

СТРАТЕГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

С. Носков, доктор медицинских наук, профессор,
А. Лаврухина, кандидат медицинских наук, **К. Широкова**,
А. Пряничникова, **А. Заводчиков**, кандидат медицинских наук
Ярославская государственная медицинская академия
E-mail: noskov03@gmail.com

Рассматривается возможное влияние хондропротекторов на углеводный обмен, что особенно важно с учетом высокой коморбидности остеоартроза по сахарному диабету. Представлены современные клинические рекомендации по применению хондропротекторов в терапии остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, сахарный диабет, симптоматические препараты медленного действия, хондропротекторы.

Из заболеваний опорно-двигательного аппарата самым распространенным является остеоартроз (ОА), которым страдают 15% жителей планеты, чаще — стареющие женщины. Болезньмодифицирующие препараты животного происхождения (хондропротекторы — ХП) применяются при ОА различной локализации в течение 40 лет в Европе и 30 лет — в США в качестве пищевых добавок. Наиболее популярны сульфатированные ХП — сульфат глюкозамина (СГ) и сульфат хондритина (СХ). В США СГ составляет 19,9% всех пищевых добавок, принимаемых больными ОА, уступая только рыбьему жиру (37,4%) [16]. При производстве ХС используют хрящи коров или акул, СГ получают из оболочек крабов, омаров, креветок.

Предпосылкой для применения СГ и СХ для лечения боли при ОА послужило мнение, что ХП могут увеличить скорость формирования нового хряща. Предполагается, что СГ является предшественником гликозаминогликанов и играет важную роль в синтетических процессах. СХ, будучи частью большой молекулы протеогликанов хряща, возможно, ингибирует ферменты его деградации. Эти 2 механизма способны замедлить разрушение хряща и помочь в восстановлении нарушенной структуры, обеспечивая уменьшение боли и увеличение функции конечности [9].

Допускается, что СХ и СГ действуют путем подавления или снижения экспрессии ряда цитокинов, медиаторов деградации суставного хряща (например, матричных металлопротеиназ, интерлейкина — ИЛ — 1 β и 8, циклооксигеназы-2, фактора некроза опухоли- α). СХ тормозит производство простагландинов (PG) E₂ и матричных металлопротеиназ в культуре хондробластов, подверженных стимуляции ИЛ1 [14]. Пероральное введение СХ (300 или 900 мг/кг за 14 дней до индукции артрита) оказывало выраженное протективное действие в отношении развития адьювантного артрита у крыс. При этом отмечалось торможение производства провоспалительных цитокинов, С-реактивного белка в плазме крови, фагоцитарной активности и внутриклеточного окислительного взрыва нейтрофилов [3].

Вместе с тем следует отметить, что все гипотезы о действии ХП [24] сформулированы на основании экспериментальных и культуральных исследований, в которых в основном использовались дозы и концентрации в 10–1000 раз большие, чем в

терапевтической практике [2, 19], поэтому истинные механизмы действия у больных ОА остаются неизвестными.

В последнее десятилетие во всем мире проводились исследования по оценке эффективности ХП у больных ОА. Итоги их обобщены в ряде метаанализов, при этом прямые рекомендации с признанием целесообразности использования СГ и СХ при ОА отсутствуют. В частности, сетевой метаанализ 10 крупных исследований, проведенных у 3803 пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов, не смог выявить какого-либо клинически значимого эффекта СГ, СХ или их комбинации в уменьшении суставной боли или замедлении сужения суставной щели по сравнению с плацебо. Авторы заключают, что страховое покрытие рецептов, выписанных на эти препараты пациентам, не получающим другой терапии, должно быть запрещено [25].

По мнению других исследователей, рутинное использование ХП в терапии больных ОА должно быть прекращено [22]. В Кокрановском обзоре по применению СГ при ОА, включающем 25 исследований с участием 4963 пациентов, при оценке с помощью индекса WOMAC не обнаружена выгода использования СГ [21]. В метаанализе, включающем 20 исследований (3486 больных ОА коленных и тазобедренных суставов), оценивающих клиническую эффективность СХ, также нет данных о пользе его применения [17].

В большинстве последних работ доказывается способность ХП тормозить рентгенологическое прогрессирование ОА после как 2-летнего [7, 10, 11], так и 6-месячного приема препарата [26]. При этом отмечено отсутствие влияния приема 800 мг СХ на выраженность вторичного синовита, регистрируемую по толщине синовиальной оболочки, и клиническую симптоматику по сравнению с плацебо [26].

Группа технических экспертов Американского колледжа ревматологов (ACR) рекомендовала не использовать СХ и СГ в терапии ОА коленных и тазобедренных суставов, обосновывая свое мнение ссылками на ранее проведенные исследования [23, 25]. Однако авторы рекомендаций ACR 2012 г. по терапии ОА [8], отметив бесспорный характер большинства рекомендаций, подчеркнули, что возражение против использования СХ и СГ в терапии ОА может не совпасть с мнением практикующих врачей.

В целом на протяжении 10 лет представления о значимости хондропротекторной терапии при ОА, закрепленные в рекомендациях профессиональных научных обществ, претерпели следующую эволюцию:

- ELAR (European League Against Rheumatism)-2003 — это препараты с симптом- и болезньюмодифицирующим действием; показаны всем больным;
- ELAR-2007 — это препараты с только симптоммодифицирующим действием; показаны всем больным;
- OARSI (Osteoarthritis Research Society International)-2008 — это препараты с возможным симптоммодифицирующим действием; показаны больным, у которых отмечен положительный эффект при 6-месячном приеме;
- ACR (American College of Rheumatology)-2012 — это препараты, не оказывающие симптоммодифицирующего действия; не рекомендуются пациентам с ОА.

Недавно опубликованы окончательные результаты 24-месячного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования GAIT по оценке применения СГ и СХ при ОА. В исследовании участвовали 662 пациента с гонартрозом II или III стадий. В зависимости от видов терапии пациенты были рандомизированы в 5 групп: СГ — 500 мг 3 раза в день; СХ — 400 мг 3 раза в день; сочетание СГ и СХ; целекоксиб — 200 мг в день; плацебо.

Первичной конечной точкой было снижение на 20% боли по WOMAC в течение 24 мес. По сравнению с плацебо вероятность достижения 20% снижения боли по WOMAC была для целекоксиба – 1,21, для СГ – 1,16, для комбинации СГ и СХ – 0,83, только для СХ – 0,69. Ни один метод лечения не обеспечил достоверных различий по сравнению с плацебо. Авторы заключают, что терапия в течение 2 лет быстрыми и медленнодействующими симптоматическими препаратами не сказалась на изменении величины болевых и функциональных компонентов индекса WOMAC относительно плацебо. Побочные эффекты были также сравнимы между анализируемыми группами с редкой встречаемостью серьезных нежелательных явлений [18].

Из результатов исследования GAIT видно, что при всех видах примененной терапии максимальный клинический эффект регистрировался между 3 и 6-м месяцами исследования и сохранялся на достигнутых значениях до окончания наблюдения. Складывается впечатление о преобладании психосоматического механизма в реализации хронического болевого синдрома при ОА. С этих позиций, действительно, решающее значение имел именно факт лечения (прием лекарственного средства), а не конкретный назначенный препарат. Отсюда следует, что решающее значение в выборе лекарственного препарата для постоянного приема при ОА должна иметь его безопасность при длительном применении.

Поскольку СХ и СГ являются сложными сахарами, интенсивно обсуждалось влияние СХ и СГ на углеводный обмен, особенно у больных ОА с коморбидным сахарным диабетом (СД). Проанализировав результаты 11 исследований по изучению влияния СГ на метаболизм глюкозы у людей, авторы пришли к выводу, что у пациентов с базовой нарушенной толерантностью к глюкозе или инсулинорезистентностью (ИР), скорее всего, можно ожидать ухудшения метаболизма глюкозы [6].

Авторы другого недавно опубликованного обзора, напротив, полагают, что СГ не влияет на уровень глюкозы крови натощак, ее метаболизм и ИР как у здоровых людей, так и у лиц с СД или с нарушенной толерантностью к глюкозе [20]. Эти данные согласуются с более ранней работой, доказавшей, что 90-дневный прием 1500 мг СГ и 1200 мг СХ в плацебоконтролируемом исследовании у 26 больных СД не влиял на уровень гликированного гемоглобина (соответственно 6,45 и 6,50%), в группе плацебо (n=12) этот показатель был соответственно 6,25 и 6,09% [5]. И хотя авторы отметили отсутствие достоверных различий между сравниваемыми группами, более высокий уровень гликированного гемоглобина (+6,7%) в группе ХП к окончанию срока наблюдения обращает на себя внимание.

Ярким примером негативного действия ХП на углеводный обмен являются итоги исследования, показавшего, что ежедневный прием 38 добровольцами 1500 мг СГ на протяжении 6 нед привел к росту ИР по индексу НОМА с 2,8 до 3,2 (p<0,04). Повышение ИР среди субъектов было корреляционно связано с более высокой базовой величиной индекса НОМА (p<0,01). Повышение уровня триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) также было статистически связано с базовой величиной индекса НОМА. Эластичность артерий после применения СГ снижалась, причем наиболее отчетливо – у пациентов с самым высоким базальным индексом НОМА. Это указывает на более высокий при наличии резистентности риск дальнейшего ее увеличения, а также на нарушение сосудистой функции при приеме СГ в дозах, используемых для лечения ОА [15].

Следует, однако, отметить, что в идентичном исследовании, проведенном в Национальном институте здоровья (США), СГ не вызывал повышения ИР и дисфункции эндо-

тели у больных с низкой массой тела, а также не ухудшал значительно эти показатели у лиц с ожирением [12].

В другом исследовании добровольцам проводили тест с пероральным приемом 75 г глюкозы + 1500 мг СГ или без него. У 3 участников из 16 при приеме СГ были обнаружены не выявленные ранее нарушения толерантности к глюкозе со значительным повышением уровня глюкозы. У остальных 12 обследованных также отмечалось повышение уровня глюкозы, не достигшее статистически значимого уровня (p=0,2). Концентрация инсулина в крови не изменялась. Авторы заявили, что пероральный прием СГ может влиять на уровень глюкозы в пероральном тесте у пациентов с СД и нарушением толерантности к углеводам [4]. В противовес этому прием СГ в дозе 1500 мг в день или плацебо 14 больными с СД и низким уровнем ХС ЛПНП в течение 2 нед не оказал существенного влияния на сывороточный уровень глюкозы, фруктозамина, общего холестерина (ОХС) и ХС ЛПНП [1].

Отдельно анализировалось влияние длительного (до 3 лет) приема СГ (1500 мг/сут однократно) на сердечно-сосудистый риск у 428 больных ОА с сопутствующей артериальной гипертензией. Не выявлено существенной разницы в величине систолического и диастолического АД у принимавших СГ и в группе плацебо. Кроме того, содержание липидов в крови (ОХС и ХС ЛПНП) и уровень глюкозы не изменялись через 3 года лечения даже у больных с исходной гиперхолестеринемией или гипергликемией, а также пропорции у пациентов с изменением АД и уровня ОХС в крови были сопоставимы в группах СГ и плацебо, что указывает на безопасность длительного приема ХП [13].

Таким образом, дефицита СГ и СХ в организме человека не бывает. СГ постоянно синтезируется в клетках, когда они насыщаются глюкозой, сигнализируя о необходимости прекращения дальнейшего поступления глюкозы через клеточную мембрану. Становится понятно, что в «острых» условиях СГ как бы моделирует ИР, аггравировав таковую, если она имеется. При длительном применении СГ активность внутриклеточных гликолитических ферментов адаптируется и никаких нежелательных последствий даже у больных СД не регистрируется.

Считается, что только 15–20% больных ОА продолжают прием назначенных нестероидных противовоспалительных препаратов после 1 года их использования (из-за комбинации таких факторов, как потеря эффективности и/или накопление токсичности). Но больная с синдромом хронической боли в принципе не должен оставаться без терапии. При сохраняющейся вере пациентов и ряда врачей в возможность хондропротекторных механизмов действия у некоторых пищевых продуктов, биологических добавок и лекарственных средств применение СГ и СХ может служить безопасным средством реализации этой веры и быть важным компонентом психотерапевтического воздействия.

Список литературы см. на сайте редакции www.rusvrach.ru

A STRATEGY FOR THE USE OF CHONDROPROTECTIVE AGENTS IN OSTEOARTHRITIS
*Professor S. Noskov, MD; A. Lavrukina, Candidate of Medical Sciences;
K. Shirokova; A. Pryanichnikova, A. Zavodchikov, Candidate of Medical Sciences
Yaroslavl State Medical Academy*

The paper considers whether chondroprotective agents may have an effect on carbohydrate metabolism, which is particularly important in terms of the high comorbidity of osteoarthritis with diabetes mellitus. It presents current clinical guidelines for the use of chondroprotective agents in the therapy of osteoarthritis.
Key words: osteoarthritis, diabetes mellitus, symptomatic slow-acting agents, chondroprotective agents.