

Місце хондропротекторів у сучасній ревматології

Незважаючи на те що ревматоїдні захворювання (РЗ) відрізняються за етіологією, усі вони супроводжуються руйнуванням суглобових хрящів, що своєю чергою актуалізує питання профілактики, хондропротекції та знеболювання.

Під час науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Ревматоїдний артрит та споріднені з ним хвороби: локальні та системні ураження. Стратегія персоніфікованого лікування», яка проходила 28-29 листопада 2018 р. у Києві, про місце хондропротекторів у ревматології доповіла **завідувач Університетською лікарнею Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, доктор медичних наук, професор С.І. Сміян.**

Світлана Іванівна зауважила, що руйнування хрящів суглобів при РЗ є переважно результатом підвищеної експресії та активності протеолітичних ферментів. Оскільки вони зазвичай беруть участь у ремоделюванні суглобової тканини, зміна рівноваги між анаболічною та катаболічною активністю відбувається при дегенеративних захворюваннях як відповідь на ненормальне механічне навантаження у поєднанні з генетичними аномаліями. Запальний синовіум є основним джерелом цитокін-індукованих протеїназ при запальних станах. Своєю чергою, з-поміж протеїназ, що провокують дегенерацію хряща, найвагомішими є колагенази (матриксна металопротеїназа, ММП-1, ММП-8, ММП-13); желатинази (ММП-2, ММП-9); стромелезин-1 (ММП-3); ММП-10, подібний до ММП-3 (активізує про-колагенази, виявляється у синовіальних рідинах та суглобовій тканині, виробляється *in vitro* як синовією, так і хондроцитами у відповідь на запальні цитокіни); ММП-14, ММП-16, ММП-28.

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що хондроцити продукують ряд медіаторів запалення, таких як інтерлейкін-1-бета (IL-1β) та фактор некрозу пухлин (TNF-α), що наявні у тканинах та рідинах суглобів при запальних і дегенеративних захворюваннях. Хондроцити реагують на ці прозапальні цитокіни шляхом збільшення синтезу протеїназ, простагландинів та оксиду азоту (NO). Перше визнання IL-1 як регулятора функції хондроцитів зумовлене, головним чином, доведеним фактом індукування синтезу хрящ-деградуючих протеїназ.

IL-1, TNF-α, ММП-1, ММП-3, ММП-8, ММП-13, а також продукти розщеплення колагену II типу локалізуються у хрящі. Крім того, хондроцити експресують кілька хемокінів, а також рецептори хемокіну, які можуть брати участь у катаболізмі хряща. IL-1β, зокрема, індукує інші прозапальні цитокіни, наприклад IL-17, що має подібний вплив на хондроцити. Нещодавно виявлено цитокін IL-32, який індукує TNF-α, IL-1β, IL-6 та сприяє TNF-α-залежному запаленню та втраті протеоглікану хряща.

Зміни хряща та запалення синовії зумовлюють деградацію хряща та біль. Такі метаболическі фактори, як ожиріння, підвищення тригліцеролів, зниження ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), високий рівень глюкози та підвищений артеріальний тиск чинять вплив на пускові клітини та сигнальні фактори (адипоцити та їхні макрофаги,

інтерлейкіни, β-клітини, глюкозу, інсулін, селектини, клітини ендотелію), наслідком чого є пригнічення анаболічної активності хряща на користь катаболізму (Berenbaum F. et al., 2017).

Остеоартроз (ОА) — захворювання суглобів, яке є найпоширенішою формою артриту; спричиняється цілим рядом причин та може завершуватися загальним руйнуванням суглобів і багатьох клітин навколо них (Lane N.E. et al., 2016). Відповідно до сучасних підходів щодо ведення ОА, пацієнтам слід регулярно відвідувати лікарів первинної допомоги для обстеження та коригування лікування. Своєю чергою, клініцисти мають володіти загальним розумінням патогенезу ОА, факторів ризику, діагностики та терапії (Schmidt T.W., 2018). Зокрема, профілактичні заходи є доцільними при нормальному стані (за відсутності захворювання), тоді як при початкових проявах необхідно вживати заходів щодо запобігання розвитку ОА (фізичні вправи). Натомість, на початкових стадіях перебігу захворювання вони мають бути спрямовані на уповільнення темпу прогресування та відновлення з метою запобігання протезування суглобу (Poulet B., 2017).

Доповідач нагадала, що факторами ризику при ОА є травма, зміщення, перенавантаження, вік, ожиріння, метаболічний синдром, генетична схильність, стать. Структурні зміни синовії при ОА представлені синовітом, ангіогенезом, пошкодженням нервів, яке спричиняє дегенеративні зміни хряща, з боку кісток — склероз остефітів та ураження кісткового мозку, що проявляється больовим синдромом.

Так званий парадокс ефективності полягає в тому, що основна частка (75%) загального впливу лікування ОА пояснюється симптоматичною, а не структурно-модифікувальною дією, що зумовлює частий дисонанс між висновками та результатами клінічних досліджень (РКД). Рекомендації Міжнародного товариства з вивчення остеоартрозу (OARSI) щодо хворобомодифікувального ефекту наголошують на зниженні темпів або припиненні звуження суглобової щілини (довготривале спостереження), а також на зменшенні прогресування руйнування хряща чи його стоншення за даними магнітно-резонансної томографії, МРТ (Kloppenborg M. et al., 2015).

Глюкозамін (ГА) у поєднанні з хондроїтином сульфатом (ХС) може забезпечувати позитивні клінічні результати при ОА із продемонстрованим середньостроковим контролем болю і тривалим впливом на прогресування захворювання. За даними метааналізу, ГА та ХС можуть зменшувати сумарне проміжне звуження суглобової щілини після 2-3 років безперервного застосування. Слід зазначити, що три останні РКД завершилися значенням нульового ефекту. Проте це можна пояснити тим фактом, що вимірювання простору суглобової щілини здійснювали рентгенівським методом.

Сьогодні він зазнає критики як неточний та ненадійний діагностичний інструмент. Також у жодному з цих досліджень не було оцінено ширину хряща (Vasiliadis H.S. et al., 2017).

Натомість, було встановлено хондропротекторну дію комбінованого застосування ХС і ГА, що асоціювалося зі зниженням рівнів запальних медіаторів (IL-1, TNF-α) в ураженому коліні та біомаркерів запалення хряща у сироватці крові (ММП-3, С-телопептидного II колагену (СТХ-II) та рецептор-активатору ядерного транскрипційного фактору / остеопротегерину). Таке лікування також констатувало тенденцію щодо поліпшення мікроархітектури кістки. Таким чином, ХС і ГА можуть бути корисними для контролю катаболічних ефектів запального стресу (Terencio M.C. et al., 2016).

У дослідницькому центрі шпиталю Монреальського університету (Канада) було вивчено довготривалий (6-річний) ефект комбінованого лікування ГА та ХС на об'єм хряща при ОА коліна. Це випробування є першим із погляду довгострокової перспективи впливу ГА та ХС на структурні зміни хряща, об'єм якого оцінювали за допомогою повністю автоматизованої кількісної технології МРТ (Raynauld J.P. et al., 2016). Структурно-модифікувальний ефект не був пов'язаний із помітним покращенням симптомів, натомість показано, що лікування ГА/ХС значно знижувало втрати об'єму хряща, при цьому ступінь позитивної дії асоціювався з періодом експозиції лікування (≥2 роки).

В останніх дослідженнях продемонстровано, що ГА зменшує біль при гонартрозі (Ogata T. et al., 2018), а лікування дієтичними домішками із ГА, ХС та гідролізованим колагеном значно полегшує біль та покращує рухову функцію у пацієнтів з ОА колінних та кульшових суглобів (Puigdellivol J. et al., 2018).

Рациональний вибір ГА та ХС є необхідним для максимального збільшення клінічної користі, прихильності пацієнта та задоволення від лікування. ГА та ХС як симптоматичні препарати сповільненої дії при ОА із впливом на структуру хряща за тривалого використання є біологічними молекулами — субстратами для протеоглікану — важливого компонента хрящової матриці. Європейське товариство клінічних та економічних аспектів остеоартрозу, остеоартрозу та скелетно-м'язових захворювань (ESCEO) рекомендує складні молекули із біологічною активністю (такі як ГА та ХС) розглядати у майбутньому як «біосиміляри», аналогічно інструкціям Європейської агенції з лікарських засобів (ЕМА) щодо біологічних препаратів (Brucere O. et al., 2018).

Також лектор відмітила, що суглобовий біль є частим наслідком хіміотерапії, променевого та гормонального лікування (при раку молочної залози в жінок у постменопаузі). Відповідно до цього стандартна терапія болю при



С.І. Сміян



Д.Г. Рекалов



С.Х. Тер-Вартаньян

веденні артралгій в онкологічній практиці передбачає застосування ацетамінофену, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), ГА та ХС, а також омега-3-жирних кислот і пробіотиків у комплексі з тепловою та транскутанною електричною стимуляцією нервів, фізіотерапією, масажем. Також доцільним є призначення хворобомодифікувальних протиревматичних засобів та кортикостероїдів у низьких дозах.

На особливу увагу заслуговує й те, що подагра пов'язана з ризиком розвитку тяжкого ОА, особливо у жінок. Це свідчить про те, що подагричний артрит може відігравати певну роль у патогенезі та прогресуванні ОА. Також підвищений ризик розвитку ОА з подальшим протезуванням колінних та кульшових суглобів мають пацієнти з алкілюючим спондилітом (АС). Встановлено, що при лікуванні осіб із цервікальним спондилозом за допомогою ГА можна досягти ідеальних результатів, покращити загальну ефективність терапії (Li Y. et al., 2018).

Загалом при прогнозуванні ефекту від хондропротекторів у пацієнтів з ОА I-II стадії за Келгреном — Лоуренсом можна очікувати на повне відновлення осіб віком < 40 років, часткове — в чоловіків/жінок >59/54 років, стабілізацію стану — в чоловіків/жінок 40-59/40-54 років. Щодо хворих на ОА II-III стадії, то ймовірно досягнення стабілізації стану в осіб <40 років, а часткове відновлення — у чоловіків/жінок 40-59/40-54 років. Нарешті, при ОА III-IV стадії часткове відновлення можливе лише в пацієнтів <40 років.

Таким чином, використання хондропротекторів при ОА, подагрі, спондилоартрозі, АС та паранеопластичному артриті є цілком обґрунтованим.

На сучасних підходах і раціональних рішеннях проблеми ОА зупинився **завідувач відділенням ревматології Запорізької обласної клінічної лікарні, доктор медичних наук, професор Д.Г. Рекалов.**

Дмитро Геннадійович наголосив, що якщо раніше ОА вважали універсальним маркером старіння хряща і кістки, то на даний час його характеризують як захворювання рухливих суглобів, спровоковане мікро- або макротравмами. Воно активує неадекватні репаративні відповіді, зокрема прозапальні механізми вродженого імунітету,

внаслідок чого виникають молекулярні, анатомічні, фізіологічні порушення (Kraus O., 2015). При цьому до патологічного процесу залучені всі системні структури, екстраартикулярні тканини (м'язи, зв'язки), а сприйняття болю залежить від його ноцицептивного, невропатичного та центрального механізму. Своєю чергою, терапія ОА пов'язана із такими проблемами, як недостатнє або надмірне лікування, прихильність до нього, вартість і часові орієнтири, а також вибір препаратів із позицій доказової медицини.

Дані метааналізу рандомізованих клінічних досліджень ГА демонструють тривалу (≥ 6 міс) перевагу оригінальних препаратів над плацебо. При цьому ГА може чинити структурно-модифікувальний ефект (у трирічному спостереженні) за умови максимально раннього призначення (Reginster J.Y., 2015). Окрім того, ГА та ХС включений до рекомендацій Панамериканської асоціації ревматологів для лікування пацієнтів з ОА колінних суглобів і больовим синдромом (PANLAR, 2016) і має значну доказову базу (Lee Y.H. et al., 2010; Sawitzke A.D. et al., 2010; Martel-Pelletier J. et al., 2015; Fransen M. et al., 2015). Зокрема, у подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 605 осіб із ОА колінних суглобів оцінювали моно- та комбіновану терапію ГА та ХС. Показано, що призначення комбінації ГА і ХС сприяло статистично достовірному зниженню показника звуження суглобової щілини протягом двох років. Також у всіх групах лікування продемонстроване зменшення болю в ураженому суглобі (значимо не перевищує плацебо) (Fransen M. et al., 2015).

Варто додати, що у пацієнтів із ОА колінних суглобів з інтенсивним больовим синдромом ефективність комбінації ГА і ХС була статистично достовірно більшою порівняно із плацебо. Також відзначено позитивну тенденцію для хворих на ОА II стадії за Келгреном – Лоуренсом (Sawitzke A.D. et al., 2008).

За даними метааналізу, ГА і ХС можуть уповільнити рентгенологічну прогресію ОА колінних суглобів при тривалому застосуванні (Lee Y.H. et al., 2010). Аналіз ефекту терапії на прогресування структурних змін у пацієнтів із ОА колінних суглобів через 24 міс продемонстрував, що у групах пацієнтів (з/без використання НПЗП), які приймали ГА і ХС, було зафіксоване уповільнення хрящової деструкції (за даними МРТ), що дозволяє стверджувати про структурно-модифікувальний ефект ГА/ХС, який не вдається відстежити за умови стандартного рентгенологічного обстеження (Martel-Pelletier J. et al., 2015).

Лектор зазначив, що послідовне лікування симптомів ОА ефективними та безпечними препаратами Терафлекс Адванс і Терафлекс вповільнює прогресування захворювання та дозволяє досягти найголовнішого – позбавити пацієнтів болю.

На питаннях фізичної активності пацієнтів із ОА акцентував увагу **головний лікар МЦ «Клініка сучасної ревматології», кандидат медичних наук С.Х. Тер-Вартанян.**

Семен Христофорович вважає, що твердження про те, що фізичні навантаження можуть призвести до передчасного «зношування» суглоба, є помилковим. Навпаки, будь-яка рухова активність, спрямована на збереження рухливості суглобів, зміцнення м'язів та покращення координації рухів, дозволяє тривалий час підтримувати функцію суглоба та протистояти хворобам.

Мета фізичної реабілітації при ОА полягає у найповнішому відновленні втрачених функціональних здібностей суглобів. Але якщо це недосяжно – слід поставити завдання щодо часткового відновлення порушеної або втраченої функції, уповільнення прогресування захворювання. Для цього використовують комплекс лікувально-відновлювальних засобів.

Ефективність та безпека лікувальної фізкультури (ЛФК) у комплексі амбулаторної терапії ОА кульшових/колінних суглобів мають велику доказову базу (Lubar D. et al., 2010; Nelson A.E. et al., 2014). При цьому дефіцит наукових даних поширюється на ефективність ЛФК в умовах клініки та/або у пацієнтів із супутніми захворюваннями.

У подвійному сліпому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали зміну рівнів олігометричного протеїну хрящової матриці у плазмі (СОМР) і СТХ-II у сечі як маркерів метаболізму хрящової тканини в пацієнтів з ОА колінного суглоба під впливом ЛФК у поєднанні з ГА, ібупрофеном і плацебо (Petersen S.G. et al., 2010). Було показано, що концентрація СОМР у плазмі достовірно зменшилася лише в групі пацієнтів, що одержували хондропротектори ($p=0,012$). Таким чином, було підтверджено позитивний вплив хондропротекторів на метаболізм хрящової тканини в умовах фізичних навантажень у хворих на ОА колінного суглоба.

Коли турбує гострий біль, доцільно застосовувати Терафлекс Адванс у дозі 2 капсули тричі на добу, після чого розпочинають базисну терапію препаратом Терафлекс по 3 капсули на добу.

Підбиваючи підсумки, доповідач зазначив, що фізична активність при ОА дозволяє поліпшити функціональний стан опорно-рухового апарату, а за початкових проявів ОА – повністю відновити. Рациональний підбір вправ лікувальної гімнастики, спрямованих на зміцнення м'язів, що оточують суглоби, та зменшення маси тіла, у поєднанні з медикаментозною терапією значно підвищують ефективність лікування ОА.

Підготувала **Олександра Демецька**



ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ




ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ*



**2-й КРОК
БАЗИСНА ТЕРАПІЯ
І ПРОФІЛАКТИКА
ЗАГОСТРЕНЬ
(2-6 місяців та більше)**

- Терафлекс® по 3 капсули на добу

**1-й КРОК
ВПРОДОВЖ
ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ**

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі



theraflex.com.ua

*До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байєр», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
LUA.MKT.CH.10.2018.0317.