Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов

Д.м.н. О.А. Шавловская, И.Д. Романов, д.м.н. А.Р. Артеменко

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Одним из перспективных направлений фармакотерапии при дегенеративно-дистрофических поражениях суставов, таких как остеоартроз (ОА), является использование хондропротекторов (ХП). Основные эффекты, которые проявляют хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) на сустав при ОА: 1) противовоспалительный, подавление апоптоза хондроцитов; 2) обезболивающий; 3) протективный, болезньмодифицирующий.

Исследования клинической эффективности ХС и ГС при ОА показали, что комбинацию инъекционных форм ХС и ГС можно использовать в качестве первой ступени перед назначением комбинированных пероральных ХП. В настоящее время используется следующая схема инъекционной комбинированной терапии ХС и ГС: интермиттирующая терапия в режиме чередования — в нечетные дни назначают ХС 200 мг, 2 мл внутримышечно через день и в четные дни назначают ГС 400 мг, 3 мл. Методика старт-терапии используется для лечения рецидива хронической боли при ОА, когда в качестве первой ступени используется инъекционная комбинация ХС и ГС с последующим переходом на пероральные ХП. Применение старт-терапии дает стойкий обезболивающий эффект в 91,4% случаев, тогда как терапия НПВП — лишь в 62,9%.

Ключевые слова: *остеоартроз, хондропротекторы, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, схемы терапии.*

Для цитирования: *Шавловская О.А., Романов И.Д., Артеменко А.Р. Лечение неспецифической боли в спине и остеоартрита комбинацией инъекционных форм хондропротекторов. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019;11(I):6–12.*

ABSTRACT

Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis

O.A. Shavlovskaya, I.D. Romanov, A.R. Artemenko

Sechenov University, Moscow

Chondroprotectors are a promising pharmacotherapeutic modality for degenerative joint disorders, e.g., osteoarthrosis. Among chondroprotectors, chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are the most beneficial agents which affect metabolic processes in cartilage, synovia, and bones by inhibiting the synthesis of proinflammatory mediators. In osteoarthrosis, major effects of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are anti-inflammatory (inhibition of chondrocyte apoptosis), analgesic, and protective (disease-modifying) ones.

Studies on the clinical efficacy of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate for osteoarthrosis have demonstrated that combined injections of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate can be applied as the first step before combined peroral chondroprotectors. Currently, intermittent alternating injection regimen is in use, i.e., 200 mg (2 ml) of chondroitin sulfate in odd days and 400 mg (3 ml) of glucosamine sulfate in even days are administered intramuscularly. Start treatment is used for the recurrent chronic pain in osteoarthrosis, i.e., injections of chondroitin sulfate and glucosamine sulfate are the first step and peroral chondroprotectors are the second step. This technique provides long-term pain relief in 91.4% of cases as compared with 62.9% for NSAIDs.

Keywords: *osteoarthrosis, chondroprotectors, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, treatment regimens.*

For citation: *Shavlovskaya O.A., Romanov I.D., Artemenko A.R. Combination of injection chondroprotectors for chronic non-specific back pains and osteoarthritis. RMJ. Medical Review. 2019;11(I):6–12.*

Несмотря на то, что ревматических болезней и синдромов насчитывается более 80, медико-социальная и экономическая нагрузка на общество в первую очередь связана с ревматоидным артритом, спондилоартритами, системными заболеваниями соединительной ткани (СЗСТ), а также с подагрой и остеоартрозом (ОА). В Российской Федерации ежегодно впервые диагностируется до 700 тыс. новых случаев воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и СЗСТ [1]. В 2011 г. проведено масштабное эпидемиологическое исследование, охватившее 76 162 человека от 18 до 90 лет из 12 регионов России (средний возраст респондентов составил 46,9±17,3 года). В 53,8% случаев установлен диагноз ОА. Согласно данным эпидемиологического исследования, истинная распространенность ОА в 5 раз превысила данные официальной статистики [2]. По данным статистического ежегодника за 2018 г., в 2017 г. в РФ официально зарегистрировано 19,2 млн случаев заболеваний костно-мышечной системы, из них 4,3 млн установлены впервые в жизни [3].

Одним из перспективных направлений фармакотерапии дегенеративно-дистрофических поражений суставов является применение хондропротекторов (ХП). ХП — структурные элементы (гликозаминогликаны) натуральной хрящевой ткани, необходимые для построения и обновления суставного хряща, способные оказывать модифицирующее влияние на течение заболевания. Угнетая воспаление

в тканях сустава, они улучшают фосфорно-кальциевый обмен [4]. Подавляя синтез провоспалительных медиаторов, они способны влиять на метаболические процессы в хрящевой, синовиальной и костной ткани. Наиболее приемлемыми для лечения боли в нижней части спины считаются хондроитина сульфат (ХС) и глюкозамина сульфат (ГС) [5]. В 2003 г. Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) [6] отнесла ХП к симптоматическим препаратам медленного действия для ОА (SYmptomatic Slow Acting Drugs for OsteoArthritis, SYSADOA) [7], которые включены в рекомендации российских и зарубежных руководств по лечению ОА и иных дегенеративно-дистрофических заболеваний [8]. EULAR сформулировала рекомендации по ведению пациентов с ОА [9]. Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis) разработан Алгоритм рекомендаций для лечения ОА [10], где применение ХП составляет основную часть базового лечения.

Биодоступность ХС зависит от молекулярной массы, плотности заряда и сульфатирования. Фармакокинетические исследования показывают, что при пероральном приеме ХС отмечается уменьшение относительного количества несульфатированных дисахаридов ХС. В то время как уровень 4-сульфатированного дисахарида увеличивается до максимума (52±25%) через 6 ч, уровень 6-сульфатированных и дисульфатированных дисахаридов достигает максимума через 10 ч. Вследствие того что 4-сульфатированный ХС начинает всасываться раньше, а 6-сульфатированный ХС несколько позже, использование смеси 4–6-сульфатированного ХС позволяет удерживать концентрацию ХС в крови в течение достаточно длительного периода времени (более 10 ч) [11]. Препараты ХС получают из ткани животных (бычьей, свиной, куриной, акульей), в связи с чем эти препараты различаются структурно, они содержат разные пропорции 4- и 6-сульфатированных звеньев N-ацетил-β-галактозамина, что подтверждается с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии со спектрофотометрическим детектированием дисахаридов из ХС разного происхождения [12]. Готовые препараты ХС различаются по оказываемым биологическим эффектам, клинической эффективности и профилю безопасности. Например, фармакокинетика бычьего ХС обеспечивается всасыванием в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) за 2,5 ч, акульего ХС — за 8–9 ч [13].

Эффекты, оказываемые ХП на сустав при ОА

1. Противовоспалительный эффект доказан в ряде проведенных исследований. Так, в сравнительном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах оценивали влияние на биомаркеры воспаления и апоптоз при ОА коленных суставов двух лекарственных средств при ежедневном приеме в течение 6 мес.: 1-я группа (n=96) принимала комбинированный препарат, содержащий ХС (1200 мг) и глюкозамина гидрохлорид (ГГ) (1500 мг); 2-я группа (n=93) принимала нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) целекоксиб (ЦК) (200 мг) [14]. В ходе исследования установлено, что уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) после лечения комбинацией ХП снизился, тогда как почти у половины больных, принимавших ЦК, — увеличился. Результаты ранее проведенного исследования с использованием образцов крови пациентов с ОА показывают, что комбинация ХС+ГГ уменьшает содержание циркулирующего ИЛ-6, воспалительного цитокина, но сопоставима с ЦК в отношении действия на другие циркулирующие белковые биомаркеры [14].

В России проведен дифференциальный хемореактомный анализ ГС и НПВП на предмет выявления перспективных синергичных комбинаций [15]. Результаты показали, что фармакологические эффекты ГС и НПВП могут существенно дополнять друг друга. Для систематизации НПВП, с которыми у ГС наблюдается наибольший синергизм, была разработана шкала, при помощи которой оценивали некоторые фармакологические активности. Шкала состояла из 5 разделов: 1) ингибирование белков метаболизма простагландинов и лейкотриенов; 2) ингибирование эффектов транскрипционного фактора NF-kB и ФНОα; 3) противовоспалительные эффекты на клетках в культуре по отношению к различным цитокинам; 4) ингибирование матриксных металлопротеиназ; 5) вазодинамические и антидиабетические эффекты на клетках в культуре. Было показано, что декскетопрофен и кеторолак (в меньшей степени) наиболее эффективно усиливают противовоспалительные свойства ГС. Для использования на практике рекомендован следующий подход: на 1-й нед. лечения для быстрого устранения болевого синдрома при ОА назначается наиболее эффективная комбинация — ГС + декскетопрофен (либо ГС + кеторолак), после чего можно использовать комбинацию ГС с другим НПВП, прием которого в течение более длительного времени сопряжен с минимальными побочными эффектами.

В других исследованиях также было подтверждено *подавление апоптоза хондроцитов* со стороны ХС, в частности, посредством ингибирования ядерной транслокации ядерного фактора-kb в интерлейкин-1β-стимулированных хондроцитах [16, 17]. Противовоспалительный эффект обеспечивается тем, что глюкозамин «защищает» хондроциты от индуцированной ИЛ-1 экспрессии воспалительных цитокинов, хемокинов и факторов роста, а также белков, участвующих в синтезе простагландина Е2 и оксида азота, и таким образом подавляет воспаление и тормозит опосредованный апоптоз хондроцитов [18]. В процессе воспаления ангиогенез в хряще ведет к увеличению диффузии макрофагов и тем самым усилению воспаления. В свою очередь, ХС *тормозит ангиогенез в хряще*, усиливает синтез факторов антиангиогенеза и тем самым уменьшает воспаление [19].

2. Обезболивающий эффект доказан в ряде исследований. Одним из них было международное мультицентровое двойное слепое рандомизированное исследование (IV фазы) по сравнению эффективности и безопасности комбинированного препарата, содержащего ХС (200 мг) и ГГ (250 мг), и ЦК (200 мг) у 763 пациентов в возрасте 62,7±8,9 года с ОА коленных суставов с выраженным болевым синдромом [20]. Был использован метод рандомизации: 606 больных получали комбинированный препарат (ХС+ГГ), 302 пациента — НПВП. Длительность наблюдения составила 6 мес. Статистически значимых различий между группами по шкале WOMAC не получено. Данное исследование продемонстрировало высокую клиническую эффективность комбинации ХС+ГГ, хороший профиль безопасности в симптоматическом лечении больных с тяжелым ОА коленных суставов.

Клиническая эффективность ХС в терапии ОА коленного сустава также продемонстрирована в проспективном рандо-

мизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании CONCEPT (ChONdroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial) [21]. Под наблюдением находились 604 человека, которые были разделены на 3 группы: 1-я группа получала смеси 4–6-сульфатированного ХС (800 мг), 2-я группа — ЦК (200 мг), 3-я группа — плацебо. Исследование длилось 182 дня. При оценке клинической эффективности терапии ОА коленного сустава и степени выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и индексу Лекена отмечено, что ХС и ЦК не показали статистически значимых различий. Сделан вывод, что назначение ХС должно рассматриваться как средство первой линии в клинических рекомендациях по лечению ОА коленного сустава.

Были проанализированы рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (использованы базы данных MEDLINE, EMBASE, CINAHL, AMED, Science Citation Index и Cochrane), в которых оценивалась эффективность терапии ОА разными способами. Так, в ранее описанном систематическом обзоре (опубликован в 2010 г.), охватывающем период с 31 января 2006 г. по 31 января 2009 г., эффективность терапии ХС и ГС оценена как недостаточная [22]. Однако в последнем систематическом обзоре (опубликован в 2019 г.) была подтверждена высокая терапевтическая эффективность ХС при лечении ОА коленного сустава [23]. Учитывались показатели уровня боли и индекс Лекена, на основании данного метаанализа сделан вывод, что ХС имеет умеренное преимущество в подавлении боли и улучшает функцию коленного сустава при ОА.

3. Протективный, болезньмодифицирующий эффект выражается в сокращении площади субхондральной резорбции. В одном из исследований [24] приведены данные о влиянии ХС (200 мг/мл) и ГС (50–200 мг/мл) на метаболизм субхондральных остеобластов при ОА. В данном исследовании было показано, что эти соединения по отдельности не оказывают чрезмерного влияния на субхондральные костные клетки ОА. Тем не менее установлено, что ХС проявляет прямое воздействие на сдерживание генерации OPG — остеопротегерина (фактора ингибирования дифференциации и активации остеокластов) и RANKL — рецептора-активатора ядерного фактора-лиганда NF-κB (мембранный белок, цитокин, семейства факторов некроза опухоли), т. е. двух основных факторов, участвующих в процессе ремоделирования. ГС, со своей стороны, значительно снижает резорбтивную активность. В результате применения комбинации ХС+ГС отмечается кумулятивное снижение резорбтивной активности. Эти данные были одной из первых попыток дать объяснение, каков механизм влияния комбинации ХС+ГС на патофизиологию ОА.

В пилотном мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании дана оценка влияния ХС (800 мг) на изменение объема хряща и изменение субхондральных поражений костного вещества у 69 больных с первичным ОА коленного сустава [25]. На фоне приема ХС статистически значимые различия выявлены через 6 мес. (значительно меньшая потеря объема хряща), чем в группе плацебо, данные изменения сохранялась в течение 12 мес. Также на фоне приема ХС выявлены более низкие показатели субхондрального повреждения костного вещества через 12 мес. Результаты исследования позволили авторам заключить, что ХС оказывает защитное действие на структуру сустава. Аналогичные результаты получены в другом плацебо-контролируемом исследовании [26], в котором изучали влияние ХС на уменьшение объема хряща, на субхондральные поражения костного вещества и синовит у 50 больных первичным ОА коленного сустава. В течение 6 мес. 30 больных получали ХС (500 мг), 20 больных — плацебо. Изменения в структуре хряща подтверждены данными МРТ коленного сустава. Через 6 мес. терапии выявлено, что у больных, принимавших ХС, сокращение объема хряща значительно меньше, чем у пациентов в группе плацебо, так же как и выраженность субхондральных изменений костного вещества. Полученные результаты позволили авторам предположить, что ХС обладает структурно-модифицирующим действием на сустав.

Результаты крупномасштабных клинических исследований указывают на перспективность использования ХС и ГС для долговременной профилактики опухолевых заболеваний. Противовоспалительные и иммуномодулирующие эффекты ХС и ГС представлены в результатах систематического анализа фундаментальных и клинических исследований противоопухолевых эффектов ХС и ГС [27]. ХС и ГС проявляют схожие механизмы противоопухолевого действия, снижая хроническое воспаление (прежде всего посредством ингибирования каскада ФНО/NF-kB) и способствуя запуску процессов апоптоза опухолевых клеток. Взаимодействуя с рецептором CD44 и модулируя процесс О-гликозилирования клеточных белков, ГС способствует снижению экспрессии провоспалительных цитокинов циклооксигеназы-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ингибированию сигнальных путей и пролиферации клеток. Молекулы ХС стимулируют апоптоз опухолевых клеток, подавляют экспрессию фактора роста эндотелия сосудов и активность матриксных металлопротеиназ. Способствуя инкапсуляции опухолевых образований, ХС тормозит процесс метастазирования.

Исследования клинической эффективности различных схем применения ХП при ОА

Боль в суставах и спине имеет место у 84% пациентов, рентгенологические симптомы ОА (коленного или тазобедренного суставов) — у 59,2%. Установлено, что ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью и наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), такими как ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, ожирение, сахарный диабет 2-го типа (СД2) [28]. Особое внимание уделяется консервативному лечению ОА. В настоящее время широко применяется терапия НПВП. Однако, во-первых, применение исключительно только НПВП более чем в трети случаев не оказывает должного эффекта и имеет ряд ограничений у больных с заболеваниями ССС; во-вторых, в отечественной клинической практике невозможно широкое использование центральных анальгетиков при хронической боли при ОА [29]. Положительно зарекомендовали себя SYSADOA: ХС, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения авокадо и сои. В отечественной практике используются фармакопейные субстанции как в таблетированных, так и в инъекционных формах: ХС [30] и ГС [31, 32], которые имеют ряд преимуществ в стартовом использовании при обострениях хронической боли в суставах и спине при генерализованном ОА.

В ряде исследований, проведенных в России, продемонстрирована клиническая эффективность ХС и ГС в терапии ОА. Дана оценка эффективности ХС при комбинированном введении (внутрисуставное + внутримышечное) и в/м вве-

ХОНДРОГАРД® и СУСТАГАРД® АРТРО

СТАРТ-терапия остеоартрита и остеохондроза

- **СТАРТ-терапия[1,2,3,4]:**
  схема чередования парентеральных форм хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата
- **Базисная терапия[5]:**
  пероральный глюкозамина сульфат в виде саше СУСТАГАРД® АРТРО

Реклама

ХОНДРОГАРД®

ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТ

Раствор для внутримышечного и внутрисуставного введения

1 мл №10, 2 мл №10, 2 мл №25

ЛСР-005817/09

СУСТАГАРД® АРТРО

ГЛЮКОЗАМИН

Концентрат для приготовления раствора для внутримышечного введения 200 мг/мл в комплекте с растворителем №5 (5 ампул А по 2 мл, 5 ампул Б по 1 мл)

Порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1,5 г №20

ЛСР-009268/09, ЛП-003149

СОТЕКС

1. М.И.Удовика, «Сравнительная эффективность инъекционных и пероральных симптоматических препаратов медленного действия в терапии первичного и посттравматического остеоартроза коленных суставов». РМЖ Ревматология №7, 2017
2. А.В.Наумов, М.Н.Шаров, Н.О.Ховасова, Ю.С.Прокофьева, «Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов». РМЖ Неврология №11, 2018
3. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева, Н.О. Ховасова, «Обострения хронической боли в спине у коморбидных больных: терапия на перспективу». РМЖ Ревматология №5, 2018
4. Л.В.Васильева, А.В.Никитин, Е.Ф.Евстратова, Н.С. Бурдина, «Опыт сочетанного парентерального применения глюкозаминсульфата и хондроитинсульфата у больных с остеоартритом», Сборник тезисов:/ Под редакцией: Академика РАН Мазурова В.И., доцента Трофимовой Е.А., Спб.: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018
5. В.В. Бадокин, «Сустагард Артро - новый препарат глюкозамина сульфата в терапии остеоартроза», ФАРМАТЕКА, 2016, №19

дении у 150 пациентов (средний возраст 59,16±8,31 года) с ОА коленных суставов [33]. Первая группа (n=75) получала ХС (100 мг/мл) 25 инъекций в/м через день, первые 3 инъекции в дозе 100 мг, начиная с 4-й инъекции — в дозе 200 мг. Вторая группа (n=75) получала 5 инъекций в/с в целевой сустав по 200 мг с перерывом 3 дня между введениями, далее 16 инъекций в/м по 200 мг через день. Всем пациентам назначали НПВП (мелоксикам 15 мг). Динамику состояния оценивали по интенсивности боли по ВАШ, индексу WOMAC, опроснику боли МакГилла. Всем пациентам в начале и в конце исследования выполняли клинический и биохимический анализы крови, клинический анализ мочи и анализ показателей коагулограммы, электрокардиографию. Клинически значимых отклонений лабораторных показателей и данных ЭКГ не наблюдалось. Серьезных нежелательных явлений (НЯ) в исследовании не зарегистрировано. Вывод: изучаемый препарат при любом способе введения (в/м или в/м и в/с в комбинации) быстро и эффективно уменьшает болевой синдром и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и при этом является безопасным. Важное его преимущество заключается в быстром достижении эффекта за счет комбинированного — в/с и в/м — введения. Это позволяет снизить дозу НПВП или отменить их, что очень важно для больных ОА с коморбидностью.

В дальнейших исследованиях оценивали эффективность и безопасность ХС в комбинации с лазерным воздействием у больных с коморбидной патологией. Оценивалась клиническая эффективность комбинации накожного и надвенного низкоинтенсивного лазерного излучения (НИЛИ) крови в сочетании с парентеральным введением ХС у 80 пациентов (средний возраст 50,62±8,9 года) с ОА тазобедренных и коленных суставов с рентгенологической стадией I–III и сопутствующей кардиоваскулярной патологией (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия) [34]. Пациенты 1-й группы (n=39) получали ХС в/м через день в течение 2 мес. (первые 3 инъекции в дозе 1 мл, 100 мг, последующие — в дозе 2 мл, 200 мг) + НИЛИ (накожно и надвенно) + НПВП (3–5 дней); пациенты 2-й группы (n=20) получали ХС и НПВП (10 дней) + физиотерапию; пациенты 3-й группы (n=21) получали НПВП (10 дней) + физиотерапию. Наиболее выраженная положительная динамика болевого суставного синдрома по результатам ВАШ, АД и ЧСС отмечена в группе ХС+НИЛИ, что позволило уменьшить курсовые дозы НПВП и минимизировать их побочные эффекты. Преимущество терапии ХС+НИЛИ позволяет рекомендовать назначение этой схемы больным ОА с кардиоваскулярными рисками.

Аналогичные результаты были получены в другом исследовании, где наблюдались 86 больных (средний возраст 62,6±4,6 года) с ОА коленных, тазобедренных суставов, спондилоартритом и кардиоваскулярной патологией [35]. В 1-й группе пациентов, получавших старт-терапию инъекционными формами ХС+ГС в сочетании с НИЛИ (n=48), и во 2-й группе пациентов (n=20), получавших ХС+ГС, наблюдалось эффективное обезболивание уже к 10–12-му дню терапии — более 50% от исходного уровня по ВАШ. В группе пациентов, получавших ГГ+ХС (n=18), к 10–12-му дню боль уменьшилась только на 7% от исходного уровня, через 3 мес. терапии — на 33% от исходного уровня. У трети пациентов 3-й группы наблюдались НЯ со стороны ЖКТ.

Хроническая боль у пациентов старше 60 лет является одним из «больших» гериатрических синдромов и имеет важное прогностическое значение в отношении функционального и физического статуса. Одной из значительных составляющих хронических болевых синдромов у пациентов пожилого возраста является потеря мышечной силы и массы — саркопения [36]. Программы терапии саркопении и хронической боли у пациентов пожилого возраста содержат ряд доказанных позиций: лечебные упражнения, адекватное потребление калорий и белка, применение ХС и ГС, витамина D_3, и уменьшение числа применяемых лекарственных средств. Данная программа, являясь мультикомпонентной, должна быть длительной и регулярной.

Проведен систематический анализ 31 992 статей, посвященных саркопении [37], представленных в базе данных биомедицинских публикаций PubMed, для уточнения комплекса коморбидных взаимодействий саркопении с ОА, остеопорозом и другими заболеваниями и обоснования назначения препаратов ХС и ГС таким пациентам.

Взаимодействуя с рецептором CD44, молекулы ХС и ГС инактивируют провоспалительный транскрипционный фактор NF-kB, активность которого повышена при атрофии мышц. Кроме того, ХС и ГС представляют собой «строительный материал» для регенерации соединительной ткани вокруг миоцитов. Таким образом, высокоочищенные препараты ХС и ГС целесообразно использовать для замедления прогрессирования саркопении. Проведена оценка антитромботических эффектов ГС и ряда НПВП (ацетилсалициловой кислоты (АСК), декскетопрофена, диклофенака, мелоксикама) посредством хемореактомного анализа — хемореактомного моделирования антитромботических эффектов ГС и НПВП у лабораторных крыс [37]. Установлено, что антитромботические эффекты ГС могут быть в среднем всего в 1,5–3,0 раза слабее, чем эффекты исследованных НПВП. Полученные результаты позволяют предположить, что ГС может усиливать антитромботическое действие АСК, в частности, при наличии кардиоваскулярной патологии у больных ОА.

В одном из исследований оценивали эффективность ХС у 116 больных (средний возраст 75,66±7,98 года) гериатрического стационара. ОА и хронический болевой синдром наблюдались у 73,3% [38], из них у 63,5% была боль умеренной интенсивности, у 22,4% — сильная боль. У каждого 4-го пациента боль локализовалась в поясничном отделе позвоночника, у половины — в крупных суставах, в большинстве случаев хроническая боль была обусловлена ОА [39]. Ранее проведенное исследование [40] с участием 70 больных с рецидивом хронической боли в спине и суставах и коморбидной патологией показало клиническую эффективность и безопасность интермиттирующей схемы применения (старт-терапия) ХС и ГС. Больных методом рандомизации разделили на 2 равные группы по клиническим показателям: пациентам 1-й группы назначалась интермиттирующая схема парентерального введения ХС (2,0 мл) через день № 20 и ГС (3,0 мл) через день № 20; пациентам 2-й группы проведена стандартная терапия НПВП в режиме «по требованию». Интермиттирующая схема парентерального введения ХС и ГС позволила добиться эффективного обезболивания в 91,4% случаев, тогда как терапия НПВП — лишь в 62,9% [41]. В течение 6 нед. терапии интенсивность боли в суставах на фоне применения ХС и ГС уменьшилась на 62%, в спине — на 69%, качество жизни улучшилось на 39%, не было отмечено существенных НЯ, а также изменений биохимических показателей, характеризующих функцию печени и почек, выявлена тенденция к снижению уровня С-реактивного белка. Продемонстри-

ровано снижение интенсивности боли в суставах и спине к 10-му дню терапии, более значимое по сравнению с пациентами, принимавшими НПВП по требованию. Комплексное лечение пациентов с рецидивом хронической боли в коленных суставах оказалось высокоэффективным и безопасным, что позволяет рекомендовать его как альтернативу терапии НПВП у коморбидных пациентов с ограничениями или противопоказаниями к ним [42].

Инсулинорезистентность, метаболический синдром и СД2 стимулируют развитие хронического воспаления и затрудняют реабилитацию пациентов с любой коморбидной патологией. В частности, СД2 нарушает метаболизм хряща, приводя к ОА. Для лечения артропатогенных последствий СД2 используются НПВП, препараты на основе ГС и ХС. Проведен компьютерный анализ текстов 21 777 публикаций [43]. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ГС может безопасно использоваться для лечения ОА у пациентов с СД2. Противовоспалительные эффекты ГС и ингибирование молекулами ГС процессов О-ацетилглюкозаминирования указывают на возможность профилактики осложнений СД2. Авторами аналитической работы сделан вывод, что ГС не стимулирует формирование или прогрессирование инсулинорезистентности.

Схемы назначения инъекционных и пероральных форм ХП

В одном из исследований показана сравнительная эффективность инъекционных и пероральных SYSADOA в терапии первичного и посттравматического ОА коленного сустава [44]. Проведено открытое рандомизированное контролируемое клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости внутримышечных инъекций ХС и ГС по интермиттирующей схеме в терапии первичного и посттравматического ОА коленных суставов. В исследование вошли 102 пациента с первичным и посттравматическим ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по классификации Kellgren и Lowrense. Методом рандомизации больных разделили на 2 группы: пациенты 1-й группы (n=50) получали внутримышечные инъекции ХС через день № 20 и инъекции ГС через день № 20; пациенты 2-й группы (n=52) принимали пероральную форму ХС и ГГ в течение 3 мес. ежедневно. Динамику состояния оценивали через 40 и 90 дней от начала терапии. Боль в покое и при ходьбе оценивали по ВАШ, состояние сустава — по индексу Лекена, измеряли биохимические показатели крови. В обеих группах отмечено значимое уменьшение болевого синдрома по ВАШ и индекса Лекена. Через 3 мес. после отмены терапии индекс Лекена у пациентов 1-й группы не возрастал, тогда как во 2-й группе выявлено его статистически значимое повышение. На фоне терапии у пациентов 1-й группы не выявлено отрицательной динамики биохимических показателей. Через 1,5 мес. от начала терапии в 1-й группе (терапия ХС+ГС) по индексу Лекена получена положительная динамика на 60%, во 2-й группе — на 39%. Через 3 мес. после отмены терапии, по данным ВАШ, интенсивность боли при ходьбе и в покое в 1-й группе уменьшилась на 53 и 59% соответственно и во 2-й — на 30 и 36% соответственно. Результаты исследования позволили сделать выводы [44]: 1) переносимость комбинации парентеральных форм ХС и ГС оценена как отличная и хорошая, отрицательной динамики со стороны биохимических показателей крови не отмечено; 2) комбинированная терапия инъекционными формами ХС и ГС по интермиттирующей схеме может быть рекомендована в качестве старт-терапии первичного и посттравматического ОА коленного сустава у пациентов с выраженным болевым синдромом и высоким риском коморбидности.

Проведено сравнительное исследование назначения разных форм ХП в терапии ОА со стойким болевым синдромом [45]. В исследовании приняли участие 44 человека. Инъекционную комбинацию ГС и ХС применяли в следующих схемах: основная группа (n=24) получала инъекции ХС по 2,0 мл № 30 в/м и инъекции ГС 3,0 мл в/м в течение 6 нед.; контрольная группа (n=20) получала НПВП и пероральный комбинированный препарат ГГ 500 мг + ХС 400 мг — по 1 капсуле 3 р./день первые 3 нед., затем по 2 капсулы в день в течение 4 мес. В ходе исследования отмечено: 1) старт-терапия оказывает быстрый эффективный обезболивающий эффект (по ВАШ): купирование боли на 44% от исходного уровня уже на 8–10-й день терапии и на 54% к 20-му дню лечения; 2) в группе, получавшей НПВП и ГГ+ХС, боль уменьшилась на 19% от исходного значения на 8–10-й день и на 23% на 20-й день лечения. У 50% пациентов наблюдались такие НЯ, как изжога, отрыжка, периодические боли в эпигастрии. Таким образом, проведенное исследование убедительно продемонстрировало значимое преимущество инъекционной комбинации ХС+ГС в достижении эффективного обезболивания уже на 8–10-й день терапии у пациентов с ОА и стойким болевым синдромом [45].

Имеется опыт назначения ХС в виде блокад в паравертебральные мышцы при дорсалгии [46]. Паравертебральные блокады ХС уже на 3–4-й день приводят к уменьшению болезненности паравертебральных точек при пальпации, расширению двигательных возможностей, снижению выраженности симптомов натяжения. На 20–21-й день отмечаются достоверная нормализация мышечного тонуса, значительное увеличение объема движений в пояснично-крестцовом отделе и практически полный регресс симптомов натяжения. При введении ХС в паравертебральные мышцы зарегистрирован не только более выраженный регресс болевого синдрома, но и достоверные структурные изменения в межпозвонковом диске (по результатам МРТ): у 67% пациентов отмечено уменьшение размеров грыжи на 0,5–2,0 мм, протрузии межпозвонкового диска на 1–2 мм, у 71% пациентов достигнуто достоверное увеличение высоты диска.

В результате анализа таргетных хондроактивных белков протеома человека сформулирована молекулярно-фармакологическая концепция действия препарата ХС при ОА, грыжах и протрузиях межпозвонкового диска [47]. Введение ХС в паравертебральные мышцы создает депо ХС в межклеточном пространстве мышцы в непосредственной близости от очага поражения соединительной ткани позвоночного сустава. Цепи ХС взаимодействуют с рецептором CD44 на поверхности фибробластов мышц, что, с одной стороны, тормозит воспаление за счет инактивации провоспалительного фактора NF-kB, а с другой — способствует повышению активности ферментов гиалуронидаз, которые расщепляют цепи ХС на более короткие олигосахаридные фрагменты. Олигосахариды, образующиеся в процессе биотрансформации ХС, при парентеральном, в т. ч. паравертебральном, введении воздействуют на воспаление, регенерацию соединительной ткани, состав синовиальной жидкости, а также обеспечивают нейропротекцию позвоночных нервов. Эти эффекты ХС способствуют не только уменьшению сим-

птоматики ОА, но и морфологическому восстановлению очага повреждения при грыже.

Приводятся данные наблюдательного исследования 57 пациентов с хронической неспецифической вертеброгенной цервикалгией, которым вводили ХС (400 мг/нед.) в/м в течение 6 нед. в сочетании с миофасциальными техниками [48]. Оценивали выраженность боли по ВАШ в области шеи, показатели качества жизни при включении в исследование и через 3 и 6 мес. наблюдения. Интенсивность дневной боли по ВАШ уменьшилась через 3 мес. на 57,5%, через 6 мес. — на 73,8%; ночной боли — через 3 мес. на 71,7%, через 6 мес. — на 80,3%. Пальпаторная болезненность в паравертебральных точках регрессировала на 65,7 и 77,1%, в области остистых отростков позвонков — на 95,5 и 97% через 3 и 6 мес. соответственно. Авторы пришли к заключению, что данное комбинированное лечение демонстрирует стабильную долговременную эффективность и безопасность [48].

Заключение

Накоплена достаточно большая доказательная база эффективности и безопасности применения инъекционных форм ХС и ГС как в монотерапии, так и в комбинации ХС+ГС. Инъекционная старт-терапия препаратами ХС+ГС предназначена для быстрого и эффективного обезболивания у пациентов с ОА и хронической болью в спине. Более чем у 90% пациентов наблюдается эффективное обезболивание (снижение боли на 50% и более от исходного уровня).

В проведенных исследованиях продемонстрированы преимущества комбинации инъекционных форм ХС и ГС (методика старт-терапии) над пероральными комбинациями ХС и ГГ [35, 44]. Достижение обезболивающего эффекта к 10–12-му дню терапии при применении инъекционных форм позволяет рекомендовать старт-терапию в качестве первой ступени перед применением комбинированных пероральных ХП для лечения ОА.

Результаты проведенных сравнительных исследований старт-терапии и НПВП-терапии продемонстрировали стойкий обезболивающий эффект и устойчивую положительную динамику боли у пациентов с рецидивом хронической боли в спине и суставах при ОА: при применении интермиттирующей схемы ХС+ГС в 91,4% случаев было достигнуто эффективное обезболивание, в то время как при применении НПВП — только в 62,9% [40, 41]. Эти данные позволяют рассматривать методику старт-терапии инъекционными формами ХС+ГС как альтернативу для полиморбидных пациентов с противопоказаниями к НПВП.

Курс терапии инъекционными формами ХС и ГС длится до 6 нед., что имеет положительное значение для приверженности пациентов назначенной терапии. Эффект от применения пероральных комбинированных препаратов ХС+глюкозамина наступает отсроченно, через 3–6 мес.

Схема интермиттирующей стартовой терапии: в *нечетные дни* назначают ХС 2 мл (200 мг) в/м через день и в *четные дни* назначают ГС 3 мл (200 мг: 2 мл действующего вещества + 1 мл растворителя) в/м, длительность курса определяется в соответствии с инструкциями по медицинскому применению.

Список литературы Вы можете найти на сайте http://www.rmj.ru

II -ой РОССИЙСКИЙ ФОРУМ
СВОБОДА ДВИЖЕНИЯ

ОСТЕОАРТРИТ.
СЕГОДНЯ И ЗАВТРА.
ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ

28-29 ноября 2019 г.

г. Санкт-Петербург, Площадь Победы д. 1,
Отель Park Inn by Radisson Пулковская

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно- исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»
- Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России»
- ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Официальный технический партнер конференции - ООО «Смарт Фарм»

При поддержке компании
SmartPharm
www.smartpharm.ru +7 (812) 715-21-15