

ХОНДРОПРОТЕКТОРИ В ЛІКУВАННІ ЗАХВОРЮВАНЬ СУГЛОБІВ І ХРЕБТА НА ЗАСАДАХ ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ

Юрій ГАВАЛКО

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

З кожним днем все більше людей страждає захворюваннями опорно-рухового апарату. Поряд з остеохондрозом та остеопорозом досить поширеним захворюванням є остеоартрит та остеоартроз, яким страждає 15% населення планети [15]. При цьому найчастіше при остеоартрозі уражуються колінні суглоби (близько 10% населення старше 55 років), а у 25% з них розвивається виражена інвалідизація [6]. У звіті Всесвітньої організації охорони здоров'я про соціальні наслідки гонартрозу вказано, що це захворювання займає 4-те місце серед причин непрацездатності у жінок і 8-ме – у чоловіків [5]. Щорічна частота артропластичних операцій серед пацієнтів старше 65 років, які хворіють на гонартроз, складає в середньому 0,5-0,7 на 1000 населення [19].

Виходячи з цього, стає зрозумілою висока частота використання хондропротекторів. Найпопулярнішими серед них є глюкозамін і хондроїтин. В США споживання глюкозаміну складає 19,9%, при цьому він займає друге місце по продажам і поступається лише риб'ячому жиру (37,4%) [15].

Етіологія та патогенез

Захворювання суглобів і хребта є поліетіологічними. Серед факторів, які сприяють розвитку патології виділяють конституційні чинники (вік, жіноча стать, надмірна маса тіла та ожиріння, аномалії розвитку кістково-м'язової системи, порушення постави), спадкову схильність (індекс успадкування серед близнюків становить 0,39-0,65), несприятливі професійні чинники (тяжка фізична праця, вібрація тощо), травматизм (побутові та спортивні травми), дисгормональні порушення тощо [5].

Вплив етіологічного чинника запускає патологічний процес, який призводить до порушення рівноваги між синтезом і руйнуванням макромолекул строми хряща в бік

останнього. Важливу роль у цьому процесі відіграє хронічне запалення, яке додатково стимулює руйнування структур хряща (через активацію металопротеаз та інших ферментів), а також блокує його відновлення (зокрема через вплив ІЛ-1) [30]. Так, згідно з сучасним уявленням, в запаленні та деструкції хряща важлива роль належить ендогенним цитокінам: TNF- α (фактор некрозу пухлини альфа), ІЛ-1, ІЛ-6 і ІЛ-8 (інтерлейкіни). Вони продукуються активованими синовіальними фібробластами, макрофагами і хондроцитами та спричиняють гостре чи хронічне запалення, а також є медіаторами хрящового катаболізму. ІЛ-1 і TNF- α ініціюють деструкцію хряща: модулюючи активність матриксних металопротеїназ і тканинних інгібіторів металопротеїназ [2].

Лікування

Виходячи з цього, лікування має ґрунтуватись не лише на пригніченні катаболічних процесів, але й на прискоренні біосинтезу матриксу, для чого необхідні анаболічні агенти [9]. Тобто лікування патології суглобів передбачає зменшення руйнування хряща та посилення його відновлення. Нестероїдні протизапальні препарати та, в тяжких випадках, глюкокортикостероїди в деякій мірі дозволяють зменшити деструкцію хряща та зменшити активність прозапальних цитокінів (та їх посередників, які беруть участь у патологічному процесі), але вони не здатні стимулювати регенерацію хряща. Крім того, їх тривалий прийом супроводжується низкою небажаних побічних явищ і навіть, інколи, посиленням деструкції хряща. Саме тому широкого застосування набули хондропротектори. Вони, крім попередження та сповільнення прогресування захворювання, дозволяють зменшити больовий синдром і покращити функцію уражених суглобів.

Хондропротектори застосовуються при остеоартрозі різної локалізації протягом 40 років в Європі і 30 років – в США [15]. Варто відмітити, що препарати першого покоління були

ПРОДОВЖЕННЯ НА СТ. 10 ►

◀ ПОЧАТОК НА СТ. 9

представлені екстрактами хряща тваринного чи морського походження (румалон, артепарон, мукартрин, алфлутоп), при цьому більшість із них сьогодні мало використовується в клінічній практиці у зв'язку зі слабкою доказовою базою їх ефективності. Препарати другого покоління є більш очищеними, представлені низькомолекулярними аміноцукрами (глюкозамін) та високомолекулярними полісахаридами (хондроїтин, гіалуронова кислота). До третього покоління належать комбіновані препарати на основі глюкозаміну та хондроїтину, іноді з додаванням метилсульфонілметану (МСМ), аскорбінової кислоти тощо). Порівняно з препаратами першого покоління, препарати двох останніх мають більш точний склад, доведено клінічну ефективність, підтверджений сприятливий вплив на хрящ, що і визначає високий рівень обґрунтованості їх застосування при ураженнях суглобів і хребта. З позицій доказової медицини, в групі хондропротекторних засобів глюкозамін і хондроїтин мають найвищий ступінь доказовості та достовірності результатів – категорію А, в зв'язку з чим на їх основі сьогодні виробляють більшість хондропротекторів [4].

Разом з тим, глюкозамін і хондроїтин мають певні відмінності. Так, при пероральному прийомі глюкозамін добре всмоктується (80-95 %), а після проходження через печінку в кров потрапляє близько 20-25% препарату. Більше того, радіоізотопні дослідження демонструють виражену тропність глюкозаміну до тканин суглобу [7]. На відміну від нього, хондроїтин має значно нижчу біодоступність (13-15 %), що пов'язано зі значними розмірами молекули хондроїтину та необхідністю його попередньої обробки травними ферментами [7].

Передумовою до застосування глюкозаміну при деструктивних захворюваннях хряща є його здатність збільшувати швидкість формування нового хряща. Глюкозамін є попередником глікозаміногліканів (в т.ч. гіалуронової кислоти) і відіграє важливу роль у синтетичних процесах [25]. Крім того, він здатний пригнічувати ферменти дегградації хряща, попереджає утворення вільних радикалів і знижує рівень ІЛ-1 у синовіальній рідині [10]. Ці механізми здатні сповільнити руйнування хряща та допомогти у відновленні порушеної

структури, забезпечуючи зменшення болю та покращуючи функцію суглоба.

В експерименті із застосуванням глюкозаміну показана стимуляція хондроцитів і посилення ними синтезу протеогліканів, а також пригнічення розвитку колагенового артриту за рахунок зниження продукції супероксидних аніонів макрофагами, тобто продемонстрований чіткий протизапальний ефект [1, 17].

Також показана ефективність впливу глюкозаміну на симптоми у хворих з остеоартритом колінного суглоба. В результаті перорального прийому 1500 мг/день глюкозаміну протягом 6 місяців спостерігалось значне зменшення болю [12].

Таким чином, глюкозамін показав ефективність у зменшенні деструкції хряща, покращенні його відновлення та зменшенні клінічних проявів остеоартрозу.

Впровадження у клінічну практику іншого хондропротектора – гіалуронової кислоти – розглядається як якісний прорив у лікуванні остеоартрозу [3, 19, 31]. При цьому особлива увага приділяється її здатності ефективно пригнічувати больовий синдром і покращувати функціональну активність хворих.

Як відомо, гіалуронова кислота забезпечує в'язко-еластичні властивості синовіальної рідини, яка виконує функції любриканта й «амортизатора» [26, 35]. При цьому підтримання оптимальних концентрацій гіалуронової кислоти в синовіальній рідині попереджає втрату протеогліканів матриксом хряща суглобу та зменшує міграцію активованих макрофагів у порожнину суглобу. Встановлено, що при гострих і хронічних запальних процесах у суглобі розмір молекул гіалуронової кислоти зменшується. Так, згідно з даними С. Belcher та співавторів (1997), у синовіальній рідині хворих гонартрозом концентрація гіалуронової кислоти, глікозаміногліканів і кератансульфату нижча, ніж у здорових [32]. Крім того, в експериментах на тваринах було продемонстровано, що прозапальні цитокіни (ІЛ-1 і ФНП-α) стимулюють експресію гіалуронан-синтетази, яка призводить до фрагментації молекул гіалуронової кислоти та прогресуванню деструктивних змін хряща [29].

Цікаві результати отримані в клінічному дослідженні ефективності зниження болювого синдрому в пацієнтів із хворобою Кашина-Бека (деформуючим ендемічним остеоартрозом) при одночасному застосуванні гіалуронової кислоти та глюкозаміну. Було показано, що така комбінація не лише ефективна, але й значно перевищує знеболювальну активність самостійного використання глюкозаміну [23]. Обґрунтованість використання комбінації глюкозаміну та гіалуронової кислоти полягає не лише в посиленні знеболювального ефекту. Глюкозамін є структурним елементом гіалуронової кислоти та підвищує її концентрацію в синовіальній рідині [22], а отже, сприяє покращенню амортизаційної функції та зменшує травматизацію хряща. З іншого боку, гіалуронова кислота посилює протизапальний і знеболювальний ефект глюкозаміну. Тобто поєднання цих двох компонентів дозволяє як покращити клінічні ефекти, так і сповільнити прогресування деструкції хряща, **а взаємне потенціювання терапевтичного ефекту дозволяє зменшити дозу кожного компоненту без утрати ефективності.**

Ще одним важливим компонентом деяких хондропротекторів є **метилсульфонілметан (MSM)** – це сіркоорганічна сполука з вираженою протизапальною дією [16]. MSM має природне походження – він міститься в деяких рослинах і в незначній кількості – в різних продуктах харчування. Завдяки цьому легко засвоюється організмом, допомагає підтримувати необхідний рівень сірки в організмі, при цьому безпечний і характеризується мінімальною кількістю побічних явищ [34]. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що MSM має широкий протизапальний вплив, при цьому його ефективність найвища в лікуванні запальних захворювань суглобів [27]. Останні дослідження показали, що MSM також сприяє швидшому відновленню після (травмувань?) у спортсменів і допомагає захистити м'язи від руйнування [24].

Використання хондропротекторів при супутній патології.

Перестороги у застосуванні глюкозаміну пов'язані в першу чергу з його участю в вуглеводному обміні. Оскільки в нормальних умовах глюкозамін синтезується в клітинах, коли вони насичуються глюкозою, і таким чином клі-

тина сигналізує про необхідність припинення подальшого надходження глюкози через клітину мембрану. Тому існувало припущення, що екзогенний глюкозамін може модулювати інсулінорезистентність або посилювати її. Однак, було показано, що при тривалому застосуванні глюкозаміну активність внутрішньоклітинних гліколітичних ферментів адаптується, і ніяких небажаних наслідків навіть у хворих на цукровий діабет не реєструється [8].

Так, прийом 1500 мг глюкозаміну сульфату та 1200 мг хондроїтину сульфату хворими на цукровий діабет не впливав на рівень глікозильованого гемоглобіну порівняно з плацебо [14]. У схожому дослідженні, проведеному в Національному інституті здоров'я (США), глюкозамін не викликав підвищення інсулінорезистентності та дисфункції ендотелію як у пацієнтів із нормальною масою, так і при ожирінні [28].

Albert S. et al. (2007) у своїй роботі показали, що прийом глюкозаміну в дозі 1500 мг на добу хворими на цукровий діабет протягом 2 тижнів не впливає на рівень глюкози, фруктозаміну, загального холестерину та ліпопротеїдів високої густини [33].

Автори недавно опублікованого літературного огляду, підсумовуючи останні роботи, показали, що глюкозамін не впливає на рівень глюкози крові натщесерце, її метаболізм й інсулінорезистентність, як у здорових людей, так і у хворих на цукровий діабет або з порушеною толерантністю до глюкози [11].

Окремо слід розглянути вплив тривалого прийому глюкозаміну на серцево-судинний ризик. Так, у дослідженні Palma Dos Reis R. et al. (2011) проаналізовано вплив трирічного прийому глюкозаміну (1500 мг/добу за один прийом) на серцево-судинний ризик у 428 хворих остеоартрозом із супутньою артеріальною гіпертензією. В результаті не виявлено суттєвих відмінностей систолічного та діастолічного артеріального тиску в пацієнтів, які приймали глюкозамін або плацебо. Також не змінювались показники ліпідограми та рівень глюкози в крові навіть у пацієнтів з вихідною гіперхолестеринемією чи гіперглікемією [13].

Важливим аспектом застосування тих чи інших лікарських засобів у клінічній практиці є їх взаємодія з іншими сполу-

ПРОДОВЖЕННЯ НА СТ. 12 ►

◀ ПОЧАТОК НА СТ. 11

ками. Стосовно хондропротекторів це особливо актуально, оскільки найчастіше вони призначаються людям старшого віку, які зазвичай мають ще кілька супутніх патологій і, відповідно, вживають інші лікарські препарати для їх лікування.

Наявні повідомлення, що глюкозамін може посилювати активність непрямого антикоагулянту варфарину, що пов'язано з їх спільним метаболізмом за участі цитохрому P450 (субодиниці CYPs). В експериментальному дослідженні Yokotani K. et al. (2014) було показано, що глюкозамін лише в дозі близько 1500 мг/кг здатний посилювати антикоагулянтну активність варфарину, хоча це і не було пов'язано із пригніченням субодиниць CYPs чи варфарингідроксилази. Разом з тим, в менших дозах (≈ 450 мг/кг) глюкозамін не впливав на активність варфарину [20]. Однак у клінічній практиці глюкозамін використовується в дозах набагато менших, ніж навіть 450 мг/кг (в середньому 1000-1500 мг/добу, що при середній вазі 70 кг становить 14-21 мг/кг). Тому можна зробити висновок, що у звичайних дозах вживання глюкозаміну пацієнтами, які приймають варфарин, є цілком безпечним.

Досить часто в лікуванні захворювань опорно-рухового апарату використовуються нестероїдні протизапальні препарати, але вони є досить гепатотоксичними, особливо при частому та тривалому використанні. Разом з тим, використання глюкозаміну в щурів зменшувало гепатотоксичність парацетамолу завдяки сповільненню його метаболізму та, відповідно, утворення при цьому токсичних сполук. Крім цього, автори припускають, що сповільнення метаболізму парацетамолу також дозволить продовжити тривалість його знеболювального ефекту і таким чином зменшити кратність прийому та дозу препарату [21]. Тобто застосування хондропротекторів разом з нестероїдними протизапальними препаратами доцільне не лише з погляду зменшення їх токсичності, але й для зменшення дози знеболювальних.

Підсумовуючи, можна стверджувати, що хондропротектори відіграють важливу роль у лікуванні деструктивних

захворювань хряща. На сьогодні вимогам доказової медицини найбільше відповідають препарати другого та третього покоління, а отже саме засоби на основі глюкозаміну та гіалуронової кислоти можна вважати препаратами вибору для довгострокового лікування остеохондрозу чи остеоартрозу. Препаратам із глюкозаміном і гіалуроновою кислотою доцільно віддавати перевагу не лише при вираженому больовому синдромі, вони також досить ефективно зменшують запалення, посилюють секрецію синовіальної рідини та сповільнюють деструкцію хряща. Наявність у складі MSM створює додатковий протизапальний ефект та забезпечує протекцію для зв'язок і м'язів, що особливо важливо при тяжких фізичних навантаженнях (наприклад, у спортсменів).



На сьогодні така комбінація (глюкозамін, гіалуронова кислота та MSM) запропонована вітчизняним виробником під назвою ХондроВел. Унікальне поєднання діючих речовин дозволяє значно підвищити ефективність лікування остеоартрозів і остеоартритів різного генезу, а також остеохондрозу хребта. Перевагою ХондроВелу є також нова форма випуску – порошок в саше-пакетах. Це важливо, оскільки

не всі пацієнти можуть проковтнути досить великих розмірів таблетки звичайних хондропротекторів. На відміну від них, порошок ХондроВел розчиняється у склянці води, що значно зручніше у використанні. Крім того, наявність саше-пакетів дозволяє пацієнту (при обмежених фінансових можливостях) придбати однократну чи добову дозу препарату та не відстрочувати початок лікування, а швидкий ефект завдяки розчинній формі збільшує комплаєнс. Таким чином, ХондроВел має ряд переваг перед іншими хондропротекторами: оптимальна комбінація діючих речовин, максимальна біодоступність і швидке настання ефекту лікування, зручна форма випуску та менша вартість лікування, а також можливість придбання разової чи добової дози препарату. Це дозволяє рекомендувати його в комплексному лікуванні деструктивних і запальних захворювань хребта та суглобів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ ЗНАХОДИТЬСЯ У РЕДАКЦІЇ ●