

Л. Р. КАДЫРОВА, Д. Х. ХАЙБУЛЛИНА

Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ
ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Казань

Хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат – современный подход в лечении остеоартроза

Кадырова Лидия Ринадовна

к. м. н., доцент кафедры неврологии и мануальной терапии Казанской государственной медицинской академии – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ
E-mail: lidakad@gmail.com

Резюме. Остеоартроз и неспецифическая боль в спине – самые распространенные проявления заболеваний суставов и позвоночника, требующие междисциплинарного подхода к диагностике и лечению. Внимание исследователей все больше привлекает группа лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), обладающих симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием. В нашей стране выпускаются препараты «Артрадол®», содержащий ХС, и «Артракам», содержащий глюкозамин сульфат, которые подтвердили свою эффективность и безопасность в многочисленных исследованиях и в медицинской практике.

Ключевые слова: остеоартроз, скелетно-мышечная боль, хондроитин сульфат, глюкозамин, артрадол, артракам.

L. R. KADYROVA, D. KH. KHAYBULLINA

Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE
of the Ministry of health of the Russian Federation, Kazan

Chondroitin sulfate and glucosamine sulfate – a modern approach in the treatment of osteoarthritis

Lidiya R. Kadyrova

candidate of medical science, associate professor of the department of neurology and manual therapy of the Kazan state medical academy – a branch of FSBEI FVE RMACPGE of the Ministry of health of the Russian Federation
E-mail: lidakad@gmail.com

Summary. Osteoarthritis and nonspecific back pain are the most common manifestations of diseases of the joints and spine, requiring an interdisciplinary approach to diagnosis and treatment. The attention of researchers is increasingly attracted by a group of drugs called time-sensitive drugs (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), which have a symptomatic and possible structural and modifying effect. In our country, the preparation of Artradol®, containing cholesterol, and Artracam, containing glucosamine sulfate, have been published that have proved their effectiveness and safety in numerous studies and in medical practice.

Key words: osteoarthritis, musculoskeletal pain, chondroitin sulfate, glucosamine, artradol, artracam.

Согласно современным представлениям, остеоартроз (ОА) – это гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со схожими биологическими, морфологическими и клиническими проявлениями, при которых в патологический процесс вовлекаются все структуры сустава: хрящ, субхондральная кость, суставная капсула, синовиальная оболочка, связки и периартикулярные мышцы [1]. Известно, что основой в механизме развития остеоартроза является дистрофия суставного хряща, вызванная обеднением основного вещества хряща протеогликанами. Причины разрушения хряща окончательно не установлены и рассматриваются с разных позиций: механической, эндокринной, генетической, сосудистой, ферментативной, хондроцитарной, иммунологической [2].

Чаще всего исходом остеоартроза является полное нарушение формы и функции сустава, что приводит к боли, нарушению трудоспособности, снижает качество жизни и социальную адаптацию больных. Проблема становится еще более актуальной, поскольку в мире возрастает продолжительность жизни, а остеоартроз относится к возраст-зависимым заболеваниям. Согласно статистике, в России ОА страдает более 15 млн человек, что составляет 10–12 % населения, причем распространенность этого заболевания за последние годы возросла на 35 %. Более того, остеоартроз, как и неспецифическая боль в спине (НБС) [3], ревматологическая патология около-суставных мягких тканей – тендиниты, бурситы, теносиновиты разной локализации [4] – являются причинами

скелетно-мышечной боли (СМБ). Проблема междисциплинарная и объединяет многих медицинских специалистов – терапевтов, ревматологов, неврологов, травматологов-ортопедов, физиотерапевтов [5]. СМБ – причина страданий и социальных потерь для миллионов людей, одна из самых частых причин кратковременной или стойкой утраты трудоспособности и серьезное бремя для государства и общества, вынужденных тратить огромные средства на диагностику, лечение и содержание больных [6, 7].

Диагноз «остеоартроз» может быть установлен на основании характерной клинической симптоматики и наличия рентгенологических признаков (сужение суставной щели, уплощение головки сустава и суставной впадины, наличие субхондрального остеосклероза, появление по краям суставных поверхностей костных разрастаний, краевых остеофитов). Информативными методами диагностики заболевания являются артроскопия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Но при этом следует учитывать, что клиническая симптоматика далеко не всегда коррелирует с данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковых методов, а также с макро- и микроскопическими показателями, полученными при артроскопии или биопсии синовиальной оболочки. Известно, что многие рентгенопозитивные пациенты не имеют клинических симптомов остеоартроза и, наоборот, при выраженной клинической картине этого заболевания может наблюдаться рентгенонегативность [4].

Состояние хряща при ОА

Хондроитинсульфаты являются важным составным компонентом основного протеогликана хрящевого матрикса – агрекана, и содержатся в хряще, коже, сухожилиях, связках, артериях, роговице глаза. Компоненты протеогликана сухожилий важны для механических свойств. Если волокна коллагена позволяют сухожилиям сопротивляться растяжимому напряжению, то протеогликаны – сжимающему напряжению. Плотные упакованные и высокозаряженные сульфатные группы хондроитина сульфата генерируют электростатическое отталкивание, что и обеспечивает большую часть сопротивления сжатию хряща. Молекулы протеогликанов участвуют в сборке межклеточного матрикса. Они могут образовывать комплексы с коллагеном, адгезивными белками и другими белками, защищая их углеводными компонентами от действия ферментов. Протеогликаны участвуют в регуляции активности сигнальных молекул. Они образуют гелеподобную среду, в которую погружены фибриллярные и адгезивные белки. Гликозамингликаны могут связывать большое количество воды, придавая внеклеточному матриксу высокую вязкость (желеобразные свойства) [8].

ХС обладает способностью подавлять апоптоз хондроцитов. Защита клеток происходит вследствие ингибирования реакций окисления протеинов, перекисного окисления липидов и подавления образования свободных радикалов [9; 10]. Было обнаружено повышение синтеза коллагена II типа и протеогликанов при введении ХС [11]. Ряд исследований показал повышение синтеза гиалуроновой кислоты клетками синовиальной оболочки. В целом это указывало на анаболические свойства ХС [11, 12].

При ОА наиболее выраженные патоморфологические изменения происходят в хрящевом матриксе. Прочный и эластичный хрящ превращается в сухой и тусклый, с шероховатой поверхностью. Начальная стадия ОА отличается изменениями в коллагеновом каркасе, набуханием и разволокнением. В дальнейшем нарастают процессы дегенерации с разрушением протеогликанов протеазами, что приводит к истончению и размягчению хряща в местах максимальной нагрузки. На поздних стадиях происходит фрагментация хряща с образованием в нем вертикальных трещин. Возможно обызвествление хряща. При истончен-

ном хрящевом покрове распределение давления между суставными поверхностями становится неравномерным. Это ведет к локальным перегрузкам, появлению участков остеосклероза, субхондральных кист и возникновению остеофитов [13]. Механизмы дегенеративных процессов едины для межпозвоночного диска и периферических суставов. Дегенерация диска опосредована нарушением образования провоспалительных медиаторов, секретируемых клетками пульпозного ядра, фиброзного кольца, макрофагами. Увеличение концентрации цитокинов в тканях области протрузии диска позволяет предположить их вероятную роль в возникновении эндоневрального отека и демиелинизации нервных волокон. Влияя на ноцицепторы, цитокины играют важную роль в периферической гипералгезии и формировании болевого синдрома [14].

Эффективность хондроитина сульфата в лечении больных с остеоартрозом является результатом большого комплекса биологических реакций, включающих противовоспалительное действие, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой кислоты, а также снижение катаболической активности хондроцитов, ингибирующей синтез протеолитических энзимов, оксида азота и других субстанций. Механизм действия хондроитина сульфата сложен, многогранен и охватывает почти все ключевые стороны патогенеза остеоартроза. Хондроитин сульфат улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща. Кроме того, необходимо отметить его влияние на метаболизм субхондральной кости, гидрофобность и стимуляцию синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. Доказано, что биологическая активность ХС осуществляется путем воздействия на NF-κB (один из главных регуляторов воспалительного ответа), снижения экспрессии ИЛ-1β хондроцитами и синовиоцитами, снижения концентрации провоспалительных молекул (СРБ, ИЛ-6), ингибции экспрессии ЦОГ-2. [15, 16]

Лечение остеоартроза

Лечение ОА должно быть комплексным. Рекомендации по управлению ОА, созданные EULAR (European League Against Rheumatism) и OARSI (Osteoarthritis Research Society International), включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы терапии [17, 18].

В 2003 г. в рекомендациях EULAR (Европейская антиревматическая лига) появилась группа лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), обладающих симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием [15].

Эта группа препаратов весьма привлекательна и в смысле высокого профиля безопасности лечения [19]. Ни в одном из клинических исследований не было выявлено значимых побочных эффектов ХС, даже при длительном лечении. Метаболизм ХС происходит без участия системы цитохрома P450, следовательно, риск развития нежелательных явлений при совместном применении ХС с другими препаратами маловероятен [16]. Это весьма значимо для пациентов старших возрастных групп, у которых отмечаются высокая коморбидность и потребность в одновременном использовании большого количества лекарственных средств.

В настоящее время исследования продолжают, и накапливаются отдельные доказательства структурно-модифицирующего действия указанных препаратов. Наиболее изученными на сегодняшний день являются хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (Г).

Хондроитин сульфат применяется в практической медицине более 40 лет. Особенностью пероральных препаратов хондроитина сульфата является то, что в системный кровоток поступают 90 % низкомолекулярных дериватов

и 10 % нативных молекул. Биодоступность ХС определяют молекулярная масса, степень сульфатирования, наличие примесей. В среднем биодоступность составляет 10–20 % [8, 15]. Максимальная концентрация ХС в крови достигается через 3–4 часа после приема, в синовиальной жидкости – через 4–5 часов. Для достижения устойчивого клинического эффекта рекомендуется регулярный прием препарата в течение 8–12 недель.

Во многих клинических исследованиях было отмечено, что симптом-модифицирующий эффект ХС, а именно уменьшение болевого синдрома, наступает гораздо раньше, чем восстанавливается структура хрящевой ткани [14].

Насонов Е. Л. и соавторы (2015) отмечают целесообразность совместного назначения медленнодействующих симптоматических средств (МДСС) вместе с быстродействующими анальгетиками (НПВП, парацетамол) и оценки их эффективности не ранее чем через 1–2 месяца после начала приема, учитывая их способность уменьшать выраженность СМБ, возникшей на фоне ОА. При наличии хорошего терапевтического эффекта и переносимости применение МДСС возможно на более длительный срок (≥ 6 мес.). Однако, если диагноз ОА установлен, то рекомендовано назначение препарата из группы МДСС с оценкой эффективности через 1–2 месяца после начала лечения. При купировании или значительном снижении боли можно продолжить курсовое применение МДСС на протяжении еще 3–6 месяцев [5].

Систематический обзор, проведенный Кокрановской мышечно-скелетной группой, подтвердил преимущества хондроитина (в сравнении с плацебо) и продемонстрировал наличие положительных структурных изменений в пораженном суставе. Для проведения анализа было отобрано 43 рандомизированных контролируемых клинических исследования, в которых участвовало более 9000 пациентов с ОА (преимущественно с ОА коленного сустава). Из всей выборки 4962 человека принимали хондроитин в качестве монотерапии или в сочетании с глюкозаминном, остальные 4148 пациентов – плацебо или другое лечение. Анализ показал, что хондроитин достоверно снижает интенсивность боли в краткосрочной перспективе. В сравнении с плацебо улучшение составило 8 баллов по 100-балльной шкале. Хондроитин у большего числа пациентов, в сравнении с плацебо, снижал интенсивность боли в коленном суставе при ОА на 20 %. Этот показатель измеряли при помощи субшкалы боли индекса WOMAC MCI (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index Minimal Clinically Important Improvement). Согласно результатам, 53 из 100 пациентов группы хондроитина достигали редукции боли на ≥ 20 % и 47 из 100 – из группы плацебо. Хондроитин, вероятно, немного улучшает качество жизни, измеряемое индексом Лекена (боль + функциональность + трудоспособность). Количество набранных баллов в группе активной терапии в сравнении с плацебо было меньше (лучше) на 2 пункта по 24-балльной шкале. По данным инструментальных методов диагностики, хондроитин немного замедляет сужение внутрисуставной щели в пораженном суставе. После лечения в группе хондроитина суставная щель сузилась в среднем на 0,18 мм меньше, чем в группе плацебо [20].

Доказательная база накоплена также в отношении применения при ОА глюкозамина сульфата [21, 22]. Глюкозамина сульфат – моносахарид и естественный компонент гликозаминогликанов суставного матрикса и синовиальной жидкости, обладающий специфическим влиянием на хрящ при ОА, стимулирует синтез хондроцитами протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он достоверно снижает активность катаболических энзимов в хряще, включая матриксные ММП, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. Сульфаты, содержащиеся в молекуле этого соединения, способствуют

образованию гликозаминогликанов, а сульфидные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов поддерживают эластичность хряща и удерживают воду матриксом хряща. Существуют различные мнения об эффективности отдельных солей глюкозамина. Некоторые авторы полагают, что только глюкозамину сульфату присуще симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие. В других исследованиях подчеркивается, что глюкозамина гидрохлорид и глюкозамина сульфат обладают одинаковой эффективностью [23]. Биодоступность глюкозамина при приеме внутрь составляет 25 %. При приеме глюкозамина сульфата в терапевтических дозах отмечается поступление глюкозамина как в плазму, так и в синовиальную жидкость, при этом концентрация препарата в синовиальной жидкости составляет 3,22–18,1 мкмоль/дл. Период полувыведения глюкозамина – около 15 ч.

В настоящее время ХС выпускается в виде различных лекарственных форм. Одним из таких препаратов является «Артрадол», содержащий лиофилизированный порошок ХС для приготовления раствора для внутримышечных инъекций. Препарат производится из высококачественного сырья с использованием современных технологий. Ему присущи хондропротекторные свойства: подавление активности ферментов, вызывающих деградацию суставного хряща, стимуляция выработки хондроцитами протеогликанов, усиление метаболических процессов в хряще и субхондральной кости, положительное влияние на фосфорно-кальциевый обмен в хрящевой ткани. При внутримышечном введении препарат накапливается в хрящевой ткани, определяясь через 15 мин. в синовиальной жидкости, через 30 мин. обнаруживается в значительных концентрациях в крови. Через 48 ч. достигает максимальной концентрации в суставном хряще. Свойствами артрадола являются противовоспалительный, анальгезирующий эффект. Он снижает выброс медиаторов воспаления и болевых факторов в синовиальную жидкость, оказывая влияние на синовиоциты и макрофаги синовиальной оболочки, подавляя секрецию лейкотриена В4 и простагландина Е2. При использовании препарата происходит восстановление хрящевых поверхностей суставов, нормализация продукции суставной жидкости, что ведет к улучшению подвижности суставов и уменьшению болей.

Показаниями для назначения артрадола являются: первичный артроз, ОА с поражением крупных суставов, межпозвоноковый остеохондроз. Применяется внутримышечно, по 0,1 г через день (содержимое ампулы необходимо растворить в 1 мл воды для инъекций). При хорошей переносимости дозу можно увеличить до 0,2 г, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения – 25–35 инъекций. Повторный курс возможен через 6 месяцев, что устанавливается врачом. С осторожностью следует применять при склонности к кровотечениям, тромбозам, в периоды беременности и лактации. Артрадол опосредованно препятствует образованию фибриновых тромбов в синовиальном и субхондральном микроциркуляторном русле благодаря структурному сходству с гепарином [12, 16, 13].

Из хондропротекторов стоит выделить препарат «Артракам®», который выгодно отличается от капсул и таблеток удобной лекарственной формой – саше. Саше «Артракам®» – это порошок в разовых пакетиках с высоким содержанием глюкозамина, применять его следует, растворив в стакане воды всего один раз в день.

За счет быстрорастворимой формы и высокой дозировки увеличена биодоступность препарата, прием «Артракама®» начинает сказываться на течении болезни, способствует уменьшению воспаления и боли, а также улучшает выработку синовиальной жидкости в суставе. Препарат является отечественной разработкой и производится на фармацевтическом заводе на территории РФ,

что значительно удешевляет его стоимость в отличие от импортных капсул и таблеток.

Эффективность, переносимость и безопасность препарата «Артрадол» была доказана при лечении вертеброгенного плече-лопаточного периартроза [24], вертеброгенной цервикобрахиалгии [25]. Лапшина С. А. и соавторы показали, что комбинированная терапия препаратами «Артрадол» и «Артракам» может рассматриваться как эффективный метод купирования боли и воспаления при ОА, способствующий быстрому снижению дозы и отмене НПВП, в том числе и у пациентов с серьезным риском гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений [26].

Таким образом, возрастает интерес врачей различных специальностей к медленнодействующим симптоматическим препаратам, учитывая их эффективность и безопасность, спектр обезболивающих, противовоспалительных, хондропротективных свойств.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / под ред. акад. Е. Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. С. 326–345.
2. Остеоартроз: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 208 с.: ил. (Библиотека врача-специалиста).
3. Эрдес Ш. Ф., Дубинина Т. В., Галушко Е. А. Боли в нижней части спины в общеклинической практике // Терапевтический архив. 2008. № 80 (5). С. 59–61.
4. Боли в суставах: дифференциальная диагностика / С. П. Филоненко, С. С. Якушин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 176 с. (Библиотека врача-специалиста).
5. Насонов Е. Л., Яхно Н. Н., Каратеев А. Е., и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус // Научно-практическая ревматология. 2016. № 3 (54). С. 247–265.
6. Яхно Н. Н., Кукушкин М. Л. Хроническая боль: медико-биологические и социально-экономические аспекты // Вестник РАМН. 2012. № 9. С. 54–58.
7. Яхно Н. Н., Баринов А. Н., Подчуфарова Е. В. Невропатическая и скелетно-мышечная боль. Современные подходы к диагностике и лечению // Клиническая медицина. 2008. № (11). С. 9–15.
8. Никищенко А. С., Жулев С. Н., Жулев Н. М., Овсянникова Н. А. Артрадол (хондроитин сульфат) в лечении остеохондроза и спондилоартроза позвоночника // Неврология/ревматология. Приложение Consilium Medicum. 2012. № 2.
9. Campo G. M., Avenoso A., Campo S. et al. Antioxidant activity of chondroitin sulfate. *Adv Pharmacol.* 2006. Vol. 53. Pp. 417–431.
10. Campo G. M., Avenoso A., Campo S. et al. Chondroitin sulfate: antioxidant properties and beneficial effects. *Mini Rev Med Chem.* 2006. Vol. 6 (12). Pp. 1311–1320.
11. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by glucosamine sulfate in chondrocytes isolated from human osteoarthritic articular cartilage in vitro. *Osteoarthr Cartil.* 1998. Vol. 6 (6). Pp. 427–434.

12. Родичкин П. В., Шаламанов Н. С. Клиническая фармакология хондропротекторов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2013. Т. 10. № 3. С. 18–27.

13. Сустав: морфология, клиника, диагностика, лечение / под ред. В. Н. Павловой, Г. Г. Павлова, Н. А. Шостак, Л. И. Слуцкого. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. С. 374–397.

14. Данилов А. Антиноцицептивный эффект хондропротекторов – миф или реальность? // *Manage Pain.* 2018. № 1. С. 8–13.

15. Зоткин Е. Г., Шкиреева С. Ю. Особенности ведения пациентов с остеоартрозом в первичном звене здравоохранения // *PMЖ.* 2012. № 27.

16. Аникин С. Г., Алексеева Л. И. Хондроитин сульфат: механизмы действия, эффективность и безопасность при терапии остеоартроза. *Современная ревматология.* 2012. № 6 (3). С. 78–82.

17. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. Pp. 137–162.

18. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. Pp. 476–499.

19. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity // *J. Pharm. Pharmacol.* 2009. Vol. 61 (10). Pp. 1271–1280.

20. Singh J. A., Noorballoochi S., MacDonald R., Maxwell L. J. (2015) Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 1: CD005614.

21. Reginster J. Y., Deroisy R., Rovati L. C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2001. Vol. 357 (9252). Pp. 251–256.

22. Herrero-Beaumont G., Rovati L. C. Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis. *Future Rheumatol.* 2006. Vol. 1 (4). Pp. 397–414.

23. Qiu G. X., Weng X. S., Zhang K. et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydrochloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005. Vol. 85 (43). Pp. 3067–3070.

24. Хабиров Ф. А., Рахматуллина Э. Ф., Кадырова Л. Р. и др. Применение хондропротектора в лечении вертеброгенного плече-лопаточного периартроза // *Практическая медицина.* 2015. № 5 (90). С. 97–102.

25. Путилина М. В. Результаты исследования эффективности, безопасности и переносимости препарата Артрадол у пациентов с вертеброгенной цервикобрахиалгией // *Фарматека.* 2013. № 13.

26. Лапшина С. А., Афанасьева М. А., Сухорукова Е. В. и др. Исследование эффективности, безопасности и переносимости сочетанного применения препаратов глюкозамина сульфата (Артракам) и хондроитин сульфата (Артрадол) у пациентов с остеоартрозом коленных суставов // *Вестник современной клинической медицины.* 2016. Т. 9. № 1.