

Базисна терапія остеоартрозу: переваги хондроїтину та глюкозаміну

В оновлених рекомендаціях Європейського товариства із клінічних та економічних аспектів остеоартрозу й остеоартриту (ESCEO) бачимо обережний підхід до прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) при остеоартрозі (ОА). Також очевидний акцент на застосуванні в межах базисної медикаментозної терапії безпечніших модифікувальних засобів уповільненої дії (SYSADOA), насамперед хондроїтину та глюкозаміну. Комбінація цих сполук при тривалому використанні не тільки чинить знеболювальну дію та покращує функції суглобів, але й має хондропротекторний ефект, уповільнюючи прогресування ОА.

ОА — це група захворювань різної етіології, але з однаковими біологічними, морфологічними та клінічними наслідками, а також одна з основних причин болю, втрати працездатності й інвалідизації у світі. ОА характеризують як результат дії біологічних і механічних факторів, що порушують баланс між процесами деградації та синтезу позаклітинного матриксу суглобового хряща й субхондральної кістки (Creamer P., Hochberg M.C., 1997).

За різними оцінками, поширеність ОА серед населення коливається від 3 до 12%. ОА окремих суглобів (коліна, стегна, руки) демонструє поступове збільшення частоти з віком. За даними ВООЗ, близько 10% чоловіків та 18% жінок після 60 років страждають на ОА колінного суглоба, з них 80% мають обмежену рухливість, а 25% не здатні виконувати повсякденні справи. Проте слід зазначити, що точну статистику відносно захворюваності та поширеності ОА важко визначити, адже клінічний синдром ОА не завжди відповідає структурним змінам суглобів, які встановлюються рентгенологічно (Bortoluzzi A. et al., 2018). В Україні, за даними державної статистичної звітності МОЗ, поширеність маніфестного ОА становить близько 3%.

Агресивний катаболізм хряща на тлі хронічного запалення

Основними симптомами маніфестного ОА є біль у суглобі, обмеженість рухів, ранкова скрутність до 30 хвилини, крепітація в суглобах при рухах, болісність при пальпації, дефігурація та деформация суглоба, нестійкість/нестабільність суглоба, порушення його функції. Найчастіше ОА вражає кульшовий (коксартроз) і колінний суглоб (гонартроз), суглоби кисті (міжфалангові, зап'ястно-п'ястний I пальця). Зустрічається також генералізована форма ОА, яка характеризується ураженням ≥ 3 суглобів або їхніх груп. Фактори ризику розвитку ОА включають вік, жіночу стать, зайву вагу, хірургічні втручання на суглобах, їхнє пошкодження (травми, професійна діяльність тощо), зниження рівня статевих гормонів у жінок, дисплазію (для кульшових суглобів), м'язову слабкість, генетичну схильність.

ОА — метаболічно активний, динамічний процес, до якого залучені всі тканини суглоба (хрящі, субхондральні кістки, синовіальна оболонка, капсула, зв'язки та періартикулярні м'язи). При ОА поступово відбувається дегенерація суглобового хряща (стоншення, втрата еластичності, розволокнення) до повної його втрати, остеохондроз із різким сплюсненням та ущільненням кортикального шару субхондральної кістки, остеофітоз, формування субхондральних кіст.

Раніше ОА традиційно розглядався як пов'язаний переважно з віком, дегенеративний та деструктивний процес у суглобі незапального характеру, що супроводжується помірно виразним синовітом (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997). Нині визнано, що агресивний катаболізм суглобового хряща при ОА перебігає на тлі хронічного запалення в різних тканинах суглоба (синовіт, хондрит, остейт), тому потребує як хондропротективного, так і протизапального лікування (Laufer S. et al., 2003; Aiger T. et al., 2007).

Хронічний запальний процес у синовіальній оболонці сприяє зміні метаболізму хондроцитів та порушенню балансу між анаболічними і катаболічними процесами з переважанням останніх. В основі порушення метаболізму хряща лежать кількісні та якісні зміни протеогліканів, які забезпечують стабільність структури колагенової

мережі, що є основою хрящового матриксу. Важливу роль у цьому відіграють цитокіни. Деструктивні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 (ІЛ-1) та фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), що вивільняються з синовіальної та хрящової тканини, посилюють синтез колагеназ, матриксних метало- та серинових протеаз. Накопичення цих ферментів у матриксі хряща призводить до запуску лізозомного шляху клітинного ушкодження, руйнування колагенових волокон та протеогліканів (Goldring M.B., 2012).

Лікування ОА

Основною метою лікування осіб із ОА є знеболення, зменшення запалення, уповільнення прогресування хвороби, збереження якості життя пацієнтів. Так, рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR: колінний суглоб — 2003, кульшовий суглоб — 2005, суглоби кисті — 2018) можна підсумувати наступним чином:

1. Усім пацієнтам можна рекомендувати нефармакологічні підходи, з-поміж яких фізична активність, нормалізація маси тіла, зменшення механічного навантаження на уражений суглоб (ортези, бандажі, ортопедичне взуття тощо).

2. Для полегшення симптомів використовують пероральні анальгетики, зокрема НПЗП, нетривалими курсами. Як знеболювальний препарат першого вибору рекомендований парацетамол у дозі до 4 г/добу. При ОА колінного суглоба або суглобів кисті треба надавати перевагу місцевому застосуванню НПЗП.

3. За неефективності парацетамолу рекомендовані інші НПЗП: при підвищеному гастроінтестинальному ризику — неселективні НПЗП у комбінації з гастропротекторами або селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2).

4. Для усунення симптомів та хондропротекції рекомендовані SYSADOA: глюкозамін, хондроїтин, гіалуронова кислота тощо.

5. У пацієнтів з ОА колінного або кульшового суглоба за неефективності НПЗП або наявності протипоказань до них альтернативою можуть бути опіоїдні анальгетики короткими курсами або внутрішньосуглобове введення глюкокортикостероїдів (ГКС) тривалої дії.

6. За наявності виразних рентгенологічних змін у суглобах, рефрактерного болю та тяжких функціональних порушень розглядається хірургічне лікування.

ESCEO (2014, 2016, 2019) регулярно проводить аналіз пропозицій різних експертних груп та створює консенсус із ведення хворих на ОА. Загальні підходи ESCEO аналогічні таким EULAR, однак у них чітко простежується обережний підхід до використання анальгетиків швидкої дії (парацетамолу, НПВП, опіоїдів, ГКС) та підтверджується ефективність SYSADOA — глюкозаміну і хондроїтину, ефект яких проявляється повільніше, ніж засобів швидкої дії, але вони чинять не лише симптоматичну, але й патогенетичну дію при ОА.

Відповідно до алгоритму ESCEO, глюкозамін та хондроїтин рекомендовано призначати як базисну терапію вже на першому кроці фармакологічного лікування ОА, а у разі їхнього недостатнього впливу на симптоми — в комбінації з короткими курсами парацетамолу.

Загальновідомо, що призначення НПЗП та інших анальгетиків швидкої дії має бути обережним через високий ризик небажаних явищ, зокрема таких, що загрожують життю. При ОА проблема ускладнюється необхідністю тривалого лікування, а також наявністю у багатьох пацієнтів супутніх

захворювань. Найвідоміше ускладнення НПЗП — НПЗП-гастропатія, яка може призвести до розвитку кровотеч, перфорацій і порушень прохідності шлунково-кишкового тракту (ШКТ). У пацієнтів, що отримують НПЗП, ризик гастропатій у чотири рази вищий, а летальних наслідків через ускладнення з боку ШКТ — у 2-3 рази вищий, ніж у популяції (Brooks J. et al., 2013). Негативний вплив НПЗП на серцево-судинну систему може проявитися нестабільністю артеріального тиску (Chan C. et al., 2009), зростанням ризику тромбоемболії та декомпенсації хронічної серцевої недостатності (Grosser T. et al., 2006; Scott P. et al., 2008). За даними тривалих клінічних випробувань, гострі кардіо- та цереброваскулярні порушення виникають більш ніж у 1-2% пацієнтів упродовж 6-12 місяців безперервного прийому високих доз НПЗП; понад 10% таких хворих помирають (Laine L. et al., 2008). У 1-4% пацієнтів, що регулярно приймають НПЗП, виникають ускладнення, пов'язані з порушенням функції нирок (Hariforoosh S. et al., 2013).

Використання хондроїтину й глюкозаміну навіть тривалими курсами є значно безпечнішим. Доведено, що їхня безпека та переносимість не відрізняються від таких при прийомі плацебо (Zhu X. et al., 2018).

У фокусі: хондроїтин і глюкозамін

Згідно з результатами численних досліджень, хондроїтин і глюкозамін чинять помірну або значну дію на больовий синдром, функціональну рухливість суглобів та запалення, підвищують якість життя при ОА порівняно із плацебо, мають хондропротекторні властивості та уповільнюють прогресування звуження суглобової щілини при ОА (Mazieres V., 2001; Hochberg M.C. et al., 2008; Kahan A. et al., 2009; Zhu X. et al., 2018; Monfort J. et al., 2019).

Глюкозамін фізіологічно присутній у організмі у вигляді глюкозаміну-6-фосфату та є будівельним матеріалом для біосинтезу таких сполук, як гліколіпіди, глікопротеїни, глікозаміноглікани, гіалуронат і протеоглікани. Для глюкозаміну доведено хондропротекторні властивості (Chiusaroli R. et al., 2011).

Хондроїтин відноситься до класу глікозаміногліканів, які необхідні для формування протеогліканів суглобового хряща. Він сприяє зменшенню болю, поліпшує функцію суглобів та знижує потребу в НПЗП при ОА колінних та кульшових суглобів. Хондроїтин також сприяє нормалізації кісткового обміну, мобілізації фібрину, ліпідів і депозитів холестерину в синовії та субхондральних кровоносних судинах, а також скороченню апоптозу хондроцитів (Reveliere D. et al., 1999).

Хондроїтин і глюкозамін стимулюють синтез фізіологічних глікозаміногліканів і протеогліканів хондроцитами та синтез гіалуронової кислоти синовіоцитами (Lippiello L., Grande D., 2000; Henrotin Y. et al., 2011; Vasiliadis H.S., Tsikopoulos K., 2017). Хондроїтин, а також комбінація хондроїтину та глюкозаміну мають виражену протизапальну активність, співставну або навіть вищу за таку в НПЗП. Вона реалізується за рахунок зниження рівня судинного ендотеліального фактора росту, продукції синовіоцитами гіалуронової кислоти, секреції фосфоліпази-2. Крім того, пригнічується синтез синовіоцитами та клітинами субхондральної кістки прозапальних цитокінів і матриксних металопротеїназ (Wu W., Pasierb M., 2012; Martel-Pelletier J. et al., 2012).

У дослідженні J. Martel-Pelletier et al. (2015) у 600 пацієнтів із ОА колінного суглоба порівнювали ефект хондроїтину, глюкозаміну

або їхньої комбінації та НПЗП. Оцінка динаміки симптомів ОА, рентгенологічної картини та зміни об'єму суглобового хряща за допомогою магнітно-резонансної томографії протягом двох років спостереження продемонструвала, що хондроїтин + глюкозамін не тільки не поступаються НПЗП щодо впливу на біль, скрутність і порушення функцій суглобів, але й мають структурно-модифікувальний ефект. Так, через один та два роки після початку лікування у групах пацієнтів, що отримували комбінацію хондроїтин + глюкозамін, спостерігалася достовірно менша втрата хряща в центрі площини медіальних відділів колінного суглоба, ніж при застосуванні НПЗП і плацебо.

У багатоцентровому рандомізованому дослідженні MOVES за участю 606 пацієнтів із симптоматичним ОА з сильним болем у колінних суглобах порівнювали ефективність комбінації хондроїтин + глюкозамін (400 та 500 мг тричі на добу відповідно) і целекоксибу (200 мг/добу). Через шість місяців спостерігалася співставна ефективність комбінації глюкозаміну та хондроїтину і целекоксибу відносно зменшення болю, скрутності та відновлення функцій за індексом остеоартрозу університетів Західного Онтаріо й МакМастера (WOMAC) (Hochberg M.C. et al., 2014).

При сумісному використанні хондроїтин та глюкозамін потенціюють і доповнюють дію один одного. У 2014 р. M. Fransen et al. представили результати дворічного дослідження, в якому порівнювали вплив на симптоми ОА, а також структурно-модифікувальний ефект хондроїтину, глюкозаміну, їхньої комбінації та плацебо. Було показано, що найвиразніше знеболення забезпечувало сполучення хондроїтину та глюкозаміну, і лише воно достовірно сповільнювало темпи зменшення суглобової щілини.

У літературі можна зустріти суперечливі дані щодо ефективності хондроїтину та глюкозаміну в пацієнтах з ОА. В роботах останніх років зазначається, що певна гетерогенність результатів пояснюється, зокрема, ідіосинкратичністю дизайну клінічних досліджень (недостатня тривалість, низькі дози препаратів, малі вибірки тощо) та використанням препаратів різної якості — у вигляді лікарських засобів або харчових добавок (Eriksen P. et al., 2014; Bruyère O. et al., 2016; Reginster J. et al., 2017). Сучасні рекомендації наполягають на застосуванні хондроїтину та глюкозаміну, адже вони демонструють високу ефективність у лікуванні ОА (Reginster J. et al., 2017; ESCEO, 2019).

Терафлекс у лікуванні ОА

Серед комбінацій хондроїтину та глюкозаміну значний досвід застосування при ОА мають лікарські засоби лінійки Терафлекс. Це комбінований хондропротектор для базисного, згідно з ESCEO, лікування й профілактики дегенеративних захворювань хрящової тканини суглобів — сполучення хондроїтину сульфату (400 мг) та D-глюкозаміну гідрохлориду (500 мг) в одній капсулі. Препарат чинить симптом-модифікувальну дію при ОА суглобів (Ліла О.М. та співавт., 2005; Светлова М.С., 2011). Терафлекс призначають тривало (необмежено довго) (Алексєєва Л.І., 2008). Варто відзначити, що застосування препарату зменшує потребу в НПЗП (Маличенко С.Б., Колосова І.Р., 2005). Довготривале (впродовж 2-3 років) повторне призначення курсів Терафлексу дозволяє досягти стабільного ефекту щодо симптомів ОА і функціонального стану хворого (Светлова М.С., 2010). В усіх дослідженнях відзначено добру переносимість та відсутність серйозних побічних ефектів при прийомі препарату, що важливо при тривалому застосуванні.

Терафлекс Адванс — комбінований хондропротектор із посиленою знеболювальною дією для лікування больового синдрому, викликаного дегенеративними захворюваннями хрящової тканини суглобів. До складу препарату входять D-глюкозамін сульфат (250 мг), хондроїтин сульфат (200 мг) та ібупрофен (100 мг). Включення до комбінації саме ібупрофену базується на дослідженні ефекту глюкозаміну

з різними НПЗП (Tallarida R.J. et al., 2003). Застосування глюкозаміну та ібупрофену приводить до підвищення рівня анальгетичної активності останнього. Ібупрофен зменшує ранкову скутість, сприяє збільшенню об'єму рухів у суглобах.

Терафлекс Адванс продемонстрував значну позитивну дію щодо болю, скутості й функціональної недостатності (індекс WOMAC) за короткий термін (1 місяць) порівняно з Терафлексом, який показав ефективність через два місяці (Поворознюк В.В., 2007).

Таким чином, Терафлекс Адванс рекомендований як старт курсового лікування ОА: він зменшує біль із перших днів терапії. Препарат застосовують курсом до 20 днів. Для продовження лікування рекомендований Терафлекс: він зберігає структуру хряща, уповільнює прогресування ОА та зменшує потребу в НПЗП.

У контексті вищевикладеного доцільно привести кілька тез, що прозвучали у межах науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу», яка пройшла 21-22 березня 2019 р. у Києві. Мова йшла про протибольове лікування при ОА. Так, кількість хворих на ОА невпинно збільшується, зокрема, у зв'язку зі зростанням поширеності факторів ризику та через те, що ані медикаментозні, ані немедикаментозні методи лікування не приводять до повного одужання пацієнтів. Для ОА характерне постійне прогресування без ремісії. Хвороба значно погіршує показники якості та тривалості життя, для неї характерні висока коморбідність та зростання ризику передчасної смерті.

Відповідно до сучасних рекомендацій з лікування ОА (NICE, 2019; RACGP, 2018; ESCO, 2016), пріоритетом є знеболення із використанням парацетамолу, НПЗП локально та/або перорально, опіоїдів, ГКС. В оновленому керівництві NICE (2019) з'явилася рекомендація, за якою при сильному та середньому болю при ОА варто вводити ГКС внутрішньосуглобово. Слід зауважити, що внутрішньосуглобове введення ГКС пацієнтам із цукровим діабетом та ОА веде до істотного підвищення рівня глюкози в крові (Veronese N. et al., 2019).

У 2019 р. Міжнародне товариство з дослідження остеоартрозу (OARSI) опублікувало оновлені домени для вивчення ОА у клінічних випробуваннях: біль, функція, якість життя, оцінка стану уражених суглобів пацієнтом, структура хряща (Smith T.O. et al., 2019). Отже, знову біль на першому місці. Варто зазначити, що 75% наявних джерел літератури на тему лікування ОА присвячено саме знеболенню.

Акцент на протибольовому лікуванні при ОА не є цілком логічним. Натомість метою лікування ОА є зменшення дегенерації хряща, відтермінування протезування. ОА – запальне захворювання, при якому катаболічні процеси домінують над анаболічними, а основною превентивною стратегією при ОА має бути контроль первинного запалення та протеолітичного катаболізму (Negro-Beaumont G. et al., 2019). При цьому жодні рекомендації не розглядають застосування НПЗП або ГКС внутрішньосуглобово як протизапальну терапію, а лише як знеболення.

Сьогодні через часту асоціацію з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеролемією, гіперглікемією ОА пропонують розглядати як системне метаболічне захворювання (Aspden R.M., Saunders F.R., 2019). Із цих позицій акцент на знеболення також виглядає нелогічним.

Важливою проблемою наявних підходів до лікування ОА є ризику, пов'язані з тривалим використанням парацетамолу та НПЗП із метою знеболення.

У дослідженні A.O. Leopoldino et al. (2019) показано, що, незалежно від дози, парацетамол не демонструє клінічно значущих переваг перед іншими препаратами. З урахуванням низької ефективності, а також гепатотоксичних ефектів деякі експерти пропонують виключити парацетамол із рекомендацій з лікування ОА.

Сьогодні вже не викликає сумніву, що НПЗП збільшують ризик смертності від серцево-судинних захворювань та хронічної хвороби нирок. Останній особливо високий при одночасному прийомі НПЗП з інгібіторами ангіотензин-перетворювального ферменту та тiazидними діуретиками.

Згідно з відомим алгоритмом призначення НПЗП, пацієнтам із хронічним боєм, залежно від ризику гастроінтестинальних та кардіоваскулярних ускладнень, рекомендовані цілекоксиб по 200 мг/добу + інгібітори протонної помпи (ІПП), а хворим із низьким ризиком цих станів – будь-який неселективний НПЗП з ІПП або селективний інгібітор ЦОГ-2 (Ho K.Y. et al., 2018). При цьому оптимальна тривалість лікування як НПЗП, так і ІПП залишається невизначеною.

Довгочасне лікування ІПП збільшує ризик ішемічних подій у серцево-судинній та нервовій системах, виникнення залізодефіцитної анемії, переломів кісток, раку шлунку тощо (Vaezi M.F. et al., 2017). У рекомендаціях вказано, що ІПП не можна застосовувати невизначено довго, бажано максимально скоротити їхній прийом (Halfdanarson O.O. et al., 2018). Тривалість лікування ІПП варіює за показаннями, але рідко перевищує 8-12 тижнів.

У міжнародному консенсусі з мінімізації ризику гастропатій у пацієнтів, що

використовують НПЗП, за наявності високого ризику рекомендовано розглянути ймовірність пульсотерапії – призначення великих доз НПЗП переривчасто. Також доцільно повідомити пацієнта про те, що НПЗП можна приймати «на вимогу», і фіксованого графіку їхнього використання немає (Hunt R. et al., 2018).

Згідно з даними O. Aweid et al. (2018), відносно низький ризик ускладнень порівняно з терапією знеболювальними засобами швидкої дії має ендотезування колінних і кульшових суглобів. Але з різних причин лише 15% пацієнтів із тяжким АО погоджуються на операцію. Отже, медикаментозне лікування залишається актуальним на всіх етапах розвитку ОА.

Доцільно нагадати, що при ОА біль – не причина, а наслідок, відповідно, і терапія має бути не тільки симптоматичною.

У дослідженні O. Aweid et al. (2018) вказано, що серед засобів медикаментозної терапії ОА найнижчу загальну оцінку ризику мають глюкозамін та хондроїтин.

Кокранівський огляд підтверджує ці дані. У ньому зазначено, що така терапія має профіль безпеки, подібний до плацебо і значно кращий, ніж у НПЗП (Towheed T. et al., 2000).

Цікаво, що G.A. Bell et al. (2012) відзначили знижений ризик смертності у пацієнтів, що приймають глюкозамін та хондроїтин, порівняно з тими, хто ніколи їх не використовував. Це може бути пов'язано із загальним протизапальним ефектом препаратів, опосередкованим, зокрема, інгібуванням фактору транскрипції NF-κB.

На сьогодні у низці досліджень підтверджено структурно-модифікувальний ефект комбінованого застосування хондроїтину та глюкозаміну (Wandel S. et al., 2010). Доведено, що сумісне лікування хондроїтином та глюкозаміном знижує рівень прозапального цитокіну інтерлейкіну-6. Отже, маємо і структурно-модифікувальну, і протизапальну дію (Navarro S.L. et al., 2019).

Підготувала Тетяна Ткаченко



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ*

**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.