



Дона (глюкозамина сульфат) — патогенетически обоснованное применение при остеоартрозе

Научно-практическая ревматология № 2, 2003. УДК: 616.72–002.775–08

Е.С. Цветкова, Н.Г. Иониченок

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Международное десятилетие костно-мышечных нарушений 2000—2010 гг. — глобальная акция, направленная на реализацию основной задачи — улучшение качества жизни пациентов, страдающих хроническими заболеваниями опорно-двигательного аппарата [1].

Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов, клинические проявления которого отмечаются почти у 20% населения земного шара, являясь одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности, уступая в этом только ишемической болезни сердца. Современная ревматология рассматривает ОА как гетерогенную группу заболеваний суставов различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к полной потере хряща и повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц» [12, 15, 22].

Сложность патогенеза ОА определяется особым строением хрящевой ткани, важнейшая функция которой заключается в адаптации сустава к механической нагрузке и обеспечении движения. Гиалиновый суставной хрящ на 98% состоит из соединительнотканного матрикса, обеспечивающего уникальные адаптационные свойства хряща, основными компонентами которого являются аркадообразно расположенные коллагеновые волокна (в основном II типа). Все остальное пространство заполнено сульфатированными протеогликанами (белками с ковалентно прикрепленной по крайней мере одной цепью гликозаминогликана) и гиалуроновой кислотой [24]. Ключевая роль в поддержании равновесия между синтетическими (анаболическими) и деструктивными (катаболическими) процессами отводится клеточным элементам хряща — хондроцитам [4, 24]. При возникновении ОА баланс нарушается в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими [24]. Значительную роль при этом играют провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин ИЛ-1, под действием которого хондроциты продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов. При ОА происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы ЦОГ-2, фермента, индуцирующего

синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления, и индуцибельной формы синтетазы оксида азота, фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ и индуцирующего апоптоз хондроцитов [7,14]. О важной роли воспаления в развитии ОА свидетельствуют наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки, не отличимой от таковой при ревматоидном артрите; увеличение экспрессии онкопротеинов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов; определенная связь между стойким повышением уровня СРВ и прогрессированием ОА [3, 4]. Выделение особого типа «воспалительного» ОА [37], для которого характерны стойкие утренняя скованность и синовит (нередко с выпотом в полость сустава), хроническая (в том числе ночная) боль умеренной и даже выраженной интенсивности, свидетельствуют о необходимости проведения адекватной противовоспалительной терапии [2, 5].

Традиционные методы лечения ОА, прежде всего, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), по-видимому, не замедляют прогрессирование болезни; в связи с чем в последние годы особое внимание уделяется изучению специфических соединений, которые могут повлиять на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ОА, замедлить прогрессирование болезни и отсрочить наступление инвалидности [8, 10, 14, 15, 18, 35, 38]. Современное направление в терапии ОА — применение естественных компонентов матрикса, а именно гиалуроновой кислоты, хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата.

Глюкозамина сульфат (ГС) — химически чистое соединение с небольшой молекулярной массой (456,42 дальтон). ГС является солью естественного аминомоносахарида гликозамина и представляет собой ключевую молекулу в синтезе гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроновой кислоты, которые в совокупности составляют протеогликаны (ПГ). В исследованиях *in vitro* показано, что экзогенный гликозамин стимулирует включение 35S4 — маркера синтеза ГАГ в хондроциты, а также усиливает синтез ГАГ в культуре клеток хряща, стимулируя *in vitro* и *ex vivo* захват 35S4 и 3H-пролина суставным хрящом. Сульфатные эфиры боковых цепей ГАГ в составе ПГ имеют большое значение для поддержания эластичности и способности матрикса хряща удерживать воду [31].

В первых фармакологических исследованиях было показано, что глюкозамин, меченный C14, вступая в реакции биосинтеза ГАГ, стимулирует образование полноценных ПГ [30]. *In vitro* данный эффект был продемонстрирован на культуре хондроцитов человека [26]. Добавление ГС в культуральную среду приводило к стимуляции хондроцитов и усилению ими синтеза ПГ с нормальной полимерной структурой и образованию макромолекулярных соединений с гиалуроновой кислотой, что подтверждено исследованиями с применением методов генной технологии. В опытах по исследованию влияния ГС на экспрессию генов в хондроцитах было показано, что ГС почти в два раза увеличивал стабильные уровни мРНК перлекана и агрекана, что коррелировало с повышением синтеза ПГ и коллагена [26, 30]. В недавних исследованиях установлено, что ГС дозозависимо подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез ПГ фибробластами синовии, отменяет ИЛ-1 зависимую ингибицию синтеза гиалуроновой кислоты, коллагеназы и агреконазы. Получены подтверждения, что ГС подавляет индуцированный NO апоптоз хондроцитов. В серии экспериментов *in vitro* на культуре клеток хряща пациента с ОА установлено, что ГС

существенно увеличивал ослабленную адгезию клеток хряща с фибронектином, что представляет особый интерес, т.к. при ОА адгезия хондроцитов фибрированного хряща значительно снижена по сравнению с макроскопически нормальным хрящом [9,13,25,26,30].

В опытах *in vitro* было доказано, что хондроциты реагируют на экзогенно вводимый ГС, что было подтверждено *in vivo* в экспериментах с использованием цитологической системы. После парентерального и перорального применения ГС наблюдалось повышение содержания его уровня в тканях хряща. При использовании ультраструктурной тест-системы было обнаружено защитное действие ГС на хондроциты — сохранение их метаболической активности. На экспериментальных моделях воспаления установлено, что ГС подавляет развитие коллагенового артрита, в том числе за счет снижения образования супероксидных радикалов макрофагами [9,11,13,16,25,30,31,39].

Анаболические и антикатаболические свойства ГС, выявленные в сериях экспериментальных исследований, дали основание для рассмотрения гипотезы о том, что ГС способен стабилизировать метаболические процессы в хряще при ОА.

Фармакокинетические свойства ГС были изучены как в экспериментальных условиях, так и у здоровых добровольцев, в результате чего было показано, что при приеме внутрь ГС хорошо всасывается (более 90%) в желудочно-кишечном тракте, и абсолютная биодоступность ГС после первого прохождения через печень составляет 26%. Свободный ГС не обнаруживался в плазме в период исследования, а уровень препарата, связанного с белками плазмы, достигал пика через 8–10 часов. Период полувыведения ГС, как показали исследования, составил 6–8 часов. Концентрация ГС в плазме при внутримышечном введении в 5 раз превышала таковую при пероральном приеме [21, 31–34].

Клиническая эффективность ГС была подробно изучена в многочисленных краткосрочных исследованиях, результаты которых легли в основу мета-анализа, опубликованного Т.Е. Mc. Alindon и Т.Е. Towheed Т.Е. с соавт. [17,36]. Симптоматическое действие ГС подтверждено у более чем 6000 больных с ОА различной локализации (коленные, тазобедренные, плечевые, мелкие суставы кистей, позвоночник) при анализе 20 опубликованных (с 1966 по 1999 гг) исследований. В клинических испытаниях, где ГС использовался как монотерапия или в комбинации с НПВП, ГС достоверно превосходил плацебо и по эффекту был сопоставим со «стандартными» НПВП [6,19,20,23,27–29]. Особенностью действия ГС в упомянутых исследованиях является быстрое начало лечебного действия и наличие последствия (до 8 недель).

J.Y. Reginster с соавт. [27] представили результаты рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования влияния ГС на основные клинические симптомы ОА коленных суставов и динамику рентгенологического прогрессирования у 212 больных на протяжении 3-х лет. Рентгенограммы выполнялись при полностью выпрямленном под нагрузкой веса тела суставе, в передне-заднем направлении, до исследования, через год и 3 года. Изучалась средняя цифровая оценка ширины суставной щели в медиальном отделе тибιο-фemorального сочленения, дополнительно с помощью лупы измеряли ширину суставной щели в самом узком месте. Клинические симптомы анализировались по индексу WOMAC. На фоне приема

плацебо наблюдалось прогрессирующее сужение суставной щели (-0,31 мм; от -0,48 до -0,13 мм, при доверительном интервале 95%). У 106 больных гонартрозом (ГА) в результате применения ГС значительного сужения суставной щели не выявлено: -0,06 мм (от -0,22 до 0,09 мм). Аналогичные результаты были получены при анализе минимальной ширины суставной щели. При оценке клинических проявлений артроза индекс WOMAC улучшился у пациентов, принимавших ГС, в отличие от плацебо ($p < 0,05$). Данное исследование показало, что ГС достоверно уменьшает клинические проявления ОА и предотвращает сужение суставной щели, что позволило утверждать, что ГС — препарат, модифицирующий течение заболевания.

К. Pavelka с соавт. [23] изучили возможность ГС влиять на течение ОА и основные симптомы болезни у 202 пациентов с гонартрозом (ГА) по критериям ACR, которые были рандомизированы на две группы в рамках 3-х летнего плацебо-контролируемого двойного слепого исследования. Основные клинические параметры изучались по индексам Lequesne и WOMAC, минимальную ширину суставной щели измеряли в медиальном отделе тиббио-фemorального сочленения. Тяжесть ОА при включении в исследование определялась как слабая или умеренная, средняя ширина суставной щели составляла менее 4 мм. При использовании плацебо прогрессивное сужение суставной щели за 3 года составило -0,19 мм (от -0,29 до -0,09 мм при 95% доверительном интервале). В группе ГС среднее значение ширины суставной щели не изменилось и разница между группами была значительная ($p = 0,001$). Кроме того, сильное сужение суставной щели ($> 0,5$ мм) в группе ГС составило 5%, а в группе плацебо 14% ($p = 0,05$). Улучшение в группе ГС по индексу Lequesne, суммарному показателю WOMAC и его подшкалам боли, скованности и функции было значительным. При оценке переносимости ГС был признан безопасным препаратом. Авторы приходят к выводу, что долгосрочный пероральный прием ГС в течение 3-х лет может задержать естественное прогрессирование ГА.

Эффективность и безопасность внутримышечного введения ГС у 155 пациентов с ОА коленных суставов изучили А. Reichelt с соавт. [28] в рандомизированном, плацебо контролируемом двойном слепом исследовании в течение 6 недель. Критерии оценки результатов основывались на индексе Lequesne. Через 6 недель лечения на фоне в/м введения ГС отмечалось достоверное уменьшение симптомов по индексу Lequesne на 3,3 пункта (плацебо -2,0), $p < 0,05$. Эффективность лечения в группе ГС отмечалась в 51% по сравнению с 30% в группе плацебо ($p = 0,015$). Переносимость ГС была сопоставима с плацебо.

Сравнению эффективности монотерапии ГС в дозе 1500 мг/сут в сравнении с монотерапией пироксикамом в дозе 20 мг/сут, плацебо и с комбинацией ГС 1500 мг/сут и пироксикама 20 мг/сут было посвящено исследование L.C. Rovati с соавт. [29] у 319 пациентов с ОА коленных суставов в течение 12 недель, с контрольным обследованием через 8 недель. Клинические параметры изучались по индексу Lequesne и боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). В результате исследования отмечено достоверное улучшение симптомов ОА в группе ГС, индекс Lequesne уменьшился на 47% на 12 неделе лечения. Клиническое улучшение наступало через 2 недели лечения ГС. Достоверных различий в эффективности монотерапии ГС и комбинации ГС и пироксикама не отмечалась. Монотерапия пироксикамом оказалась менее эффективна, чем ГС (уменьшение индекса Lequesne соответственно на 32% и 47% ($p < 0,005$)). Эффект ГС сохранялся после прекращения лечения в течение 8 недель. При оценке побочных явлений не отмечалось

их существенного увеличения в группе ГС по сравнению с плацебо (14,8% и 23,7% соответственно ($p=0,16$)), более выраженные неблагоприятные явления отмечались как в группе пироксикама в 40,9%, так и в группе с комбинацией препаратов ГС + пироксикам в 34,6% по сравнению с группой плацебо ($p<0,0001$ и $p=0,0023$ соответственно).

При анализе переносимости ГС установлено, что по частоте и спектру побочных реакций препарат не отличается от плацебо [20, 23, 27, 29], но превосходит традиционные НПВП [19, 29]. W. Noack с соавт. изучали эффективность и безопасность ГС при лечении ОА коленных суставов у 252 пациентов в рандомизированном плацебо контролируемом двойном слепом испытании в течение 4-х недель [20]. ГС значительно превосходил плацебо в уменьшении симптомов ОА; не наблюдалось достоверных различий в развитии побочных явлений между группами. H. Muller-Fassbender с соавт. в рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивался ГС в дозе 1500 мг/сут и ибупрофен в дозе 1200 мг/сут в течение 4 недель у 199 пациентов с ОА коленных суставов. Показано, что и ГС, и ибупрофен снизили индекс Lequesne на 40% после 4 недель лечения. Однако в группе ГС отмечалась гораздо лучшая переносимость, чем в группе ибупрофена. Побочные явления выявлены у 6% пациентов, принимавших ГС, по сравнению с 35% пациентов, принимавших ибупрофен ($p<0,0001$) [19].

Порошок ГС для приема внутрь содержит аспартам и поэтому противопоказан пациентам с фенилкетонурией. Раствор для инъекций содержит лидокаин, поэтому противопоказан пациентам с аритмиями, острым коронарным синдромом и больным с гиперчувствительностью к лидокаину. По результатам мета-анализа показана хорошая переносимость ГС. В основных исследованиях неблагоприятные явления возникали не более чем у 15% пациентов при лечении ГС и плацебо, они были преходящими, слабой интенсивности и включали желудочный дискомфорт, диарею, метеоризм, тошноту. В отдельных случаях наблюдалась гиперчувствительность в виде кожной сыпи с зудом и эритемой, бронхиальной астмы.

Таким образом, ДОНА (ГС) — эффективный препарат для лечения ОА, который влияет на течение заболевания, позволяет снизить интенсивность боли, улучшить функциональную способность сустава и замедлить прогрессирование заболевания.

Литература

1. Насонова В. А., Халтаев Н.Г. Международное десятилетие болезней костей и суставов (The bone and joint Decade). Тер. архив, 2001, 5, 5–7.
2. Насонова В.А. Рациональное применение НПВП в ревматологии. РМЖ, 2002, 10, 6, 302–307.
3. Насонов Е.Л. НПВП (перспективы применения в медицине). М, 2000.
4. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза. Consilium medicum, 2001, 3, 9, 409–414.
5. Насонов Е. Л., Насонова В.А. Фармакотерапия боли: взгляд ревматолога. Consilium medicum, 2001, 2, 12, 509–514.
6. Цветкова Е. С., Насонов Е. Л., Бадокин В.В. Дона-перспективный препарат для лечения остеоартроза. Российская ревматология, 1999, 5, 34–38.
7. Amin A. R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in osteoarthritis. Curr. Opin. Rheumatol., 1998, 10, 263–268.
8. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. Arthr. Rheum., 2000, 43, 1905–1915.
9. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by chondroitin sulfates in chondrocytes isolate from human osteoarthritis articular cartilage in vitro. Osteoarthritis. Cartilage, 1998, 6, 427–434.
10. Brooks P., Emery P., Evans J. F. et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. Rheumatol., 1999, 38, 779–788.
11. Conrozier T., Mathieu P., Piperno M. et al. Glucosamin sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. Arthr. Rheum., 1998, 41, 147.
12. Cremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis. Lancet, 1997, 350, 503–508.
13. Dodge G. R., Hawkins D. F., Jienez S.A. Modulation of aggrecan, MMP1, and MMP3 production by glucosamin sulfate in cultured human osteoarthritic articular chondrocytes [abstract]. Arthr. Rheum., 1999, 42 (suppl), S253.
14. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and medicine. FASEB J., 1998, 12, 1063–1073.
15. Felson D. T., Lawrence R. C., Dieppa P. A. et al. Osteoarthritis: new insights, part 16 the disease and its risk factors. Ann. Intern. Med., 2000, 133, 635–646.
16. Gouze J. N., Bodji K., Gulberti S. et al. Interleukin -1 down-regulates the expression of glucuronosulftransferase 1, a key enzyme priming glycosaminoglican biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin -1 -mediated effects in rat chondrocytes. Arthr. Rheum., 2001, 44, 351–360.
17. Mc Alindon T.E., La Valley M. P., Gulin J. P. et al. Glucosamin and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic qualify assessment and meta-analysis. JAMA, 2000, 283, 1469–1475.
18. Mc Alindon T.E. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era? Lancet, 2001, 357, 247–248.
19. Muller-Fassbender H., Bach G. L., Haase W. et al. Glucosamin sulfate compered to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis. Cartilage, 1994, 2, 61–69.
20. Noack W., Fischer M., Forster K. K. et al. Glucosamin sulfat in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis. Cartilage, 1994, 2, 51–59.
21. Noyszewski E. A., Wroblewski K., Dodge G. R. et al. Preferential incorporation of glucosamin moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. Arthr. Rheum.,

2001, 44, 1089–1095.

22. Osteoarthritis. Brandt K. D., Doherty M., Lohmander L. S. ed Oxford Univ Press. 1998.
23. Pavelka K, Gatterova S, Olejarova M. et al. Glucosamin sulfate and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 2113–2123.
24. Pelleter J. P., Mattel-Pelletier J., Howell D. S. In: Koopmen ed. *Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology.* Williams & Wikins. Baltimore. 1993, 2, 1969–1984.
25. Piperno M., Reboul P., Hellio L. et al. Glucosamin sulfate modulates dysregulated functions of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthrit. Cartilage.*, 2000, 8, 207–212.
26. Piperno M., Reboul P., Hellio L. et al. Osteoarthritis cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. *Osteoarthrit. Cartilage.*, 1998, 6, 393–399.
27. Reginster J. Y., Deroisy R., Paul I. et al. Long-term effects of glucosamin sulphate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001, 357, 251–256.
28. Reichelt A, Foster K. K., Ficher M. et al. efficacy and safety in intramuscular glucosamin sulfate in osteoarthritis of the knee. *Arzneim-Forsch/Drug Research.*, 1994, 44, 75–80.
29. Rovati L.C. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives [abstract]. *Osteoarthrit. Cartilage*, 1997, 5[suppl], 72.
30. Sundry J. D., Gamett D., Thompson v. et al. Chondrocyte-mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase-dependent cleavage induced by interleukin-1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamin. *Biochem. J.*, 1998, 335, 59–66.
31. Setnikar I., Cereda R., Pacini A. et al. Antireactive Properties of glucosamine sulfate. *Arzneim-Forsch/Drug Research.*, 1991, 4, 2, 157–161.
32. Setnikar I., Giachetti C., Zanolto G. et al. Absorption, distribution and excretion of radioactivity after a single intravenous or oral administration of [¹⁴C] glucosamin to the rat. *Pharmacotherap.*, 1984, 3, 538–550.
33. Setnikar I., Giachetti C., Zanolto G. et al. Pharmacokinetics of glucosamine in the dog and man. *Arzneim-Forsch/Drug Research.*, 1986, 36, 729–735.
34. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate: a review. *Arzneimittelforschung.*, 2001, 51, 699–725.
35. Smith C.J. Zhang Y., Kobold C.M. et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1998, 95, 1313–1318.
36. Towheed T. E., Anastassiades T.S. Glucosamin and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but incomplete. *JAMA*, 2000, 283, 1483–1484.
37. Wolfe F., Zhao S., Lane N. Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 378–385.
38. Whelton A., Fort J. J., Puma J. A et al. Cyclooxygenase-2-specific inhibitors and cardiorenal function: a randomized? Controlled trial of celecoxib and rofecoxib in older hypertensive osteoarthritis patients. *Am. J. Ther.*, 2001, 8, 85–96.
39. Yaron L, Shirazi I., Judovich R. et al. Glucosamin sulfate inhibits nitric oxide and stromelysin production in cartilage cultures and reverses IL-1 inhibition of osteoarthritis articular cartilage synthesis [abstract]. *Ann. Rheum. Dis.*, 2001, 60 (suppl), 50.