І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії в лікуванні різних фенотипів остеоартриту та у світлі останніх рекомендацій

Остеоартрит (ОА) є найчастішою причиною болю та інвалідності у пацієнтів середнього й похилого віку в країнах Європи та Америки. Захворюваність на ОА зростає з віком, понад 25% пацієнтів, старших 50 років, страждають на ОА колінних суглобів [12]. Лікування цього захворювання призводить до значних матеріальних витрат, що пов'язано із самим характером хвороби, постійною терапією впродовж багатьох місяців і років, вартістю госпіталізацій та хірургічного лікування.

І.Ю. Головач

На сьогодні ОА розглядається як ураження суглобів, що характеризується клітинним стресом і деградацією позаклітинного матриксу тканин суглоба, ініційованими мікро- та макротравматизацією суглобів і білясуглобових структур, з неадекватною репаративною відповіддю та активацією прозапальних шляхів вродженого імунітету. Це захворювання проявляється спочатку на рівні молекулярних розладів (аномального тканинного метаболізму хрящової, кісткової і синовіальної тканин), а потім – анатомічних та/або фізіологічних розладів, що характеризується деградацією хряща і кісткової тканини, формуванням остеофітів, рецидивуючим чи перманентним низькорівневим запаленням та втратою нормальної функції суглобів [9]. В останні роки чітко доведено, що ОА – не просто хвороба зношення суглобів (хвороба «wear and tear»), а анормальне ремоделювання суглобових тканин, кероване безліччю прозапальних чинників, що продукуються насамперед субхондральною кісткою і синовіальною оболонкою [2, 4]. Анормальне/патологічне ремоделювання згодом формує метаболічну, а пізніше – і функціональну дисфункцію всіх суглобових структур із розвитком типової клінічної картини й однотипних патобіохімічних змін.

Основна мета лікування хворих на ОА – раціональна знеболювальна і протизапальна терапія, уповільнення прогресування хвороби та збереження якості життя пацієнтів. Тактика ведення пацієнтів з ОА, як правило, передбачає поєднання фармакологічної та немедикаментозної терапії. Відповідно до сучасної класифікації препарати для лікування ОА поділяють на такі групи:

1) симптоматичні засоби швидкої дії (нестероїдні протизапальні препарати – НПЗП, парацетамол, опіоїдні анальгетики, глюкокортикоїди – ГК та ін.), які впливають на клінічні симптоми захворювання (біль, запалення тощо);

2) симптом-модифікуючі засоби сповільненої дії – SYSADOA (глюкозамін, хондроїтин, діацереїн, гіалуронова кислота, неомильні сполуки авокадо і сої), ефект яких проявляється більш повільно порівняно із симптоматичними засобами швидкої дії і продовжується після закінчення їх застосування.

Індивідуалізована терапія ОА зумовлена його значною гетерогенністю та формуванням різних фенотипів [1]. Можна виділити декілька фенотипів цього захворювання – за патогенезом, локалізацією, швидкістю прогресування, коморбідністю, наявністю, ступенем вираження та локалізацією запалення. Сьогодні встановлено фактори ризику виникнення та прогресування ОА, які відрізняються залежно від локалізації патологічного процесу. Водночас діючі фактори ризику формують певні фенотипи перебігу ОА, що суттєво різняться за патогенетичними механізмами і клінічними проявами. Найбільш поширеними фенотипічними варіантами ОА є вік-асоційований варіант, естрогензалежний, генетично-детермінований і посттравматичний [2]. Виділяють також кристал-індукований ОА (внаслідок відкладення кристалів уратів натрію, пірофосфату кальцію дигідрату і вторинного пошкодження структур суглоба), метаболічний (пов'язаний з ожирінням, метаболічним синдромом і низькорівневим запаленням) та ін. В одному з останніх досліджень, присвячених клінічній гетерогенності ОА, виділення фенотипів перебігу ОА базується на варіантах цього захворювання (моноартикулярне або поліартикулярне ураження), а також факторі коморбідності, що в більшості випадків визначає терапевтичні можливості лікування [10]. Клінічні прояви певного фенотипу залежать від основного базового патогенетичного шляху та переважаючого ураження певної суглобової тканини в цей момент (хрящ, кістка, синовіальна оболонка), а також від варіанта ОА (генералізований або локалізований), ступеня прогресування, фенотипу больового синдрому. Тому одні й ті самі фармакологічні агенти по-різному впливатимуть на прояви і подальший перебіг ОА залежно від його фенотипу.

Оскільки основним симптомом ОА є біль, то головною групою препаратів, що використовуються в лікуванні ОА, є анальгетики, насамперед парацетамол, та НПЗП. Однак симптоматичні засоби, зокрема НПЗП, не здатні зупинити прогресування ОА та вплинути на віддалені наслідки хвороби; з іншого боку, їх тривале застосування в клініці асоціюється із серйозними побічними ефектами з боку шлунково-кишкового тракту (неселективні НПЗП) та серцево-судинної системи (селективні інгібітори ЦОГ-2 – коксиби) [14]. Зважаючи на високий індекс коморбідності при ОА, довготривале застосування НПЗП має значні обмеження.

Серед симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії першочергове значення мають природні компоненти хрящової міжклітинної речовини – глюкозамін і хондроїтин, які є найбільш вивченими препаратами з цієї групи і мають високий рівень доказів (1А) [3, 8]. Їх відносять до специфічних протиартрозних засобів; цим препаратам властивий симптом-модифікуючий ефект, виражена післядія, коли після завершення прийому ефект зберігається впродовж 4-8 тижнів і більше, крім цього, вони мають потенційні структурно-модифікуючі властивості.

В останні роки розроблено багато рекомендацій з ведення хворих на ОА: такі рекомендації запропоновано Європейською протиревматичною лігою (EULAR) [8], Американською колегією ревматологів (ACR) [7], Міжнародним науковим товариством з вивчення остеоартрозу (OARSI) [16]. Варто наголосити, що в останніх рекомендаціях OARSI з нехірургічного лікування ОА колінного суглоба [10] вперше застосовано підхід до лікування на основі визначення фенотипів перебігу хвороби. У 2014 р. Європейське товариство з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO) здійснило аналіз пропозицій різних експертних груп для створення консенсусу з ведення хворих на ОА [5]. Необхідність створення такого консенсусу пов'язана з різними підходами до лікування ОА на різних континентах та в різних країнах. Інколи, часом навмисно, до рекомендацій не включалися способи лікування ОА (зокрема, призначення симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії), дієвість яких підтверджено численними клінічними дослідженнями, даними метааналізів, результатами Кокранівського огляду. Наприклад, у рекомендаціях ACR 2012 р. застосування хондроїтинсульфату (ХС) і глюкозаміну сульфату є умовно рекомендованим, а внутрішньосуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти не рекомендується взагалі. ESCEO зібрало 13 експертів, які спеціалізуються на проведенні, аналізі та інтерпретації клінічних досліджень при ОА. Таким чином, було створено відомий алгоритм ведення хворих на ОА [5], у якому чітко простежується обережний підхід до застосування НПЗП, підтверджується ефективність повільнодіючих симптом-модифікуючих засобів та внутрішньосуглобового введення гіалуронату. При цьому експерти вважають, що симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії слід призначати вже на перших етапах лікування ОА, а НПЗП – у разі недостатньої симптом-модифікуючої дії глюкозаміну та ХС. Саме ці SYSADOA рекомендує дослідницька група на підставі вагомих клінічних доказів, що включають безпеку й доведену ефективність, особливо у пацієнтів на ранній стадії захворювання [5]. Отже, експерти дійшли висновку, що як базисна терапія ОА і перший крок лікування більш безпечним та дієвим підходом є використання SYSADOA, у разі необхідності – в комбінації з короткими курсами парацетамолу. Крім цього, прогрес у вивченні патогенезу ОА дозволив сформулювати концепцію хворобомодифікуючої терапії, спрямованої як на зменшення основних симптомів ОА – болю і запалення, так і на структурну модифікацію, тобто відновлення суглобового хряща [16].

Глюкозамін, що утворюється в організмі у вигляді глюкозаміну-6-фосфату, є фундаментальним будівельним блоком, необхідним для біосинтезу таких сполук, як гліколіпіди, глікопротеїни, глікозаміноглікани, гіалуронат і протеоглікани. Механізм дії глюкозаміну є багатоплановим. Препарат відрізняється протизапальною та антиоксидантною активністю, підвищує синтез протеогліканів і гіалуронової кислоти, знижує апоптоз хондроцитів, моделює протеолітичну активність і є структурним модифікатором субхондральної кістки. Механізм його дії охоплює такі шляхи:

• стимулювання синтезу хондроцитами повноцінних глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти;

• перешкоджання утворенню супероксидних радикалів і пригнічення активності лізосомальних ферментів;

• пригнічення активності ферментів, що викликають деструкцію хряща (колагеназа, фосфоліпаза А2 та ін.);

• інгібування інтерлейкіну-1;

• пригнічення синтезу оксиду азоту;

• перешкоджання пошкоджувальному впливу ГК на моноцити і порушенню синтезу глікозаміногліканів, індукованому НПЗП.

Ефективність застосування глюкозаміну у пацієнтів з ОА для зменшення інтенсивності больового синдрому, покращення функції суглобів, попередження прогресування захворювання було доведено в низці клінічних рандомізованих досліджень і узагальнено в систематизованих Кокранівських оглядах [15]. Ефективність глюкозаміну достовірно вища порівняно з плацебо щодо зменшення інтенсивності болю в суглобах, покращення індексу Лекена, а також відсотка хворих, які відповіли на терапію.

У більшості проведених короткострокових (4-6 тижнів) клінічних досліджень ефективність глюкозаміну в дозах 800-1500 мг/добу у хворих на остеоартроз перевищувала таку плацебо і була еквівалентна ефективності ібупрофену і диклофенаку. Глюкозамін дещо поступався НПЗП за швидкістю настання знеболювальної і протизапальної дії, однак мав виражений ефект післядії. Помітне покращення клінічних симптомів проявлялося через 2-3 тижні від початку терапії зі збереженням ефекту протягом місяця і більше після відміни лікування, що дозволяє проводити переривчасті курси терапії.

Структурно-модифікуючу дію препарату пов'язують зі збільшенням в'язкості синовіальної рідини, посиленням синтезу ендогенної гіалуронової кислоти, а також із впливом на метаболізм гіалінового хряща, що проявляється в стимуляції синтезу протеогліканів, гальмуванні ферментів деструкції хряща, насамперед матриксних металопротеїназ, інгібуванні синтезу медіаторів запалення (інтерлейкіну-1, ЦОГ-2, простагландину Е2, NF-κB), зниженні апоптозу, зменшенні концентрації оксиду азоту і вільних радикалів.

Продовження на стор. 64.

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, Клінічна лікарня «Феофанія» ДУС, м. Київ

Симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії в лікуванні різних фенотипів остеоартриту та у світлі останніх рекомендацій

Продовження. Початок на стор. 63.

Таблиця. Фармакологічна дія глюкозаміну і ХС

Фармакологічна дія	Глюкозамін	Хондроїтинсульфат
Анаболічна	Субстрат для синтезу глікозаміногліканів	Збільшує вміст РНК у хондроцитах, відміняє ІЛ-1-залежне інгібування синтезу гіалуронової кислоти, стимулює синтез протеогліканів
Антикатаболічна	Гальмування дії стромелізину, агреканази, колагенази, фосфоліпази А2. Активізує адгезію хондроцитів до фібронектину	Гальмує активність еластази, синтез колагенази й активність агреканази
Протизапальна	Попереджає утворення вільних супероксидних радикалів, гальмує активність лізосомальних ферментів, синтез NO, знижує рівень ІЛ-1, не впливає на синтез простагландинів	Пригнічує ІЛ-1-стимульований синтез простагландинів

Глюкозамін має добрий профіль переносимості і високу безпечність. У всіх протоколах досліджень та метааналізах не виявлено статистично чи клінічно значущої різниці в кількості і ступені вираження небажаних явищ порівняно з плацебо. Препарат продемонстрував високу ефективність при різних клініко-патогенетичних фенотипах ОА, а добра переносимість та низький відсоток побічних ефектів дозволяють з упевненістю використовувати його при численних коморбідних станах, властивих перебігу ОА.

До групи мукополісахаридних препаратів належить ХС. Він утворюється в організмі з глюкозаміну, його молекула в 100-200 разів більша за свого попередника. Поліаніонна молекула ХС є невід'ємною частиною агреканової структури і відповідальна за фізико-хімічні властивості хряща. Крім того, ХС слугує основою для синтезу гіалуронової кислоти, що забезпечує утворення змазки, необхідної для функціонування суглобів.

У хворих на остеоартроз метаболізм ХС порушений, концентрація ХС у синовіальній рідині знижена, кластери патологічних хондроцитів виробляють неповноцінну основну речовину хрящової тканини.

У дослідженнях in vitro показано, що ХС має протизапальну активність, стимулює синтез гіалуронової кислоти і протеогліканів та інгібує дію протеолітичних ферментів. У клінічних дослідженнях продемонстровано ефективність ХС щодо впливу на больовий синдром і функціональний стан суглобів. ХС забезпечує додатковий субстрат для формування здорової суглобової матриці, оскільки він є компонентом протеогліканів (макромолекул, що містять багато молекул глікозаміногліканів), прикріплених до довгого ланцюга гіалуронової кислоти (гіалуронату). Як глюкозамін, так і ХС здатні підвищувати синтез протеогліканів і колагену, зменшувати активність еластази, колагенази та агреканази, пригнічувати ІЛ-1-стимульований синтез простагландинів фібробластами. Вважається, що здатність нормалізувати кістковий обмін властива ХС, як і можливість мобілізації фібрину, ліпідів і депозитів холестерину в синовії і субхондральних кровоносних судинах, а також зниження апоптозу хондроцитів. Цей факт став передумовою для створення комбінованих препаратів з метою потенціювання взаємодоповнюючої дії ХС та глюкозаміну, а також реалізації всього спектра механізмів їх дії. Механізми дії глюкозаміну і ХС представлено в таблиці.

Поєднане застосування ХС та глюкозаміну забезпечує більш швидке насичення організму хондропротекторами порівняно з дією одного компонента, а також більш виражений клінічний ефект.

Література

1. Бадокин В.В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных остеоартрозом // Русский медицинский журнал. – 2014. – Т. 22, № 30. – С. 2149-2151.
2. Головач И.Ю. Остеоартрит: фундаментальные и прикладные аспекты этиопатогенеза заболевания. Ничего не стоит на месте // Укр. ревматол. журнал. – 2014. – №56 (2). – С. 5-11.
3. Чичасова Н.В., Имаметдинова Г.Р. Лечение больных остеоартрозом различной локализации: место медленнодействующих препаратов // Совр. ревматология. – 2015. – Т. 9, № 2. – С. 66-74.
4. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // Osteoarthritis Cartilage. 20113. – Vol. 21. – P. 16-21.
5. Bruyere O., Cooper C.C., Pelletier J.P. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44(3). – P. 253-263.
6. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis // Future Rheumatol. – 2006. – Vol. 1 (4). – P. 397-414
7. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2012. – Vol. 64(4). – P. 465-474.
8. Jordan K.M., Arden N.K, Doherty M. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62 (12). – P.1145-1155.
9. Kraus V.B., Blanco F.J., Englund M. et al. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – Vol. 23(8). – P. 1233-1241.
10. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22(3). – P. 363-388.
11. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Arch. Intern. Med. – 2002. – Vol. 162. – P. 2113-2123.
12. Peat G., Thomas E., Handy J. et al. The Knee Clinical Assessment Study -CAS(K). A prospective study of knee pain and knee osteoarthritis in the general population // BMC Musculoskelet. Disord. – 2004. – Vol. 5. – P. 4-8.
13. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovali L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial // Lancet.- 2001. – Vol. 357 (9252). – P. 251-256.
14. Tonge D.P., Pearson M.J., Jones S.W. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics // Osteoarthritis Cartilage. – 2014. – Vol. 22(5). – P. 609-621.
15. Towheed T.E. Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // The Cochrane Database of Systematic Reviews, 2005, issue 2.
16. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // Osteoarthritis Cartilage. – 2010. – Vol. 18(4). – P. 476-499.

Новини

Применение лекарственных препаратов у пациентов с остеоартритом

Пациенты с остеоартритом для облегчения своего состояния принимают разнообразные препараты. Целью настоящего исследования было изучить частоту использования различных средств для лечения остеоартрита (моно- и комбинированных препаратов) и описать профиль пациентов, потребляющих те или иные препараты, с акцентом на факторы кардиоваскулярного риска.

Информацию для анализа получили из базы данных SIDIAP, содержащей электронные истории болезни и аптечные счета для более 5 млн пациентов из Каталонии (Испания). В анализ включили данные пациентов, которым был установлен клинический диагноз остеоартрита в период 2006-2010 гг. Оценивали применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), аналгетиков (парацетамол, метамизол), опиоидов (трамадол, фентанил), селективных ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и симптоматических медленнодействующих препаратов для лечения остеоартроза (SYSADOA). Потребление лекарственных средств описывали с использованием показателя MMR, отражающего процент дней приема препарата. Для расчета ежегодной частоты появления новых потребителей препаратов в первый год после установления диагноза остеоартрита с 2006 по 2010 г. использовали регрессию Пуассона.

В итоге в анализ включили 238 536 пациентов. Наиболее распространенная схема терапии состояла минимум из трех препаратов (53,9% больных). Препаратами, которые наиболее часто использовались на постоянной основе, были хондроитинсульфат (21,2%), глюкозамин (15,8%) и НПВП для перорального приема (14,4%). Частота применения опиоидов, селективных ингибиторов ЦОГ-2 и хондроитинсульфата в виде монопрепарата за 5-летний период снизилась, остальные препараты стали назначаться чаще.

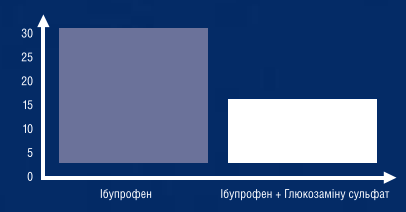
Таким образом, в лечении остеоартрита широко применяются комбинации различных препаратов, что требует оценки потенциальных лекарственных взаимодействий. Положительной тенденцией можно считать снижение потребления опиоидов и ингибиторов ЦОГ-2.

Wilson N., Sanchez-Riera L., Morros R. et al. Drug utilization in patients with OA: a population-based study. Rheumatology (Oxford). 2015 May; 54(5): 860-7.

ТЕРАФЛЕКС®
ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ СИМПТОМІВ ОСТЕОАРТРОЗУ
BAYER

ОПТИМАЛЬНА КОМБІНАЦІЯ

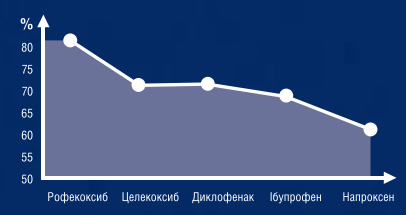
Потенційований синергізм діючих речовин



За умови використання комбінації ібупрофену та глюкозаміну сульфату анальгезуючий ефект забезпечує доза ібупрофену у 2,4 рази менше, ніж у разі моноприйому ібупрофену[1]

БЕЗПЕЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

Кардіоваскулярний ризик



Низькі дози ібупрофену дають мінімальний ризик виникнення побічних ефектів з боку серцево-судинної системи[2]

Гастроінтестинальний ризик

Приймання низьких доз ібупрофену було відзначене найнижчим ризиком виникнення побічних ефектів з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту[3]

ТИЖНІ

1 2 3 4 5 6 7 8

2 капсули 3 рази на добу

3 капсули на добу

[1] Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB J Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice.Pharmacol Exp Ther. 2003 Nov;307(2):699-704.
[2] P.McGettigan, D.Henry. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. PLoS Med. Sep 2011; 8(9): e1001098.
[3] J. Castellsague et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012; 35 (12): 1127-1146.
Реклама лікарського засобу. Інформація призначена для медичних та фармацевтичних працівників. Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/7749/01/01 від 29.12.2012, № UA/4142/01/01 від 13.12.2010.

Комбинация глюкозамина и хондроитина обеспечивает клинически значимое уменьшение боли при остеоартрите

Цель исследования – сравнить обезболивающую эффективность и безопасность глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата (ГС/ХС) в виде капсул или саше, а также глюкозамина гидрохлорида и хондроитинсульфата (ГГ/ХС) в виде капсул у пациентов с остеоартритом.

В 16 клинических центрах 1120 пациентов с радиографически подтвержденным остеоартритом коленного сустава (2-3 стадия по классификации Kellgren-Lawrence) рандомизировали в соотношении 1:1:1 для получения ГС/ХС капсулы 500/400 мг 3 р/сут, ГС/ХС саше 1500/1200 мг 1 р/сут или ГГ/ХС капсулы 500/400 мг 3 р/сут на протяжении 16 нед. Первичными конечными точками были изменение интенсивности боли, оцениваемой по 100 мм ВАШ, в пораженном колене по сравнению с исходным показателем и динамика индекса Лекена. Кроме того, ежемесячно оценивали активность заболевания по мнению врача и пациента, потребление парацетамола и комплайенс.

В результате во всех трех группах достигнуто значительное уменьшение боли (-30,9±1,5; -28,7±1,5; -29,7±1,5 мм; p<0,001) и снижение индекса Лекена (-3,8±0,2; -3,7±0,2; -3,9±0,2; p<0,001). Все дополнительные показатели также достоверно улучшились во всех группах (p<0,005). Статистический анализ продемонстрировал отсутствие статистически значимых различий между группами терапии.

Таким образом, результаты этого масштабного исследования показали, что ГС/ХС и ГГ/ХС обеспечивают высокую клиническую эффективность при остеоартрите коленного сустава независимо от разделения суточной дозы и используемой лекарственной формы.

Provenza J.R., Shinjo S.K., Silva J.M. et al. Combined glucosamine and chondroitin sulfate, once or three times daily, provides clinically relevant analgesia in knee osteoarthritis. Clin Rheumatol. 2015 Aug;34(8): 1455-62.

Подготовил ***Алексей Терещенко***