

## ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОЙ ФОРМЫ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА В ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

*Аникин С.Г. – к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН*

*Зайцева Е.М. – к.м.н., научный сотрудник ФГБУ «НИИР им. В.А.Насоновой» РАМН,  
г.Москва*

На сегодняшний день остеоартроз (ОА) входит в число наиболее распространенных заболеваний и является одной из главных причин нетрудоспособности населения. К основным факторам риска возникновения и прогрессирования ОА относятся пожилой возраст, травмы и спортивные нагрузки в анамнезе, избыточная масса тела, наличие деформаций суставов, хронический синовит, высокие значения минеральной плотности костной ткани, наличие очагов отека костного мозга (по данным МРТ) [1]. Согласно современным представлениям, ОА рассматривается не как изолированное поражение суставного хряща, а как комплексное заболевание, в которое вовлекаются все ткани сустава. В патогенезе ОА имеют значения изменения, происходящие как в суставном хряще, так и в синовии и субхондральной кости (СХК). Известно, что при ОА происходит не только потеря объема суставного хряща, но и нарушение его механических (амортизационных) свойств. Механические способности суставного хряща зависят от структурной организации хрящевого матрикса, а именно взаимодействия молекул воды и макромолекул – коллагена, протеогликанов и неколлагеновых белков. В свою очередь, синтез матриксных макромолекул определяется функциональной активностью хондроцитов, которая убывает с возрастом [2,3], что в итоге приводит к нарушению нормального соотношения компонентов суставного хряща и прогрессированию его дегенерации. Нарушение ремоделирования СХК, наблюдаемое уже на ранних стадиях развития ОА, также способствует деградации хрящевой ткани. Помимо этого, важную роль в развитии хондропатии играют провоспалительные цитокины. Часть из них, такие как ИЛ-1, ИЛ-1 $\beta$ , превращающий энзим и тип 1 рецептора ИЛ-1, продуцируется хондроцитами. Другим источником цитокинов является СХК, из которой они транспортируются в вышележащий хрящ. К наиболее важным цитокинам относится ИЛ-1 $\beta$ , который индуцирует экспрессию металлопротеиназ (ММП) и эйкозаноидов, способных вызывать деградацию матриксных макромолекул, ингибировать синтез коллагена и протеогликанов. Цитокины играют роль не только в обменных процессах в суставном хряще, но и в поддержании нормальной костной структуры, принимая участие в регулировании баланса между формированием и резорбцией кости. Накопленные знания о патогенезе ОА создают предпосылки для разработки новых подходов к терапии заболевания. Однако проблема лечения ОА не решена и остается актуальной и в настоящее время. Это обусловлено постоянно растущим числом пациентов и высоким процентом их инвалидизации, что влечет за собой увеличение экономических затрат на лечение.

Традиционно основными целями лечения ОА являются замедление прогрессирования заболевания, предотвращение развития деформаций и инвалидности, уменьшение боли, подавление воспаления, снижение риска поражения новых суставов и улучшение качества жизни. Все методы лечения ОА можно разделить на нефармакологические, фармакологические и хирургические. К немедикаментозным методам относятся: обучение больных, ЛФК, программы, направленные на снижение веса, ортопедическая коррекция и физиотерапевтическое лечение. С целью уменьшения боли в суставах

используются симптоматические средства – парацетамол и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Однако проведение данной терапии у пациентов с ОА сталкивается с определенными проблемами, обусловленными преимущественно пожилым возрастом этой категории больных, а также наличием у них сопутствующей патологии, требующей назначения дополнительных препаратов. С учетом того, что таким больным, как правило, необходимо длительное лечение, создается опасность повышения частоты и выраженности побочных эффектов, а также лекарственных взаимодействий.

Наиболее важным этапом лечения ОА является использование так называемых симптоматических средств с медленным развитием эффекта. Считается, что эти лекарственные препараты помимо симптоматического эффекта, возможно, обладают и способностью замедлять прогрессирование заболевания, по крайней мере, у части пациентов, а также не вызывают нежелательных эффектов, свойственных НПВП. Одним из представителей этой группы является хондроитин сульфат (ХС).

ХС представляет собой полидисахаридную молекулу гликозаминогликана с молекулярной массой от 6 000 Да до 50 000 Да. Механизмы действия ХС многообразны. Препарат способствует эндогенной продукции гиалуроновой кислоты и сульфатированных гликозаминогликанов, стимулирует метаболизм хондроцитов, повышая синтез коллагена и протеогликанов, ингибирует синтез ферментов эластазы и гиалуронидазы [4, 5]. В исследованиях *in vitro* было обнаружено, что добавление ХС к культуре хондроцитов дозозависимо повышало пролиферацию клеток. В ряде лабораторных исследований продемонстрирована способность ХС подавлять воспалительный процесс посредством NF-κB-пути [6]. Этот важный механизм действия ХС подтвержден в экспериментальных исследованиях. Так, на модели адьювантного артрита у крыс, ХС достоверно уменьшал тяжесть артрита, подавляя продукцию провоспалительных цитокинов, СРБ и фагоцитарную активность [7]. В другой экспериментальной модели ОА назначение глюкозамина и ХС снижало экспрессию мРНК ММП, в частности ММП-3, и уменьшало дегенерацию суставного хряща [8].

Однако терапевтический эффект ХС не ограничивается действием на суставной хрящ. В недавнем исследовании Е.Ресчи и соавт. [9] изучено потенциальное влияние ХС на СХК у больных ОА. Авторами описана способность ХС достоверно ингибировать продукцию ЦОГ-2, простагландина E2 и ММП ИЛ-1β-стимулированными остеобластами.

Симптоматический эффект ХС у больных ОА подтвержден целым рядом клинических исследований. На основании данных, полученных из баз MEDLINE, Cochrane Register и EMBASE, проведен анализ 39 работ, изучающих эффективность ХС при ОА. Эти данные опубликованы в 2012 году в Швейцарии Н.Schneider и соавт. [10]. Подробно приводятся данные анализа 3-х исследований, в которых оценивался эффект ХС при ОА коленных суставов. Исследования включали 588 больных, 291 из которых принимали ХС, и 297 – плацебо. Результаты этих работ подтвердили, что ХС в дозе 1 г/сут статистически значимо уменьшает интенсивность боли и улучшает функциональное состояние суставов. Аналогичные данные получены в исследовании GAIT (международное, рандомизированное, двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором приняли участие 1500 пациентов), в ходе которого подтвержден симптоматический эффект ХС (20% снижение интенсивности боли по WOMAC через 6 месяцев терапии,  $p=0,002$ ), длительность наблюдения составила 2 года [11]. В другой части исследований

был проанализирован структурно-модифицирующий эффект ХС у больных с ОА коленных суставов. В 2005 г. в двойном слепом рандомизированном исследовании продолжительностью 2 года оценивалась динамика сужения суставной щели у 300 пациентов с гонартрозом, принимавших ХС в суточной дозе 800 мг или плацебо (по 150 больных в каждой группе). В группе ХС выявлено значимое замедление прогрессирования гонартроза: ширина суставной щели (как минимальная, так и средняя) в конце исследования статистически не отличалась от исходной величины, в отличие от группы плацебо [12].

Эффективность ХС при ОА подтверждена так же и в недавних исследованиях. В 2013 г. J.Martel-Pelletier с соавт. опубликовали данные исследования с участием 600 пациентов с манифестным ОА коленных суставов. Больные в течение 2-х лет получали комбинированную терапию глюкозамин и ХС. Структурно-модифицирующий эффект оценивался с помощью МРТ. Было установлено, что у больных, принимавших глюкозамин и ХС, независимо от необходимости дополнительного приема анальгетиков и НПВП, отмечено достоверное замедление потери объема суставного хряща [13].

В 2013 г. так же были опубликованы данные анализа всех рандомизированных контролируемых исследований, мета-анализов и систематических обзоров посвященных изучению эффективности ХС при ОА. Была использована база данных MEDLINE за период с I–1996 по VIII-2012 гг. M.Hochberg с соавт. приводят доказательства симптоматического эффекта ХС, а также указывают на возможность замедления сужения суставной щели на фоне терапии этим препаратом. Было так же отмечено, что ХС рекомендован для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов несколькими интернациональными сообществами. Более того, ХС имеет лучший профиль безопасности по сравнению с другими средствами для лечения ОА [14].

Вместе с тем, в настоящее время значение препаратов из группы симптоматических средств с медленным развитием эффекта в терапии ОА до конца не определено [15]. Это связано с большой гетерогенностью получаемых данных. Эффективность ХС зависит от целого ряда факторов, среди которых большое значение имеет число сульфатных групп и молекулярный вес [16]. В природных полимерах наиболее часто встречается ХС с сульфатными группами в 4-м и в 6-м положениях. Сульфатные группы во 2-м положении или их отсутствие встречаются редко, возможно существование молекул дисахаридов ХС-4,6, ХС-2,4, ХС-2,6. Очень редко встречаются дисахариды с сульфатными группами в трех положениях. Таким образом, ХС, выпускаемый фармацевтическими компаниями, представляет собой комплекс из разных молекул ХС, отличающихся молекулярной массой и разным процентным содержанием сульфатированных дисахаридов, что зависит от источника животного происхождения из которого был получен препарат [16]. Определенное значение имеет методика выделения ХС и его очистки, что так же может влиять на структуру молекулы и в конечном итоге на функциональную активность ХС.

Большая часть ХС, выпускается в виде форм для перорального применения. В желудочно-кишечном тракте происходит разрушение большинства молекул ХС и в системный кровоток попадают преимущественно моносахариды, а так же небольшая часть ди-, олиго- и полисахаридов. В целом, абсорбция крупномолекулярных комплексов ХС близка к нулю, в то время как для низкомолекулярных полисахаридов она может достигать 8–12%, особенно для полисахаридов с высокой степенью сульфатирования [17–19]. Исследования фармакокинетики с использованием радиоактивных меток показали, что

ХС накапливается в органах и тканях, принимающих участие в его обмене и выведении его из организма: тонкий кишечник, печень, почки. ХС так же активно накапливался в хрящевой ткани суставов и синовиальной жидкости [17, 19].

Фармакокиненика ХС изучалась так же в клинических исследованиях с использованием ХС, полученного из животных источников и рыб. Однократное назначение 4 г ХС, полученного из трахеи коров, приводило к быстрому нарастанию его концентрации в плазме, максимальная концентрация препарата достигала своего значения через 2 ч, повышенный уровень сохранялся на протяжении 6 ч с последующим быстрым снижением до исходного [20]. При назначении 4 г ХС, полученного из акул, была выявлена более медленная его адсорбция, время достижения пиковой концентрации составляло более 8 ч, максимальная концентрация была значимо ниже, а период полувыведения больше. Его повышенная концентрация в плазме крови сохранялась более 16 ч [21]. Таким образом, оказалось, что ХС животного происхождения, имеющий меньшую молекулярную массу, всасывался быстрее, его максимальная концентрация в крови нарастала быстрее, ее уровень был больше, а период полувыведения был короче, по сравнению с ХС, полученным из хряща акул. Все эти различия так же могут оказывать влияние на эффективность применяемых препаратов. В целом, при приеме per os стандартных доз, максимальная концентрация в плазме достигается через 3-4 часа, а в синовиальной жидкости через 4–5 часов.

Использование ХС в виде форм для внутримышечного введения позволяет существенно увеличить биодоступность препарата и число активных молекул в кровотоке, благодаря чему может повышаться эффективность проводимой терапии и скорость достижения симптоматического эффекта. При внутримышечном введении значительные концентрации в системном кровотоке выявляются уже через 30 мин, а максимальная концентрация достигается через час. В синовиальной жидкости при внутримышечном способе введения препарат выявляется уже через 15 мин. Максимальная концентрация ХС в хрящевой ткани определяется через 48 ч [19].

Хондроитина сульфат натрия представляет собой раствор, выпускаемый для внутримышечного введения. В ряде исследований проводилась оценка эффективности и безопасности применения Хондроитина сульфат при некоторых заболеваниях и патологических состояниях.

Л.И.Алексеева и соавт. [22] оценивали эффективность и безопасность применения Хондроитина сульфат при остеоартрозе коленных суставов (n=70). Препарат назначался по стандартной схеме, внутримышечно, через день, на протяжении двух месяцев. Критериями включения являлись: мужчины и женщины в возрасте 45–70 лет, установленный диагноз первичного ОА в тибioфemorальном отделе сустава согласно критериям АКР, боль при ходьбе – не менее 40 мм по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), II или III рентгенологические стадии по Kellgren–Lawrence, потребность в приеме НПВП в стабильной дозе длительностью не менее 30 дней за предшествующие три месяца. Критериями исключения были: вторичный гонартроз, внутрисуставное введение любых препаратов за последние шесть недель до начала исследования, случаи хондрокальциноза, асептического некроза мышечков бедренных и большеберцовых костей, оперативных вмешательств на коленном суставе; наличие известной повышенной чувствительности к ХС, тяжелые сопутствующие заболевания, язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца, кровотечения в анамнезе, тромбозы, беременность и период лактации, а как же прием препаратов,

обладающих симптоматическими и структурно-модифицирующими свойствами. Терапия ХС в виде внутримышечных инъекций была эффективна у большинства больных. Были выявлены статистически значимые улучшения как отдельных показателей: боли, скованности, функциональной недостаточности, так и WOMAC в целом. Значимое уменьшение боли по шкале WOMAC отмечалось уже через 2 недели на 14%, или в абсолютных значениях – на 35 мм (95% ДИ 21, 49,  $p < 0,001$ ). При продолжении терапии ко 2-му месяцу снижение боли составляло 43%, или 104 мм (95% ДИ 85, 124;  $p < 0,001$ ). Скованность в коленном суставе через 2 недели значимо уменьшалась на 14 мм (95% ДИ 8, 22;  $p < 0,001$ ) (15%), и через 2 месяца на 39 мм (95% ДИ 31, 51;  $p < 0,001$ ) (41%). Авторы выявили так же значимое улучшение функциональных показателей, достигавшее через 2 недели 13% и снижение функциональной недостаточности на 116 мм (95% ДИ 78, 154;  $p < 0,001$ ); ко 2-му месяцу терапии улучшение составило 37%, а показатели ФН снизились на 321 мм (95% ДИ 265, 393;  $p < 0,001$ ). Из 63 пациентов, отметивших положительный эффект от проводимой терапии, полностью прекратили прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) 28 (44%) человек или 40% от общего числа участников исследования. Уменьшили дозу в два раза или стали принимать НПВП не чаще одного раза в три дня 21 (33%) человек или 30% от общего числа участников. Отметили улучшение состояния, но продолжали принимать прежнюю дозу НПВП 14 (22%) человек, или 20% от общего числа участников. Хороший эффект препарата отметили 41 (59%) пациент, удовлетворительный – 22 (31%) и 5 (7%) не отметили какого-либо эффекта. Таким образом, применение Хондроитина сульфат при терапии остеоартроза коленных суставов сопровождалось клинически значимым симптоматическим эффектом, что позволяет рекомендовать его для терапии этого заболевания.

А.Е.Барулин и О.В.Курушина [23] оценивали эффективность Хондроитина сульфат при хронических неспецифических болях в спине ( $n=90$ ). Было сформировано три группы. Пациенты первых двух групп получали терапию хондрогардом на протяжении 10 дней с последующим переходом на традиционную фармакотерапию. Пациенты третьей группы получали только традиционную фармакологическую терапию. Хондроитина сульфат назначался внутримышечно, либо по стандартной методике, либо инъекции проводились в мышцы паравертебральной области. Критериями включения были наличие мышечно-рефлекторных проявлений различных отделов позвоночника и подострый период заболевания. Исключались органические заболевания нервной системы, психические заболевания, травмы позвоночника и головного мозга в анамнезе, секвестрированные грыжи, грыжи дисков более 8 мм, выраженная гипермобильность и спондилолистезы более 5 мм, а также наличие деструктивных изменений позвонков. В результате проведенного исследования было отмечено уменьшение боли, скованности и улучшение функциональной активности во всех трех группах. При этом, развитие эффекта от проводимой терапии отмечалось несколько раньше среди лиц получавших паравертебральные внутримышечные инъекции- в среднем на 3-4 сутки по сравнению с другими способами лечения – 6–7 день. Максимальный эффект развивался к десятому дню.

Считается, что у 15–20% больных, перенесших инсульт, могут развиваться артропатии на стороне поражения, сопровождающиеся структурными изменениями и нарушением функции сустава [4]. Т.В.Балуева и соавт. [24] провели оценку эффективности Хондроитина сульфат в комплексной терапии боли в плечевом суставе у больных, перенесших инсульт ( $n=40$ ). Основная группа получала традиционную комплексную терапию, включавшую НПВП, кинезиотерапию и массаж, а также внутримышечные инъекции Хондроитина сульфат 100 мг через день в область надостной и дельтовидной мышц, всего 20 инъекций.

Группа сравнения получала только традиционную комплексную терапию. Было показано, что в оба способа лечения приводили к уменьшению боли и улучшению функциональных показателей. Однако у лиц дополнительно получавшие терапию Хондроитином сульфат, результаты были значимо лучше. Снижение боли по ВАШ в среднем составляло с 71 мм до 21 мм и с 69 мм до 39 мм соответственно ( $p < 0,05$ ). Объем движения в плечевом суставе увеличивался в среднем от 720 до 1000 в основной группе и от 680 до 84 в группе контроля ( $p < 0,05$ ). Индекс мобильности увеличивался в большей степени у лиц, получавших дополнительную терапию Хондроитином сульфат – в среднем с 7,3 до 12,8, а в группе контроля – с 7,4 до 10,5 ( $p < 0,05$ ). При этом пациенты, получающие дополнительно терапию Хондроитином сульфат, испытывали меньшую потребность в НПВП.

Хондроитин сульфат обладает высоким профилем безопасности, что было продемонстрировано в целом ряде клинических исследований. Побочные эффекты при применении этого препарата в основном сводятся к локальным реакциям в виде небольших уплотнений или геморрагий в месте введения препарата, диспепсическим явлениям, так же возможно развитие аллергических реакций: кожного зуда, крапивницы, дерматита.

Применение Хондроитина сульфат противопоказано при гиперчувствительности и состояниях, связанных с повышенной склонностью к кровоточивости и тромбозам. При беременности и кормлении грудью, его применение ограничено.

Препарат вводится внутримышечно через день по 100 мг (1 ампула). При хорошей переносимости через четыре дня дозу увеличивают до 200 мг (2 ампулы). Курс терапии рассчитан на 25–30 инъекций.

В настоящее время Хондроитина сульфат зарегистрирован для лечения остеоартроза. Однако полученные данные по его эффективности и при других патологических состояниях, хорошей переносимости и высокой безопасности могут свидетельствовать о возможности расширения показаний для его применения в будущем.

#### **Литература:**

1. Bijlsma J.W.J, Berenbaum F., Lafeber F.P.J.G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011; 377: 2115–26.
2. Martin J.A., Buckwalter J.A. Human chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biorheology* 2002; 39: 145–52.
3. Buckwalter J.A., Roughley P.J., Rosenberg L.C. Age-related changes in cartilage proteoglycans: quantitative electron microscopic studies. *Microsc Res Tech*. 1994; 28: 298–408.
4. Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6: S14–S21.
5. Lippiello L., Woodward J., Karpman R., Hammad T.A. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res*. 2000; 381: 229–240.
6. Volpi N. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulphate: new functions from an old natural macromolecule. *Inflammopharmacology*. 2011; 19 (6): 299–306.

7. Bauerova K., Ponist S., Kuncirova V., et al. Chondroitin sulfate effect on induced arthritis in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19 (11): 1373–9.
8. Taniguchi S., Ryu J., Seki M. et al. Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res*. 2012; 30 (5): 673–8.
9. Pecchi E., Priam S., Mladenovic Z. et al. A potential role of chondroitin sulfate on bone in osteoarthritis: inhibition of prostaglandin E2 and matrix metalloproteinases synthesis in interleukin-1 $\beta$ -stimulated osteoblasts. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012; 20 (2): 127–35.
10. Schneider H., Maheu E., Cucherat M. Symptom-modifying effect of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials performed with structumR. *Open Rheumatol J*. 2012; 6: 183–9.
11. Sawitzke A.D., Shi H., Finco M.F., et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69 (8): 1459–64.
12. Michel B.A., Stucki G., Frey D., et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 779–786.
13. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
14. Hochberg M., Chevalier X., Henrotin Y., et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013; 29 (3): 259–67.
15. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014; 22 (3): 363–88.
16. Volpi N. Chondroitin sulfate: structure, role and pharmacological activity. Amsterdam: Academic Press, 2006.
17. Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al. Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneimittelforschung*. 1995; 45: 918–925.
18. Morrison M. Therapeutic applications of chondroitin-4-sulfate, appraisal of biological properties. *Folia Angiol*. 1977; 25: 225–232.
19. Ronca F, Palmieri L, Panicucci P, Ronca G. Antiinflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 1998; 6: 14–21.
20. Volpi N. Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2002; 10 (10): 768–77.
21. Volpi N. Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11 (6): 433–41.
22. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М. и соавт. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека* 2013; 7: 60–64.
23. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *РМЖ*. 2013; 5: 1–3.
24. Балыева Т.В., Гусев В.В., Львова О.А. Эффективность применения хондропротекторов при болевом синдроме в плечевом суставе в восстановительном периоде после инсульта. *РМЖ*. 2013; 21: 1044–1045.