С.І. Сміян, д.м.н., професор, Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Хондропротектори: сучасний стан проблеми

С.І. Сміян

Остеоартроз (ОА) – хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, яке характеризується ураженням хряща, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях – стійкою деформацією суглобів. ОА широко поширений серед населення земної кулі і зазвичай маніфестує в осіб віком старше 40 років.

Нині у світі наукових досліджень актуальною є гіпотеза про роль низькоінтенсивного запалення в патогенезі ОА як головного патогенетичного шляху, що призводить до вивільнення медіаторів запалення при різних фенотипах ОА (посттравматичному, метаболічному, вікоіндукованому та кристалічному) (E. Kedar, 2013; J.L. Griera Borras, 2013). Ураховуючи той факт, що завдяки потужному розвитку медицини тривалість життя населення планети збільшується, поширеність вікоіндукованого ОА теж суттєво зростає.

Відомо, що сполучна тканина становить 60-90% маси органів, виконує опорну, захисну і трофічну функції. Вона утворює опорний каркас (строму) і зовнішній покрив (дерму) всіх органів і представлена в організмі 4 видами – волокнистим (зв'язки), твердим (кістки), гелеподібним (хрящі) і рідким (кров, лімфа, а також міжклітинна, спинномозкова, синовіальна та інші рідини). Саме тому однією із теорій старіння є теорія старіння сполучної тканини (G.A. Di Lullo, 2002), наслідки якої і формують поняття вікоіндукованого ОА.

Беззаперечним фактом є те, що ОА характеризується, з одного боку, зниженням здатності хондроцитів синтезувати компоненти матриксу, а з іншого – збереженням властивостей продукувати прозапальні медіатори та ензими, що викликають деградацію матриксу (R.F. Loeser, 2009). Вважається, що хондроцити є субстратзалежними клітинами, їх продуктивність залежить від наявності субстрату (хондроїтину, глюкозаміну), необхідного для синтезу компонентів матриксу хрящової тканини – колагену, протеогліканів (L. Lippiello et al., 2000).

Трансформуючий фактор росту бета (TGF-β) ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукцію колагену II, протеогліканів і гіалурону з їх попередників (B. Catherine et al., 2014), відіграє важливу роль у виникненні вікоіндукованого ОА. В основі ушкодження хондроцитів при ОА є порушення синтезу протеогліканів і колагену, що впливає на їх якість. Унаслідок підвищення продукції та вивільнення з хондроцитів катаболічних ферментів відбувається руйнування колагену і протеогліканів хряща, що призводить до того, що хрящ не утримує воду, втрачає пружність і здатність до навантажень. У подальшому він стоншується, утворюються мікротріщини з деструкцією гіалінового хряща, гіперплазією і запаленням синовіальної оболонки, порушенням синтезу гіалуронової кислоти, зміною в'язко-еластичних властивостей синовіальної рідини, склерозом і мікропереломами субхондральної кістки (A. James et al., 2002).

У ході багатьох досліджень доведено, що біль при ОА виникає саме за умов значних структурних змін, що пояснює значно більшу поширеність рентгенологічних проявів захворювання порівняно з клінічними симптомами (S. Anderson et al., 2010).

На патофізіологічному етапі розвитку ОА розрізняють кілька стадій: спочатку відбувається порушення метаболізму хряща, далі з'являються перші скарги без рентгенологічних змін та згодом захворювання переходить у клінічну стадію з больовим синдромом та візуальними рентгенологічними змінами (V.B. Kraus, et al., 2010).

Науковий пошук у сфері лікування ОА зосереджений на розробці засобів симптоматичного впливу і препаратів, які діють на структуру ушкодженої тканини. Логічним продовженням патогенетичних досліджень стали розробка і застосування хондропротекторів, що можуть змінювати перебіг патології і покращувати прогноз (їх називають повільно діючими або структурно-модифікуючими). Терміном «хондропротектор» (грец. χονδρῶν – хрящ, зерно; προστασια – захист) позначаються препарати, які реалізують такі механізми дії: сприяють збільшенню синтезу макромолекул хондроцитами, продукції гіалурону синовіоцитами, інгібуванню ферментів, що руйнують макромолекули хряща. Завдяки цьому зменшується вираженість артралгічного синдрому і забезпечується регрес синовіту.

Однак на сьогодні тактика щодо призначення хондропротекторів є проблемою-рекордсменом за кількістю суперечливих питань.

- Наскільки ефективно засвоюється хондроїтин та глюкозамін?
- Чи реалізує вказана сполука симптоммодифікуючий ефект?
- Чи має структурно-модифікуючу дію?
- Яким препаратам надати перевагу – монокомпонентним чи комбінованим?

Перш за все слід зазначити, що дані щодо безпечності застосування хондропротекторів були оприлюднені в метааналізі численних досліджень, який продемонстрував більше переваг, аніж ризиків, при використанні хондроїтину та глюкозаміну при різних проявах захворювання (T.E. McAlindon et al., 2014).

Одним із дискусійних є питання всмоктування і біодоступності як хондроїтину, так і глюкозаміну. Відомо, що хондроїтин – головний компонент екстрацелюлярного матриксу багатьох тканин, включаючи хрящ, кістки, шкіру, зв'язки і сухожилля, – за хімічною структурою є сульфатованим глюкозаміногліканом з молекулярною масою 14 000 Да, виділеним із хрящів птахів або великої рогатої худоби. Його молекула представлена довгими полісахаридними ланцюгами, що складаються з повторюваних з'єднань дисахариду N-ацетилгалактозаміну та глюкуронової кислоти. Більшість залишків N-ацетилгалактозаміну сульфатовані в 4-му і 6-му положеннях – хондроїтин-4-сульфат і хондроїтин-6-сульфат. Кожний різновид хондроїтину відрізняється від іншого молекулярною масою і має відмінності щодо властивостей (зокрема, біодоступності). Установлено, що екзогенний хондроїтин засвоюється так само, як і інші полісахариди з високою молекулярною масою (>2000 Да). Таким чином, підтверджуються дані ранніх публікацій щодо засвоєння хондроїтину та інших полісахаридів у людей та експериментальних тварин, в яких зазначено, що молекули з великою масою всмоктуються при пероральному застосуванні (N. Volpi, 2007; Д.С. Носівець, 2013).

Іншим аспектом дискусій є використання моно- та комбінованих хондропротекторів. Результати дослідження, які були представлені на OARSI-2014, вказують, що ефективність комбінації глюкозаміну та хондроїтину порівняно з целекоксибом для зменшення болю є співставною (M.C. Hochberg et al., 2014).

В іншому дослідженні було встановлено, що 6-місячний курс застосування комбінованого хондропротектора сприяє не лише зниженню інтенсивності больового та запального синдромів при ОА, підвищенню функціональних можливостей пацієнтів, покращенню якості життя, а й реалізує моделюючу дію на хрящ суглоба, що сповільнює прогресування захворювання (Г.О. Проценко, 2005).

Експериментально доведено, що при моделюванні внутрішньосуглобових ушкоджень та остеосинтезі медикаментозна терапія комбінованим хондропротектором, який містить глюкозамін і хондроїтин, сприяє відновленню товщини та міцності гіалінового хряща при невеликих (<2 мм) і середніх (<5 мм) дефектах хрящової поверхні. Застосування цієї комбінації сповільнює прогресування ОА при внутрішньосуглобових ушкодженнях, що підтверджує раціональність його використання в післяопераційному періоді (В.Д. Сикилинда та співавт., 2005).

У наукових публікаціях наводяться переконливі дані щодо наявності у комбінації глюкозаміну та хондроїтину структурно-модифікуючого ефекту, зокрема свідчення про покращення хрящової структури міжхребцевого диска (за рахунок збільшення гідрофільності хрящової тканини), зменшення початкових протрузій, поступове відновлення висоти диска (W.J. van Blitterswijk et al., 2003).

Також доведено, що хондроїтин і глюкозамін мають позитивний вплив на метаболізм хондроцитів і синовіоцитів. Вони збільшують продукцію колагену II типу і синтез протеогліканів хондроцитами та здатні пригнічувати синтез прозапальних медіаторів і протеаз, унаслідок чого знижується ризик апоптозу, а також покращується баланс анаболічних та катаболічних процесів у позаклітинному матриксі хряща. Результати клінічних досліджень свідчать про позитивний вплив хондроїтину і глюкозаміну на біль і функцію,

Таблиця. Перелік досліджень щодо оцінки ефективності використання хондропротекторів, проведених у 2014 р.

Автори	Досліджувана речовина	Висновки
N. Wilson, L. Sanchez-Riera, R. Morros et al.	Хондроїтин, глюкозамін	Комбінація хондроїтинсульфату та глюкозаміну сульфату широко використовується для лікування ОА, однак її вплив на здоров'я пацієнтів потребує подальшого вивчення
C. Bottegoni, Riccardo A.A. Muzzarelli, F. Giovannini et al.	Хондроїтин, глюкозамін	Поєднане застосування хондроїтинсульфату та глюкозаміну сульфату сприяє відновленню суглобової поверхні при ОА. Хондроїтин знижує концентрацію прозапальних цитокінів і фактора транскрипції, які беруть участь у запаленні. Глюкозамін запобігає дегенерації колагену в хондроцитах шляхом інгібування гідролітичних ферментів, перешкоджає окисленню ліпідів і білків. Хондроїтинсульфат та глюкозаміну сульфат – повільнодіючі препарати, які зменшують біль і частково відновлюють функцію суглоба у хворих на ОА. Комбінація їх є безпечною, повідомлень щодо побічної дії не зареєстровано; вони рекомендовані EULAR і OARSI. Указані засоби слід застосовувати як з точки зору клінічної ефективності, так і з позиції економічної доцільності (скорочення витрат на фізіотерапевтичну реабілітацію) у хворих, які потребують проведення гастроцитопротекції, а також в осіб, які отримують нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП)
J.R. Provenza, S.K. Shinjo, J.M. Silva et al.	Хондроїтин, глюкозамін	Результати дослідження продемонстрували, що використання комбінацій глюкозаміну сульфату / хондроїтинсульфату і глюкозаміну гідрохлориду / хондроїтинсульфату забезпечує значущий та сталий знеболювальний ефект за наявності ОА колінних суглобів незалежно від форми випуску препаратів
B. Gallagher, F.P. Tjoumakaris, M.I. Harwood et al.	Хондроїтин, глюкозамін	У пацієнтів з ОА та осіб, які становлять групу ризику щодо виникнення цього захворювання, глюкозамін і хондроїтинсульфат можна використовувати в якості консервативної терапії, реалізуючої протекторний вплив на суглобовий хрящ. Ін'єкції гіалуронової кислоти не продемонстрували стабільного клінічного ефекту, водночас за умови використання НПЗП та вітамінів E і D не виявлено сповільнюючої дії на перебіг ОА
Y. Henrotin, M. Marty, A. Mobasheri	Хондроїтин, глюкозамін	Доведений позитивний клінічний ефект застосування хондроїтинсульфату і глюкозаміну сульфату, що проявляється зменшенням болю та покращенням функції суглобів, уражених ОА. Результати демонструють невелике, але суттєве скорочення темпів звуження суглобової щілини
V. Calamia, J. Mateos, P. Fernandez-Puente et al.	Хондроїтин, глюкозамін	Доведений позитивний ефект застосування хондроїтинсульфату і глюкозаміну сульфату на біль і функціональну здатність суглобів у пацієнтів з ОА. Результати їх застосування при ОА колінних суглобів демонструють невелике, але суттєве скорочення темпів звуження суглобової щілини

Ступінь ОА \ Вік, років	<40	Ч 40-50 Ж 40-54	Ч >59 Ж >54
I-II за Kellgren			
II-III за Kellgren			
III-IV за Kellgren			

Повне відновлення | Часткове відновлення
Стабілізація стану | Зниження швидкості прогресування

Рис. Прогнозування ефекту від прийому хондропротекторів

а також на структуру хряща (Y. Henrotin et al., 2014).

Відомо, що хрящ не здатний до регенерації при ушкодженнях. Однак багато науковців стверджують, що певною мірою відновлення можливе. Зокрема, доведена здатність повноцінної гіалінової хрящової тканини до регенерації у разі незначних дефектів; у літературі наводяться дані про сприятливі структурні зміни в суглобах (за даними ультразвукового дослідження) та регрес протрузії міжхребцевого диска [18-20].

Разом з тим констатовано, що **синергічний хондропротекторний ефект хондроїтину і глюкозаміну спостерігається як на внутрішньоклітинному, так і на позаклітинному рівнях** (V. Calamia et al., 2014).

Глюкозамін, до складу якого входить кілька хімічних компонентів, став основою лікування ОА завдяки здатності впливати на симптоми захворювання та структуру хряща і хорошому профілю безпеки. Глюкозамін – складова клітинної мембрани мезодермальних структур, відіграє важливу роль у формуванні хряща, зв'язок, сухожиль, синовіальної рідини, шкіри, кісток, нігтів, серцевих клапанів і кровоносних судин, а також є субстратом побудови суглобового хряща, бере участь у біосинтезі компонентів хряща (протеогліканів і гіалуронової кислоти), пригнічує утворення вільних радикалів і ферментів, які ушкоджують хрящову тканину (фосфоліпази і колагенази), має аналгетичну і протизапальну дію (Д.С. Носівець, 2013). Важливим аспектом дискусій щодо цієї речовини вважається його вплив на метаболізм глюкози. Доказів, що підтверджують виникнення гіперглікемії як ускладнення використання глюкозаміну, недостатньо, і на сьогодні це припущення залишається лише теоретичною можливістю. Безперечно, необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти цей зв'язок [22-30].

У 2014 р. були опубліковані результати низки досліджень (табл.), в яких представлені переконливі дані щодо ефективності застосування хондроїтину та глюкозаміну у хворих на ОА [31-36].

Останнім рекомендаційним документом щодо лікування ОА в 2014 р. були рекомендації ESCEO, в яких сформовано основні принципи терапії, що полягають у необхідності застосування в комбінації фармакологічних та нефармакологічних методів:

- крок 1 – застосування базисної терапії (хондропротекторів, наприклад глюкозаміну та/або хондроїтину) у поєднанні з парацетамолом за необхідності;
- крок 2 – вдосконалений фармакологічний контроль за умов стійкої симптоматики (базується на застосуванні пероральних селективних або неселективних НПЗП, обраних із урахуванням супутніх факторів ризику, внутрішньосуглобових кортикостероїдів або гіалуронату);
- крок 3 – фармакологічна терапія перед виконанням оперативного втручання;
- крок 4 – контроль пізніх стадій хвороби (хірургічна корекція) (O. Bruyere et al., 2014).

При призначенні хондропротекторів слід звертати увагу на стадію ОА для прогнозування ефекту й оцінки необхідності їх застосування (рис.).

Висновок

Позитивний клінічний ефект комбінації хондроїтинсульфату і глюкозаміну сульфату / глюкозаміну гідрохлориду у пацієнтів з ОА, що проявляється зменшенням болю та покращенням функції суглобів, протекторний вплив на хрящ та хороша переносимість терапії дозволяють рекомендувати її широке застосування у щоденній практиці.

Список літератури знаходиться в редакції.

Наш сайт www.health-ua.com В среднем более 8000 посещений в день* • Архив «Медичної газети «Здоров'я України» с 2003 года *http://top.bigmir.net/report/58476