

# Сповільнення деградації суглобового хряща як стратегічне завдання при лікуванні остеоартрозу: докази та перспективи

20-21 жовтня у м. Києві відбулася науково-практична конференція Асоціації ревматологів України «Прогнозування й упередження ускладнень перебігу та фармакотерапії ревматичних хвороб та фармакотерапії». Проблема деформуючого остеоартрозу (ОА) була однією з найбільш обговорюваних. Адже ОА колінних та кульшових суглобів є найпоширенішою формою артриту і посідає 11-те місце серед причин інвалідності у світі (M. Cross et al., 2014).

Як зазначив у вступному слові Президент Асоціації ревматологів України, директор ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор Володимир Миколайович Коваленко,



професійні товариства регулярно оновлюють клінічні рекомендації з урахуванням останніх даних доказової медицини, проте в реальній практиці вибір лікування ОА залежить від особистих переконань

і можливостей пацієнтів, індивідуальних поєднань факторів ризику та суб'єктивної інтерпретації лікарями тих чи інших положень рекомендацій, які іноді є контрарерсійними і не мають ґрунтовної доказової бази. Тому завдання стандартизації лікувально-профілактичних підходів, з одного боку, та персоніфікації рекомендацій – з другого, залишаються актуальними для наукової спільноти та національних систем охорони здоров'я.

У рамках окремого симпозиуму, присвяченого стандартам лікування ОА, професор Університету м. Льеж (Бельгія), доктор фармацевтичних наук Олів'є Брюєр (Olivier Bruyere) представив практико-орієнтований алгоритм надання допомоги при ОА колінних суглобів, акцентуючи при цьому на ролі симптоматичних препаратів повільної дії (СППД або загальноприйняте в англійській літературі скорочення – SYSADOA) під час проведення комплексної терапії.



Сучасні принципи діагностики й лікування пацієнтів з ОА, що ґрунтуються на даних доказової медицини, викладені в рекомендаціях і настановах різних професійних асоціацій – Європейської

кої протиревматичної ліги (EULAR, 2003), Американської колегії ревматологів (ACR, 2012) та Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS, 2013), Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (OARSI, 2014) тощо. Натомість у зазначених документах акцент здебільшого зроблено на визначенні рівня доказовості тих чи інших засобів лікування і не регламентовано черговість та пріоритетність їх застосування, що викликає труднощі під час інтерпретації наданих лікарями-практиками рекомендацій.

У 2014 році Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеоартрозу та остеоартриту (ESCEO) опублікувало власний звіт щодо проблеми лікування ОА колінних суглобів, складений з урахуванням попередніх рекомендацій та доказової бази. У документі запропоновано алгоритм покрокового ведення пацієнтів із колінним ОА для застосування лікарями у щоденній практиці. Цей алгоритм передбачає послідовне нарощування інтенсивності медикаментозної терапії на тлі обов'язкового застосування

немедикаментозних методів – ортопедичного бинтування, засобів допомоги при ходьбі, спеціальних фізичних вправ та рекомендацій щодо модифікації способу життя, нормалізації маси тіла (рис. 1).

У більшості клінічних настанов існує загальне погодження щодо застосування парацетамолу як першочергового анальгетика для лікування симптомів ОА, незважаючи на те що, за даними клінічних досліджень і результатами метааналізів, ефективність парацетамолу мінімальна і величина ефекту становить лише 0,14 (W. Zhang et al., 2010). Алгоритм ESCEO на першому кроці рекомендує застосування альтернативного підходу – першочергове призначення СППД. Парацетамол залишається як препарат для екстреного знеболення у разі потреби. Крім того, при персистуючих симптомах на першому кроці можливе додавання засобів місцевої дії – топічних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) або капсаїцину.

Якщо протибольового ефекту перелічених засобів недостатньо, то на другому кроці експерти ESCEO рекомендують підсилити симптоматичну терапію призначенням пероральних НПЗП для курсового прийому. Препарати слід вибирати з урахуванням індивідуального профілю ризиків, як це показано в алгоритмі. Професор Олів'є Брюєр наголосив, що перехід на вищий рівень терапії не означає припинення застосування заходів першого рівня, тобто всі рекомендації щодо немедикаментозних методів, а також постійного прийому СППД залишаються в силі. Ще одна терапевтична опція, яку можна застосовувати на другому кроці у разі недостатньої ефективності НПЗП, – це внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів або гіалуронової кислоти.

Третій крок у алгоритмі є останньою спробою медикаментозного тамування болю за рахунок призначення препаратів, які впливають на больове сприйняття в центральній нервовій системі – слабких опіатів або антидепресантів із протибольовим ефектом (дулоксетин). Якщо ж симптоми посилюються, а якість життя пацієнта

знижується, рекомендовано переходити до четвертого кроку – хірургічного лікування.

Під час свого виступу лектор більш докладно спинився на можливостях тривалої базисної терапії із застосуванням СППД. До СППД (іще одна альтернативна назва – хондропротектори) належать препарати різного походження: солі глюкозаміну та хондроїтину (компонентів хрящової тканини), неомілювані сполуки авокадо та соєвих бобів, діасереїни. На підставі аналізу доказів ефективності експерти ESCEO рекомендують до застосування лише рецептурні препарати глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату, зокрема патентований кристалічний глюкозаміну сульфат (пКГС), отриманий за технологією компанії «Роттафарм», як засіб із найбільш повною та переконливою доказовою базою у лікуванні ОА.

Ідея застосовувати в лікуванні ОА структурні компоненти хрящової тканини – аміномоносахариди глюкозаміну та хондроїтин спершу базувалася на теоретичних уявленнях про залучення цих молекул до синтезу нового хряща. Проте базова молекула глюкозаміну є хімічно нестабільною і може бути ацетильованою, сульфатованою або утворювати солі – сульфат і гідрохлорид. Глюкозаміну гідрохлорид – найбільш доступна сіль і харчова добавка глюкозаміну. Її ефективність у лікуванні ОА поки що не доведено в клінічних дослідженнях. Глюкозаміну сульфат також є нестабільною гігроскопічною речовиною, що обмежує його фармакологічне застосування. Для уникнення проблем із чистотою та стабільністю більшість нефармакологічних препаратів (харчових добавок), заявлені як глюкозаміну сульфат, насправді формують із суміші глюкозаміну гідрохлориду та натрію сульфату. На сьогодні з-поміж усіх препаратів глюкозаміну лише кристалічний глюкозаміну сульфат, стабілізований кристалами хлориду натрію, являє собою стабільну фармацевтичну субстанцію, ефекти якої добре вивчені в ході експериментальних та клінічних досліджень. Патентований КГС як рецептурний препарат зареєстрований у 60 країнах світу,

в тому числі в Європі. В Україні пКГС представлений швейцарською фармацевтичною компанією «Меда» під назвою ДОНА.

Завдяки досягненням молекулярної біології та суміжних дисциплін з'явилася можливість розшифрувати механізм дії глюкозаміну сульфату при дегенеративній патології суглобів. Як зауважив професор Олів'є Брюєр, залучення молекул глюкозаміну до біосинтезу нової хрящової тканини на сьогодні вважається лише частиною терапевтичного ефекту. Основний механізм, що забезпечує клінічно значуще сповільнення деградації хряща, – це активація під впливом КГС ядерного фактора каппа В (NF-κB), який є важливою ланкою у внутрішньоклітинному каскаді реакцій у відповідь на протизапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1β. У ході доклінічних досліджень доведено, що у концентрації 10 мкмоль КГС перериває сигнальний каскад ІЛ-1β, який шляхом активації або інактивації відповідних генів призводить до підсилення клітинного апоптозу, синтезу металопротеїнази, зниження синтезу протеогліканів та інших процесів, що підтримують запальну відповідь та сприяють руйнуванню хряща. Тобто КГС справляє зворотний вплив на ці процеси, сповільнюючи деградацію хрящового матриксу та втрату хондроцитів (E.J. Kucharz et al., 2016). Дослідження, в ході яких порівнювали фармакокінетику пКГС та інших сполук глюкозаміну, виявили, що лише пКГС при пероральному прийомі у дозі 1500 мг на добу створює терапевтичну концентрацію в плазмі крові в межах 10 мкмоль (S. Persiani et al., 2005; C.G. Jackson et al., 2010).

У заключній частині лекції професор Олів'є Брюєр розглянув доказову базу застосування пКГС для терапії ОА. У ході трьох опорних досліджень високої методологічної якості (4-5 балів за шкалою Jadad) тривалістю від 6 до 36 міс було продемонстровано достовірний протибольовий ефект пКГС, який визначали за індексом Лекена чи шкалою WOMAC (J.Y. Reginster et al., 2001; K. Pavelka et al., 2002; G. Herrero-Beaumont et al., 2007). Сукупний аналіз даних трьох досліджень за участю 624 пацієнтів підтвердив клінічно значущий ефект пКГС у дозі 1500 мг на добу щодо больового синдрому (в середньому 0,27) та щодо функції уражених суглобів (у середньому 0,33). Як зазначив лектор, розмір анальгетичного ефекту пКГС майже удвічі більший, ніж у парацетамолу (0,14), і наближається до ефекту НПЗП (0,29).

Наступним рівнем доказової медицини є метааналізи. У систематичному огляді у рамках Кокранівського співробітництва (T.E. Towheed et al., 2009), під час якого аналізували дані досліджень різних форм глюкозаміну, не було виявлено статистично значущого терапевтичного ефекту через значну різноманітність досліджень. Однак після виключення з метааналізу досліджень усіх інших, окрім пКГС, препаратів, було отримано статистичну достовірну перевагу над плацебо. Автори дійшли висновку, що лише пКГС за технологією компанії «Роттафарм» забезпечує достовірний вплив на біль і функцію колінних суглобів під час оцінки за шкалою WOMAC.

Трохи згодом результати ще одного метааналізу (P. Eriksen et al., 2014), в ході якого здійснювали додатковий аналіз чутливості результатів до ступеня упередженості під час планування та проведення досліджень, підтвердили, що лише в дослідженнях пКГС протибольовий ефект достовірно перевищував ефект плацебо. Цікаво, що розмір терапевтичного ефекту пКГС, якого було досягнуто в ході метааналізу (0,27), повністю відповідав

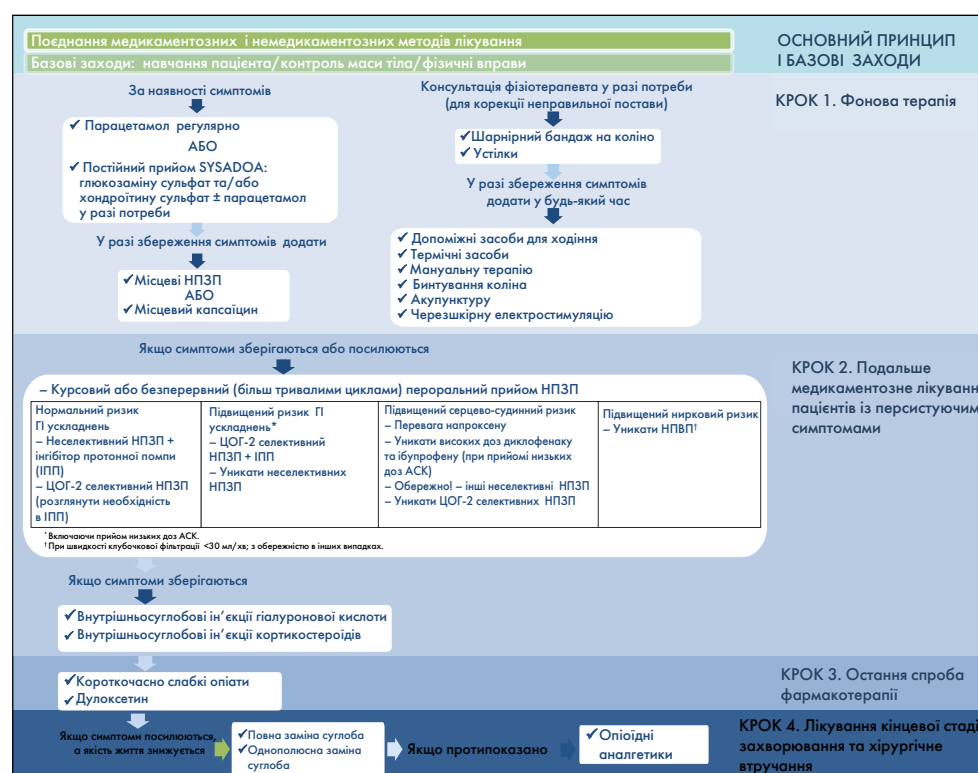


Рис. 1. Алгоритм ESCEO для вибору терапії колінного ОА

висновкам авторів, які сім років тому виконували ці дослідження (J.Y. Reginster et al., 2007).

У ході двох рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень вивчали не лише вираженість симптоматичного ефекту пКГС, а й вплив препарату на динаміку структурних змін в уражених колінних суглобах (J.Y. Reginster et al., 2001; K. Pavelka et al., 2002). Для цього оцінювали результати вимірювань ширини суглобової щілини в найвужчому місці тібіо-фemorального з'єднання на повторних рентгенограмах, отриманих за стандартизованою методикою (знімок у передньо-задній проекції з ваговим навантаженням у положенні стоячи з розігнутих коліном). Упродовж трьох років, коли тривали ці спостереження, у пацієнтів, які отримували пКГС, було продемонстровано достовірно менше звуження суглобової щілини, ніж у групах плацебо. Ці результати підтверджують, що терапія із застосуванням пКГС справді здатна сповільнювати деградацію структур колінного суглоба при ОА.

У профілактиці розвитку ОА у пацієнтів груп ризику на особливу увагу заслуговує пКГС, який у цьому напрямі демонструє обнадійливі результати. Так, у ході дослідження PROOF (PRevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females), проведеному в Нідерландах, оцінювали профілактичний ефект програми, що охоплювала дієту, фізичні вправи та прийом пКГС, у жінок віком від 50 до 60 років із надлишковою масою тіла (ІМТ≥27) без клінічних проявів чи рентгенологічних ознак ОА на момент початку спостереження. Учасниці були розподілені на 4 групи: 1) дієта та вправи + плацебо, 2) дієта та вправи + пКГС, 3) контроль + плацебо; 4) контроль + пКГС. Нові випадки ОА реєстрували за результатами аналізу повторних рентгенограм, якщо товщина суглобової щілини зменшувалася на 1 мм та більше. В результаті на тлі постійного прийому пКГС у дозі 1500 мг на добу протягом 2,5 року частота розвитку ОА виявилася достовірно меншою у групах 2 і 4 – 5,6 проти 12,6% у групах 1 і 3. Прийом пКГС на тлі немедикаментозних втручань або без них сприяв зменшенню імовірності розвитку ОА колінних суглобів у середньому на 59% (відношення шансів 0,41; 95% довірчий інтервал від 0,19 до 0,90; p=0,026).

На завершення свого виступу професор Олів'є Брюєр представив результати власного дослідження, в ході якого було продемонстровано, що терапія колінного ОА із застосуванням пКГС упродовж ≥12 міс зменшує потребу в операціях ендопротезування колінного суглоба (рис. 2). За період спостереження із середньою тривалістю 5 років після припинення лікування операції потребували 14,5% пацієнтів групи плацебо і 6,3% групи пКГС; відмінності достовірні, p=0,024 (O. Bruyere et al., 2008). Результати фармакоекономічного аналізу підтвердили, що за цей період у групі прийому

пКГС витрати на лікування виявилися суттєво меншими порівняно із групою плацебо, переважно за рахунок меншого вживання НПЗП та інших анагетиків.

Отже, в Європі рекомендації застосування СППД для лікування ОА колінних суглобів обґрунтовані високоякісними доказами клінічної ефективності. Європейська протиревматична ліга у настановах 2003 року наполегливо рекомендувала препарати хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату з найвищим рівнем доказовості. Натомість експерти ESCEO рекомендують призначати патентований кристалічний глюкозаміну сульфат як першочергову терапію з першого кроку лікування, чітко виділяючи його з-поміж інших препаратів глюкозаміну без доказової бази.

**Доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич (ДУ «ІНЦ «Інститут кардіології ім. академіка М.Д. Стражеска» НАМН України») прокоментував сучасні можливості діагностики та терапевтичного впливу на дегенеративний процес у суглобах при ОА.**



— На сьогодні у лікуванні ОА можна виокремити два основних напрями – терапія для полегшення болю та пригнічення запалення і терапія, спрямована на субстрат захворювання – патологічні

зміни суглобового хряща. Саме дегенерацію хрящової тканини суглобів сьогодні розглядають як перспективну мішень терапії ОА, хоча реальні можливості впливу на цей процес є доволі обмеженими. На ключовій ролі стану хрящової тканини наголошується у дефініціях ОА, які дають експертні організації. Згідно з визначенням Американської колегії ревматологів остеоартрит – це гетерогенна група станів, які призводять до суглобової симптоматики, що пов'язана зі змінами цілісності суглобового хряща, а також взаємозумовленими змінами в прилеглий кістковій тканині. Схоже визначення дає Всесвітня організація охорони здоров'я: ОА – це хронічне захворювання суглобів, яке прогресує, характеризується первинною дегенерацією суглобового хряща з подальшими змінами субхондральної кістки і ростом остеофітів і супроводжується реактивним синовітом.

Хрящова тканина не містить больових рецепторів, тому відсутня кореляція між його структурним ураженням, у тому числі за даними рентгенографії, та симптомами, особливо на ранніх стадіях ОА. Згідно з даними американського популяційного проекту з вивчення факторів ризику ОА Johnston County близько 25% дорослого населення мають ознаки ОА колінних та кульшових суглобів, хоча симптоми зауважують менш як 5% респондентів. Звідси розуміння

того, що діагностика ОА за наявності виразної клінічної симптоматики є запізнілою, а перспективний напрям – це початок профілактики руйнування суглобового хряща на стадії безсимптомних змін.

Компонентами гіалінового хряща є хондроцити і супермолекулярний комплекс агрекан, який, у свою чергу, побудований з протеогліканів та глікозаміногліканів. За сучасними уявленнями, хрящова тканина здатна до ремоделювання, яке, з одного боку, полягає в самооновленні (проліферація та диференціація хондроцитів, синтез макромолекул позаклітинного матрикса – протеогліканів, колагену тощо), а з другого боку – в катаболізмі хряща за участю металопротеїназ – стромеліну, колагенази, агреканази. Баланс цих процесів забезпечує нормальне функціонування хрящової тканини. При ОА руйнівна дія агресивних ферментів переважає над процесами оновлення, і матрикс хряща поступово втрачає чітку волокнисту структуру. В місцях найбільш вираженої деструкції виникає запалення, яке переходить у реактивний синовіт і зумовлює клінічні прояви захворювання.

Ідеальний варіант раннього втручання для запобігання тяжким наслідкам ОА – ідентифікація та обстеження груп високого ризику, в тому числі з ознаками спадкової дисплазії сполучної тканини. Проте можливості ранньої діагностики ОА доволі обмежені. Визначення біохімічних маркерів, візуалізаційних ознак (рентгенологічних, магнітно-резонансних томографії) здебільшого проводять у рамках клінічних досліджень, а не в реальному житті. Крім того, не всі критерії візуалізації є чутливими до ранніх змін суглобових тканин при ОА. В результаті профілактичний підхід на практиці майже не реалізований.

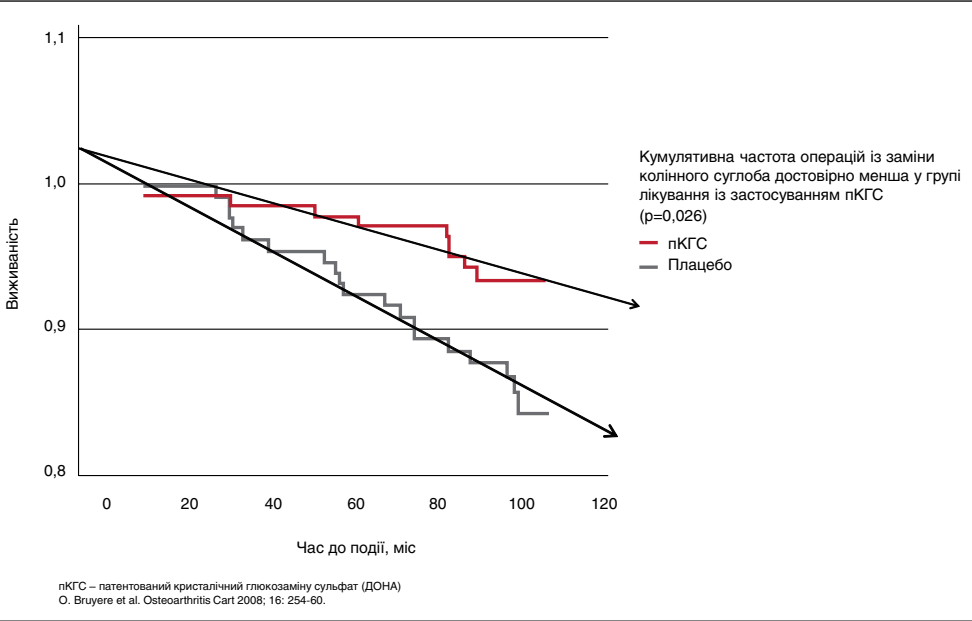
Разом із тим раннє застосування СППД є доволі перспективним напрямом, спрямованим не лише на симптоми ОА,

а й на модифікацію субстрату й перебігу захворювання. Запобігти розвитку ОА ми поки що не в змозі, проте результати досліджень демонструють реальну можливість сповільнити чи призупинити прогресування дегенеративних змін суглобового хряща завдяки призначенню СППД. Це завдання не вирішують ані НПЗП, ані кортикостероїди. Особливе місце серед базисних препаратів для терапії ОА посідають сполуки глюкозаміну. Глюкозамін являє собою універсальний структурний компонент для синтезу глікозаміногліканів і протеогліканів у матриксі хряща та синовіальній рідині.

Вирішальне значення для реалізації хондропротективної дії глюкозаміну мають стабільність молекули та біодоступність, тобто здатність проникати до суглобових структур після перорального прийому. Результати досліджень отримані лише для стабільного кристалічного глюкозаміну сульфату (препарат ДОНА) і демонструють, що препарат, досягаючи хрящової тканини і синовіальної рідини, створює там ефективну концентрацію і має достатній тривалий період напіввиведення (Т<sub>1/2</sub> 15 год) для забезпечення терапевтичного ефекту.

У рекомендаціях Асоціації ревматологів України з ведення хворих на ОА зазначено, що СППД слід призначати паралельно із НПЗП та глюкокортикоїдами, а не лише тоді, коли протизапальна та знеболювальна терапія виявилася недостатньо ефективною. Медикаментозну терапію обов'язково слід проводити одночасно із навчанням пацієнта, контролем маси тіла, заходами фізичної реабілітації. Саме такий комплексний підхід визнаний у всьому світі та є базовою стратегією лікування ОА для запобігання інвалідизуючим наслідкам захворювання та відтермінування операції із заміни суглоба.

Підготував **Дмитро Молчанов**



**Рис. 2. Терапія пКГС відтермінує потребу в повній заміні суглоба**

# МЕДА

## Дона®

Глюкозаміна сульфат

**Єдинственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями<sup>1</sup>**

Дона – патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС), стабильное соединение<sup>2</sup>

Глюкозамин сульфат нестабильное соединение

Глюкозамин гидрохлорид<sup>3</sup>

1500 мг

1500 мг

Пик концентрации в плазме 8,9 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости 4,34 мМ

Пик концентрации в плазме 2,7 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости нет данных

T<sub>1/2</sub> 15ч

T<sub>1/2</sub> 2,5ч

**Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения**

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (ДОНА®)  
Склад: глюкозаміну сульфат та натрію хлорид 384 мг, допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, мінерол 4000. Лікарська форма. Порошок для орального розчину. Основні фізико-хімічні властивості: білий кристалічний порошок без запаху. Фармакотерапевтична група. Історичні протипалітативні та протиревматичні засоби. Код АТХ M04A X05. Показання. Лікування симптомів остеоартрозу, тобто болю і функціонального обмеження. Протипоказання. Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації; схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонурією. Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молочні продукти, оскільки діюча речовина отримана із молочної. Побічні реакції. Критерії оцінки частоти розвитку побічних реакцій лікарського засобу: дуже часто – ≥ 1/10, часто – від ≥ 1/10 до ≥ 1/100, нечасто – від ≥ 1/100 до ≥ 1/1000, рідко – від ≥ 1/1000 до ≥ 1/10000, дуже рідко – ≥ 1/10000, невідомі частоти – частота не може бути оцінена з достатнім даними. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомиленість; невідомі частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомі частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомі частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структури: нечасто – кропив'янка, свербіж, висипання; невідомі частоти – непереносимість набору, кропив'янка, випадіння волосся. Термін придатності. 3 роки. Дата закінчення терміну дії різна тільки для продукції у нерозкритій заводській упаковці у вигляді 8-правильного збігання. Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °C. Упаковка. Силік з тришарового матеріалу, який складається з паперу і алюмінію; повністю склеєний разом негравітним з чорною стороною. По 20 або 30 силік у картонній коробці. Категорія відрізняється. За рецептом. Виробник: Роттафарм Лтд., Ірландія. РП: UA08780101 до 03.07.2019, UA08780101 до 22.11.2019.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.  
Література. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Henero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy 2010; Nov/Dec;591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacomini G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Piaz A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rodons S., Barrell J.G., Harris C.K., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken individually or in combination. Osteoarthritis Cartilage 2010 Mar;18(3):297-302.

МЕДА Фармацевтикал Свістленд ГімХ  
Представительство в Украине и странах СНГ  
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6  
www.media.ua

Здоров'я України

63