УДК 616.72-002-031.13:615.276:615.036.8

О. М. БАРНА, О. О. ПОГРЕБНЯК
/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

Ефективність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні остеоартриту з позицій доказової медицини

Резюме

Остеоартрит на сьогодні залишається найпоширенішою формою ураження суглобів та провідною причиною непрацездатності населення в усьому світі. На жаль, досі відсутні радикальні методи, за допомогою яких можна було б зупинити «епідемію» ОА й повністю вилікувати пацієнтів із цим захворюванням. Останніми десятиліттями пильна увага вчених і клініцистів прикута до можливостей застосування симптоматичних або хворобомодифікуючих препаратів повільної дії – лікарських засобів, які потенційно здатні не лише впливати на симптоми ОА (передусім на біль), а й чинити тривалу структурно-модифікуючу дію на суглобовий хрящ. Результати клінічних досліджень, а також глибше розуміння відмінностей у фармакокінетиці та властивостях молекул різних хондропротекторів, викликали науковий і практичний інтерес до підходів лікування захворювань суглобів за допомогою комбінації препаратів хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату.

Ключові слова: остеоартрит, комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату, симптоматичні хворобомодифікуючі препарати повільної дії, ширина суглобової щілини

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), **остеоартрит** (ОА) на сьогодні залишається найпоширенішою формою ураження суглобів та провідною причиною непрацездатності населення в усьому світі [7]. Майже 80 % у загальній структурі патології суглобів у осіб старше 60 років припадає на ОА, а у 10–30 % випадків ця патологія призводить до непрацездатності різного ступеня [10, 26]. У популяції питома вага ОА в загальній структурі захворюваності складає 12 % та займає перше місце серед дегенеративно-дистрофічних уражень зокрема та серед патології суглобів у цілому. За останні 30–60 років зафіксовано збільшення захворюваності на ОА у 5–9 разів. Медико-демографічні показники Європи та США засвідчують продовження процесу «старіння» населення та збільшення частки осіб старше 60 років, у 2020 році кількість населення цієї вікової групи збільшиться вдвічі [27]. Прогнозується збільшення захворюваності на ОА в працездатному, а також у дитячому й підлітковому віці – «омолодження остеоартриту» [3]. Усі ці складові зумовлюють подальше зростання захворюваності на цю патологію як в абсолютних, так і у відносних величинах [30].

Стрімке зростання ОА яскраво продемонстровано в нещодавньому мета-аналізі 63 досліджень [5], в які був включений 4751 дорослий пацієнт без будь-яких клінічних симптомів ураження колінних суглобів. При проведенні магнітно-резонансної томографії (МРТ) виявлено характерні ознаки ОА колінних суглобів у 4–14 % осіб віком <40 років і в 19–43 % – віком ≥40 років. У віці >65 років ОА колінних суглобів діагностовано в переважної більшості досліджуваних [35].

Остеоартрит – це гетерогенна група дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів різної етіології, що призводять до виникнення в суглобах симптомів та ознак, які пов'язують зі змінами цілісності суглобового хряща, а також взаємопов'язані зміни у прилеглій кістці в місцях формування суглоба [15]. ОА належить до групи прогресуючих захворювань, що спричиняють істотне обмеження функціональних можливостей, погіршення якості життя, втрату працездатності та ранню інвалідизацію хворих.

Морфологічно ОА характеризується трьома основними ознаками (BASICC):

1. Збільшенням ремоделювання кісткової тканини, яке на ранніх стадіях захворювання призводить до розрідження, а потім до потовщення кістки, погіршення її якості (Bone Atrophy).

2. Синовіальним запаленням (Synovial Inflammation), при якому виявляється підвищення експресії прозапальних медіаторів.

3. Підвищеним катаболізмом матриксу суглобового хряща (Cartilage Catabolism) [6].

Характерний для ОА патологічний процес може уражати будь-який суглоб, однак найчастіше трапляються ураження колінних, кульшових і плечових суглобів [28].

Лікування остеоартриту є комплексним і тривалим, а часта наявність множинної супутньої патології у пацієнтів літнього віку вимагає жорсткого підходу до вибору ефективної та безпечної терапії, який ґрунтується на достовірній доказовій базі. Незважаючи на значні успіхи у вивченні ОА, проблема профілактики прогресування та лікування цієї патології суглобів залишається актуальною.

На жаль, сьогодні немає радикальних методів, здатних зупинити «епідемію» ОА й повністю вилікувати пацієнтів із цим захворюванням. Проте сучасні експериментальні та клінічні дослідження дали змогу глибше поглянути на причини й патогенез ОА, а отже й на підходи до його комплексного лікування.

Впродовж останніх десятиліть пильна увага вчених і клініцистів була прикута до можливостей застосування **симптоматичних або**

О. М. Барна, e-mail: ombarna121@yahoo.com
© О. М. Барна, О. О. Погребняк, 2020

хворобомодифікуючих препаратів повільної дії (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, SYSADOA; disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOAD) – лікарських засобів, які потенційно здатні не лише впливати на симптоми ОА (передусім на біль), а й чинити тривалу структурно-модифікуючу дію на суглобовий хрящ. Результати клінічних досліджень, а також глибше розуміння відмінностей у фармакокінетиці та властивостях молекул різних хондропротекторів викликали науковий і практичний інтерес до підходів лікування захворювань суглобів.

У наш час тривають дослідження структурно-модифікуючої дії вказаних препаратів. В експериментальних та клінічних дослідженнях показано, що при поєднаному застосуванні найефективніші хондроїтину сульфат (ХС) та глюкозамін (Гн), які входять до складу комбінованих препаратів – хондропротекторів [18, 20, 41].

Добре відомо, що більшість повільнодіючих препаратів добре переносяться хворими, навіть при тривалих строках терапії. Проте наявність розбіжностей щодо оцінки їх ефективності експертами різних країн світу до цього часу не сприяла широкому впровадженню цих препаратів у клінічну практику як невід'ємного компонента терапії хворих на ОА.

В останні роки опубліковано ряд рекомендацій з ведення хворих на ОА: Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [23], Американського коледжу ревматологів (ACR) [19], Міжнародного наукового товариства ОА (OARSI) [27, 42–44].

Оцінка рівня доказовості різних методів лікування при ОА відповідно до рекомендацій **Європейської антиревматичної ліги (EULAR, 2003)** для лікування ОА колінного суглоба представлена в таблиці 1. Згідно з цими рекомендаціями останнього перегляду, глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат мають найвищий рівень доказовості 1А і входять до рекомендацій з лікування [23].

Експерти Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) також підтверджують високий рівень доказовості (1А) саме глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату.

Європейська рада з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та ОА (ESCEO) провела аналіз пропозицій різних експертних груп для створення консенсусу з ведення хворих на ОА. Необхідність створення консенсусу пов'язана з різними підходами до лікування цієї патології на різних континентах [10]. Не завжди, часом навмисно, рекомендувались способи лікування (зокрема, повільнодіючими препаратами), підтверджені клінічними дослідженнями та даними мета-аналізів. Наприклад, в рекомендаціях ACR застосування хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату було умовно рекомендованим, а внутрішньосуглобове введення препаратів гіалуронової кислоти не рекомендувалося.

У квітні 2019 року ESCEO традиційно зібрало експертів з провідних країн світу, які спеціалізуються на проведенні, аналізі та інтерпретації клінічних досліджень при ОА. Ними був створений чіткий алгоритм ведення хворих на ОА (рис. 1) [8], першим етапом реалізації якого є призначення SYSADOA, а саме **глюкозаміну сульфату та/або хондроїтину сульфату**, з метою довгострокового контролю симптоматики ОА. За потреби можливе призначення парацетамолу. В рекомендаціях чітко простежується рекомендація щодо призначення НПЗП з обережністю, підтверджується

Таблиця 1. Оцінка рівня доказовості різних методів лікування, що застосовуються при остеоартриті (EULAR, 2003)

Метод лікування	Рівень доказовості методу лікування	Вираженість терапевтичного ефекту, розкид	Ступінь обгрунтованості рекомендації до застосування
Ацетамінофен	1B		A
Опіоїдні анальгетики	1B		B
Традиційні НПЗП	1A	0,47–0,96	A
Коксиби	1B	0,5	A
Місцеві НПЗП	1A	-1,08	A
Антидепресанти	1B		B
Глюкозаміну сульфат	**1A**	**0,43–1,02**	**A**
Хондроїтину сульфат	**1A**	**1,23–1,50**	**A**
Діацереїн	1B		B
Авокадо/соя	1B	0,32–1,72	B
Гіалуронова кислота внутрішньосуглобово	1B	0,0–0,9	B
Кортикостероїди внутрішньосуглобово	1B	1,27	A
Мінеральні речовини, вітаміни	1B		C
Освітні програми	1A	0,28–0,35	A
Вправи	1B	0,57–1,0	A
Зниження ваги	1B		B
Курортотерапія	1B	1	C
Ультразвук	1B		C
Статеві гормони	2 B		C
Фітозасоби, харчові добавки	1 B		B
Унікомпартментальне протезування суглобів	3		C
Тотальне протезування суглобів	3		C

ефективність повільнодіючих хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату, внутрішньосуглобового введення гіалуронатів. Призначення НПЗП залишено для хворих із недостатньою симптомомодифікуючою дією хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату. Відмічається необхідність поєднання фармакологічних та нефармакологічних методів ведення хворих на ОА та важливість навчання хворих з цією патологією.

Клінічні дані підтверджують, що далеко не всі препарати глюкозаміну або хондроїтину мають терапевтичний рівень ефективності [11, 14, 36-38].

З-поміж усіх доступних препаратів з глюкозаміном та хондроїтином ESCEO рекомендує використовувати лише рецептурні препарати, для яких доказова база однозначна [8]. І для застосування рекомендований саме глюкозаміну сульфат, а не глюкозаміну гідрохлорид. За даними експертів ESCEO, при тривалому прийомі глюкозаміну сульфату може сповільнюватися прогресування структурних змін суглобового хряща [31]. Також доведені його більш значущі потенційні переваги, крім власне контролю

симптомів при ранньому застосуванні в лікуванні ОА колінних суглобів.

Призначення SYSADOA слід починати одразу після встановлення діагнозу первинного ОА, бажано до розвитку незворотних структурних змін та вираженого порушення функції. І хондроїтину сульфат, і глюкозаміну сульфат є препаратами, які найбільш тривало використовуються при лікуванні ОА. Відповідно до результатів численних досліджень, хондроїтин та глюкозамін чинять помірний або значний вплив на больовий синдром та функціональну рухомість суглобів при ОА, порівняно з плацебо [17, 24, 29, 32, 33, 37, 39, 40]; ці препарати є безпечними та мають мінімум побічних ефектів [16, 18, 21].

Доцільність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату

На сьогодні найбільш вивченими в лікуванні ОА є хондроїтину сульфат та глюкозаміну сульфат – природні компоненти хряща. Вони мають комплексний механізм дії та характеризуються тропністю до хряща, вбудовуються в структури хрящової тканини, стимулюючи її синтез та пригнічуючи деструкцію (рис. 2).

Механізми дії хондроїтину та глюкозаміну не ідентичні. Вони є синергістами й посилюють дію один одного [13, 45].

Різний механізм дії ХС и ГС (табл. 2) став передумовою для створення комбінованих препаратів з метою потенціювання взаємодоповнюючої дії ХС та ГС, а також реалізації всього спектра механізмів їх дії.

Хондроїтину сульфат – високомолекулярний полісахарид із групи протеогліканів, що є невід'ємною частиною агреканової молекули хряща. Механізм дії хондроїтину сульфату полягає в пригніченні катаболічних та посиленні анаболічних процесів за рахунок інгібування інтерлейкін (ІЛ)-1 стимульованого синтезу простагландинів, металопротеїназ та пригнічення індукованого NO апоптозу хондроцитів.

Глюкозамін – моноаміносахарид, що синтезується в організмі з глюкози за допомогою гексозамінного біосин-

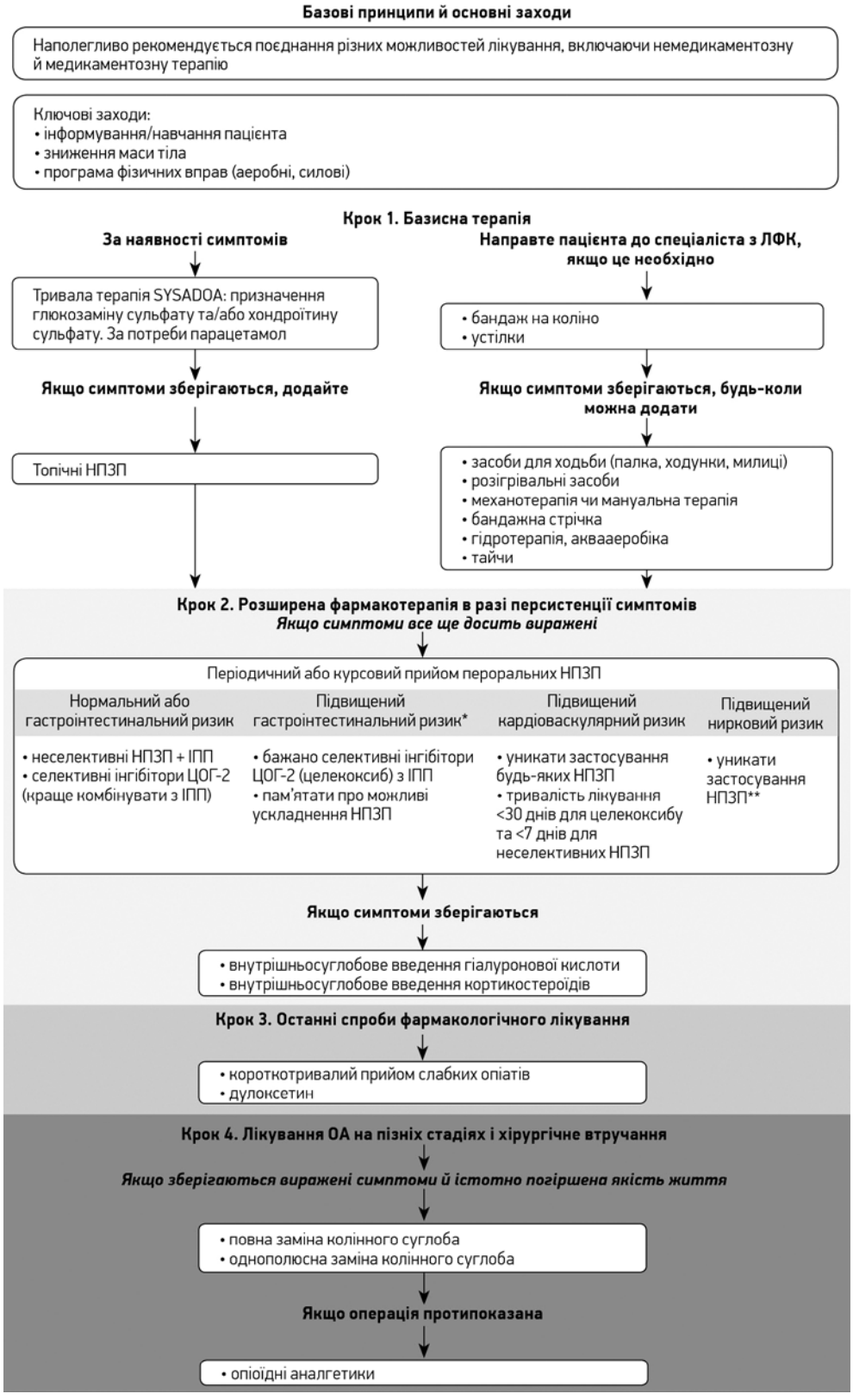

Рис. 1. Оновлений алгоритм покрокового лікування остеоартриту колінного суглоба (ESCEO, 2019)

Примітки: НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2 типу.
**Включаючи прийом низьких доз ацетилсаліцилової кислоти. **При швидкості клубочкової фільтрації <30 мл/хв, в інших випадках – з обережністю.*

тетичого шляху. Експериментально доведено, що глюкозамін стимулює синтез протеогліканів, необхідних для стабілізації мембрани клітини та збільшує внутрішньоклітинну субстанцію; пригнічує деградацію протеогліканів та стимулює регенерацію хряща після експериментально викликаного пошкодження. Глюкозамін найчастіше представлений у вигляді глюкозаміну сульфату та глюкозаміну гідрохлориду. Для отримання глюкозаміну сульфату потрібен складний технологічний процес, в якому синтез гідрохлориду може бути одним з проміжних етапів.

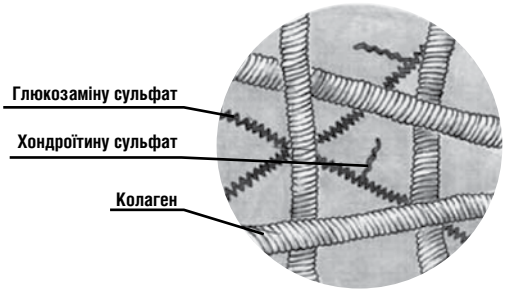

Рис. 2. Молекулярна структура хряща

Таблиця 2. Механізм дії глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату

Глюкозаміну сульфат	Хондроїтину сульфат
1. Місце накопичення при пероральному прийомі	
У хрящі	У синовіальній рідині
2. Анаболічна дія	
• Є субстратом для синтезу гліколіпідів, глікопротеїнів, протеогліканів, глікозаміногліканів, гіалуронової кислоти, хондроїтину (структурних елементів хряща); • Стимулює утворення гіалуронової кислоти в синовіальній оболонці; • Стимулює синтез колагену; • Стимулює синтез глікозаміногліканів; • Підвищує синтетичну активність хондроцитів; • Сприяє нормалізації вмісту загальних хондроїтину сульфатів та активності лужної фосфатази; • Нормалізує метаболізм кальцію в кістці, стимулює проліферацію остеобластів, збільшує щільність кісткової тканини	• Збільшує продукцію протеогліканів та синтез гіалуронової кислоти; • Бере участь у будівництві колагенових волокон; • Стимулює та регулює ріст хондроцитів у суглобовому хрящі; • Поліпшує мікроциркуляцію в субхондральній кістці та синовіальній оболонці; • Посилює біосинтез компонентів матриксу; • Бере участь у процесі мінералізації кістки; • Регулює кальцієвий баланс *in vitro* та сприяє процесам скостеніння; • Відновлює склад і в'язкість синовіальної (суглобової) рідини; • Нормалізує кістковий обмін
3. Антикатаболічна дія	
• Активує адгезію хондроцитів до фібронектину; • Пригнічує активність металопротеїназ (колагенази, фосфоліпази А2, стромелізину, агреканозину)	• Зменшує апоптоз хондроцитів; • Знижує процеси субхондральної резорбції; • Пригнічує активність ферментів, що руйнують хрящ (еластази, колагенази, гіалуронідази, агреканази)
• Пригнічує синтез ферментів, що руйнують хрящову тканину	• Нейтралізує ферменти, що руйнують сполучну тканину (хрящ)
4. Протизапальна дія	
• Обмежує переміщення NF-kB в ядро; • Знижує вироблення ІЛ-1β; • Блокує утворення супероксидних радикалів; • Пригнічує активність лізосомальних ферментів	• Інгібує NF-κB; • Зменшує експресію ІЛ-1β хондроцитами та синовіоцитами; • Інгібує експресію ЦОГ-2; • Знижує концентрацію С-реактивного білка; • Знижує ангіогенез у хрящовій та синовіальній тканині; • Перешкоджає утворенню фібринових тромбів у синовіальній рідині та в субхондральному мікроциркуляторному руслі

Механізм дії **глюкозаміну сульфату** є найбільш вивченим з-поміж лікарських засобів зі структурно-модифікуючими ефектами. У дослідженнях *in vitro* та *ex vivo* показано, що екзогенно введений глюкозаміну сульфат стимулює включення 35S4-маркера синтезу глікозаміногліканів у хондроцитах, а також посилює синтез глікозаміногліканів у культурі клітин хряща, сприяє захопленню 35S4 та 3H-проліа суглобовим хрящем. Сульфатні ефіри бокових ланцюгів глюкозаміну сульфату необхідні для будови глікозаміногліканів та протеогліканів, які забезпечують підтримку еластичності та здатності матриксу утримувати воду. Також встановлено, що анаболічні та антикатаболічні властивості глюкозаміну сульфату є результатом активації фактора транскрипції NF-κB і, як наслідок, блокування ІЛ-1-залежної експресії матриксних металопротеїназ, індуцибельної синтетази NO (iNOS), ЦОГ-2, що підтримують запалення та деструкцію в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

І хондроїтину сульфат, і глюкозаміну сульфат мають власну знеболювальну та протизапальну дію, яка реалізується не за рахунок пригнічення синтезу простагландинів, а за рахунок пригнічення активності лізосомальних ферментів та інгібування супероксидних радикалів.

Глюкозаміну сульфат при прийомі внутрішньо абсорбується в шлунково-кишковому тракті до 90 %; біодоступність складає 26 %. Глюкозаміну сульфат не метаболізується в печінці; період його напіввиведення складає 68 год. Встановлено, що глюкозаміну сульфат не впливає на рівень глюкози у плазмі крові, в тому числі у хворих похилого віку [2].

З вищенаведеного можна зробити висновок, що синтез структурних компонентів хряща (протеогліканів, гіалуронової кислоти і колагену) стимулює як глюкозамін, так і хондроїтин.

Це стало передумовою для створення комбінованих препаратів, які містять хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат, що потенціюють і взаємодоповнюють один одного. При цьому P. S. Chan et al. встановили [11], що комбінація глюкозаміну та хондроїтину має додаткові антикатаболічні та протизапальні ефекти, порівняно з використанням лише глюкозаміну чи лише хондроїтину.

Для доведення **наявності структурно-модифікуючих властивостей препаратів** застосовується проспективна оцінка радіографічних змін з аналізом ступеня звуження суглобової щілини, а для **підтвердження симптом-модифікуючих ефектів** лікарських засобів необхідно продемонструвати зменшення болю і, відповідно, зменшення потреби в знеболювальних препаратах, а також поліпшення функціональної спроможності хворого.

Доведення наявності симптом-модифікуючих властивостей комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату

З метою глибшого вивчення симптом-модифікуючої ефективності (у зменшенні болю та покращенні функції суглоба) та профілю безпеки глюкозаміну сульфату, хондротоїтину сульфату, їх комбінації чи целекоксибу в контролі ОА колінного суглоба Zeng C., Wei J., Li H. et al. провели мета-аналіз 54 досліджень, які включали 16 427 пацієнтів з ОА колінних суглобів. Результати продемонстрували значну ефективність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату. Зокрема:

1. **Ефективність у втамуванні болю**. Загалом зміни інтенсивності болю описували 34 дослідження. Целекоксиб, глюкозамін, хондроїтин і комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату показали значно кращу ефективність у зменшенні болю, порівняно із групою плацебо.

2. **Вплив на покращення функції.** Зміни функції суглоба оцінювали у 30 дослідженнях. Целекоксиб, глюкозаміну сульфат та його комбінація з хондроїтину сульфатом продемонстрували більш виражений вплив на покращення функції, порівняно з групою плацебо. Глюкозаміну сульфат в поєднанні з хондроїтину сульфатом виявився єдиним способом лікування, який відповідав попередньо визначеним критеріям клінічно значущого покращення функції.

3. **Звуження суглобової щілини.** 7 досліджень визначали вплив лікування на звуження суглобової щілини. На тлі застосування глюкозаміну та хондроїтину воно було значно меншим, ніж на тлі плацебо. Між будь-якими іншими групами відмінностей не виявлено.

4. **Переносимість та побічні ефекти (ПЕ)**. Целекоксиб виявився єдиним методом лікування, при якому ПЕ з боку шлунково-кишкового тракту виникали частіше, ніж на тлі плацебо (відношення шансів – 1,17; 95 % довірчий інтервал 1,02–1,34).

Результати цього мета-аналізу довели значну ефективність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в зниженні інтенсивності болю та покращенні функції суглоба, порівняно з групою плацебо. Ця комбінація виявилась **єдиним способом лікування, що продемонстрував клінічно значуще покращення функції суглоба та зменшення болю,** порівняно з показниками на початку лікування. До того ж, між п'ятьма варіантами проаналізованого лікування не виявлено істотної різниці щодо частоти побічних ефектів (ПЕ). Проте додатковий класичний мета-аналіз показав, що целекоксиб асоціювався з вищою частотою ПЕ з боку шлунково-кишкового тракту, порівняно з плацебо [41].

В **Американських рекомендаціях для сімейних лікарів** [27] для поетапного підходу до лікування ОА також рекомендується використовувати комбінацію глюкозаміну та хондроїтину.

Доведення наявності структурно-модифікуючих властивостей комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату

У 2013 р. французькі дослідники J. Martel-Pelletier et al. опублікували в міжнародному журналі Annals of the Rheumatic Diseases результати аналізу ефектів, які чинить традиційне фармакологічне лікування та застосування глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату окремо або в комбінації. Оцінювали вплив цих препаратів на прогресування структурних змін при ОА колінного суглоба. У ході аналізу 600 пацієнтів з ОА колінних суглобів були стратифіковані залежно від отримання ними традиційної фармакотерапії (анальгетики / НПЗП) та/або комбінації глюкозаміну й хондроїтину впродовж 24 послідовних місяців. Як основні наслідки розглядали структурні зміни колінного суглоба, включаючи ширину суглобової щілини (ШСЩ) і об'єм суглобового хряща. Результати оцінювали за допомогою кількісної МРТ. Учасники, котрі приймали анальгетики / НПЗП (n=300), мали достовірно вищі значення індексу WOMAC (p<0,001) та меншу ШСЩ (p=0,01), що свідчило про більш тяжкий вихідний перебіг захворювання. У групі пацієнтів, які не приймали анальгетик / НПЗП і отримували комбінацію глюкозаміну сульфат + хондроїтину сульфат (n=300), було зафіксовано достовірне зменшення ступеня втрати об'єму суглобового хряща через 24 місяці терапії в медіальній центральній частині суглобової поверхні (p=0,007). Подальший підгруповий аналіз виявив, що ефект від застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату відзначався в пацієнтів із більшим ступенем тяжкості захворювання (ШСЩ ≤ медіани) [22].

У групі пацієнтів, які приймали анальгетики / НПЗП і комбінацію глюкозаміну та хондроїтину, було виявлено значуще зменшення об'єму втрати суглобового хряща по всій його поверхні через 12 місяців (p=0,05) та його центральної частини через 24 місяці (p=0,05). Ці ефекти відзначалися в учасників із меншим ступенем тяжкості захворювання (ШСЩ > медіани).

На підставі отриманих результатів автори зробили загальний висновок, що, незалежно від прийому анальгетиків / НПЗП, у пацієнтів, які отримували комбінацію глюкозаміну та хондроїтину, **відзначалося зменшення темпів втрати об'єму суглобового хряща протягом 24 міс. за даними кількісної МРТ**. Це свідчить про **наявність реального хворобомодифікуючого ефекту вказаної комбінації**, котрий може просто не виявлятися при стандартній рентгенографії.

Позитивний вплив комбінації глюкозаміну та хондроїтину на сповільнення прогресування структурного ураження суглобового хряща колінного суглоба (втрата хряща) спостерігався незалежно від того, чи приймали пацієнти анальгетики / НПЗП. Отримані дані також підтвердили гіпотезу про те, що особи із легшими структурними змінами можуть отримати більш значну користь від призначення структурно-модифікуючих препаратів (таких як комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату), ніж пацієнти з пізнішими стадіями ОА. З практичного погляду це означає, що для досягнення оптимального ефекту хондропротектори доцільно призначати відразу після встановлення діагнозу та за потреби поєднувати їх з іншими лікарськими засобами. Це повністю узгоджується з положеннями настанови ESCEO [9], яка рекомендує призначати тривалу терапію саме глюкозаміну сульфатом та/або хондроїтину сульфатом уже на першому етапі базисного лікування пацієнтів із клінічною симптоматикою ОА колінного суглоба.

Під керівництвом Marlene Fransen нещодавно було проведено подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження з дворічним спостереженням за участю 605 пацієнтів із больовою формою ОА колінних суглобів. Пацієнти були рандомізовані на групи прийому комбінації глюкозаміну сульфату (1500 мг/добу) і хондроїтину сульфату (800 мг/добу) та подвійного плацебо. Через 2 роки лікування було продемонстровано статистично значущу відмінність за ступенем впливу на ШСЩ, порівняно з плацебо (середнє розходження 0,10 мм; 95 % довірчий інтервал 0,002–0,20 мм; p=0,046). За умови прийому цих самих хондропротекторів у режимі монотерапії значущого структурного ефекту не виявлено [14].

За даними цього дослідження також було встановлено, що саме у пацієнтів, які приймали комбінацію з глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату, відмічено **скорочення звуження суглобової щілини**. Отже, застосування комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату виявилося ефективнішим, порівняно з використанням цих препаратів у режимі монотерапії.

Автори зробили висновок, що використання комбінації глюкозаміну та хондроїтину самостійно та в поєднанні з НПЗП впродовж

24 місяців продемонструвало хворобомодифікуючий ефект.

Підсумовуючи вищенаведене можна зробити висновок, що поєднання глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату у складі комбінованих хондропротекторів (ХП) обґрунтоване в численних дослідженнях та не викликає сумнівів. Фармакологічна дія ХП на тканини суглоба включає:

1. Регуляторні зміни активності хондроцитів при ОА, які опосередковані взаємодією ХС з мішенями (target) на поверхні клітин;

2. Протизапальний вплив ГС, який проявляється в утриманні активації NF-κB;

3. Пластичні, анаболічні ефекти, які характеризуються регуляцією біосинтетичих процесів у хондроцитах та в позаклітинному матриксі суглобової тканини, що багаторазово зростають при поєднаному прийомі ГС та ХС.

Поєднання переваг таргетної та метаболічної терапії визначає ефективність комбінованих ХП, активними компонентами яких є хондроїтину сульфат та глюкозаміну сульфат [6, 24, 44].

У клінічній практиці в разі призначення хондропротекторів лікарю-практику слід звертати увагу на їх склад (вміст саме глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату), наявність статусу лікарського препарату, а також відповідність добового дозування компонентів (не менш як 1500 мг для глюкозаміну сульфату та 800 мг для хондроїтину сульфату).

У цьому контексті заслуговує на увагу поява на фармацевтичному ринку України комбінованого хондропротектора Мовекс Комфорт («Мови Хелс» Швейцарія), кожна таблетка якого містить 500 мг глюкозаміну сульфату і 400 мг хондроїтину сульфату. Склад Мовекс Комфорт повністю відповідає доведеній клінічній ефективності.

Також привертає увагу препарат Мовекс Актив, до складу якого входять фіксована комбінація глюкозаміну сульфату (500 мг), хондроїтину сульфату (400 мг) і калію диклофенак (50 мг). Його застосування виправдане в гострий період для купірування болю і має переваги перед НПЗП та іншими комбінованими хондропротекторами [4].

Отже, використання комбінованих ХП, до складу яких входять саме глюкозаміну сульфат та хондроїтину сульфат (Мовекс Комфорт «Мови-Хелс Швейцарія), при лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів та хребта є виправданим з точки зору доказової медицини та клінічної практики.

Згідно з інструкціями до препаратів, в своїй медичній практиці ми призначаємо Мовекс Актив при вираженому больовому синдромі – по 1 таблетці 3 рази на добу після їди протягом не більше 10 днів. Згодом переводимо пацієнта на прийом Мовекс Комфорту – по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 тижнів, з наступним прийомом по 1 таблетці 2 рази на добу впродовж щонайменше 3 місяців. З метою досягнення достовірного уповільнення прогресування захворювання та для зменшення потреби в НПЗП рекомендовані повторні курси лікування 2–3 рази на рік.

Додаткова інформація. *Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

Список використаної літератури

1. Бадокин В. В. Нестероидные противовоспалительные препараты в локальной терапии ревматических заболеваний [Электронный ресурс] / В. В. Бадокин // Семейная медицина. – 2013. – № 2. – С. 92–96. – Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2013_2_21
2. Беловол А. Н. Клиническая эффективность медленнодействующих препаратов у больных с деформирующим остеоартрозом / А. Н. Беловол, И. И. Князькова // Здоровья Украины. – 2008. – Т. 11, № 1. – С. 89–92.
3. Бур'янов О. А. Сучасні рекомендації у лікуванні хворих на остеоартроз та ефективність метаболічної хондропротекторної терапії остеоартрозу із застосуванням SAME-FLEX / О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко // Літопис ревматології та ортопедії. – 2014. – № 1–2 (29–30). – С. 124–131.
4. Современные аспекты лечения вертеброгенной боли / С. В. Селезнева, Л. Н. Антонова, А. А. Забара, Т. А. Ерохина // Мистецтво лікування. – 2014. – № 5 (6). – С. 17–20.
5. Culvenor A. G. Knee extensor strength and risk of structural, symptomatic, and functional decline in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analisis / A. G. Culvenor // Arthritis Care Res. – 2017. – № 69 (5). – P. 649–658.
6. Духанин А. С. Симптом-модифицирующие препараты замедленного действия в лечении остеоартрита: от молекулы к клиническому эффекту (взгляд фармаколога) / А. С. Духанин // Современная ревматология. – 2018. – № 2.– С. 79–82.
7. Bijlsma J. W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice / J. W. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. Lafeber // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 2115–2126.
8. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyerea, Germain Honvoa, Nicola Veronesec [et al.] // Seminars in Arthritis and Rheumatism. – 2019. – Vol. 14. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
9. Analgorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere, C. C. Cooper, J.-P. Pelletier [et al.] // Sem. Arthr. Rheum. – 2014. – Vol. 44. – P. 252–263.
10. Bruyere O. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis / O. Bruyere, J. Y. Reginster // Drugs Aging. – 2007. – Vol. 24 (7). – P. 573–580.
11. Inap-propriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / O. Bruyere, C. Cooper, N. M. Al-Daghri [et al.] // Aging. Clin. Exp. Res. – 2017. – Vol. 30 (2). – P. 111–117. DOI :10.1007/s40520-017-0861-1.
12. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants / P. S. Chan, J. P. Caron, G. J. Rosa, M. W. Orth // Osteoarthritis Cartilage. – 2005. – Vol. 13. – P. 387–394.
13. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two incombination for painful knee osteoarthritis / D. O. Clegg, D. J. Reda, C. L. Harris [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354 (8). – P. 795–808. DOI: 10.1056/NEJMoa052771.
14. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens / M. Fransen, M. Agaliotis, L. Nairn [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2015. – Vol. 74 (5). – P. 851–858. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
15. Goodman S. Osteoarthritis / S. Goodman; Yee A., Paget S., eds. Expert Guide to Rheumatology. – Philadelphia, Pa.: Amer-ican College of Physicians, 2005 – P. 269–283.
16. Association of pharmacological treatments with long-term pain control in patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / D. Gregori, G. Giacovelli, C. Minto [et al.] // JAMA. – 2018. – Vol. 320 (24). – P. 2564–2579. DOI: 10.1001/jama.2018.19319.
17. Hathcock J. N. Risk assessment for glucosamine and chondroitin sulfate / J. N. Hathcock, A. Shao // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 2007. – Vol. 47 (1). – P. 78–83. DOI: 10.1016/j.yrtph.2006.07.004.
18. Henrotin Y. Chondroitin and glucosamine in the management of osteoarthritis: an update / Y. Henrotin, C. Lambert // Curr. Rheumatol. Rep. – 2013. – Vol. 15 (10). – P. 361. DOI: 10.1007/s11926-013-0361-z.
19. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / M. C. Hochberg, R. D. Altman, K. T. April [et al.] // Arthritis. Care. Res. – 2012. – Vol. 64. – P. 465–474.
20. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib / M. C. Hochberg, J. Martel-Pelletier, J. Monfort [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2016. – Vol. 75 (1). – P. 37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792. Epub 2015 Jan 14.
21. Safety of symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis / G. Honvo, J.-Y. Reginster, V. Rabenda [et al.] // Drugs. Aging. – 2019. – Vol. 36 (Suppl 1). – P. 65–99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z.
22. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort / Johanne Martel-Pelletier, Camille Roubille, Françoi Abram [et al.] // Ann. Rheum. Dis. – 2013. – Vol. 0. – P. 1–10. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.

23. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. Jordan, N. Arden, M. Doherty, B. Bannwarth // Ann. Rheum. Dis. – 2003. – Vol. 62 (12). – P. 1145–1155. DOI: 10.1136/ard.2003.011742.
24. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A. Kahan, D. Uebelhart, F. De Vathaire [et al.] // Arthritis. Rheum. – 2009. – Vol. 60 (2). – P. 524–533. DOI: 10.1002/art.24255.
25. Sinusas Keith. Osteoarthritis: Diagnosis and Treatment / Keith Sinusas // Am. Fam. Physician. – 2012. – Vol. 85 (1). – P. 49–56.
26. Leeb B. A metaanalisis of chondroitinsulfate in the treatment of Osteoarthritis / B. Leeb, K. Montag // J. Rheumatol. – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 205–211.
27. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / T. E. McAlindon, R. R. Bannuru, M. C. Sullivan [et al.] // Osteаrthr. Cartilage. – 2014. – Vol. 22. – P. 363–388.
28. O'Neill T.W. Update on the epidemiology, risk factors and disease outcomes of osteoarthritis/ T. W. O'Neill, P. S. McCabe, J. McBeth // Best. Pract. Res. Clin. Rheumatol. – 2018. – Vol. 32 (2) – P. 312–326. DOI: 10.1016/j.berh.2018.10.007. Epub 2018 Nov 22.
29. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study / J. P. Pelletier, J. P. Raynauld, A. D. Beaulieu [et al.] // Arthritis. Res. Ther. – 2016. – Vol. 18 (1). – P. 256. DOI: 10.1186/s13075-016-1149-0.
30. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review / D. Pereira, B. Peleteiro, J. Araujo [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2011. – Vol. 19. – P. 1270–1285.
31. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial / Reginster J. Y., Deroisy R., Rovati L. C. [et al.] // Lancet. – 2001. – Vol. 357 (9252). – P. 251–256.
32. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CON-CEPT) / J. Y. Reginster, J. Dudler, T. Blicharski, K. Pavelka // Ann. Rheum. Dis. – 2017. – Vol. 76 (9). – P. 1537–1543. DOI: 10.1136/annrheum-dis-2016-210860.
33. Recommendations for an update of the 2010 European regulatory guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthri-tis and reflections about related clinically relevant outcomes: expert consensus statement / J. Y Reginster, S. Reiter-Niesert, O. Bruyere [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2015. – Vol. 23 (12). – P. 2086–2093. DOI: 10.1016/j.joca.2015.07.001.
34. Metaanalysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip / S. Reichenbach, R. Sterchi, M. Scherer [et al.] // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 146 (8). – P. 580–590.
35. Roos E. M. Strategies for the prevention of knee osteoarthritis/ E.M. Roos, N. K. Arden // Nat. Rev. Rheumatol. – 2016. – Vol. 12 (2). – P. 92–101. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.135.
36. Systematic analysis of pharmaceutical preparations of chondroitin sulfate com-bined with glucosamine / G. R. Santos, A. A. Piquet, B. F. Glauser [et al.] // Pharmaceuticals (Basel). – 2017. – 10(2). DOI: 10.3390/ph10020038.
37. Chondroitin for osteoarthritis / J. A. Singh, S. Noorbaloochi, R. MacDonald [et al.] // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2015. – Vol. 1. DOI: 10.1002/14651858. CD005614.pub2..
38. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T. E. Towheed, L. Maxwell, T. P. Anastassiades [et al.] // Cochrane Database. Syst. Rev. – 2009 – Vol. 2. DOI: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
39. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis / S. Wandel, P. Juni, B. Tendal [et al.] // BMJ. – 2010. – Vol. 341. – P. 46–75. DOI: 10.1136/bmj.c4675.
40. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study / B. Zegels, P. Crozes, D. Uebelhart [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. – 2013. – Vol. 21 (1). – P. 22–27. DOI: 10.1016/j.joca.2012.09.017.
41. Effectiveness and safety of Glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee / C. Zeng, J. Wei, H. Li [et al.] // Sci Rep. – 2015. – Vol. 5. DOI: 10.1038/srep16827.
42. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 / W. Zhang, G. Nuki, R. W. Moskowitz [et al.] // Osteoarthr. Cartilage. – 2010. – Vol. 18. – P. 476–499.
43. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence / W. Zhang, R. W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // Osteаrthr. Cartilage. – 2007. – Vol. 15. – P. 981–1000.
44. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines / W. Zhang, R. W. Moskowitz, G. Nuki [et al.] // Osteаrthr. Cartilage. – 2008. – Vol. 16. – P. 137–162.
45. http://health-ua.com/newspaper/tn_kardio_revmato_kardiohirurgiya/archive/28855.

Резюме

Эффективность комбинации глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины

О. Н. Барна, А. А. Погребняк

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

Остеоартрит сегодня остается самой распространенной формой поражения суставов и ведущей причиной нетрудоспособности населения во всем мире. К сожалению, до сих пор отсутствуют радикальные методы, с помощью которых можно было бы остановить «эпидемию» ОА и полностью вылечить пациентов с этим заболеванием. В последние десятилетия пристальное внимание ученых и клиницистов приковано к возможностям применения симптоматических или болезньмодифицирующих препаратов длительного действия – лекарственных средств, которые потенциально способны не только влиять на симптомы ОА (прежде всего на боль), но и оказывать длительное структурно-модифицирующие действие на суставной хрящ. Результаты клинических исследований, а также глубокое понимание различий в фармакокинетике и свойствах молекул различных хондропротекторов, вызвали научный и практический интерес к подходам лечения заболеваний суставов с помощью комбинации препаратов хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата.

Ключевые слова: остеоартрит, комбинация глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата, симптоматические болезньмодифицирующие препараты медленного действия при остеоартрите, ширина суставной щели

Summary

Efficiency of Glucosamine Sulphate and Chondroitin Sulphate Combination in Osteoarthritis Treatment from Evidence-Based Medicine Positions

O. M. Barna, O. O. Pogrebniak

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Osteoarthritis remains by far the most common form of joint damage and the leading cause of disability worldwide. Unfortunately, today there are no radical methods that can stop the «epidemic» of OA and completely cure patients with this disease. In recent decades, the attention of scientists and clinicians has been shrouded in the possibility of using symptomatic or disease-modifying slow-acting drugs that are potentially not only able to influence the symptoms of OA (primarily pain), but also to have a lasting structural-modifying effect on the joint. The results of clinical studies, as well as a deeper understanding of the differences in the pharmacokinetics and properties of molecules of different chondroprotectors have aroused scientific and practical interest in approaches to the treatment of joint diseases using a combination of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate.

Key words: osteoarthritis, a combination of glucosamine sulfate and chondroitin sulfate, symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis, joint gap width

Стаття надійшла в редакцію: 21.02.2020
Стаття пройшла рецензування: 12.03.2020
Стаття прийнята до друку: 08.04.2020

Received: 21.02.2020
Reviewed: 12.03.2020
Published: 08.04.2020