Сполучення хондроїтинсульфату та глюкозаміну в лікуванні остеоартрозу: знеболювання, покращення функції, сповільнення деградації хряща

Остеоартроз (ОА) – це інвалідизуюче захворювання, поширеність якого протягом останніх десятиліть невпинно підвищується. Старіння популяції внаслідок збільшення тривалості життя є одним з чинників цієї тенденції, однак поширеність ОА в молодшому віці також зростає (Jordan J.M. et al., 2007; Roos E.M., 2005). В епідеміологічному дослідженні, проведеному у Швеції серед осіб віком 54-84 роки, захворюваність на рентгенографічно підтверджений ОА колінного суглоба становила 25,5%, на симптоматичний ОА колінного сулглоба – 15,4% (Turkiewicz A. et al., 2014).
Крім побутового чи професійного травматизму, причиною ОА в молодих пацієнтів може бути участь у спортивних змаганнях чи занадто сильне фізичне навантаження на тлі низької тренованості, що здатні призвести до прогресивного ураження хряща та вторинного ОА (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017).

Хоча ОА є хворобою суглобів, він уражає не тільки хрящ, а й субхондральну кістку та синовіальну мембрану, що підлягають метаболічній та структурній перебудові в процесі прогресування хвороби (Samuels J. et al., 2008). Багатогранність патогенезу ОА обумовлює складність визначення оптимальної тактики лікування цього стану. Крім того, описані різні фенотипи ОА (пов'язаний з ожирінням, з віковими змінами, викликаний механічним навантаженням), які потребують розроблення спеціалізованого та стратифікованого лікування (Conaghan P.G., 2013).

На сьогодні терапія ОА переважно є симптоматичною, тобто спрямованою на зниження болю та покращення функції суглоба. Відповідно до опублікованих рекомендацій лікарська тактика при ОА передбачає сполучення нефармакологічних та фармакологічних методів. Проте контроль симптомів – це не єдина мета, якої слід досягати у хворих з ОА. Оптимальне лікування цієї хвороби повинно включати збереження структур суглоба, покращення якості життя пацієнтів та хороший профіль безпеки застосовуваних засобів (Hochberg M. et al., 2013). Врахування побічних ефектів та запобігання їх розвитку є вкрай важливим, зважаючи на постійне використання хворими з ОА інших медикаментів, зокрема нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (Zhang W. et al., 2007).

На початкових стадіях ОА виникають вогнищеві ураження хряща, що часто мають безсимптомний перебіг, однак у разі неповноцінного чи відсутнього лікування можуть розвинутися в клінічно виражений артрит. Лікування ОА в пацієнтів старечого віку передбачає реконструкцію суглоба (артропластику), яку слід розглядати як терапію порятунку, що потребує подальшої модифікації способу життя, у т. ч. відмови від спорту чи інтенсивних фізичних навантажень. Крім того, через деякий час пацієнтам після артропластики необхідне повторне хірургічне втручання. Зважаючи на зазначене, такий варіант не є найкращим для активних та/або молодих пацієнтів навіть при тяжкому ОА (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Це обумовлює потребу в неінвазивних методах лікування, найбільш поширеними серед яких на сьогодні є аналгетики та НПЗП. Однак ці медикаменти часто викликають важкі побічні ефекти, у т. ч. з боку шлунково-кишкового тракту та кардіоваскулярної системи. Крім того, оскільки НПЗП є суто симптоматичними засобами, які не впливають на причини та перебіг хвороби, вони зазвичай потребують довготривалого вживання, що збільшує ризик побічних дій (Towheed T.E. et al., 2006; Garner S.E. et al., 2005; Wielage R.C. et al., 2013).

При ранньому ОА, коли немає вираженого ушкодження суглоба, методом вибору є консервативне лікування, що включає велику кількість підходів: від нефармакологічних методик до дієтичних добавок та ін'єкційного введення медикаментів у суглоб. Покращення гомеостазу суглоба та протидія ушкодженню суглобових тканин шляхом стимуляції регенеративних процесів особливо успішне саме при ранньому артриті, коли втрата тканини та інші анатомічні зміни ще перебувають на початкових стадіях (Filardo G. et al., 2016). Крім знеболювальних та протизапальних засобів, украй важливим є застосування при ОА хворобомодифікуючих препаратів (ХМП), що спроможні шляхом впливу на відповідні патобіохімічні каскади сповільнити перебіг захворювання, зменшити запалення і загальмувати руйнування суглобового хряща та інших компонентів суглоба (субхондральної кістки, синовіальної мембрани) (Manno R.L. et al., 2012; Losina E. et al., 2013; Davies P.S. et al., 2013).

Двома головними хондропротекторними агентами, що потенційно здатні виступати в ролі ХМП, є хондроїтинсульфат (ХС) та глюкозамін (ГА) (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). ГА та ХС використовуються в медицині більше 40 років (Vangsness C.T. et al., 2009) та продемонстрували сприятливий вплив на метаболізм різних клітин, задіяних у патогенезі ОА, а сполучення цих речовин виявилося високоефективним стосовно зменшення болю, збільшення об'єму рухів у суглобі та модифікації перебігу хвороби (Mantovani V. et al., 2016). На основі лабораторних та експериментальних досліджень було визначено, що ці речовини можуть бути дієвими засобами для збереження хряща при ранньому ОА, а це супроводжується зменшенням клінічної симптоматики та поліпшенням функції ураженого суглоба. Клінічні випробування підтвердили ефективність цих засобів при пероральному застосуванні (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Метааналіз F. Richy та співавт. (2003), що включав 15 рандомізованих клінічних досліджень (РКД), показав достовірну ефективність ГА щодо всіх оцінюваних кінцевих точок, у т. ч. за звуженням суглобової щілини та оцінкою за індексом WOMAC. ХС виявився дієвим стосовно індексу Лекена, рівня болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), рухомістю. Безпечність обох речовин була оцінена як відмінна.

Встановлено, що ГА та ХС характеризуються протизапальною та антиоксидантною дією (Iovu M. et al., 2008; Largo R. et al., 2003; Chan P.S. et al., 2006; Bak Y.K. et al., 2014; Kantor E.D. et al., 2013). Зокрема, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження S.L. Navarro та співавт. (2015) встановило, що застосування комбінації цих речовин статистично достовірно знижує середню концентрацію С-реактивного білка в сироватці крові (на 23% порівняно з плацебо).

Подібні результати були отримані і S. Reichenbach та співавт. (2007), що провели аналіз 22 РКД чи квазі-РКД (n=3846), порівнюючи ХС з плацебо або відсутністю втручання. Автори виявили, що ХС істотно зменшував біль (на 1,6 см за 10-сантиметровою ВАШ). Проведений T.E. Towheed та співавт. (2005) Кокранівський огляд РКД, що вивчали ефекти ГА, виявив докази того, що ГА забезпечував зниження болю на 22% від вихідного рівня, знижував оцінку за індексом Лекена на 11%, що значно перевищувало показники плацебо. Також ГА зменшував сумарну оцінку за шкалою WOMAC та покращував загальний стан пацієнта згідно з оцінкою лікаря. Крім того, було однозначно встановлено, що ГА характеризується відмінним профілем безпеки з частотою ускладнень терапії на рівні плацебо і суттєво нижчою за показник для НПЗП. Більш новий огляд J.A. Singh та співавт. (2015), що включав 42 РКД, показав, що ХС (у вигляді монотерапії чи комбінації з ГА) значно перевищував плацебо за знеболювальним ефектом на тлі меншого ризику побічних явищ, ніж у групах іншого лікування.

Усі системні огляди одноголосно підтвердили високий профіль безпеки ГА та ХС. Загалом за кількістю побічних ефектів, у т.ч. серйозних, та відмов від лікування не було виявлено різниці між цими хондропротекторами та плацебо (Reichenbach S. et al., 2007; Wandel S. et al., 2010; Richy F. et al., 2003).

ГА є водорозчинним аміномоносахаридом, надзвичайно поширеним у людському організмі, зокрема в хрящовій частині суглобів, де ця речовина відіграє роль важливого складника глікозаміногліканів матриксу хряща та синовіальної рідини. Вважається, що ГА має важливе значення в регуляції анаболічних процесів у хрящі та в синтезі синовіальної рідини, а також пригнічує дегенеративні зміни в суглобі завдяки вираженим протизапальним та антиоксидантним властивостям (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). ГА впливає на цитокінопосередковані метаболічні шляхи, керуючи рівнем запалення, деградацією хряща та імунною відповіддю. Імуномодулююча активність ГА полягає в пригніченні експресії та/або активності катаболічних ферментів (фосфоліпази А2, матриксних металопротеїназ та агреканаз) (Chan P.S. et al., 2006; Imagawa K. et al., 2011; Dodge G.R., Jimenez S.A., 2003; Piperno M. et al., 2000). ГА також здатен знижувати рівень прозапального інтерлейкіну (ІЛ) 1 у синовіальній рідині (Calamia V. et al., 2010; Largo R. et al., 2003; Reginster J.Y. et al., 2003). Описані вище впливи призводять до зменшення інтенсивності запалення та сповільнення деградації суглобового хряща, тобто гальмування перебігу ОА. Крім антикатаболічної дії, ГА має і власні анаболічні властивості, наприклад стимулює продукцію гіалуронової кислоти синовіальною мембраною (Uitterlinden E.J. et al., 2006). Враховуючи комплексний вплив на метаболізм хряща та роль попередника глікозаміногліканів, можна стверджувати, що засоби на основі ГА спроможні стимулювати синтез компонентів хряща та знижувати їх руйнування.

Дослідження на тваринних моделях підтвердили анаболічний та антикатаболічний вплив ГА на хрящ. Синтетичний аналог цієї речовини продемонстрував протизапальні та антиартритичні властивості в дослідженні на щурах (Jawed H. et al., 2011). В інших випробуваннях також повідомлено про посилення синтезу протеогліканів, відтермінування деградації хряща та зниження тяжкості і швидкості прогресування артриту під впливом ГА (Oegema T.R. et al., 2002; Wen Z.H. et al., 2010).

ХС, у свою чергу, є сульфатованим глікозаміногліканом, що є одним з головних складників позаклітинного матриксу суглобового хряща. ХС відіграє важливу роль у створенні осмотичного тиску, що забезпечує розширення матриксу хряща та необхідний натяг у колагеновій сітці (Bali J.P. et al., 2001). Ці ефекти надають хрящу резистентності та еластичності водночас, що дозволяє витримувати навантаження розтягом при різних видах рухів (Martel-Pelletier J. et al., 2010). Як і ГА, екзогенний ХС протидіє ОА трьома головними напрямами: реалізує анаболічну дію шляхом стимуляції продукції позаклітинного матриксу хряща, пригнічує запальні медіатори та сповільнює дегенерацію хряща (Kubo M. et al., 2009). Дослідження показали, що ХС протидіє ефектам ІЛ-1β (фактора, що індукує запалення суглоба та дегенерацію хрящової тканини), відіграючи таким чином хондропротекторну роль (Legendre F. et al., 2008; Jomphe C. et al., 2008). Крім того, ХС сприятливо впливає на субхондральну кістку, зменшуючи її резорбцію (Tsubaki M. et al., 2007; Kwan Tat S. et al., 2008). Дослідження на тваринах показали, що при пероральному чи внутрішньом'язовому введенні ХС спостерігається достовірно вищий вміст у хрящі протеогліканів, ніж у контрольній групі (Uebelhart D. et al., 1998). Також було встановлено, що ХС істотно знижує інтенсивність колагенолізу (Bassleer C.T. et al., 1998). Цікаво, що вплив ХС на дегенеративні хондроцити при ОА є більш вираженим, ніж на нормальні хондроцити (Legendre F. et al., 2008; Lippiello L., 2003).

Важливим аспектом у застосуванні ХС та ГА є тривалість лікування (Vangsness C.T. et al., 2009). Існують дослідження, що демонструють клінічну ефективність цих препаратів вже через 4-12 тиж лікування (Bourgeois P. et al., 1998; Noack W. et al., 1994), однак у недавніх та більш високої якості РКД зауважено, що для досягнення результату подібні засоби слід приймати протягом 3-6 міс або навіть щонайменше 6 міс. Системний огляд Y.H. Lee та співавт. (2010) виявив протекторний ефект ГА стосовно звуження суглобової щілини після 3 років застосування препарату, і ХС – після 2 років. Автори зробили висновок, що ГА та ХС спроможні відтермінувати появу рентгенологічних знак прогресування ОА колінного суглоба після щоденного прийому цих засобів упродовж 2-3 років.

Щодо ГА та ХС існують і суперечливі точки зору, що іноді ґрунтуються на недосконалих дослідженнях. Наприклад, відсутність впливу цих хондропротекторів на звуження суглобової щілини, виявлена S. Wandel та співавт. (2010), можна пояснити обмеженнями рентгенографічного методу визначення цього показника, що на сьогодні вважається недостатньо точним та надійним. Гетерогенність результатів

деяких досліджень, що не показали вираженої переваги хондропротекторів над плацебо, можна пояснити особливостями застосування цих засобів (дозуванням, тривалістю призначення ліків, часом спостереження, використанням супутньої терапії (знеболювальні засоби, НПЗП, фізіотерапія), а також відмінностями в методології досліджень (критерії включення та виключення, алгоритми лікування) (Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017).

Оскільки ГА та ХС характеризуються синергічною дією, їх комбінація в різних дослідженнях продемонструвала більш виразний знеболювальний та хондропротекторний ефект у порівнянні з плацебо чи з ГА або ХС у вигляді монотерапії. У дослідженні GAIT, в якому препарати призначалися в дозі 500 мг ГА та 400 мг ХС 3 р/добу, показано, що така комбінація призводила до зменшення болю та покращення функції суглоба у хворих з ОА колінного суглоба з інтенсивністю болю від помірної до значної (Clegg D. et al., 2006). Автори дійшли висновку, що сполучення ГА та ХС є більш ефективним, ніж призначення цих засобів окремо. Сприятливий вплив комбінації зазначених хондропротекторів на прогресування структурних змін при ОА колінного суглоба був також підтверджений у когортному дослідженні Ініціативи ОА Національного інституту здоров'я Великої Британії. У хворих, які приймали цю комбінацію впродовж 2 років, у певних ділянках суглоба зменшився об'єм втрати хрящової тканини за даними кількісної магнітно-резонансної томографії, що свідчить про хворобомодифікуючий ефект сполучення ГА та ХС (Martel-Pelletier J. et al., 2013). У подвійному рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому протягом 2 років спостерігали за 605 пацієнтами з ОА колінного суглоба, після стандартизації за статтю, індексом маси тіла, вихідною тяжкістю хвороби та наявністю/відсутністю вузликів Гебердена було виявлено, що вживання комбінації ГА та ХС призводило до статистично достовірного зменшення звуження суглобової щілини порівняно з плацебо, при цьому монотерапія ГА чи ХС таким результатом не супроводжувалася (Fransen M. et al., 2014).

Знеболювальний ефект поєднання ГА та ХС є не просто досить вираженим, а навіть зіставним з дією НПЗП. У подвійному сліпому РКД MOVES (Hochberg M.C. et al., 2016), що включало 606 пацієнтів з ОА 2-3 ступеня за шкалою Келлгрена-Лоуренса з вираженим больовим синдромом (>300 за WOMAC), хворих було рандомізовано в групи целекоксибу (200 мг) та комбінації ГА (1500 мг) і ХС (1200 мг). Лікування тривало 6 міс. Автори виявили, що сполучення цих хондропротекторів та целекоксиб однаково ефективні в зменшенні болю та скутості. Рівень болю за WOMAC знизився на 50% в обох групах, показник скутості – на 46,9% у групі ГА + ХС та на 49,2% в групі целекоксибу (різниця недостовірна), а функція суглоба покращилася /не змінилася в 54,5% пацієнтів групи ГА + ХС та в 53,6% учасників групи целекоксибу (різниця недостовірна).

Узагальнюючі метааналізи та РКД продемонстрували, що прийом ГА та ХС може супроводжуватися зменшенням вживання НПЗП чи парацетамолу (Kahan A. et al., 2009; Lagnaoui R. et al., 2006; Leeb B.F. et al., 2000; Herrero-Beaumont G. et al., 2007). Наприклад, нещодавнє багатоцентрове дослідження С.С. Родіонової та Н.О. Єськіна (2016) включало 3077 хворих з ОА колінних суглобів I-II стадії, 56,2% з яких були вимушені приймати НПЗП задля зменшення больових відчуттів. Результати показали, що застосування комбінації ГА (500 мг) та ХС (500 мг) у дозі 1 таблетка 2 р/добу протягом 1 міс призводило до достовірного зниження болю. Далі препарат призначався в дозі 1 таблетка 1р/добу впродовж 2 міс. Автори розрахували, що потреба в НПЗП через 1 міс хондропротекторної терапії зменшується на 6,8%, а через 3 міс – на 37,3%.

Препарат Терафлекс («Байєр Консьюмер Кер АГ», Швейцарія) містить 500 мг D-глюкозаміну гідрохлориду та 400 мг натрію хондроїтинсульфату в 1 капсулі. Показаннями до прийому Терафлексу є первинні та вторинні ОА, остеохондрози, плечолопатковий періартрит, переломи. Узагальнюючи описані вище ефекти ГА та ХС, можна стверджувати, що Терафлекс характеризується позитивним співвідношенням користь/ризик, особливо для пацієнтів старечого віку з наявними коморбідними станами, які обмежують довготермінове вживання НПЗП. З другого боку, призначення Терафлексу доцільне і в молодих осіб, перебіг артриту в яких тільки розпочинається, що уможливлює активний вплив на патогенетичні процеси. На думку Y. Henrotin та співавт. (2014), відмова від призначення ГА та ХС при ОА супроводжується зростанням ризику ятрогенних уражень унаслідок надмірного вживання НПЗП та інших знеболювальних засобів, які в багатьох країнах продаються без рецепта, тобто без контролю та нагляду лікаря. Автори вважають, що практикуючі лікарі повинні відповідально інтегрувати індивідуальні ризики, супутні захворювання, інші характеристики та особисті побажання кожного пацієнта з ОА з метою підбору найбільш безпечного та ефективного лікування.

Таким чином, ОА різних суглобів є поширеним інвалідизуючим захворюванням, частота якого зростає як серед осіб старечого віку, так і серед молодих дорослих. Традиційне симптоматичне лікування НПЗП супроводжується значною кількістю ризиків, серед яких – розвиток гастропатій із шлунковими кровотечами, виникнення серцевої недостатності, погіршення функції нирок тощо. Призначення комбінації хондропротекторних агентів глюкозаміну та хондроїтинсульфату (Терафлекс, «Байєр Консьюмер Кер АГ», Швейцарія) дозволяє знизити вираженість болю та скутості, покращити функцію суглоба, сповільнити руйнування хряща та синовіальної оболонки, загальмувати резорбцію субхондральної кістки, поліпшуючи якість життя та довготривалий прогноз для пацієнта. Не менш важливим аспектом є те, що прийом Терафлексу дозволяє знизити кількість застосовуваних НПЗП, зменшуючи ризик ятрогенних ушкоджень травної, серцево-судинної та сечової систем. У всіх відомих на сьогодні дослідженнях компоненти Терафлексу та їх сполучення продемонстрували відмінний профіль безпеки, зіставний з плацебо, що забезпечує цьому препарату провідні місця за співвідношенням користь/ризик.

Підготувала ***Лариса Стрільчук***