

# Експертний висновок щодо широкого використання рецептурного кристалічного глюкозаміну сульфату в мультимодальній терапії остеоартриту в Україні, Казахстані, Узбекистані та Вірменії

## Вступ

Остеоартрит (ОА) – прогресуюче та хронічне запальне захворювання суглобів, яке спричиняє біль, інвалідизацію, погіршення якості життя, функціональні обмеження та збільшення навантаження на систему охорони здоров'я [1]. Остеоартрит є провідною причиною інвалідизації людей старшого віку; своєю чергою, дедалі більшою проблемою стає ОА колінного суглоба, частка якого в загальній структурі ОА становить 80% [2]. За даними дослідження глобального тягаря хвороб 2016 року, ОА є дуже поширеним захворюванням й уражає близько 300 млн людей у світі [3]. Негативний вплив ОА на здоров'я та продуктивність праці в 5 великих країнах Європи є значним і подібним попри відмінності у фармакотерапії в різних країнах, що, найімовірніше, зумовлено національними настановами [4].

Поточні цілі лікування ОА спрямовані на зменшення симптомів і потреби в додатковому знеболенні, а також на сповільнення прогресування захворювання, що, своєю чергою, може покращити рухливість і якість життя пацієнта, зменшити використання ресурсів охорони здоров'я шляхом відтермінування хірургічного протезування суглобів [5]. Ведення ОА включає усунення факторів ризику, котрі можна модифікувати, за допомогою нефармакологічних методів і фармакотерапії (препарати швидкої та повільної дії) з подальшим інвазивним лікуванням на більш пізніх, тяжких стадіях [6]. Що стосується фармакотерапії, то нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є ефективнішими за парацетамол у контролі болю, але асоціюються з гастроінтестинальними й кардіоваскулярними ризиками [7, 8]. Симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА (SYSADOA), що характеризуються повільним початком дії та контролем симптомів, можуть затримувати прогресування структурних змін у суглобах. Із-поміж SYSADOA рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат (рКГС) зменшує потребу в препаратах для додаткового знеболення, включно з НПЗП [9].

Попри існування низки національних і міжнародних заснованих на доказах рекомендацій із ведення ОА, дотепер немає єдиної думки щодо різних методів лікування, включно з нефармакологічними втручаннями й фармакотерапією [10-13]. Крім того, багато наявних рекомендацій є специфічними для окремої країни та створювалися на основі індивідуалізованої оцінки стану пацієнта з урахуванням його потреб або суб'єктивної інтерпретації лікаря. Отже, для забезпечення належного ведення ОА в неоднорідній популяції, зокрема в Україні, Казахстані, Узбекистані та Вірменії, необхідні рекомендації, котрі обґрунтовані доказовими даними та відповідають регуляторним нормам кожної країни. У цій статті члени експертної групи об'єднали зусилля, щоб дійти загальної згоди щодо використання оновленого покрокового підходу до ведення ОА. Головною метою цієї роботи було надати експертний висновок щодо застосування рКГС у веденні ОА в Україні, Казахстані, Узбекистані та Вірменії.

## Методологія

### Експертна група та сфера застосування

У жовтні 2018 року група з 10 лікарів-експертів (7 ревматологів і 3 хірурги-ортопеди) зустрілася в Україні, щоб обговорити наявні докази щодо використання рКГС у лікуванні ОА. Учасників дискусії було обрано з урахуванням їхнього досвіду в ревматології, ортопедії та хворобах опорно-рухового апарату, а також досвіду клінічних випробувань із ревматичних захворювань. Експертна група розглянула різні методи лікування та докази з реальної клінічної практики з метою кращого ведення ОА. Було подано рекомендації щодо оптимізації комплексного підходу до ведення ОА, раннього включення SYSADOA (рКГС) у схему лікування в Україні та модифікованих підходів у діагностиці й обстеженні, включно з використанням об'ємної магнітно-резонансної томографії (МРТ), для покращення клінічних результатів.

Серед експертної групи було проведено інтегроване опитування з декількома варіантами, що включало запитання стосовно обґрунтованого доказами лікування ОА при використанні SYSADOA, комбінованої терапії SYSADOA з пероральними анальгетиками та пероральними протизапальними препаратами (наприклад, корисність SYSADOA в клінічній практиці для пацієнтів з ОА плечового, колінного, кульшового

суглобів, ОА суглобів кисті, іншої патології; найбільш прийнятний SYSADOA для лікування ОА колінного суглоба тощо).

Отже, кожному учаснику дискусії було запропоновано висловити думку щодо конкретних питань із ведення ОА. Під час модераного обговорення кожен член експертної групи пояснив свою позицію, використовуючи наявні докази з опублікованої літератури, й таємно проголосував. Заява чи думка, котра отримала найбільшу кількість голосів, була використана для формулювання експертного висновку щодо використання рКГС у покроковому веденні ОА.

### Систематичний аналіз літератури

Експертний висновок щодо лікування ОА з використанням рКГС в Україні ґрунтується на критичній оцінці сучасної літератури, систематично проаналізованої із застосуванням баз даних Medline, EMBASE, CINAHL і Cochrane Library. Загальний підхід фокусувався на двох основних складових: на веденні ОА з використанням рКГС, а також на наявних посиленнях і пов'язаних клінічних даних (рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) і їхні метааналізи; контрольовані дослідження без рандомізації; звіти та рекомендації експертних комітетів, клінічний досвід відповідних органів; неекспериментальні описові дослідження, як-от порівняльні, кореляційні, когортні дослідження та дослідження за типом «випадок – контроль»). Оглядові статті та коментарі виключали, до уваги брали лише настанови англійською мовою.

### Діагностика ОА

Радіографія залишається основою діагностики ОА. Цей метод використовується для оцінки звуження суглобової щілини, класифікації за Келлгреном-Лоуренсом [14], визначення прогресування ОА за рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) [15]. Перевагу слід віддавати МРТ, яка дає змогу виявляти ранні остеоартритичні зміни в біохімічному складі хряща, надає цінні морфологічні деталі суглобової тканини з високою роздільною здатністю та кількісними

показниками стану м'яких тканин суглоба [16]. Сучасні системи позитронно-емісійної та магнітно-резонансної томографії (ПЕТ/МРТ) дозволяють проводити одночасну високочутливу якісну оцінку морфологічних і функціональних параметрів усього суглоба [16]. Протеоглікани – складні молекули з негативно зарядженими бічними ланцюгами глікозаміногліканів (ГАГ) на протеїновому ядрі. При ОА відбуваються ферментна деградація протеогліканів та їх поступове виснаження. Ці зміни вмісту та розподілу ГАГ можна використовувати для ранньої діагностики та моніторингу лікування. Техніка хімічного обмінного переносу насичення (chemical exchange saturation transfer, CEST) – новий метод візуалізації ГАГ, який дає змогу визначати вміст ендогенних ГАГ у хрящі [17].

### Ведення ОА

#### Нефармакологічна терапія

Нефармакологічні втручання поряд із фармакотерапією рекомендуються для ведення ОА й пов'язаних супутніх захворювань (табл. 1). Основними нефармакологічними методами є покращення доступу до інформації та навчання пацієнтів, зниження маси тіла в осіб із надмірною вагою або ожирінням і програми фізичних навантажень (наприклад, аеробних, силових вправ, вправ з опором) [18]. Пацієнтів слід направити до фізіотерапевта або іншого спеціаліста, щоб визначити, чи є потреба в корекції вальгусної чи варусної деформації. Корекція із застосуванням колінних ортезів, імовірно, є кращим методом, ніж клинові устілки. Крім того, під час лікування слід оцінити, чи є потреба в додаткових фізичних методах (у комбінації з фармакотерапією) для забезпечення додаткового полегшення симптомів [18]. Акцент на пацієнт-орієнтованих нефармакологічних заходах зменшує потребу в лікарських препаратах, що, своєю чергою, обмежує побічні ефекти, пов'язані з хронічним застосуванням медикаментів [7, 19]. Утім, цих заходів зазвичай недостатньо для адекватного контролю симптомів ОА після встановлення діагнозу, тому настійно рекомендується поєднувати нефармакологічні й фармакологічні втручання [7].

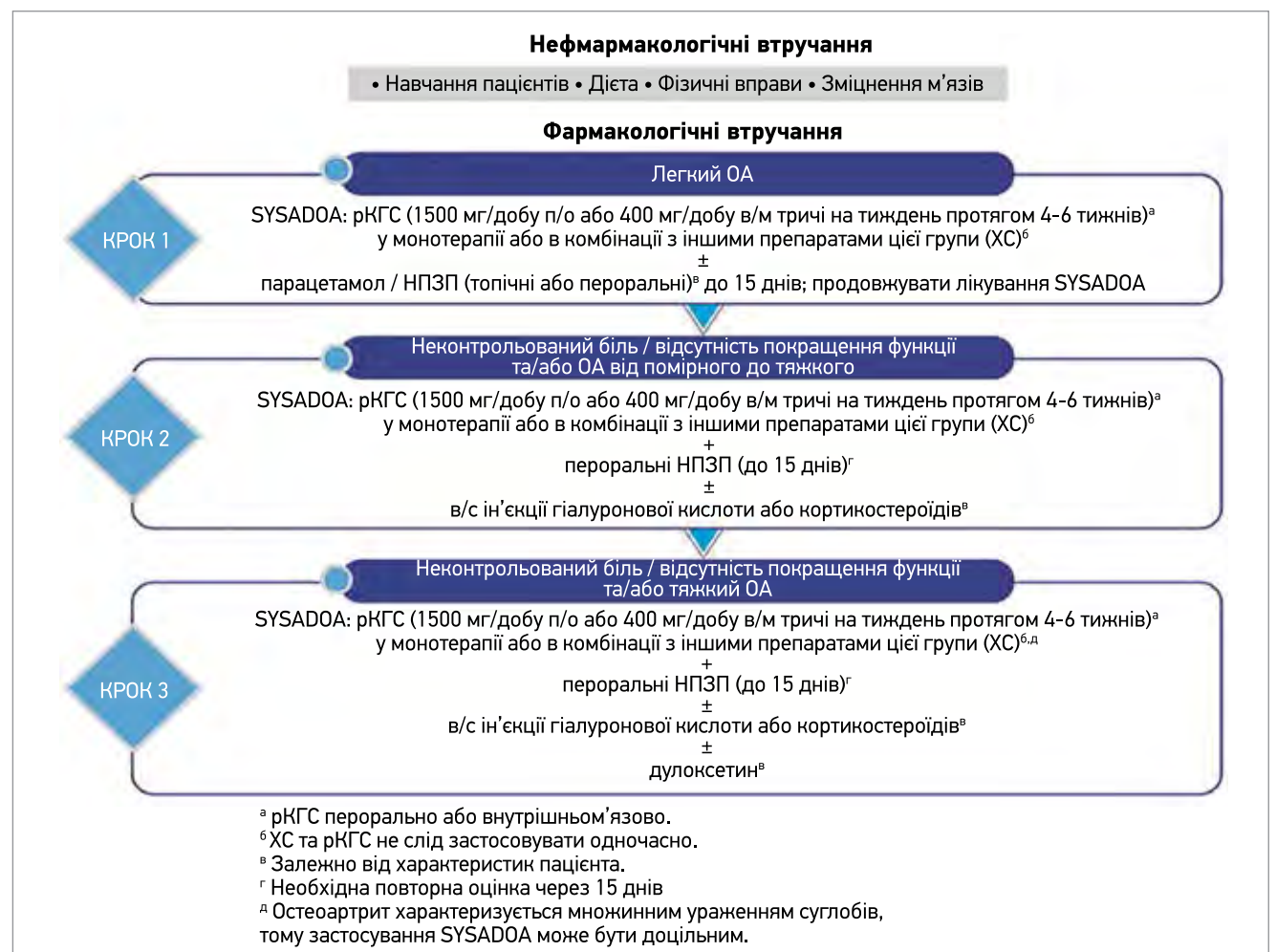


Рис. 1. Рекомендації щодо покрокового підходу до ведення ОА

Примітки: в/с – внутрішньосуглобово; в/м – внутрішньом'язово; п/о – перорально; ХС – хондроїтинсульфат; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ОА – остеоартрит; рКГС – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; SYSADOA – симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА.



## Фармакотерапія

Фармакологічний підхід до ведення симптомного ОА переважно спрямований на покращення чи контроль симптомів, болю й запалення, що зменшує потребу в додатковому знеболенні та протезуванні суглобів (табл. 1). Хоча парацетамол чинить лише мінімальні ефекти на симптоми, він широко рекомендується як аналгетик першої лінії, ймовірно, через доступність, низьку вартість і передбачувану безпеку [5, 21]. Нещодавні дослідження викликають занепокоєння щодо профілю безпеки парацетамолу та його ролі в рутинному та хронічному лікуванні. Повідомлялося про невпевненість щодо ефективності в зменшенні болю та скутості для парацетамолу порівняно з плацебо в пацієнтів з ОА [5, 10, 21-24]. Крім того, застосування парацетамолу, особливо тривале, асоціюється з дозозалежним підвищенням ризику смерті, кардіоваскулярної та ниркової токсичності, а також токсичності з боку верхніх відділів шлунково-кишкового тракту [5, 8, 10, 25]. З огляду на проблеми з безпекою та слабкі докази на підтримку ефективності парацетамолу на регулярній основі більше не рекомендується для стартової терапії ОА. Парацетамол усе ще може застосовуватися на первинній ланці медичної допомоги для лікування болю в пацієнтів із легким або помірним ОА в дозах до 3 г/добу. Разом із тим він не має бути препаратом вибору, якщо виявляється недостатньо ефективним; у такому випадку лікарі повинні розглянути можливість модифікації лікування поряд з іншими методами терапії [5]. Нещодавній мережевий метааналіз показав, що НПЗП асоціюються з помірним ефектом порівняно з парацетамолом або плацебо при застосуванні протягом  $\leq 12$  тиж і через проблеми з безпекою рекомендоване їх короткочасне застосування [24]. Отже, безпечнішим підходом є використання SYSADOA з додатковим короткочасним призначенням парацетамолу чи НПЗП за потребою.

Препарати для лікування ОА, котрі впливають на симптоми (Symptom-Modifying Osteoarthritis Drugs, SMOAD), поділяються на 2 основні підкатегорії: препарати швидкої дії (аналгетики, НПЗП, опіоїди та внутрішньосуглобові глюкокортикоїди) та SYSADOA.

Відповідно до різних наявних рекомендацій, експертна група запропонувала раннє призначення рКГС для ведення ОА (рис. 1).

**Крок 1: базисне фармакологічне ведення симптомів легкого ОА.** Метою цього втручання є забезпечення раннього полегшення симптомів легкого ОА. У рамках кроку 1 алгоритму найкращим підходом є початок базисної терапії із SYSADOA (рКГС або хондроїтинсульфат – ХС) із додаванням парацетамолу/НПЗП для короткочасного додаткового знеболення за потребою. Поєднане застосування глюкозаміну з ХС не рекомендується через несприятливі фармакокінетичні взаємодії (зниження біодоступності глюкозаміну) [28]. Інші SYSADOA (неомиловані сполуки авокадо та сої, діацереїн тощо) мають обмежені доклінічні докази й сумнівні дані щодо ефективності в людей. Якщо в пацієнтів симптоми зберігаються навіть після відповідної базисної терапії парацетамолом, для досягнення достатнього полегшення рекомендовані топічні НПЗП [5]. Окрім того, топічні НПЗП є кращими за пероральні в пацієнтів із коморбідністю [5]. У хворих похилого віку з ОА тривале застосування пероральних НПЗП асоціюється зі значними побічними ефектами [29]. Пероральні НПЗП у пацієнтів похилого віку можуть спричинити тяжкі шлунково-кишкові й ниркові ускладнення, підвищувати артеріальний тиск, а також пов'язані з розвитком і прогресуванням застійної серцевої недостатності [29]. Рекомендовано використовувати пероральний рКГС у дозі 1500 мг/добу чи внутрішньом'язовий рКГС у дозі принаймні 400 мг тричі на тиждень протягом 4-6 тиж [30]. Внутрішньом'язовий рКГС показаний при загостреннях ОА залежно від уподобань пацієнта. Комбінацію рКГС із парацетамолом або НПЗП рекомендовано застосовувати тривалістю до 15 днів із подальшим переходом на монотерапію SYSADOA.

**Крок 2: інтенсивніше лікування симптомів помірного ОА.** У разі неадекватного полегшення, персистуючого болю й обмеження функції навіть після отримання базисної терапії рекомендовано застосовувати інтенсивніше лікування. Останнє також рекомендується в пацієнтів з ОА від помірного до важкого ступеня. Рекомендовано SYSADOA (рКГС у монотерапії або з іншими компонентами) поряд із пероральними НПЗП тривалістю до 15 днів. Ці препарати забезпечують більше виражене покращення хворобоспецифічної якості життя разом зі значним зниженням рівнів прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-6, судинного ендотеліального фактора росту, фактора некрозу пухлини) в синовіальній рідині [31]. Розмір ефекту НПЗП щодо полегшення симптомів є малим або помірним (0,27-0,44), але він удвічі більший за такий парацетамолу (0,18) і подібний до такого SYSADOA (0,27) [10, 32]. Хворим на ОА з персистуючим болем, які отримують лише SYSADOA, може бути більш доцільним призначити НПЗП у комбінації з SYSADOA. Селективні, частково селективні інгібітори ЦОГ-2 і неселективні НПЗП мають однакову ефективність [5]. Періодичне чи постійне застосування НПЗП більш тривалими курсами є кращим, аніж їх безперервне хронічне використання, з огляду на проблеми з безпекою та нестачу довгострокових досліджень [5]. Отже,

модифікація схеми лікування й вибір препаратів мають ґрунтуватися передусім на стані пацієнта та пов'язаних факторах ризику поряд із думкою лікаря.

Віскаскалентарна терапія у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти та кортикостероїди у веденні ОА є варіантами другої лінії в симптомних пацієнтів, які отримують НПЗП. Ін'єкції гіалуронової кислоти зі збагаченою тромбоцитами плазмою (ЗТП) нещодавно використовувалися для сприяння загоєнню м'яких тканин і зменшенню запалення. У нещодавньому РКД, у якому оцінювали ефекти ЗТП або внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти в пацієнтів з ОА колінного суглоба, було встановлено, що ЗТП є ефективним лікуванням, яке зменшує біль і покращує функціональний статус [31]. Попри це на сьогодні немає рекомендацій, які передбачали би застосування ЗТП у пацієнтів з ОА колінного суглоба. Отже, для отримання переконливіших результатів необхідні подальші дослідження, хоча цей метод протягом тривалого часу використовувався в лікуванні пацієнтів зі спортивними травмами колінного суглоба та в комплексній реабілітації після артроскопічних маніпуляцій, зокрема для профілактики прогресування ОА.

Нефармакологічні втручання	Фармакологічні втручання	
Навчання пацієнтів Консультації Дієта Фізіотерапія Захист суглобів Аеробні вправи Зміцнення м'язів Гігієна постави Контроль ваги	Препарати швидкої дії	SYSADOA
	Парацетамол Топічні НПЗП Пероральні НПЗП В/с кортикостероїди В/с гіалуронова кислота Опіоїди	рКГС Хондроїтинсульфат Глюкозамін (глюкозаміну гідрохлорид ± натрію сульфат) Неомиловані сполуки авокадо та сої Діацереїн Пероральна гіалуронова кислота
Примітки: в/с – внутрішньосуглобовий; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; рКГС – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; SYSADOA – симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА.		

З іншого боку, ефективність гіалуронової кислоти була продемонстрована в РКД із великим розміром ефекту (0,63) порівняно з пероральним плацебо [5]. Внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти забезпечують довготривалу користь щодо зменшення болю та покращення функції при ОА колінного суглоба в порівнянні з внутрішньосуглобовими кортикостероїдами [34]. При застосуванні внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти повідомлялося про дещо вищу частоту локальних реакцій і загострень, однак вони вважаються загалом безпечними й асоціюються лише з легкими чи помірними мінущими локальними побічними ефектами [34]. Цей крок також передбачає повторну оцінку через 15 днів лікування для визначення тяжкості та, за потреби, модифікації лікування.

**Крок 3: останнє фармакологічне ведення симптомів важкого ОА.** Група експертів рекомендує останній фармакологічний крок для лікування пацієнтів із важким симптомним ОА. Крім того, ця терапія рекомендована пацієнтам з ОА, котрі отримували раніше призначення лікування та все ще страждають від функціональних обмежень і стійкого болю. За наявності синовіту рекомендовані SYSADOA (рКГС у монотерапії чи в комбінації з іншими компонентами) поряд із пероральними НПЗП тривалістю до 15 днів, внутрішньосуглобовими ін'єкціями кортикостероїдів і короткочасним прийомом дулоксетину. Внутрішньосуглобові кортикостероїди ефективні в полегшенні болю, але їхній ефект є короткотривалим, зазвичай не довше 6-8 тиж [35]. Зменшення ефективності з часом може призводити до виникнення болю в деяких пацієнтів, а часті ін'єкції (або ін'єкції за відсутності ексудативного синовіту) спричиняють деградацію матриксу суглобового хряща та швидке прогресування ОА [35]. Відтак, вибір комбінованого лікування слід належно моніторувати. Опіоїди асоціюються зі значною захворюваністю, пригніченням дихання й можуть призводити до залежності чи зловживання [36]. Загалом при використанні опіоїдів потрібно зважати на безпеку, згоду пацієнта, співвідношення «вартість/ефективність» і доступність на ринку окремих країн [5, 29].

Дулоксетин – селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну й норадреналіну, котрий посилює інгібіторні низхідні сигнали й таким чином зменшує нейрональну передачу болю [37]. Комбінація дулоксетину з НПЗП також значно полегшує біль [38].

Після 15 днів комбінованої терапії необхідна повторна оцінка для визначення прогресування захворювання й ефективності схеми лікування. НПЗП, опіоїдні аналгетики та дулоксетин при довготривалому використанні мають профіль токсичності, подібний до такого хірургічного протезування суглоба [11]. Перш ніж прийняти рішення про відповідне лікування, слід належно оцінити стан пацієнта й інші фактори. Цей покроковий підхід, який урахує важкість і складність захворювання, може допомогти мінімізувати ризики.

## Підсумки інтегрованого опитування

Група експертів дійшла згоди щодо рКГС як препарату вибору в лікуванні ОА, особливо в пацієнтів на політерапії. Експерти також дійшли згоди стосовно здатності рКГС

зменшувати потребу в пероральних аналгетиках і проти-запальних препаратах (НПЗП, селективних інгібіторах ЦОГ-2, кортикостероїдах, опіоїдах). На підставі власного клінічного досвіду група експертів вважає, що єдиною причиною непризначення SYSADOA є потенційна алергічна відповідь на компоненти препарату та/або рішення пацієнта. Поширеними побічними ефектами, асоційованими з лікуванням SYSADOA, є закріп, гастрит, діарея, нудота та метеоризм [39]. Експертний висновок з опитування з кількома варіантами, проведеного під час засідання, представлений у таблиці 2.

Таблиця 2. Рекомендації щодо ведення ОА, засновані на реальних даних опитування панелі експертів

1	SYSADOA мають розглядатися для фармакологічного ведення ОА, гонартрозу й консартрозу
2	рКГС забезпечує довготривале симптоматичне полегшення при легкій, помірній і тяжкій стадіях ОА
3	рКГС має бути препаратом першого вибору поряд із нефармакологічними втручаннями, що забезпечують покращення функцій і затримку радіологічного прогресування ОА колінного суглоба
4	Порівняно з глюкозаміну гідрохлоридом, ХС та іншими доступними варіантами лікування, рКГС зменшує потребу в пероральних аналгетиках і пероральних НПЗП (неселективних і селективних інгібіторах ЦОГ-2)
5	Рецептурні SYSADOA й аналгетики та/або протизапальна пероральна терапія мають розглядатися для контролю симптомів при помірному та тяжкому ОА
6	Внутрішньосуглобова гіалуронова кислота може застосовуватися поряд із пероральною базисною терапією (НПЗП та рецептурними SYSADOA) для довготривалого ведення ОА колінного суглоба
7	Основні побічні ефекти, пов'язані з глюкозаміном, безпосередньо зумовлені категорією SYSADOA. рКГС може мати лише легкі побічні ефекти порівняно з іншими SYSADOA й рекомендується для безпечнішої терапії
8	Призначаючи SYSADOA для лікування симптомного ОА, слід зважати на вибір пацієнта, алергічну відповідь, переносимість / побічні ефекти та вартість
9	Відповідно до настанов ESCO та з огляду на інші наукові докази, рКГС й інші рецептурні форми SYSADOA рекомендуються для ведення ОА
10	Під час вибору оптимальних методів лікування з метою кращого ведення ОА слід дотримуватися практичного підходу алгоритму ESCO
Примітки: ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; ХС – хондроїтинсульфат; ESCO – Європейське товариство клінічних і економічних аспектів остеоартрозу, остеоартриту та м'язово-скелетних захворювань; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ОА – остеоартрит; рКГС – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; SYSADOA – симптоматичні препарати повільної дії для лікування ОА.	

## SYSADOA: глюкозаміну гідрохлорид і глюкозаміну сульфат

Препарати групи SYSADOA, котрі застосовуються при ОА, включають рКГС, глюкозаміну гідрохлорид (ГГ; у комбінації із сульфатом натрію чи без нього), хондроїтинсульфат (ХС), неомиловані сполуки авокадо та сої (НСАС), діацереїн і гіалуронову кислоту [5, 11]. SYSADOA призначаються перорально тривалими лікувальними курсами та здатні зменшувати використання НПЗП й інших препаратів для додаткового знеболення [9]. Встановлено, що рКГС і ХС є найефективнішими препаратами з-поміж усіх SYSADOA [5].

**Форми глюкозаміну.** Глюкозамін (2-аміно-2-дезоксид-Д-глюкоза) – моносахарид природного походження, необхідний для формування матриксу хряща та продукції синовіальної рідини. За хімічною будовою він є основою з низькою молекулярною масою 179,17 г/моль. Форми глюкозаміну, котрі використовують у веденні ОА, включають ГГ і глюкозаміну сульфат (ГС) [6, 40].

1. ГГ є найдоступнішою сіллю глюкозаміну (молекулярна маса – 215,56 г/моль), яка часто застосовується в дієтичних добавках і генеричних продуктах глюкозаміну в добовій дозі 1250 мг [9, 40].

2. ГС є високо нестабільною гігроскопічною сполукою (молекулярна маса – 456,43 г/моль). Утім, її можна стабілізувати хлоридом натрію за допомогою запатентованого процесу з отриманням патентованого кристалічного глюкозаміну сульфату рецептурної якості (рКГС) (молекулярна маса – 573,31 г/моль) (рис. 2), який призначається в добовій дозі 1500 мг [40, 41].

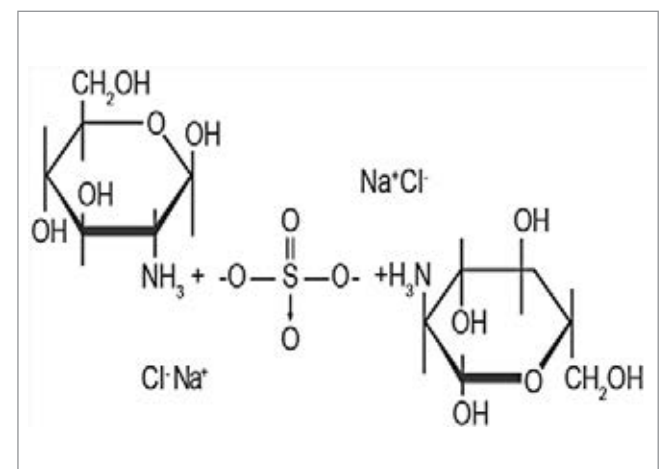


Рис. 2. Молекулярна структура стабільного кристалічного глюкозаміну сульфату

Продовження на стор. 14.



## Експертний висновок щодо широкого використання рецептурного кристалічного глюкозаміну сульфату в мультимодальній терапії остеоартриту в Україні, Казахстані, Узбекистані та Вірменії

Продовження. Початок на стор. 12.

Крім рКГС, комерційно доступним є ГС незадокументованої фармацевтичної якості, котрий застосовується по 500 мг тричі на день і відрізняється за біоеквівалентністю від кристалічного варіанта [40]. Детальний структурний аналіз показав, що ГС фармацевтичної якості насправді є сумішшю ГГ та лужного сульфату [42].

### Рецептурний глюкозаміну сульфат пригнічує активність ключових генів, залучених у запалення

Протизапальні властивості рКГС пояснюються пригніченням продукції прозапального ІЛ-1, який відіграє ключову роль у деградації хряща [5]. ГС також контролює стимули запального каскаду шляхом зменшення запальних відповідей організму, зокрема активності ЦОГ-2, індукцйбельної синтази оксиду азоту (iNOS) і простагландину E2 (PGE2) [43, 44].

рКГС чинить потужніший інгібіторний ефект, ніж ГГ, на медіатори дегенерації суглоба, включно з ІЛ-1 $\beta$ , факторами деградації матриксу (ММР-3) й АДАМ-ТS5 (агреганазою-2) у клітинних концентраціях близько 10 мкмоль – таких самих, які створюються в синовіальній рідині після прийому дози рКГС 1500 мг [43, 45].

Глюкозамін сприяє регенерації хряща, посилюючи проліферацію стовбурових клітин, хондрогенну й остеобластну диференціацію [46]. Крім того, він підвищує рівні протизапальних цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-10), знижує експресію p38 MAPK і c-JNK, підвищує експресію позаклітинної сигнал-регульованої кінази (ERK1/2), пригнічує ядерний фактор кВ (NF-кВ), інфламасому Nod-подібного рецепторного протеїну-3 (NLRP3) й активацію каспази-1. Глюкозамін також має антиоксидантні властивості: зменшує окислювальний стрес (внутрішньоклітинні рівні активних форм кисню) в хондроцитах, нейтралізує кисневі радикали, підвищує рівні антиоксидантних білків і ферментів (приміром, глутатіону, супероксиддисмутази, каталази), інгібує продукцію ендогенних активних форм кисню. Зрештою, глюкозамін викликає автофагію [46].

### Клінічні переваги рКГС

Ефективність і безпека ГС широко вивчалися в РКД. Об'єднаний аналіз 25 РКД (n=4963) продемонстрував переваги рКГС проти будь-яких не-КГС форм (інших ГС і ГГ) стосовно зменшення болю на підставі оцінки за індексом WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) [47]. Окрім того, розмір ефекту ГГ щодо зменшення був незначним порівняно з рКГС через складнощі, пов'язані з лікарськими формами, дозами й фармакокінетикою [9, 40]. В іншому великому метааналізі 25 досліджень (n=3458) рКГС забезпечив значно кращий результат порівняно з іншими формами глюкозаміну (p=0,0032) [48]. Ці дані узгоджуються з нещодавнім іще більшим мережевим метааналізом 47 РКД (n=22 037), який охопив 31 фармакологічне втручання: рКГС асоціювався зі зменшенням болю навіть у разі спостереження  $\geq 1$  рік [24]. У двох великих 3-річних подвійних сліпих рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях за участю пацієнтів з ОА колінного суглоба в групі рКГС не спостерігалось значної втрати суглобового простору, на відміну від групи плацебо [49, 50]. Через 5 років після відміни рКГС у пацієнтів із цих досліджень частота тотального протезування суглоба була нижчою на 57% [51]. У визначному дослідженні GUIDE рКГС був значно ефективнішим за плацебо (p=0,032) після лікування впродовж 6 міс [52].

У когортному дослідженні PEGASus рКГС був єдиним SYSADOA, котрий значно зменшував використання НПЗП на 36% у пацієнтів з ОА колінного суглоба [9]. Крім того, було продемонстровано, що рКГС є безпечним при довготривалому застосуванні з огляду на частоту побічних ефектів, подібну до такої плацебо [20, 48, 50]. На ринку наявні SYSADOA у вигляді фіксованих комбінацій. Отже, слід наголосити, що комбінування ГГ та ХС знижує плазмові рівні глюкозаміну й не має жодних додаткових переваг [28]. Ефект одночасного прийому ГГ та ХС не вивчався стосовно їхньої синергії в кишковій абсорбції, а отже, необхідні подальші дослідження [28]. Загалом наявні докази свідчать про безпеку й ефективність рКГС та обґрунтовують рекомендацію застосовувати цей препарат у лікуванні ОА.

Складні біоактивні молекули рецептурної якості, а саме рКГС, вважаються такими, що дають змогу отримати максимальну клінічну користь. Цікаво, що ESCEO рекомендує, щоби складні біологічно активні молекули на кшталт рКГС розглядалися як біосиміляри, подібно до рекомендацій Європейського агентства з лікарських засобів щодо біологічних медичних продуктів [53].

### Обговорення

Група експертів дійшла згоди стосовно покрокового лікування для кращого ведення ОА. Головною метою цієї зустрічі було опублікувати рекомендації з основ раннього ведення ОА для відповідних спеціалістів, пацієнтів, пов'язаних організацій і регуляторних органів. Запропонований підхід узгоджується з нещодавно опублікованим алгоритмом ESCEO [18], зосереджуючись на ранньому полегшенні симптомів ОА, але зі зміненими, обґрунтованими доказами рекомендаціями стосовно вдосконаленого ведення захворювання в Україні, Казахстані, Узбекистані та Вірменії. Нефармакологічні втручання відіграють важливу роль у веденні ОА. Для лікування ОА також був запропонований комплексний підхід, який зосереджується на асоційованих факторах ризику та супутніх захворюваннях.

Через розбіжності в наявних способах лікування ОА, особливо щодо використання конкретної солі глюкозаміну, в представленій роботі запропоновано експертний висновок щодо найкращого покрокового підходу до лікування ОА, зосередженого на ранньому призначенні рКГС. Окрім того, було надано паралельні рекомендації стосовно інших схем лікування залежно від тяжкості ОА та стану пацієнта. Докази хворобомодифікуючих ефектів рКГС, отримані в умовах реальної клінічної практики, підтримують раннє включення цього препарату в схему лікування. Мультимодальний підхід і поєднання рКГС із короткочасним застосуванням аналгетиків допомагає полегшувати біль і стримує прогресування захворювання. На подальших кроках, після лікування ОА рКГС, парацетамолом і топічними НПЗП, розроблені рекомендації щодо лікування дещо відхиляються від консенсусного алгоритму ESCEO 2019 року [18]. У цьому огляді група експертів запропонувала хронічне застосування рКГС у складі інтенсивніших фармакологічних втручань, натомість наявний алгоритм ESCEO рекомендує періодичне чи безперервне призначення пероральних НПЗП більш тривалими курсами на кроці 2 поряд із внутрішньосуглобовими ін'єкціями гіалуронової кислоти чи кортикостероїдів і короткочасним застосуванням слабких опіоїдів у монотерапії на кроці 3 [7, 18]. Пропонована мультимодальна терапія зосереджується на поєднанні рКГС із пероральними НПЗП та внутрішньосуглобовими ін'єкціями гіалуронової кислоти чи кортикостероїдів, а також на поєднанні внутрішньосуглобових кортикостероїдів із дулоксетином на кроках 2 та 3 відповідно. Віскосуплементация у вигляді внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти для довгострокового ведення ОА є рекомендованою з огляду на її ефективність і великий розмір ефекту [18]. Корисні ефекти цього лікування (зменшення болю та покращення функції) довго зберігаються та є більш вираженими порівняно з такими внутрішньосуглобовими кортикостероїдами [54]. Протягом перших 4 тиж лікування кортикостероїди є відносно ефективнішими за гіалуронову кислоту в зменшенні болю. Між 4-м і 8-м тижнями ці два підходи мають приблизно однакову ефективність, але після 8 тиж переваги демонструє гіалуронова кислота [49].

Попри вищезазначене було запропоновано обмежити застосування внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти й кортикостероїдів через пов'язані з ними побічні ефекти. Зрештою, при хронічному ОА для зменшення болю пропонувалося використовувати дулоксетин у комбінації з НПЗП і рКГС [38]. Хоча наявні алгоритми ESCEO

2014 та 2019 років [5, 7] і рекомендації Європейської протиревматичної ліги (EULAR), опубліковані 2003 року, наголошують на симптоматичній ефективності та структуромодифікуючому ефекті SYSADOA, хронічне застосування рКГС у комбінації не обговорювалося.

Наші рекомендації зосереджені на здатності рКГС модифікувати структуру суглоба поряд з обмеженням побічних ефектів завдяки зменшенню потреби в застосуванні пероральних НПЗП, внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти й кортикостероїдів. Комплексний підхід може мінімізувати ризики за збереження клінічної користі лікування, що в підсумку зменшить потребу в додатковому знеболенні та протезуванні суглобів, а отже, збереже ресурси охорони здоров'я й покращить якість життя пацієнтів [20, 55]. Відмінити рКГС на пізніх стадіях не рекомендується, оскільки ОА є системним захворюванням і необхідно захистити інші, поки що не уражені суглоби. Серед SYSADOA глюкозамін забезпечував значне зниження загальної оцінки за індексом WOMAC порівняно з плацебо [47]. рКГС залишається єдиним SYSADOA, що зменшує потребу в застосуванні НПЗП при ОА колінного суглоба, а також вважається безпечним у довгостроковому плані й асоціюється з низькою частотою побічних ефектів [20, 48, 50]. рКГС можна безпечно призначати в комбінації з іншими препаратами, пацієнтам із коморбідністю та хворим похилого віку. Крім того, рКГС не має негативного впливу на метаболізм глюкози та вважається безпечним при захворюваннях печінки [56].

Через підвищений ризик шлунково-кишкових ускладнень і поліорганної недостатності запропоновано обмежити використання парацетамолу [57]. У порівнянні з рекомендаціями OARSI 2008 року [19] та EULAR 2003 року [11] сучасні підходи до лікування суттєво відрізняються обмеженням застосуванням НПЗП, опіоїдів й інших наркотичних аналгетиків. При дегенеративному ОА мультимодальна комбінована терапія на основі рКГС може сприяти зменшенню потреби в пероральних знеболювальних і протизапальних препаратах. Пропонувалося рання комбінована терапія SYSADOA з парацетамолом або НПЗП, але її не слід застосовувати тривало. Відповідно до актуальних алгоритмів й рекомендацій ESCEO [5, 7], рекомендовано віддавати перевагу топічним НПЗП з огляду на їхню дійсну ефективність і відносно сприятливий профіль безпеки порівняно з пероральними НПЗП. Вибір між топічними чи пероральними НПЗП залежить від уподобань пацієнта та тяжкості захворювання. Проте в будь-якому разі рекомендовано застосовувати найнижчу ефективну дозу НПЗП упродовж якнайкоротшого періоду [5].

Представлений огляд, заснований на доказах, включає рКГС як потужну складову комбінованої терапії на кожному кроці терапії з огляду на його ефективність, доступність і низьке економічне навантаження. Співвідношення «вартість/ефективність» рКГС вигідно відрізняє препарат від парацетамолу [58]. рКГС забезпечує покращене доступне лікування впродовж великого часового діапазону – від 3 міс до 3 років [59]. Окрім того, раннє призначення рКГС сприяє кращим фармакоекономічним результатам завдяки зменшенню потреби в аналгетиках, НПЗП й інших ресурсах охорони здоров'я [51].

Повторний перегляд доказів і практичних наслідків, заснований на реальних даних, є важливим для періодичних змін у рекомендаціях. З іншого боку, він надає модифіковані рамки для розроблення майбутніх глобальних рекомендацій, і цей експертний висновок може бути адаптований для використання в різних країнах.

### Висновки

Запропонований експертний висновок націлений на ранній фармакологічний контроль захворювання поряд з обмеженням побічних ефектів унаслідок хронічного застосування НПЗП й аналгетиків. Головною причиною неоднотайних результатів є наявність широкого спектра препаратів глюкозаміну, але рКГС має хворобомодифікуючий ефект і забезпечує стійке полегшення симптомів ОА без розвитку побічних реакцій і лікарських взаємодій, тому ця форма глюкозаміну може впливати на прогноз. Включення рКГС у схему лікування на кожному кроці може забезпечити активний контроль прогресування захворювання та раннє полегшення симптомів ОА. Щоб максимізувати користь, рекомендується раннє включення рКГС у схему лікування після діагностики та його тривале застосування. Мультимодальна терапія на основі рКГС також є економічно ефективною та позитивно впливає на загальну вартість хронічного лікування ОА. Сучасний, обґрунтований доказами покроковий підхід до ведення ОА дозволить покращити ефективність лікування й комплаєнс пацієнтів, а отже, надати фахівцям основу для ефективного ведення ОА в Україні й інших країнах.

Список літератури див. на сайті health-ua.com.

Gnylorybov A.M., Ter-Vartanian S.Kh., Golovach I.Yu. et al. Expert opinion on the extensive use of prescription crystalline glucosamine sulfate in the multimodal treatment of osteoarthritis in Ukraine, Kazakhstan, Uzbekistan, and Armenia. Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet Disord. 2020 Aug 4; 13: 1179544120946743.

Переклад з англ. Олександр Гладкий