

К ВОПРОСУ О РОЛИ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АРТРОЗА: НА ПУТИ К ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ

С.В. Яргин

*Российский университет дружбы народов,
ректор – академик Российской академии образования, д.м.н. профессор В.М. Филитов
Москва*

Препараты хондроитинсульфата, глюкозамина и гиалуроновой кислоты (ГК), применяемые для лечения заболеваний суставов, называют хондропротекторами. Имеются данные, что эти препараты оказывают благоприятное действие при артрозе. Вместе с тем, в некоторых недавних обзорах литературы эффективность пероральных препаратов хондроитинсульфата и глюкозамина по сравнению с плацебо ставится под сомнение или отрицается. Подчеркивается, что положительные результаты были получены в более ранних исследованиях, спонсированных фармацевтической индустрией. Для внутрисуставных инъекций, как правило, используется ГК. Наряду с данными в пользу эффективности, высказываются сомнения в клинической значимости лечебного эффекта от внутрисуставных инъекций ГК и достоверности отличий от плацебо. Кроме того, отсутствует объяснение противоречию между коротким периодом полувыведения экзогенной ГК из суставной жидкости (около суток) и сообщаемой продолжительности лечебного эффекта: 6–9 месяцев после курса внутрисуставных инъекций. Дорогостоящие пероральные хондропротекторы назначают больным артрозом, в том числе пенсионерам и малоимущим. По-видимому, с тем же успехом можно рекомендовать им употребление в пищу натуральных гликозаминогликанов, содержащихся в животной хрящевой ткани, суставах и т.п. Для поддержания плацебо-эффекта больных можно информировать, что такая диета пополнит их организм строительным материалом для суставного хряща не хуже хондропротекторов, хотя лечебный эффект не гарантирован. Кроме того, важно отметить, что в ходе регистрации лекарственных средств необходим объективный и всесторонний анализ мировой литературы.

Ключевые слова: артроз, остеоартрит, хондропротекторы, глюкозамин, хондроитин сульфат, гиалуроновая кислота.

ON ROLE OF CHONDROPROTECTIVE AGENTS IN OSTEOARTHRITIS: ON THE WAY TO THE EVIDENCE-BASED MEDICINE

S.V. Jargin

Chondroitin sulfate, glucosamine and hyaluronic acid (HA) applied for the treatment of arthrosis (osteoarthritis) are designated as chondroprotective agents. There is evidence in favor of their effectiveness. However, some recent reviews questioned it, while it was noticed that later publications tended to be less positive than older industry-sponsored trials. For intraarticular injections predominantly HA is used. Clinical efficacy of intraarticular injections and significance of the difference from placebo has been questioned as well. Moreover, no plausible explanation has been found for the discrepancy between the short intraarticular half-life of injected HA and reported long duration of the positive effect (6-9 months) after a course of intraarticular injections. Chondroprotective agents are administered to osteoarthritis patients, including pensioners and citizens with low incomes, who purchase them for a prolonged use. It must be largely equivalent to recommend them, instead of peroral drugs or dietary supplements, a diet modification with consumption of more food containing natural glycosaminoglycans. More comprehensive analysis of literature is required in the process of registration of drugs and dietary supplements.

Key words: arthrosis, osteoarthritis, chondroprotective agents, chondroitin sulfate, glucosamine, hyaluronic acid.

Препараты хондроитинсульфата (ХС), глюкозамина (Гл) и гиалуроновой кислоты (ГК), применяемые для лечения заболеваний суставов, называют хондропротекторами [1, 4]. ХС и ГК представляют собой гликозаминогликаны (ГАГ), входящие в состав суставного хряща, а Гл – это аминоксахар, производное которого (N-ацетил-D-ацетилглюкозамин) является структурным

компонентом ГК [2]. Таким образом, Гл служит субстратом для биосинтеза ГАГ, в том числе хрящевых [22, 25]. Назначаемый перорально ХС подвергается ферментативному гидролизу в кишечнике [2]; продукты его расщепления определяют в крови в виде дисахаридов [5], поэтому ХС подобно Гл можно рассматривать как источник «строительного материала» для синтеза эн-

догенных ГАГ. Имеются данные о том, что прием этих препаратов оказывает благоприятное действие при артрозе: уменьшает разрушение и усиливает биосинтез компонентов хряща, а также, возможно, обладает противовоспалительным эффектом. В странах Европейского экономического сообщества некоторые препараты ХС и Гл зарегистрированы как лекарственные средства, а в США – как диетические добавки (dietary supplements) [31]. Ряд публикаций свидетельствует в пользу их эффективности [13, 19, 31]. ХС рекомендован Европейской лигой против ревматизма (EULAR) в качестве SYSADOA – симптоматического медленно действующего средства против остеоартрита [34]. Вместе с тем, литература по данному вопросу не лишена противоречий [18, 32]: в некоторых недавних обзорах эффективность препаратов ХС и Гл по сравнению с плацебо ставится под сомнение [9, 10, 12, 22, 26, 27]. Например, в отношении Гл делается вывод, что доказательств в пользу его хондропротективного действия «мало или нет совсем», а дозы препарата подобраны без достаточного обоснования [18]. Особо подчеркивается, что положительные результаты были получены в более ранних исследованиях, спонсированных фармацевтической индустрией [24]. Обзор литературы об эффективности Гл против болевого синдрома при остеоартрите показал, что действие Гл гидрохлорида не отличается от плацебо, а данные по Гл сульфату «неоднородны», причем неоднородность (heterogeneity) отмечалась в исследованиях, спонсированных производителем [33]. В более поздних работах эффективность Гл сульфата против болевого синдрома не была подтверждена [33]. Преувеличенным представлением об эффективности хондропротекторов способствовало явление, называемое publication bias, когда положительные результаты исследований публикуются, а отрицательные остаются неизвестными [10, 27]. С позиций фармакологии и биохимии механизм действия пероральных хондропротекторов непонятен: ГАГ не являются незаменимыми веществами, в организме происходит их биосинтез [2]. Более того, ГАГ представляют собой один из компонентов основного вещества соединительной ткани, который повсеместно встречается в организме [3]. На основании экспериментов с клеточными культурами *in vitro* предполагается, что Гл может действовать на клеточном и молекулярном уровнях: стимулировать пролиферацию хондроцитов и синтез внеклеточного вещества вследствие активации соответствующих генов [9, 10], оказывать противовоспалительное действие на уровне цитокинов и пр. [15, 16]. Однако применимость этих данных к условиям *in vivo* сомни-

тельна, тем более что концентрация тестируемых веществ в клеточной культуре, как правило, выше, чем в тканях *in vivo* [9, 10], и превышает физиологический уровень [15]. Хондропротекторы были предложены для заместительной терапии с целью восполнения недостатка эндогенных суставных ГАГ или их предшественников. С точки зрения молекулярной биологии эти вещества были выбраны случайно. Соответственно, избирательный эффект на молекулярном уровне для хондропротекторов так же маловероятен, как для любого случайного вещества (с тем же основанием, например, можно ожидать регенерации слизистой оболочки желудка при атрофическом гастрите в результате приема желудочного сока).

Внутрисуставное введение хондропротекторов сопровождается более значительным повышением их концентрации в суставной жидкости, чем при пероральном приеме. Однако для внутрисуставных инъекций используются не предшественники ГАГ, а готовый полимер – ГК. Поэтому усиление синтеза эндогенных ГАГ не может служить объяснением лечебного эффекта ГК: в соответствии с законом действующих масс избыток конечного продукта реакции сдвигает химическое равновесие в сторону повышения концентрации исходного субстрата (в данном случае – низкомолекулярных предшественников ГК). Наряду с данными в пользу эффективности [6, 8, 28, 29], высказываются сомнения в клинической значимости лечебного эффекта от внутрисуставных инъекций ГК [7, 11]. Авторы недавнего систематического обзора литературы [7] пришли к выводу об отсутствии клинической эффективности внутрисуставных инъекций ГК при артрозе (по сравнению с плацебо), в то время как методика сопровождается риском осложнений вплоть до гнойного артрита [14]. Также отмечается, что положительные результаты чаще получают в работах, спонсированных производителями [11, 20]. Отмечается низкий методический уровень многих работ, например, когда исследование не было слепым. Известно, что такие исследования имеют тенденцию к переоценке эффективности изучаемого метода [7]. Также как и для пероральных хондропротекторов, завышенные представления об эффективности внутрисуставных инъекций связывают с publication bias. Кроме того, не найдено объяснение противоречию между коротким периодом полувыведения ГК из суставной жидкости (около суток) [11, 17] и сообщаемой продолжительностью лечебного эффекта: около 3 месяцев после курса пероральной терапии и 6–9 месяцев после курса внутрисуставных инъекций [31]. Характерно, что длительный положительный

эффект наблюдается также после внутрисуставных инъекций плацебо [11]. Суставная жидкость постоянно обновляется, поэтому введенная извне «смазка» (viscosupplementation) в виде ГК может лишь кратковременно изменить ее физические свойства. В целом, долговременный эффект от внутрисуставного введения ГК не поддается рациональному объяснению [11].

Хондропротекторы, как лекарственные препараты, так и пищевые добавки, изготавливают из разнообразного сырья: хрящей млекопитающих, птиц и рыб, из хитиновых панцирей морских ракообразных, из грибов и другого растительного материала [9], что может сопровождаться появлением нежелательных примесей [34]. Химическая структура ГАГ и других веществ, получаемых из организмов различных биологических видов, неодинакова; соответственно, различными могут быть их фармакологические свойства.

Отмечается недостаточно высокое качество ХС в составе некоторых пищевых добавок [34]. Описаны случаи реакций гиперчувствительности на прием хондропротекторов [1, 23, 30]. В России хондропротекторы назначают больным артрозом, в том числе пенсионерам и инвалидам. Согласно аннотациям, прилагаемым, например, к АРТРА (смесь ХС натрия и Гл гидрохлорида), этот препарат стимулирует регенерацию хрящевой ткани, предотвращает ее разрушение и «обеспечивает неспецифическую защиту, в том числе, от нестероидных противовоспалительных препаратов и глюкокортикоидов». Подобные утверждения едва ли можно подкрепить данными из научных публикаций. С учетом изложенного, вместо дорогостоящих лекарств больным (особенно малоимущим и пенсионерам) можно рекомендовать употребление в пищу натуральных ГАГ, содержащихся в животной хрящевой ткани и суставах (холодец, куриные крылья и т.п.) По-видимому, содержащиеся в таких продуктах ГАГ соответствуют потребностям организма не в меньшей степени, чем получаемые искусственно препараты. Для поддержания эффекта плацебо больных можно информировать, что такая диета пополнит их организм строительным материалом для суставного хряща подобно лекарственным препаратам и пищевым добавкам, хотя положительный эффект не гарантирован ни от диеты, ни от приема лекарств.

Клинические испытания хондропротекторов имеет смысл продолжать только с помощью методов доказательной медицины, причем исследователи должны быть независимыми от коммерческих интересов. Более того, в литературе высказываются сомнения в перспективности таких исследований (в отношении Гл) [10]. В

связи с этим следует подчеркнуть важность объективного и всестороннего анализа мировой литературы в ходе регистрации лекарственных средств и пищевых добавок. Кроме того, необходимо обеспечить объективный характер информации в аннотациях лекарственных препаратов и рекламе, не забывая о том, что многие больные приобретают их за свой счет для длительного применения.

Литература

1. Заводовский, Б.В. Связь между уровнем антител к гликозаминогликанам хряща у пациентов с остеоартрозом и эффективность лечения хондропротекторами / Б.В. Заводовский, Е.А. Коваленко [и др.] // Тер. архив. — 1999. — № 5. — С. 47–50.
2. Ленинджер, А.Л. Основы биохимии : пер. с англ. ; под ред. В.А. Энгельгарта, Я.М. Варшавского. — М. : Мир, 1985 — 798 с.
3. Серов, В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер. — М. : Медицина, 1981. — 312 с.
4. Шмидт, Е.И. Опыт применения структума у больных ревматоидным артритом / Е.И. Шмидт, И.В. Белозерова, Ф.М. Ахмеджанов, Д.Г. Солдатов // Тер. архив. — 2004. — № 11. — С. 93–95.
5. Adebowale, A. The bioavailability and pharmacokinetics of glucosamine hydrochloride and low molecular weight chondroitin sulfate after single and multiple doses to beagle dogs / A. Adebowale [et al.] // Biopharm. Drug Dispos. — 2002. — Vol. 23. — P. 217–225.
6. Altman, R.D. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group // R.D. Altman, R. Moskowitz // J Rheumatol. 1998. — Vol. 25. — P. 2203–2212.
7. Arrich, J. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis / J. Arrich [et al.] // CMAJ. — 2005. — Vol. 172. — P. 1039–1043.
8. Bannuru, R.R. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / R.R. Bannuru [et al.] // Arthritis Rheum. — 2009. — Vol. 61. — P. 1704–1711.
9. Black, C. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation / C. Black, C. Clar, R. Henderson [et al.] // Health Technol. Assess. — 2009. — Vol. 13. — P. 1–148.
10. Block, J.A. The effects of oral glucosamine on joint health: is a change in research approach needed? / J.A. Block, T.R. Oegema, J.D. Sandy, A. Plaas // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — Vol. 18. — P. 5–11.
11. Brandt, K.D. Intraarticular injection of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? / K.D. Brandt, G.N. Smith Jr., L.S. Simon // Arthritis Rheum. — 2000. — Vol. 43. — P. 1192–1203.
12. Distler, J. Evidence-based practice: review of clinical evidence on the efficacy of glucosamine and chondroitin in the treatment of osteoarthritis / J. Distler, A. Anguelouch // J. Am. Acad. Nurse Pract. — 2006. — Vol. 18. — P. 487–493.

13. Dougados, M. Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? / M. Dougados // *Joint Bone Spine*. — 2006. — Vol. 73. — P. 606–609.
14. Evanich, J.D. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis / J.D. Evanich, C.J. Evanich, M.B. Wright, J.A. Rydlewicz // *Clin Orthop*. — 2001. — N 390. — P. 173–181.
15. Fox, B.A. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms / B.A. Fox, M.M. Stephens // *Clin. Interv. Aging*. — 2007. — Vol. 2. — P. 599–604.
16. Gouze, J.N. Exogenous glucosamine globally protects chondrocytes from the arthritogenic effects of IL-1beta / J.N. Gouze [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* — 2006. — Vol. 8. — P. R173.
17. Juni, P. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial // P. Juni [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56. — P. 3610–3619.
18. Kirkham, S.G. Review article: Glucosamine / S.G. Kirkham, R.K. Samarasinghe // *J. Orthop. Surg. (Hong Kong)*. — 2009. — Vol. 17. — P. 72–76.
19. Kubo, M. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends / M. Kubo [et al.] // *Life Sci.* — 2009. — Vol. 85. — P. 477–483.
20. Lo, G.H. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / G.H. Lo, M. LaValley, T. McAlindon, D.T. Felson. // *JAMA*. — 2003. — Vol. 290. — P. 3115–3121.
21. Lohmander, L.S. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan Multicentre Trial Group / L.S. Lohmander [et al.] // *Ann Rheum Dis*. — 1996; Vol. 55. — P. 424–431.
22. Lozada, C.J. Glucosamine in osteoarthritis: questions remain / C.J. Lozada // *Cleve Clin. J. Med.* — 2007. — Vol. 74. — P. 65–71.
23. Matheu, V. Immediate-hypersensitivity reaction to glucosamine sulfate / V. Matheu [et al.] // *Allergy*. — 1999. — Vol. 54. — P. R643.
24. McAlindon, T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? T. McAlindon // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* — 2003. — Vol. 29. — P. 789–801.
25. Morris, J.D. Chondroitin sulfate in osteoarthritis therapy / J.D. Morris, K.M. Smith // *Orthopedics*. — 2009. — Vol. 32. // Режим доступа : orthosupersite.com/view.asp?rID=38352.
26. Reginster, J.Y. Current role of glucosamine in the treatment of osteoarthritis / J.Y. Reginster, O. Bruyere, A. Neuprez // *Rheumatology (Oxford)*. — 2007. — Vol. 46. — P. 731–735.
27. Samson, D.J. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee / D.J. Samson [et al.] // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep)*. — 2007. — N 157. — P. 1–157. (<http://www.ahrq.gov/clinic/tp/oakneetp.htm>)
28. Snibbe, J.C. Use of injections for osteoarthritis in joints and sports activity / J.C. Snibbe, R.A. Gambardella // *Clin. Sports Med.* — 2005. — Vol. 24. — P. 83–91.
29. Skwara, A. Gait patterns after intraarticular treatment of patients with osteoarthritis of the knee — hyaluronan versus triamcinolone: a prospective, randomized, doubleblind, monocentric study / A. Skwara [et al.] // *Eur. J. Med. Res.* 2009. — Vol. 14. — P. 157–164.
30. Tallia, A.F. Asthma exacerbation associated with glucosamine-chondroitin supplement / A.F. Tallia, D.A. Cardone // *J. Am. Board Fam. Pract.* — 2002. — Vol. 15. — P. 481–484.
31. Uebelhart, D. Clinical review of chondroitin sulfate in osteoarthritis / D. Uebelhart // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2008. — Vol. 16. — Suppl. 3. — P. S19–21.
32. Vangsness Jr., C.T. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis / C.T. Vangsness Jr., W. Spiker, J. Erickson // *Arthroscopy*. — 2009. — Vol. 25. — P. 86–94.
33. Vlad, S.C. Glucosamine for pain in osteoarthritis: why do trial results differ? / S.C. Vlad, M.P. LaValley, T.E. McAlindon, D.T. Felson // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56. — P. 2267–2277.
34. Volpi, N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity / N. Volpi // *J. Pharm. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 61. — P. 1271–1280.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Яргин Сергей Вадимович – к.м.н. доцент кафедры фармакологии РУДН
e-mail: sjargin@mail.ru