат.



Глюкозамин (основание)
МВ 179,17

Рис 1. Глюкозамин.

Имеются и другие соли глюкозамина сульфата, в которых стабилизатором является KCl, а не NaCl; эти препараты продаются как добавки, но либо не проходили испытания по фармакокинетике, либо оказались неэффективными в клинических испытаниях. В прочих лекарственных препаратах глюкозамин присутствует в виде гидрохлорида, представляющего собой более распространенную и проще получаемую соль, также входящую в состав некоторых диетических добавок, продаваемых на рынке по всему миру. Эта соль зачастую поставляется в сочетании с хондроитина сульфатом (ХС) и не доказала эффективности в нескольких испытаниях по ОА [17, 18]. Разные соли глюкозамина, имеющиеся на рынке, представлены на рис. 4.

Фармакологические свойства глюкозамина, относящиеся к ОА

Фармакологическая роль глюкозамина относительно потенциального места действия изучалась на суставных хрящах и хондроцитах человека и животных. Действительно, исследования распределения в тканях, проведенные с помощью ¹⁴Смаркированного кристаллического глюкозамина сульфата, показали предпочтительное накопление радиоактивности в области хрящей крыс и собак после приема внутрь [14].

Глюкозамин – один из строительных блоков глюкозаминогликанов; поэтому первые исследования *in vitro* предполагали, что экзогенный глюкозамин мог непосредственно объединяться в глюкозаминогликаны, стимулируя таким образом их синтез и, следовательно, выработку протеогликанов и нового хрящевого матрикса [16]. В то время как более поздние исследования подтвердили, что клинически существенные концентрации глюкозамина (1-159 μ M) могли повышать уровень протеогликанов путем усиления экспрессии соответствующих генов [19], другие продемонстрировали, что глюкозамин может только непосредственно объединяться в большой концентрации в глюкозаминогликаны [20]. Варгиз и со-авторы подтвердили последнее наблюдение, но предположили, что повышенная выработка хрящевого внеклеточного матрикса опосредована вызванной глюкозамино повышенной регуляцией трансформирующего фактора роста, которая наблюдается при клинически существенной концентрации в низком микромолярном диапазоне [21]. В то время как вышеупомянутые наблюдения концентрировались на анаболической роли глюкозамина в суставном хряще, новая волна исследований была посвящена тому, что на сегодняшний день считается одной из наиболее интересных целей по хрящам и синовиальной оболочке: цитокинам [22]. Фактически было обнаружено, что кристаллический глюкозамина сульфат ингибирует *in vitro* транслокацию ядер NF- κ B и, таким образом, обусловленную ИЛ-1 генную экспрессию [23]. В других исследованиях при использовании обусловленной ИЛ-1 β хондросаркомы человека клеточной линии SW1353 сообщалось, что оригинальный кристаллический глюкозамина сульфат в концентрации 0,001-100 μ M, в предварительных испытаниях, вызывал существенное ингибирование внутриклеточного сигнального пути ИЛ-1 и последующей генной экспрессии воспаления и матричных маркеров дегенерации [24]. Для количественного определения уровней Cox-2, iNOS, ИЛ-1 β , ИЛ-6, MMP-3 (через 6 часов) фактор некроза опухолей альфа (через 1 ч.) и возрастного андрогенного дефицита агреканызы 2 (через 24 ч.) применялась ПЦР в режиме реального времени. Полученные результаты показали концентрации глюкозамина, способные снижать эти маркеры на 50% (IC₅₀) вследствие стимуляции контроля ИЛ-1 β . Оказалось, что такие значения IC₅₀ находятся в пределах 10 μ M и соответствуют концентрации, обнаруженной в биологических жидкостях после приема внутрь терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата, как описано ниже (таблица 1).

Эти данные предполагают, что фактический механизм действия глюкозамина при ОА – это ингибирование вызванной ИЛ-1 экспрессии генов посредством блокады сигнального пути внутриклеточно-го цитокина.

Фармакокинетика

Биоаналитические оценки
Ранние исследования фармакокинетики ограничивала технология. С помощью [¹⁴C]-однородно маркированного глюкозамина и определения общей радиоактивности получили информацию о процессах поглощения, распределения и элиминации [14].

Тем не менее, общая радиоактивность проводит различия между глюкозамином в неизменном виде и его метаболитами и/или продуктами его распада. Из этических соображений исследования приема повторной дозы у человека не проводились [14]. Появились специфические и чувствительные биоаналитические методы определения глюкозамина в неизменном виде в плазме человека, моче и синовиальной жидкости [25-27]. Эта технология позволила собрать более подробные данные о фармакокинетической характеристике неизмененного глюкозамина у человека, в том числе его биодоступности и распределении в месте действия в суставе.

Поглощение и биодоступность

Кристаллический глюкозамина сульфат

Поглощение и биодоступность глюкозамина исследовали у здоровых добровольцев после приема однократной дозы кристаллического глюкозамина сульфата внутрь, внутримышечно и внутривенно. Назначенные дозы составили 502 мг внутримышечно, 1005 мг внутривенно и 314 мг внутрь, и все дозированные препараты содержали 50 μ Ci ¹⁴C-глюкозамина (однородно маркированного) в качестве индикатора [14]. После приема однократной дозы внутрь содержание глюкозамина в неизменном виде в крови было ниже границы количественного определения методом ионообменной хроматографии (3 μ г/мл). Тем не менее, через 1,5 часа ожидания оказалось, что радиоактивность появлялась в плазме, достигая максимального значения через 9 часов после приема. Радиоактивность в плазме по-прежнему определялась через 120 часов после приема.

После назначения внутримышечно оказалось, что радиоактивность в плазме появлялась через 1 час ожидания, достигая максимального значения через 7 часов после приема дозы, медленно исчезала, по-прежнему обнаруживаясь через 120 часов после приема.

После назначения внутривенно радиоактивность быстро и кратковременно обнаруживалась в плазме, лишенной белка. Во фракции белка плазмы концентрации радиоактивности возрастали с течением времени и достигали максимума через 10 часов после приема. Эти результаты предполагают, что радиоактивность глюкозамина переходит в белки плазмы посредством физиологических процессов, описанных на рис. 2 [14].

При использовании площади под радиоактивными концентрациями в плазме по сравнению с временными кривыми оценка абсолютной биодоступности доз, принятых внутрь и внутримы-

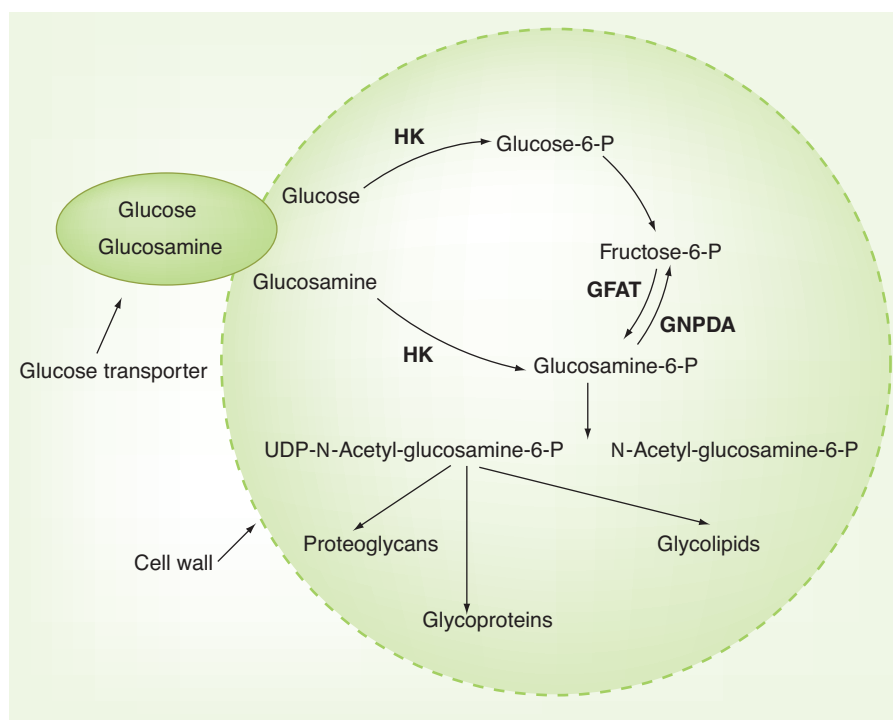


Рис. 2. Физиологические пути метаболизма глюкозамина

ГФАТ: глюкозамин, фруктоза-6-фосфат аминотрансфераза; ГФДА: глюкозамин-6-фосфат деаминаза; ГГ гексокиназа; UDP: уридин АДФ.

шечно, составила 44% и 93% соответственно, по сравнению с внутривенной дозой.

Позднее исследовали фармакокинетику глюкозамина после повторного приема внутрь увеличивающихся доз кристаллического глюкозамина сульфата у человека методом жидкостной хроматографии при определении масс-спектрометрии, при этом предел обнаружения составил 6 нг/мл. Этот биоаналитический метод определял концентрации глюкозамина в плазме в исследовании биодоступности и пропорциональности дозам, проведенном согласно открытой, рандомизированной, перекрестной модели у 12 здоровых добровольцев мужского и женского пола, получавших последовательно три дозы: 750, 1500 и 3000 мг – кристаллического глюкозамина сульфата один раз в день в виде растворимого порошка. Таким образом, были рассчитаны фармакокинетические параметры в состоянии покоя [26]. Исходные эндогенные уровни глюкозамина в плазме составили 10,4 ± 204 нг/мл, с низкой вариабельностью между субъектами, а средние концентрации глюкозамина в плазме после приема представлены на рис. 5. Рассчитанные фармакокинетические параметры представлены в таблице 2.

Исследование подтвердило ранее полученные результаты, показывая, что глюкозамин быстро поглощается после приема внутрь, и что фармакокинетика глюкозамина является линейной в диапазоне доз 750-1500 мг. Но в дозе 3000 мг концентрация в плазме по сравнению со временными характеристиками была ниже ожидаемой, на основании пропорциональности дозам. В этом исследовании кристаллический глюкозамина сульфат в дозе 1500 мг один раз в день приводил к повышению концентраций в плазме более чем в 30-кратном размере по сравнению с исходной, при этом максимальное значение наблюдалось на 10 μ M. Глюкозамин распределялся во внесосудистых отделах, и его концентрации в плазме превышали исходные до последнего

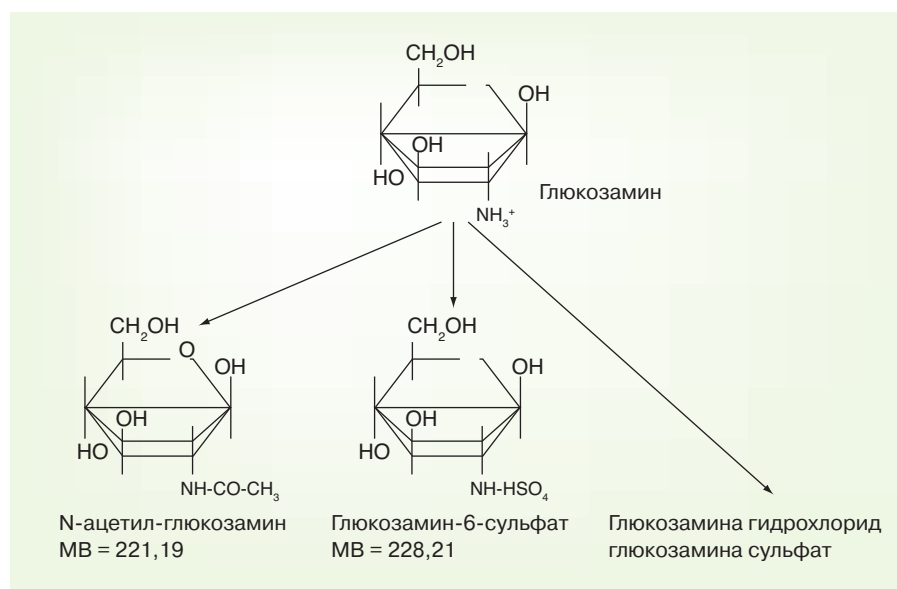


Рис. 3. Различные соли глюкозамина.

момента сбора – через 48 часов. Период полураспада глюкозамина по предварительной оценке составил в среднем 15 часов. Был сделан вывод, что глюкозамин является биодоступным после приема внутрь кристаллического глюкозамина сульфата, сохраняется в крови, и что его фармакокинетика оправдывает однократную дневную дозу. В терапевтической дозе кристаллический глюкозамин сульфат в однократной дневной дозе 1500 мг соответствовал дозе, применявшейся в предыдущих успешных клинических испытаниях [8-13], стабильные максимальные концентрации были аналогичны тем, которые оказались эффективными в отобранных механистических исследованиях ингибирования экспрессии генов, обусловленной ИЛ-1 β , и внутриклеточного сигнального пути *in vitro* [25].

Глюкозамина гидрохлорид

Предварительные исследования изучали биодоступность при приеме внутрь глюкозамина гидрохлорида после однократной и повторных доз отдельно и в комбинации. В исследовании однократной дозы фармакокинетика глюкозамина исследовалась после приема глюкозамина гидрохлорида 1500 мг отдельно или в сочетании с ХС 1200 мг. Глюкозамина гидрохлорид отдельно и в сочетании с ХС назначали двум параллельным группам по десять человек в каждой [28]. Концентрации глюкозамина в плазме были ниже, чем в ранее описанных исследованиях глюкозамина сульфата. Кроме того, наблюдалось количественное сокращение биодоступности глюкозамина при параллельном приеме ХС [28]. С другой стороны, глюкозамин оценивали методом углеводного электрофореза с помощью флуорофора, с пределами количественного определения 20-30 нг/мл; поэтому концентрации глюкозамина в плазме, установленные в этом и вышеупомянутых исследованиях, нельзя сравнивать из-за применения другого метода оценки.

Фармакокинетика повторных доз глюкозамина гидрохлорида 1500 мг в день отдельно или в сочетании с ХС 1200 мг в день, оба в отдельных дозах, 500 и 400 мг три раза в день соответственно, изучалась в 12-недельном исследовании больных, страдающих ОА [29]. Эта схема дозирования отличалась от принятой в вышеупомянутых исследованиях с использованием кристаллического глюкозамина сульфата 1500 мг в день, поскольку глюкозамина сульфат принимали по схеме однократного и неразделенного дозирования

[26]. В исследовании глюкозамина гидрохлорида глюкозамин был биодоступным через 12 недель, а параллельный прием ХС снижал его биодоступность. В этом исследовании концентрации глюкозамина в плазме после приема повторных доз (как отдельно, так и в сочетании с ХС) оказались ниже, чем продемонстрированные после однократного приема, зарегистрированного теми же авторами [28], возможно, из-за отличающегося режима частичного дозирования. Фармакокинетические данные двух исследований, описанных выше, с использованием глюкозамина гидрохлорида обобщены в таблице 3.

Сравнение биодоступности кристаллического глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида.

Фармакокинетика глюкозамина сравнивали непосредственно после приема кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день, или глюкозамина гидрохлорида отдельно, или в сочетании с приемом ХС (400 мг три раза в день) у 12 здоровых добровольцев [30]. Режим дозирования глюкозамина сульфата один раз в день был принят в предыдущих долгосрочных исследованиях модификации течения заболевания [9-10] и в более позднем исследовании эффективности глюкозамина Unum in Die (один раз в день) (GUIDE) [11], тогда как схемы лечения глюкозамина гидрохлоридом использовали в исследовании лечения артрита глюкозаминол/хондроитином (GAIT) [17]. В целом 12 здоровых добровольцев (пять мужчин и семь женщин) получали три последовательные дневные однократные дозы кристаллического глюкозамина сульфата внутрь в виде растворимого порошка в дозе 1500 мг или капсул глюкозамина гидрохлорида в дозе 500 мг три раза в день в течение трех дней последовательно, либо отдельно, либо в сочетании с ХС 400 мг три раза в день в открытой, рандомизированной, перекрестной модели. Глюкозамин определяли в состоянии покоя в плазме, собранной за период до 48 часов после приема последней дозы, подтвержденной методом жидкостной хроматографии совместно с масс-спектрометрией

Таблица 1. Глюкозамин IC₅₀ при обусловленной ИЛ-1 β экспрессии генов различных внутриклеточных маркеров хондросаркомы.

Внутриклеточный маркер	Глюкозамин IC ₅₀ (μ M \pm стандартная ошибка)
Cox-2	11,2 \pm 1,2
iNOS	13,8 \pm 5,6
ИЛ-ip	6,2 \pm 3,0
ИЛ-6	4,4 \pm 1,1
MMP-3	10,2 \pm 2,3
TNF-a	12,8 \pm 2,0
ADAMT55	2,8 \pm 0,7

(ЛХ-МС/МС) [25]. Результаты показали, что глюкозамин был биодоступным после приема трех препаратов, и что прием глюкозамина гидрохлорида в дозе 500 мг три раза в день мог вызвать такое же системное воздействие глюкозамина в течение дня, но в значительно более низких (меньше половины) максимальных концентрациях в плазме по сравнению с кристаллическим глюкозамин сульфатом в дозе 1500 мг один раз в день. Фармакокинетические параметры обобщаются в таблице 4.

На основании ранее зарегистрированных результатов, описанных выше, оказалось, что после повторных доз и скорость ($C_{ss\ max}$), и степень (AUC_{ss}) биодоступности глюкозамина выше после приема кристаллического глюкозамина сульфата при сравнении с глюкозамин гидрохлоридом, и что степень биодоступности глюкозамина уменьшается с течением времени, если глюкозамин гидрохлорид назначают в сочетании с ХС. Такие более низкие максимальные концентрации в плазме, не способные достичь фармакологически эффективного порога, могли объяснить недостаточную эффективность глюкозамина гидрохлорида, наблюдаемую в исследовании GAIT [18], по сравнению с исследованием GUIDE [11] и предыдущими долгосрочными испытаниями кристаллического глюкозамина сульфата [9, 10]. Комбинация глюкозамина гидрохлорида с ХС снижает биодоступность глюкозамина с течением времени.

Несмотря на то что эти результаты можно объяснить разницей в схеме дозирования (1500 мг один раз в день для глюкозамина сульфата в сравнении с 500 мг три раза в день для глюкозамина гидрохлорида) и в виде лекарственного препарата (растворимый порошок в сравнении с твердыми капсулами), предварительные исследования на животных показали, что глюкозамин гидрохлорид фактически может иметь меньшую биодоступность, чем кристаллический глюкозамин сульфат, даже при использовании в аналогичных условиях лечения [31].

Распределение

Распределение глюкозамина изначально изучали после приема производного, маркированного ^{14}C и методом определения радиоактивной концентрации в различных биологических жидкостях, позже методом определения концентрации глюкозамина в неизменном виде в плазме и синовиальной жидкости больных, страдающих ОА, после приема кристаллического глюкозамина сульфата в неизменном виде.

После внутривенного назначения оригинального кристаллического глюкозамина сульфата, маркированного ^{14}C в дозе 502 мг, здоровым добровольцам радиоактивность распределялась в первоначальном объеме 0,024 л/кг. Радиоактивность переходила в белки плазмы посредством физиологических процессов метаболизма, появлялась после времени ожидания 0,45 часов, а потом повышалась до максимального значения 128 μM через 10 часов после приема. Далее радиоактивная концентрация медленно снижалась и по-прежнему измерялась через 120 часов после приема. Было подтверждено, что связь радиоактивности с белками плазмы была

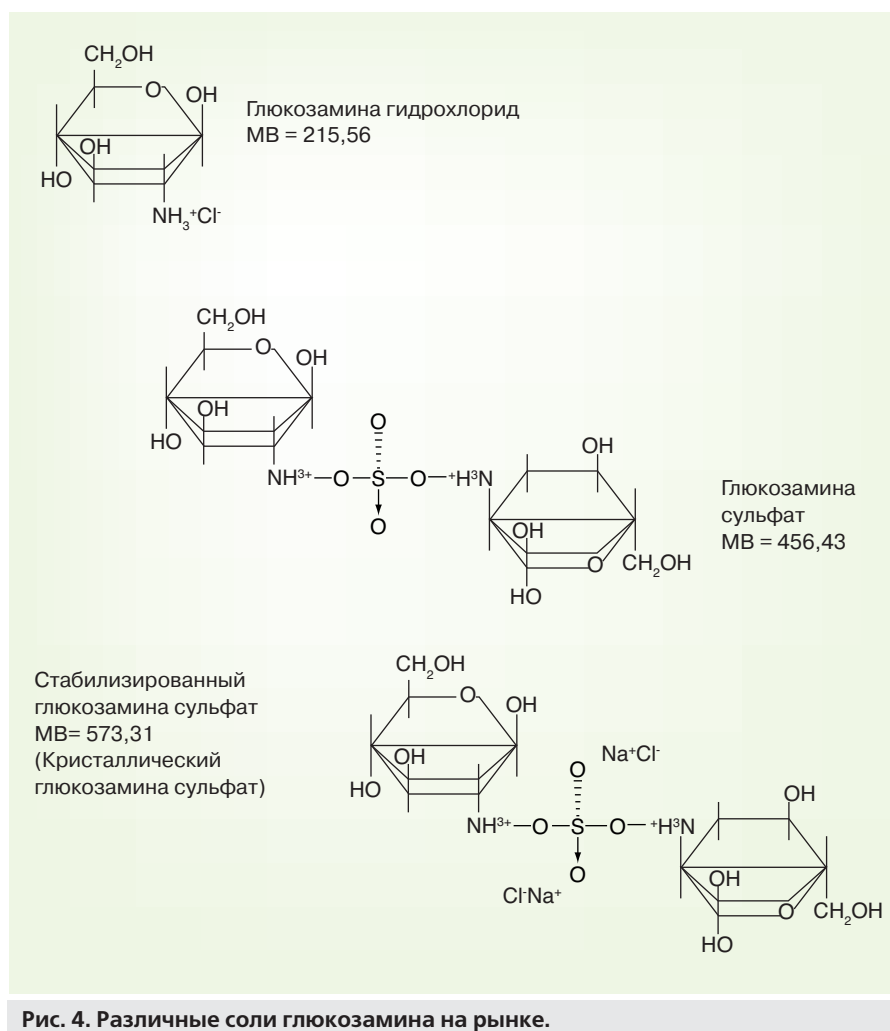


Рис. 4. Различные соли глюкозамина на рынке.

ковалентной; это указывает на тот факт, что пути метаболизма экзогенного и эндогенного глюкозамина совпадают с путями метаболизма гексозамина [14].

Распределение глюкозамина в коленном суставе изучали на 12 больных (шесть мужчин и шесть женщин). Пациенты получали внутрь растворимый порошок кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день в течение 14 дней [27]. Плазму и синовиальную жидкость собирали одновременно у одного и того же пациента, на базовой линии и в состоянии покоя (через 3 часа после приема на 12 день). Глюкозамин определяли в плазме и синовиальной жидкости методом ЖХ-МС/МС. Средние эндогенные концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости составили 52,0 нг/мл (0,29 мМ) и 36,5 нг/мл (0,21 мМ) соответственно ($p = 0,001$) и варьировались в значительной степени между субъектами (41-121 и <10-67 нг/мл соответственно). Концентрации глюкозамина возрастали от изначальной у всех пациентов через 3 часа после приема последней дозы, при среднем увеличении 20,5- и 21,5-кратно в плазме и синовиальной жидкости соответственно. В плазме среднее значение по окончании лечения составило 1282 нг/мл (7,17 мМ) и варьировалось в пределах от 600 до 4061 нг/мл (3,35-22,7 мМ). Средняя концентрация глюкозамина в синовиальной жидкости по окончании лечения составила 777 нг/мл (4,34 мМ) и варьировалась от 577 до 3248 нг/мл (3,22-48,1 мМ). Несмотря на то что последние значения были значительно ниже,

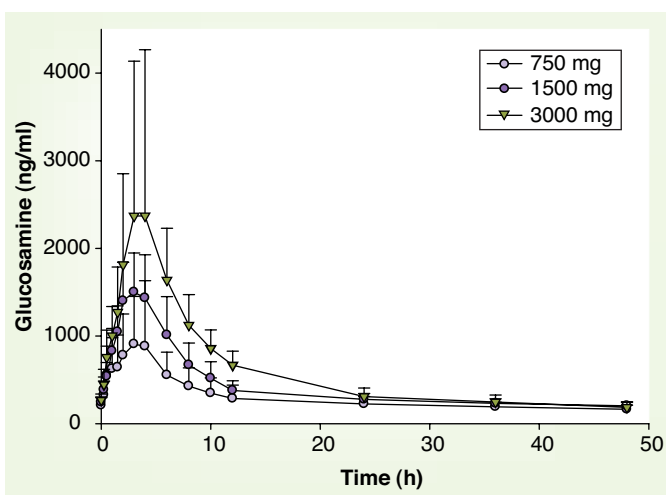


Рис. 5. Средние концентрации глюкозамина в плазме по сравнению с временными характеристиками в состоянии покоя после приема трех последовательных однократных дневных доз оригинального кристаллического глюкозамина сульфата в дозах 750, 1500 и 3000 мг/день.

чем значения в плазме ($pH = 0,01$), концентрации глюкозамина в синовиальной жидкости в значительной степени соотносились, и обе находились в пределах $10 \mu\text{M}$ -диапазона (рис. 6). Это исследование показало, что глюкозамин является биодоступным, как системно, так и в коленном суставе, после приема внутрь повторных доз кристаллического глюкозамина сульфата 1500 мг один раз в день у больных, страдающих ОА. Концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости в спокойном состоянии соответствовали концентрациям, эффективным в выбранных исследованиях *in vitro* [24]. Это исследование обеспечивает предварительное доказательство того, что фармакокинетическая модель глюкозамина, описанная у здоровых добровольцев после приема внутрь препарата рецептурного глюкозамина сульфата, применяется в целевой группе больных, страдающих ОА коленного сустава. В последней глюкозамин также поступает в сустав, в концентрации, соответствующей предполагаемому механизму его действия.

В настоящее время аналогичные исследования с использованием других солей глюкозамина, составов или схем дозирования на человеке не проводились. Таким образом, эти данные нельзя ни перенести на другие препараты, ни сравнить биодоступность глюкозамина после приема других препаратов с биодоступностью препарата кристаллического глюкозамина сульфата, применяемого у больных, страдающих ОА.

Связывание кристаллического глюкозамина сульфата с плазмой человека и белками синовиальной жидкости человека исследовалось *in vitro*, в дополнение к фракционированию от плазмы до крови [32]. Кристаллический глюкозамина сульфат (отслеживаемый в известном количестве ^{14}C глюкозамина гидрохлорида) выдерживался в человеческой плазме и синовиальной жидкости в итоговой концентрации 400, 1000 и 4000 нг/мл (выраженной как не содержащее глюкозамина основание). Эти выбранные концентрации основывались на предварительных фармакокинетических исследованиях у человека после приема внутрь терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата [26, 27]. Связь оценивали по диализу равновесия, при этом скрытый период составлял 2 часа при 37°C . При каждой концентрации связи глюкозамина определялись дважды методом подсчета жидкостной сцинтилляции. В каждой изученной концентрации значительного связывания радиоактивности с плазмой или белками синовиальной жидкости человека не происходило. Разделение радиоактивности в плазме и крови человека было аналогично гематокриту, что показывает аналогичное распределение кристаллического глюкозамина сульфата в плазме и кровяных тельцах. Результаты были одинаковыми в десятикратном диапазоне концентраций, применяемом в исследовании, в человеческой крови, а также в плазме и синовиальной жидкости человека. Таким образом, кристаллический глюкозамина сульфат незначительно связывается с белками плазмы человека или белками синовиальной жидкости человека. Это показывает, что у человека после приема кристаллического глюкозамина сульфата несвязанная фракция глюкозамина в суставе аналогична фракции в плазме. Следовательно, непосредственное сравнение концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости можно выразить в процентах свободного и фармакологически активного лекарственного вещества, соответствующего этим двум биологическим жидкостям. Кроме того, исследование показало отсутствие предпочтительного накопления глюкозамина в клетках человеческой крови, и, следовательно, не требуется корректировки от концентрации в крови до плазмы для оценки общего клиренса глюкозамина в крови по данным плазмы. И наконец, исследование подтвердило результаты, полученные в предыдущих исследованиях с использованием ^{14}C -маркированного оригинального кристаллического глюкозамина сульфата, о том, что радиоактивность, переносившаяся на белки плазмы человека, проявлявшаяся после времени ожидания после приема лекарственного препарата у человека, стала результатом проникновения меченого радиоактивным изотопом экзогенного глюкозамина в физиологический путь гексозамина [14].

Метаболизм

Эндогенный глюкозамин синтезируется из фруктозы-фосфата, катализированного глутамином фруктозы-6-фосфат амидной группы глутамина, для превращения фруктозы-6-фосфата в глюкозамин-6-фосфат [14-16], таким образом попадая в путь гексозамина. Этот

Таблица 2. Средние фармакокинетические параметры глюкозамина в состоянии покоя для всех исследованных доз кристаллического глюкозамина сульфата.

Принятая доза (мг)	Вес (кг)	Возраст (лет)	$C_{ss,max}$ (нг/мл)	T_{max} (ч)	AUC_{ss} (нг·ч/мл)	AUC_t (нг·ч/мл)
750	61,7±11	28,5±5,7	1069,2±675,3	3 (0,5-6)	9697±4215	14,323±5582
1500	61,7±11	28,5±5,7	1601,9±424,9	3 (1,5 - 4)	14,564±4138	20,216±5021
3000	61,7±11	28,5±5,7	2503,1±1835,3 [‡]	4 (3 - 4)	22,095±6984 [§]	27,991±8035 ^{§1}

Таблица 3. Средние фармакокинетические параметры глюкозамина (\pm SD) после приема однократной и повторной доз глюкозамина гидрохлорида отдельно или в сочетании с хондроитина сульфатом.

Параметр	Однократная доза GNCI 1500 мг отдельно	Однократная доза GNCI 1500 мг + однократная доза ХС 1200 мг	GNCI 500 мг t.i.d. отдельно в течение 12 недель	GNCI 500 мг t.i.d. + GS 400 мг t.i.d. в течение 12 недель
C_{max} (нг/мл)	545,4 \pm 155,1	341,3 \pm 91,9	211,1 \pm 93,9	216,6 \pm 72,8
AUC (нг·ч/мл)	2459,2 \pm 525,8	1132,6 \pm 267,9	1868,4 \pm 638,1	1099,0 \pm 466,1
t_{max} (ч)	2,2 \pm 1,44	2,6 \pm 1,59	2,3 \pm 0,98	2,8 \pm 1,30
Период полураспада (ч)	3,3 \pm 1,73	2,9 \pm 2,04	3,9 \pm 2,45	2,4 \pm 1,82

ХС: Хондроитина сульфат; GNCI: Глюкозамин гидрохлорид; SD: Стандартное отклонение; t.i.d.: три раза в день

процесс происходит в основном внутриклеточно в некоторых видах тканей (например, печени, слизистой оболочке и хрящах). Полученный глюкозамина-6-фосфат в итоге используется для биосинтеза гликозаминогликанов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты, либо напрямую, либо после ацетилизации, и эти биополимеры, в конце концов, выделяются в близлежащее внеклеточное пространство.

Будучи аминсахаром, глюкозамин не является субстратом системы цитохрома P450 (CYP450). Поэтому метаболическое взаимодействие лекарственных веществ при клиническом применении глюкозамина маловероятно. Во избежание такого риска, ингибиторное и индукторное действие кристаллического глюкозамина сульфата на систему CYP450 изучалось *in vitro* [33]. Ингибирование исследовали в микросомах, содержащих рекомбинантные ферменты CYP450 человека и специфические субстраты CYP3A4, 1A2, 2E1, 2C9 и 2D6, методом выдерживания кристаллического глюкозамина сульфата в различных концентрациях до 3 мМ (выраженного как свободное основание), которые представляют собой гораздо большую концентрацию, чем наблюдаемые после терапевтических доз 1500 мг. Кристаллический глюкозамина сульфат или специфические ингибиторы (позитивный контроль) выдерживались с рекомбинантными ферментами человека в течение 15–45 мин. Ввод CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4 оценивался в гепатоцитах человека в первичной культуре методом определения экспрессии CYP mRNA с помощью обратной количественной транскрипции в режиме реального времени (RT)-PCR, после выдерживания с кристаллическим глюкозамина сульфатом (3 мМ, выраженным как свободное основание) или специфическими индукторами в течение 24 часов. В рекомбинантных ферментах человека культивирование с кристаллическим глюкозамина сульфатом не приводило к ингибированию действия любых исследованных изоформ, тогда как значительное ингибирование наблюдалось при использовании специфических ингибиторов CYP. В гепатоцитах человека выдер-

живание с кристаллическим глюкозамина сульфатом не приводило к индуцированию экспрессии CYP mRNA для всех исследованных CYP, тогда как при использовании специфических индукторов наблюдалось значительное индицирование. Был сделан вывод, что кристаллический глюкозамина сульфат не действует как ингибитор, а также как индуктор изоформ CYP450 человека, даже при исследовании в концентрации глюкозамина в 300 раз выше максимальной концентрации в плазме, наблюдаемой у человека после приема терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата. Поэтому клинически существенных метаболических взаимодействий между кристаллическим глюкозамина сульфатом и изученными субстратами изоформ CYP не ожидается [33].

Выделение

У человека выделение глюкозамина с мочой оценивалось после приема кристаллического глюкозамина сульфата внутрь, внутримышечно и внутривенно в дозах 314, 502 и 1005 мг соответственно. При всех способах назначения кристаллический глюкозамина сульфат маркировался с помощью ¹⁴C, и определялось выделение радиоактивности в моче и кале, собранных в период до 120 часов после приема лекарственного препарата. Кроме того, собирали пробы плазмы для оценки периода элиминирования полураспада радиоактивности из центрального отдела крови [14]. Результаты приведены в таблице 5. Выделение с мочой после приема внутрь, оцениваемое по радиоактивности, в четыре раза превышало обнаруженное при использовании специфичной для глюкозамина ионообменной хроматографии, включая то, что метаболиты глюкозамина выделяются с мочой наряду с лекарственным препаратом в неизменном виде. Этот вывод подтверждается непрерывным выделением радиоактивности с мочой, наблюдаемой в пробах, собранных через 24 часа и позже после приема внутрь. Большее выделение радиоактивности с калом после приема внутрь представляет собой непоглощенную

Таблица 4. Средние фармакокинетические параметры глюкозамина (\pm SD) после приема повторных доз кристаллического глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида отдельно или в сочетании с хондроитина сульфатом последовательно в течение 3 дней.

Параметр	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг t.i.d. отдельно	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг t.i.d. в сочетании с CS 400 мг t.i.d.	Кристаллический глюкозамина сульфат 1500 мг/день в течение 3 дней
$C_{ss\ max}$ (нг/мл)	798,4 \pm 317,3	588,9 \pm 181,5	1623,6 \pm 1131,6
AUC _{ss} (нг·ч/мл)	3839 \pm 1370	2463 \pm 962	13712 \pm 4112
t_{max} (ч)*	3(1 – 4)	3(1 – 6)	3(3 – 4)

* средний (диапазон).

ХС: Хондроитина сульфат; SD: стандартное отклонение; t.i.d.: три раза в день.

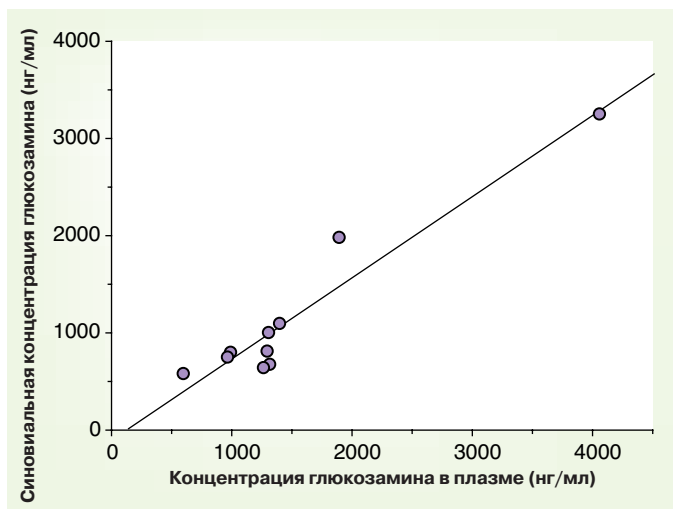


Рис. 6. Взаимосвязь концентраций глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости в спокойном состоянии.

Взаимосвязь была линейной и описывалась уравнением: $y = 0,84x - 115,6$ ($r = 0,96$).

радиоактивность. Это соображение подтверждается ограниченным выделением радиоактивности с калом после внутривенного назначения, что предполагает пренебрежительно малое выделение радиоактивности с желчью.

Период полураспада глюкозамина изучался в нескольких исследованиях, в которых применялись разные препараты глюкозамина и схемы дозирования [14, 26, 28, 29]. В предыдущих исследованиях измерялась скорость элиминирования общей радиоактивности из плазмы [14]. Более поздние исследования применяли специфические методы биоанализа и, таким образом, определили период полураспада лекарственного препарата в неизменном виде [26, 28, 29]. Полученные результаты обобщили в таблице 6. Данные показывают, что безотносительно к способу назначения период полураспада радиоактивности длиннее, чем у лекарственного препарата в неизменном виде. Это показывает, что метаболиты глюкозамина циркулируют в плазме наряду с лекарственным препаратом в неизменном виде. Эти метаболиты, будучи связанными с белками плазмы, вероятно, являются метаболитами, образованными от вступления глюкозамина на путь гексозамина. Предположительная оценка периода полураспада глюкозамина сульфата в неизменном виде была обусловлена продолжительной концентрацией, наблюдаемой в биологической жидкости, что препятствовало однозначному определению конечной фазы элиминирования, по которому рассчитывают константу скорости. Но расчетное значение 15 часов дает разумное обоснование схемы дозирования глю-

козамина один раз в день. Значение 15 часов значительно выше, чем значение, определенное для лекарственного препарата в неизменном виде после приема глюкозамина гидрохлорида здоровыми добровольцами и больными (2,5-3 часа) [28-29]. Это расхождение, возможно, обусловлено разными допусками количественного определения методов биоанализа, применяемых в двух исследованиях: 6 нг/мл в исследовании с использованием кристаллического глюкозамина сульфата

[26] и 20-30 нг/мл в исследовании с использованием глюкозамина гидрохлорида [28-29]. Поскольку известно, что чувствительность биоаналитического метода обычно прямо пропорциональна точности определения концентрации лекарственного препарата на последнем этапе элиминирования, значение 15 часов, определенное с помощью более чувствительных методов биоанализа, следует считать более надежной оценкой периода полураспада глюкозамина.

Взаимодействие с лекарственными веществами

Специфические исследования взаимодействия между лекарственными препаратами для глюкозамина не проводилось; тем не менее, из-за сложности его физико-химических и фармакокинетических качеств кристаллический глюкозамина сульфат – соединение потенциально не способное на фармакокинетические или другие взаимодействия с другими лекарственными препаратами. Фактически исследования *in vitro* (см. выше) продемонстрировали, что кристаллический глюкозамина сульфат не связывается с белками плазмы, включая альбумин сыворотки человека, и, следовательно, не может вызвать основанные на смещении взаимодействия лекарственных препаратов с препаратами, в значительной степени связывающимися с белками плазмы.

Кроме того, его роль в метаболизме как эндогенного соединения, вступающего на путь гексозамина в целях биосинтеза глюкозаминогликанов и протеогликанов, или его распад согласно циклу Кребса, в отсутствие метаболизма посредством системы фермента СУР450, обоснованно исключают возможность любого лекарственного взаимодействия. Взаимодействия при поглощении или элиминировании также маловероятны по вышеописанным причинам.

Стероидные или нестероидные анальгетики или противовоспалительные вещества назначались параллельно с кристаллическим глюкозамина сульфатом без проблем для безопасности, как подтверждают документы нескольких клинических испытаний у пациентов, страдающих ОА [8-11].

Прочие виды взаимодействия

При продолжительном приеме кристаллического глюкозамина сульфата в течение 3 лет больными, страдающими ОА коленного сустава [9-10], непредвиденных фармакологических воздействий кристаллического глюкозамина сульфата не наблюдалось, что указывает на отсутствие взаимодействия кристаллического глюкозамина сульфата с другими органами и системами, кроме суставов.

Из-за незначительного количества натрия хлорида (~150 мг на 1500-мг дозу) пациенты, соблюдающие диету с ограничением натрия, должны учитывать это при приеме кристаллического глюкозамина сульфата.

Кроме того, поскольку глюкозамин – аминомоносахарид, теоретически он может изменить метаболизм глюкозы. Фактически, будучи непосредственным источником глюкозы, экзогенный глюкозамин может вмешиваться в путь гексозамина, что приводит к гипергликемии и резистентности к инсулину.

Таблица 5. Среднее выделение радиоактивного вещества с мочой и калом, выраженное в процентах принятой дозы радиоактивного вещества (\pm SD) после приема внутрь, внутримышечно и внутривенно.

Прием	Доза (мг)	Выделение принятой дозы с мочой (%)	Выделение принятой дозы с калом (%)
Внутри	314	10 \pm 9	11,3 \pm 0,1
Внутримышечно	502	37 \pm 10	0,8 \pm 0,1
Внутривенно	1005	20 \pm 9	0,5 \pm 0,3

SD: стандартное отклонение

Возможность того, что глюкозамин может изменить метаболизм глюкозы у человека, рассматривалась после исследования на животных, в которых очень большие, сверхфизиологические количества глюкозамина вливались животным внутривенно [34]. У человека такие механизмы оказались неприменимыми даже в очень высокой концентрации глюкозамина после назначения глюкозамина сульфата внутриапериартериально здоровым добровольцам [35] или через 6 недель приема внутрь глюкозамина гидрохлорида, как у пациентов без лишнего, так и с лишним весом, к которым применялся эугликемический-гиперинсулинемический зажим [36]. Кроме того, хронический прием (от 6 месяцев до 3 лет) глюкозамина сульфата не приводил к изменениям уровня глюкозы и не вызывал предрасположенности больных, страдавших ОА, к развитию диабета [9–11]. Тем не менее, мониторинг уровня глюкозы в крови может быть целесообразным в начале лечения у пациентов, страдающих диабетом, в связи с недостаточным на сегодняшний день опытом по этой группе пациентов.

Комментарий эксперта

Оригинальный кристаллический глюкозамина сульфат продемонстрировал эффективность при контроле симптомов ОА в нескольких клинических исследованиях ОА коленного сустава [8–13]. Кроме того, оба этих исследования показали, что лекарственный препарат также может обладать структурно-модифицирующим эффектом: сужение суставной щели [9, 10]. В исследовании GUIDE сравнивали анальгетический эффект 6-месячного лечения кристаллическим глюкозамина сульфатом в дозе 1500 мг один раз в день, ацетаминофена 3 г/день или плацебо [12]. Исследование GUIDE подтвердило результаты, полученные в предыдущих исследованиях, указывающие на то, что кристаллический глюкозамина сульфат в дозе 1500 мг один раз в день обеспечивает симптоматическое действие при ОА коленного сустава, которое значительно превосходило наблюдаемое после приема плацебо. В том же исследовании, в зависимости от выбранных единиц измерения результатов, воздействие, наблюдаемое после приема ацетаминофена, не всегда отличалось от воздействия, наблюдаемого после приема плацебо [12]. Глюкозамин является рецептурным препаратом в большинстве стран Европы и за ее пределами, тогда как Закон министерства здравоохранения и образования о пищевых добавках 1994 г. [37] приветствовал появление на рынке пищевых добавок США и других стран нескольких недокументированных солей глюкозамина (например гидрохлорида), производных (например N-ацетил-глюкозамина) или дозированных форм и схем приема. Кроме того, сомнительное содержание активного компонента этих неконтролируемых имеющихся в продаже добавок [38], при использовании других солей, форм выпуска и/или схем приема в день в клинических испытаниях результаты были неблагоприятными [17, 39–43], включая те исследования, в которых применялся глюкозамина сульфат, стабилизированный с помощью КС1 [42]. Эти факты вызывают сомнения не только в моделях нескольких запутанных и проблематичных исследований по некоторым из этих испытаний [13], но и в возможной субоптимальной биодоступности использованных препаратов [44].

Кроме того, следует отметить, что все важные и кардинальные испытания с использованием кристаллического глюкозамина сульфата и исследование GAIT с использованием глюкозамина гидрохлорида проводились на пациентах, страдавших ОА коленного сустава. Несмотря на наличие преждевременных и случайных доказательств эффективности рецептурного препарата глюкозамина сульфата в отношении симптомов ОА тазобедренного сустава, кардинальных исследований не проводилось. Исследование при ОА тазобедренного сустава проводилось с использованием глюкозамина сульфата, химические свойства которого не были описаны и биоэквивалентность которого не исследовалась в сравнении с

Таблица 6. Средний период полураспада глюкозамина, определенный в разных исследованиях после приема разными способами и с помощью разных препаратов.

Пре-парат	Доза	Период по-лу-распада (ч)	Ссылка
CGS	314 мг однократная доза внутрь	58*	[15]
CGS	Однократная доза im.	42*	[15]
CGS	1005 мг однократная доза iv.	95*	[15]
CGS	1500 мг повторно 1 раз в день внутрь в течение 3 дней	15†	[27]
GHCI	1500 мг однократная доза внутрь	3,3‡	[29]
GHCI	1500 мг однократная доза внутрь + ХС 1200 мг	2,9‡	[29]
GHCI	500 мг t.i.d. в течение 12 недель	3,9‡	[30]
GHCI	500 мг t.i.d. + ХС 400 мг t.i.d. в течение 12 недель	2,4‡	[30]

* Радиоактивность, связанная с белками плазмы.
 † Лекарственный препарат в неизменном виде.
 CGS: Кристаллический глюкозамина сульфат; ХС: Хондроитина сульфат;
 GHCI: Глюкозамина гидрохлорид; im.: внутримышечно; iv.: внутривенно;
 t.i.d.: три раза в день.

другими препаратами глюкозамина. В этом испытании глюкозамина сульфат не был эффективен в отношении ОА тазобедренного сустава [43].

В целях оценки общей эффективности глюкозамина в отношении симптомов ОА коленного сустава в контролируемых и тщательно смоделированных клинических испытаниях исследование GAIT оценивало анальгетический эффект 6-месячного лечения глюкозамина гидрохлоридом в дозе 500 мг три раза в день, ХС в дозе 400 мг три раза в день или их комбинации в рандомизированном, плацебо- и цецекоксибконтролируемом испытании ОА коленного сустава [18]. В этом исследовании глюкозамина гидрохлорид и ХС были сертифицированы на чистоту, активность и качество. Исследование не продемонстрировало существенной разницы в процентах больных, достигших первичных результатов (20% снижение по вспомогательной шкале WOMAC), между тремя лечеными группами и плацебо. Процент больных, реагирующих на цецекоксиб, несколько отличался от группы плацебо, что обосновывает исследование [18].

Таким образом, как оказалось, результаты исследований GAIT [18] и GUIDE [12] показывают, что глюкозамина гидрохлорид не равен по эффективности кристаллическому глюкозамина сульфату в купировании симптомов ОА. Среди возможных объяснений этих противоречивых результатов может быть разница в биодоступности глюкозамина после приема разных форм выпуска: твердых желатиновых капсул в исследовании GAIT и порошка для приготовления раствора для приема внутрь в виде саше в исследовании GUIDE. Биодоступность глюкозамина могла бы быть выше после приема раствора в сравнении с приемом твердой формы. Вторым объяснением может быть другая схема дозирования, принятая в двух исследованиях. Глюкозамина гидрохлорид назначали в дозе 500 мг

три раза в день в исследовании GAIT, тогда как кристаллический глюкозамина сульфат назначали в дозе 1500 мг один раз в день в исследовании GUIDE.

Другие схемы приема, принятые в двух исследованиях, могли отвечать за наблюдаемые различия, поскольку они могли обусловить разные максимальные концентрации активного компонента в плазме. Подтверждение этих двух гипотез включает опубликованные данные, рассматриваемые здесь и обобщенные в таблице 4, что указывает на то, что концентрации глюкозамина в плазме в спокойном состоянии после приема кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день (схема дозирования GUIDE) находились в диапазоне 10 μM [26, 27] и соответствовали тем, которые оказались эффективными при предполагаемом механизме действия глюкозамина *in vitro* [24]. Напротив, после повторного приема глюкозамина гидрохлорида в дозе 500 мг три раза в день (схема дозирования GAIT) максимальные концентрации глюкозамина в плазме были намного ниже при приеме лекарственного препарата отдельно или в сочетании с ХС [30]. Эти результаты совпадали с результатами других исследований [28, 29], предполагающих, что максимальные концентрации глюкозамина в плазме, которым подвергали больных, страдавших ОА, в исследовании GAIT могли быть ниже, чем у больных, страдавших ОА, участвовавших в исследовании GUIDE, и, возможно, субоптимальными, особенно при назначении в сочетании с ХС, что дает возможное объяснение противоречивым результатам по эффективности, полученным в этих двух исследованиях.

Таким образом, прием глюкозамина гидрохлорида в дозе 500 мг три раза в день мог обеспечить такую же или несколько меньшую степень системного воздействия глюкозамина в течение дня, но в значительно более низких (меньше половины) максимальных концентрациях в плазме в сравнении с кристаллическим глюкозамина сульфатом в дозе 1500 мг один раз в день. Такие низкие максимальные концентрации в плазме не могли достичь фармакологически эффективного порога и могли объяснить недостаточную эффективность глюкозамина гидрохлорида, наблюдаемую в исследовании GAIT по сравнению с GUIDE и предыдущими долгосрочными исследованиями кристаллического глюкозамина сульфата при ОА коленного сустава, как признает большинство последних рекомендаций по лечению [45, 46]. Сочетание глюкозамина гидрохлорида с ХС приводит в дальнейшем к существенно снижению степени доступности глюкозамина.

Пятилетний обзор

Проведенные исследования фармакокинетики представили доказательства того, что глюкозамин является биодоступным после приема внутрь, но что биодоступность не совпадает при применении разных солей, форм выпуска или схем дозирования. Это, возможно, объясняет противоречивые клинические результаты по рецептурным препаратам кристаллического глюкозамина сульфата, которые продемонстрировали эффективность, и прочим формам выпуска глюкозамина, которые ее не продемонстрировали. Поэтому основной вопрос различия в терапевтической эффективности разных препаратов глюкозамина остался без ответа. Непосредственное сравнение терапевтического действия препаратов глюкозамина, отличных от кристаллического глюкозамина сульфата и самого контрольного рецептурного препарата в соответствующем смоделированных, рандомизированных, плацебоконтролируемых испытаниях – единственный способ найти ответ. Это может представлять соответствующую цель для исследований в течение следующих 5 лет, если в лечении ОА будут применяться препараты глюкозамина, отличные от исходного рецептурного препарата. При моделировании таких исследований необходимо учесть несколько факторов:

- Выбор лекарственных препаратов с зарегистрированным содержанием активного компонента;
- Соответствующий объем пробы, чтобы учесть сильную реакцию на плацебо, наблюдаемую при этих терапевтических показаниях;
- Специфическое включение пациентов, страдающих ОА тазобедренного сустава;
- Критерии включения, которые необходимо учитывать у больных, страдающих ОА в мягкой форме, степень выраженности типичных симптомов может уменьшить шансы определить реакцию на лечение;
- Параллельный прием других лекарственных препаратов, отличных от препаратов резервной терапии, при тщательной стандартизации последнего;
- Тщательный выбор единиц измерения результатов, которые часто не обладают достаточной чувствительностью для определения улучшения в сравнении с плацебо и, возможно, будут недостаточно чувствительными для определения различий в реакциях среди разных леченых групп;
- Присутствие ковариатов, таких как индекс массы тела, одностороннее и двустороннее заболевание и т. д., и как эти ковариаты могут повлиять на фармакологическую модель, например, в группах фармакокинетических исследований;
- Продолжительность лечения.

Другой вопрос, который потребует дополнительных усилий в следующие годы, – наблюдаемое воздействие на биоактивность глюкозамина, при приеме глюкозамина гидрохлорида с ХС. Снижение биодоступности глюкозамина было продемонстрировано в двух исследованиях. Это сочетание не приветствуется, если только не будут предоставлены дополнительные доказательства, такие исследования, возможно, должны оценивать механизмы, ответственные за снижение биодоступности глюкозамина при приеме этого препарата в сочетании с ХС. Она может варьироваться от физико-химических взаимодействий до конкуренции за транспортеры.

Несмотря на обнадеживающие имеющиеся данные, эффективность, безопасность и фармакокинетика глюкозамина у пациентов, страдающих сахарным диабетом, требует более тщательного изучения в будущем.

Были проведены исследования механизма действия глюкозамина, который применяет клинически значимые концентрации лекарственного препарата *in vitro*. Кроме того, недавно измерили циркулирующие концентрации глюкозамина в крови и месте действия (суставе) у больных, страдавших ОА. В ближайшее время необходимы дальнейшие исследования для выявления фармакологического действия глюкозамина в этих концентрациях в нескольких разных моделях *in vitro*.

И хотя это необязательно, модель этих исследований может выиграть от знания фактической концентрации глюкозамина в хрящевой ткани коленного сустава, поскольку этой важнейшей информации в настоящее время недостает, и будущие исследования должны быть нацелены на развитие соответствующих методов биоанализа для определения глюкозамина в неизменном виде в гомогенате суставной ткани после приема внутрь терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата. Эти исследования необходимо провести у больных, страдавших ОА, а также искать взаимосвязь между воздействием и единицами измерения результатов в целях обеспечения возможного механизма межсубъектной вариабельности при реакции, наблюдаемой в терапевтических испытаниях. Для этого явно требуются данные о реакции на симптоматику и про-

грессирование заболевания, и только совместные усилия всех участников, а именно академии, фармацевтических компаний, больных и регулирующих органов, обеспечат достаточные шансы на успех. В этих исследованиях кристаллический глюкозамина сульфат необходимо изучить как контрольный препарат сравнения с учетом всех знаний, собранных по этой молекуле за последние годы с точки зрения безопасности, эффективности, фармакодинамики и фармакокинетики.

Будущие научные исследования, как предполагается выше, должны увеличить наши знания в этой области.

Соглашение о нераскрытии финансовых и конкурентных интересов

Автор не несет существенных обязательств или не является участником какой-либо финансовой организации или юридического лица, имеющего финансовые интересы или находящегося в финансовом споре по данному вопросу, или материалам, обсуждаемым в рукописи. Сюда входит занятость, консультации, гонорары, акционерная собственность или опционы, экспертная оценка, дарственные акты или патенты, полученные или ожидающие решения, или авторские гонорары.

Помощь при написании этой рукописи не использовалась.

Основные вопросы

- Кристаллический глюкозамина сульфат – единственный лекарственный препарат, который продемонстрировал соответствующую эффективность по отношению к симптомам и прогрессированию остеоартрита (ОА) коленного сустава.
- Глюкозамина гидрохлорид и прочие препараты глюкозамина сульфата давали нестабильные результаты по клинической эффективности, возможно, из-за разницы в фармакокинетике, субоптимальной схемы дозирования, модели исследования и, в некоторых исследованиях, качества препаратов.
- Кристаллический глюкозамина сульфат *in vitro* эффективно ингибирует внутриклеточный сигнальный путь ИЛ-1 и последующую генную экспрессию воспаления/матричных маркеров дегенерации в концентрации, обнаруженной у человека после приема терапевтических доз (т.е. в диапазоне 10 μ M или ниже); это наиболее убедительное доказательство механизма действия глюкозамина при ОА.
- Фармакокинетика и биодоступность глюкозамина после приема внутрь кристаллического глюкозамина гидрохлорида оказались отличными от наблюдаемых при приеме этих препаратов по схеме дозирования, принятой в соответствующих терапевтических клинических испытаниях; это подтверждает, что биодоступность может быть одной из реакций на различия, наблюдаемые в этих терапевтических испытаниях.
- Дальнейшие исследования должны напрямую сравнить фармакокинетику и терапевтическое действие глюкозамина гидрохлорида или других препаратов глюкозамина сульфата при использовании в качестве контрольного препарата кристаллического глюкозамина сульфата и режима в соответствующей модели рандомизированных, плацебоконтролируемых испытаний у пациентов, страдающих ОА, до того, как первые будут применяться в перспективе для оценки роли глюкозамина при ОА, поскольку их результаты могут оказаться дезориентирующими.
- Есть несколько неубедительных исследований применения глюкозамина при ОА тазобедренного сустава.
- Другие исследования в будущем, возможно, оценят фактическую концентрацию в хрящевой ткани после приема терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата, чтобы задать модель механических исследований *in vitro* и найти взаимосвязи между воздействием на ткани и реакцией.
- Другие исследования подтвердили, что биодоступность глюкозамина выше, чем при приеме глюкозамина отдельно или в сочетании с хондроитина сульфатом. Механизм, лежащий в основе этого действия, также требует освещения.

Справочная литература

Особо важные работы выделялись как:

- представляющие интерес
- представляющие значительный интерес

- Altman R.D., Asch E., Bloch D. *et al.* Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.* 29(8), 1039-1049 (1986).
- Fox B.A., Stephens M.M. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms. *Clin. Interv. Aging* 2(4), 599-604 (2007).
- Felson D.T. Osteoarthritis of the knee. *N. Engl. J. Med.* 354(8), 841-848 (2006).
- Woolf A.D., Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull. World Health Organ.* 81(9), 646-656 (2003).
- Dawson J., Linsell L., Doll H. *et al.* Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population. *Osteoarthritis Cartilage* 13(10), 854-860 (2005)

- Mapel D.W., Shainline M., Paes K., Gunter M. Hospital, pharmacy and outpatient costs for osteoarthritis and chronic back pain. *J. Rheumatol.* 31(3), 573-583 (2004).
- Ricci J.A., Stewart W.F., Chee E., Leotta C., Foley K., Hochberg M.C. Pain exacerbation as a major source of lost productive time in US workers with arthritis. *Arthritis Rheum.* 53(5), 673-681 (2005).
- Towheed T.E., Anastassiades T. Editorial. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update. *J. Rheumatol.* 34(9), 1787-1790 (2007).
- Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. *et al.* ong-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357(9252), 251-256 (2001).
- Первое долгосрочное исследование глюкозамина сульфата, впервые показывающее потенциал модифициро-

вания течения заболевания при лекарственном воздействии на остеоартрит (ОА) коленного сустава.

- Pavelka K., Gatterova J., Olejarová M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L.C. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch. Intern. Med.* 162(18), 2113-2123 (2002).
- Подтверждающее долгосрочное исследование, показывающее результаты, аналогичные исследованию Реджинстера и соавторов.
- Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A.R., Trabado M.C. *et al.* Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum.* 56(2), 555-567 (2007).
- Последнее исследование модифицирования симптомов ОА коленного сустава

- ва с помощью глюкозамина сульфата за период более 6 месяцев в сравнении с плацебо при использовании контрольного активного препарата.
12. Vangsnes C.T., Spiker W., Erickson J. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis. *Arthroscopy* 25(1), 86-94 (2009).
 13. Reginster J.Y. Editorial. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum.* 56(7), 2105-2110 (2007).
 14. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung* 51(11), 699-725 (2001).
 15. Hamerman D. The biology of osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 320(20), 1322-1330 (1989).
 16. Rodén L. Effects of hexosamines on the synthesis of chondroitin sulphuric acid in vitro. *Ark. Kemi* 10, 345-352 (1956).
 17. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. *et al.* Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N. Engl. J. Med.* 354(8), 795-808 (2006).
 - Исследование, финансируемое НИЗ, демонстрирующее, что глюкозамина гидрохлорид в дозе 500 мг три раза в день не оказывает действия на симптомы ОА коленного сустава, аналогичного действию хондроитина сульфата или их комбинации.
 18. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassides T.P. *et al.* Glucosaminetherapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 18(2), CD002946 (2005).
 19. Dodge G.R., Jimenez S.A. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3-synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 11(6), 424-432 (2003).
 20. Mroz P.J., Silbert J.E. Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate. *Arthritis Rheum.* 50(11), 3574-3579(2004).
 21. Varghese S., Theprungsirikul P., Sahani S., Hwang N., Yarema K.J., Elisseeff J.H. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression. *Osteoarthritis Cartilage* 15(1), 59-68 (2007).
 22. Pelletier J.P. Rationale for the use of structure-modifying drugs and agents in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 12(Suppl. A), S63-S68 (2004).
 23. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I. *et al.* Glucosamine inhibits IL-1-beta- induced NFkB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 11(4), 290-298 (2003).
 - Первое исследование, предложившее фактический механизм действия глюкозамина при ОА.
 24. Piepoli T., Zanelli T., Letari O., Persiani S., Rovati L.C., Caselli G. Glucosamine sulfate inhibits IL-1-stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake. *Arthritis Rheum.* 9(Suppl.), 1326 (2005).
 25. Roda A., Sabatini L., Barbieri A. *et al.* Development and validation of a sensitive HPLC-ESI-MS/MS method for the direct determination of glucosamine in human plasma. *J. Chromatogr.* 5 844(1), 119-126 (2006).
 26. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage* 13(12), 1041-1049 (2005).
 - Первое полное описание фармакокинетики глюкозамина после приема внутрь один раз в день рецептурного глюкозамина сульфата.
 27. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. *et al.* Synovial and plasma glucosamine concentration in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulfate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage* 15(7), 764-772 (2007).
 - Концентрации глюкозамина в синовиальной жидкости после приема внутрь рецептурного глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день непосредственно сравниваются с уровнями в плазме и в том же диапазоне эффективных концентраций.
 28. Jackson C.G., Plaas A.H., Barnhill J.G., Harris C.L., Hua C., Clegg D.O. The pharmacokinetics of oral glucosamine and chondroitin sulfate in humans. *Arthritis Rheum.* 52(9 Suppl), L13 (2005).
 29. Jackson C.G., Plaas A.H., Barnhill J.G., Harris C.L., Hua C., Clegg D.O. The multiple-dose pharmacokinetics of orally administered glucosamine and chondroitin sulfate in humans. *Presented at: ACR/ARHP Annual Scientific Meeting.* Washington, DC, USA, 10-15 November 2006.
 30. Persiani S., Rovati L.C., Pastorini E. *et al.* Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or in combination with chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 15(Suppl.C), C223(2007).
 - Изменение соли глюкозамина (сульфата на HCl), формы выпуска (рецептурного препарата в виде порошка для приготовления раствора для приема внутрь на твердую форму) и дозировки (не один раз в день, а три раза в день, порциями) снижает максимальные концентрации глюкозамина в плазме более чем на 50%.
 31. Meulyzer M., Vachon P., Beaudry F. *et al.* Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride. *Osteoarthritis Cartilage* 16(9), 973-979 (2008).
 32. Persiani S., Larger P., Canciani L., Matthews A., Hall M., Rovati L.C. Evaluation of crystalline glucosamine sulfate plasma to blood partitioning and protein binding in human and mouse plasma and binding in human synovial fluid. *Drug Metab. Rev.* 40(3), 255(2008).
 33. Persiani S., Cancianj-iL., Ricci W.L., Larger P., Paganini D., Rovati L.C. Glucosamine does not inhibit or induce human cytochromes P450. *DrugMetab. Rev.* 38(2), 255 (2006).
 34. Baron A.D., Zhu J.S., Zhu J.H., Weldon H., Maianu-L., Garvey W.T. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* (6), 2792-2801 (1995)
 35. Pouwels M.J., Jacobs J.R., Span P.N., Letterman J.A., Smits P., Tack C.J. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86(5), 2099-2103 (2001).
 36. Muniyappa R., Karne R.J., Hall G. *et al.* Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects. *Diabetes* 55(11), 3142-3150 (2006).
 37. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, Pub. L. No. 103-417, 103rd Congress, 25 October, 1994.

- 38 Russell A.S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J. Rheumatol.* 29(11), 2407-2409 (2002).
- Диетические добавки и безрецептурные препараты глюкозамина сульфата могут иметь неоднородное содержание активного компонента, в отличие от строго контролируемого рецептурного препарата.
- 39 Houpt J.B., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio S.D.. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J. Rheumatol.* 26(11), 2423-2430 (1999)
- 40 Rindone J.P., Hiller D., Collacott E., Nordhaugen N., Arriola G. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee. *West J. Med.* 172(2), 91-94 (2000).
- 41 Hughes R., Carr A. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulfate as an analgesic in osteoarthritis of the knee. *Rheumatology* 41(3), 279-284(2002).
- 42 Cibere J., Kopec J.A., Thorne A. *et al.* Randomised, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 51(5), 738-745(2004).
43. Rozendaal R.M., Koes B.W., Gerjo J.V.M. *et al.* Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 148, 268-277 (2008).
- 44 McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 29(4), 789-801 (2003).
- 45 Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 15, 981-1000 (2007).
46. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. *et al.* OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 16, 137-162 (2008).

Автор

- Рой Д. Альтман, доктор медицинских наук, профессор медицины, Калифорнийский университет в Лос-Анджелесе, г. Лос-Анджелес, штат Калифорния, США
тел.: +1 661 268 7657
факс: +1 661 268 7658
journals@royaltman.com