

О.Б. Яременко

Національний медичний
університет, Київ

Ключові слова: остеоартроз, медикаментозне лікування, симптоматичні препарати сповільненої дії.

СУЧАСНА МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ

Резюме. Наведено дані про структуру, метаболізм хрящової тканини і патогенез остеоартрозу. Розглянуто сучасні можливості медикаментозного лікування цього захворювання. Основну увагу приділено повільнодіючим симптоматичним препаратам, які здатні модифікувати структуру хряща. Серед наявних на вітчизняному фармацевтичному ринку препаратів цього ряду найбільш вивченим з позицій доказової медицини є препарат СТРУКТУМ (хондроїтин сульфат) виробництва «П'єр Фабр» (Франція), який не тільки діє симптоматично, але й здатен сповільнювати рентгенологічне прогресування остеоартрозу.

Остеоартроз (ОА) — первинно незапальне захворювання суглобів з різними механізмами етіопатогенезу, що характеризується порушенням метаболізму і поступовим руйнуванням суглобового хряща, вторинними дегенеративними, склеротичними та запальними змінами навколишніх тканин. В індустріально розвинених країнах Заходу це захворювання займає четверте місце серед причин порушення здоров'я жінок і восьме — чоловіків (Murray C.J.L., Lopez A.D., 1997). За поширеністю ОА займає першу позицію серед ревматичних хвороб суглобів в усіх регіонах світу. Тільки клінічно маніфестні форми ОА в США виявлені у понад 12% населення (Brandt K.D., 1994), а характерні рентгенологічні ознаки захворювання хоча б в одному суглобі — у понад 80% людей віком старше 55 років (Brandt K.D., 2000). У країнах Європи ОА за поширеністю займає 2-ге–3-тє місце після ішемічної хвороби серця та цереброваскулярних захворювань в осіб віком 45–59 років (WHO, 1998). В Україні, за даними державної статистики (Коваленко В.М. та співавт., 2002), поширеність ОА значно нижча, ніж в інших країнах — 2,2%, що, безумовно, не відображає дійсного стану речей. Оскільки вік — найвагоміший незалежний фактор ризику розвитку ОА, то з огляду на загальносвітову тенденцію до старіння популяції очікується істотне збільшення частки цієї патології в структурі хвороб населення. Наприклад, у США сегмент популяції віком 65 років і старше підвищився з 1900 по 2000 р. приблизно від 2 до 12%, а до 2050 р. становитиме майже 20% (Brandt K.D., 2000). За прогнозами фахівців, до 2020 р. очікується збільшення кількості хворих на ОА на 57%, а випадків асоційованого з ОА обмеження повсякденної активності — на 66% (Centers for Disease Control and Prevention, 1995). У зв'язку із загрозливими масштабами цієї тенденції Комітетом експертів ВООЗ 2000–2010 рр. оголошені десятиріччям хвороб кісток та суглобів і серед найбільш важливих захворювань першими названі синдром болю в нижній частині спини та ОА.

Структура і метаболізм хряща. В усіх сучасних визначеннях ОА (Hochberg M.C. et al., 1995; Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997; Graemer P., Hochberg M.C., 1997; Коваленко В.Н., Борткевич О.П.,

2003; Haq I. et al., 2003) підкреслюється, що основним при цьому захворюванні є порушення співвідношення між процесами синтезу і деградації компонентів хрящової тканини з перевагою останніх та, як наслідок, поступова втрата цілісності суглобового хряща. Нагадаємо, що хрящ на 98% складається з хрящового матриксу, основними компонентами якого є колаген (переважно II типу), що утворює міцний волокнистий каркас, і так звані протеоглікани, які забезпечують пружно-еластичні властивості матриксу. Лише 2% маси хряща складають клітини — хондробласти та хондроцити, але саме вони відповідають за функціональний стан хрящового матриксу та синтезують практично всі його компоненти. Так, хондроцити із глюкози в присутності глютаміну синтезують глюкозамін. Його сульфатованим похідним є хондроїтин сульфат. Залежно від того, до якого атома вуглецю прикріплений сульфатний ефір, розрізняють хондроїтин-6-сульфат та хондроїтин-4-сульфат, які дещо відрізняються за біохімічними характеристиками. Хондроїтин сульфат разом з іншим похідним глюкозаміну — кератансульфатом — становлять клас аміномоносахаридів, так званих глікозаміногліканів (ГАГ). У свою чергу ГАГ, зв'язуючись з білками, утворюють складні біологічні макромолекули — протеоглікани. Гіалуронова кислота, також синтезована хондроцитами, виконує роль стабілізуючої нитки, на якій за допомогою сполучного білка агрегуються протеоглікани. В результаті утворюється досить міцний конгломерат, захищений від дії протеолітичних ферментів. Фізико-хімічною особливістю ГАГ та протеогліканів є значно виражена гідрофільність. Гідрофільність цих двох класів сполук значною мірою визначається вмістом хондроїтин сульфату. Зазвичай в одній і тій самій молекулі протеоглікану містяться одночасно хондроїтин-6-сульфат та хондроїтин-4-сульфат у співвідношеннях, що залежать від локалізації хряща і віку людини. Зв'язуючи велику кількість молекул води, ГАГ та протеоглікани утворюють гелеподібну речовину. При механічному навантаженні на хрящ вода так би мовити видавлюється з цього гелю, а при припиненні навантаження знову зв'язується з протеогліканами, що і визначає унікальні пружно-еластичні властивості хряща. Вода складає близько 70% хрящової маси.

У нормі в суглобі хрящ виконує дві найважливіші функції: 1) забезпечує гладке покриття внутрішньо-суглобових кісткових поверхонь і ковзання однієї кістки по іншій фактично без тертя; 2) передає і рівномірно розподіляє навантаження, запобігаючи концентрації напруження (сила тиску на одиницю поверхні). У фізіологічних умовах під час навантаження відбувається деформація суглобового хряща і, особливо, підхрящової кістки. Це необхідно для максимального збільшення площі контакту і, таким чином, зниження напруження. Якщо такої нормальної деформації і розподілу тиску немає, напруження концентруватиметься на окремих ділянках, спричинюючи ушкодження тканин (Thonar E.J.-M.A. et al., 1999; Brandt K.D., 2000). Власне кажучи, ОА розвивається за двох умов: або коли змінені структурно-функціональні властивості хряща (підлеглої кістки, зв'язкового апарату, навколосуглобових м'язів) навіть під час допустимих навантажень на суглоб, або коли стан хряща і кістки не порушені, але суглоб зазнає надмірних навантажень. Відповідно до цього можуть бути згруповані і фактори, що сприяють розвитку ОА. До першої групи належать запальні захворювання суглобів, генетичні дефекти синтезу колагену II типу, метаболічні розлади (гемохроматоз, хвороба Коновалова — Вільсона, охроноз), травма суглоба, остеопетроз, синдром гіпермобільності суглобів, слабкість періартикулярних м'язів (наприклад, чотириголового м'яза стегна). Другу групу становлять побутові, професійні (у тому числі спортивні) перевантаження, ожиріння, дисплазії вертлюжної западини і дислокація голівки стегнової кістки тощо.

Патогенез ОА. Втрата цілісності, а в подальшому і маси хряща — центральна проблема ОА. Під впливом механічного і біохімічного стресорного ушкодження порушується баланс між анаболічною та катаболічною активністю хондроцитів з прогресивним зниженням вмісту в хрящі протеогліканів. Однак було б неточним називати ОА суто «дегенеративним» захворюванням. Досить тривалий час швидкість синтезу хондроцитами протеогліканів, гіалуронової кислоти та колагену підвищена, але катаболічна активність — ще вища (Martel-Pelletier J., 1999). Основна роль у руйнуванні хряща відводиться деструктивним ферментам — лізосомальним протеазам (катепсинам) та нейтральним металопротеїназам (стромелізину, колагенази, желатинази), хоча сам по собі фактор механічного ушкодження також має певне значення. Колагеназа, концентрація якої в хрящі зростає відповідно до ступеня тяжкості ОА, руйнує матричний колаген. Під дією декількох лізосомальних ферментів розщеплюється гіалуронова кислота і, незважаючи на збільшену продукцію, вміст її в хрящі знижується. Отже, втрачається головна опора для формування протеогліканових агрегатів. Неагреговані протеоглікани і ГАГ більш доступні дії протеолітичних та лізосомальних ферментів, внаслідок чого відбувається поступове зниження їх вмісту. Внаслідок цього втрачається еластичність хряща і здатність його опиратися тиску, підвищуються гідравлічна

проникність тканини та вміст води у хрящі. Протягом років підвищена анаболічна активність хондроцитів, у тому числі за рахунок невластивого нормального зрілому хрящу поділу клітин (Vikula M. et al., 1993), може деякою мірою компенсувати деструктивні процеси і підтримувати функціональний стан хряща. Однак в кінцевому результаті клітини втрачають здатність обслуговувати матрикс, швидкість синтезу протеогліканів знижується, і на пізніх стадіях відбувається повне руйнування хряща.

За сучасними уявленнями, істотна роль в ушкодженні хряща належить цитокинам, в першу чергу інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) (Pelletier J.-P. et al., 1993; 2000; Martel-Pelletier J., 1999). ІЛ-1 продукується активними хондроцитами, синовіальними клітинами і стимулює синтез та секрецію колагенази, стромелізину, желатинази та тканинного активатора плазміногену. Плазмін, що утворюється з плазміногену, в свою чергу активує латентні форми нейтральних металопротеїназ. Під впливом ІЛ-1 стимулюється також індукційна NO-синтеза, що міститься в хондроцитах. Оксид азоту сам здатний ушкоджувати позаклітинний матрикс хряща, а також знижує рівні інгібітора ІЛ-1, антагоніста рецепторів ІЛ-1, що призводить до підвищення біологічної активності цього цитокіну. ІЛ-1 — потужний прозапальний агент. Пошкоджуючи клітину, він сприяє вивільненню мембранних фосфоліпідів, із яких за допомогою фосфоліпази А₂ виділяється арахідонова кислота. Арахідонова кислота потім метаболізується циклооксигеназою-2 (ЦОГ-2) та 5-ліпооксигеназою у прозапальні простагландини і лейкотрієни. Простагландин Е₂ відповідальний за вазодилатацію та біль, а також підвищує синтез стромелізину. Запальні серії лейкотрієнів чинять хемотаксичну дію, залучаючи лейкоцити в порожнину суглоба. Крім того, ІЛ-1 погіршує репаративні процеси, зменшуючи синтез колагену II типу і протеогліканів хондроцитами.

Деяке значення в патогенезі ОА мають кристали пірофосфату кальцію та гідроксиапатиту кальцію, що часто виявляють у хворих в синовіальній рідині (Concoff A.L., Kalunian K.C., 1999; Ryan L.M., Cheung H.S., 1999). Їх наявність корелює з рентгенологічними змінами в суглобах і наявністю реактивного синовіту. Кристали гідроксиапатиту здатні стимулювати мітогенез і синтез простагландинів у хондроцитах, а також синтез і секрецію матричних металопротеїназ. Причому вираженість активації секреції колагенази цими кристалами така сама, як ІЛ-1 та фактора некрозу пухлин- α (McCarthy G.M. et al., 1998).

Отже, ОА характеризується адаптивною реакцією суглобового хряща на різноманітні середовищні, генетичні та біомеханічні ушкоджуючі фактори. Однак переважання деструктивного потенціалу, що реалізується шляхом активації протеолітичних ферментів, збільшення продукції оксиду азоту, метаболітів арахідонової кислоти призводить до зниження вмісту в позаклітинному матриксі хряща ГАГ і протеогліканів та до порушення пружно-еластичних властивостей цієї тканини. В кінцевому результаті відбувається розволокнен-

ня та стоншення хряща із супутніми змінами — склерозом субхондральної кістки, формуванням остеофітів та субхондральних кіст, гіпертрофією синовіальної оболонки і потовщенням капсули суглоба. Слід зазначити, що хоча найбільш очевидні зміни при ОА відбуваються в суглобовому хрящі, хвороба не може розглядатися лише як патологія хряща. Йдеться про ураження всього органа — суглоба, а не тільки однієї його складової. У частини хворих первинні зміни можуть локалізуватися не в хрящі, а в синовіальній оболонці, підхрящевій кістці, зв'язках або нервово-м'язовому апараті. Проте з огляду на роль хряща у функціонуванні суглоба, незалежно від послідовності розвитку подій він неодмінно втягується у патологічний процес і стає основним об'єктом, на збереження якого спрямовується лікування.

Основним завданням у лікуванні ОА є сповільнення прогресування захворювання, збереження структурно-функціональної цілісності хряща і у такий спосіб покращання якості життя та попередження інвалідності. Паралельно вирішуються завдання симптоматичної терапії — зменшення болю і запалення та зниження частоти розвитку загострень (Felson D.T. et al., 2000). На сьогодні прийнята **класифікація лікарських препаратів для лікування ОА** рекомендована комітетом ВООЗ (Lequesne M. et al., 1994) і в 1996 р. підтримана Групою з дотримання етики і відмінної якості в науці (GREES, 1996), Міжнародним товариством дослідження остеоартриту (OARSI) (Altman R. et al., 1996). Відповідно до цієї класифікації виділяють симптоматичні препарати швидкої дії, повільнодіючі симптоматичні препарати та препарати, що модифікують перебіг захворювання. Швидкодіючі препарати характеризуються швидким початком і короткою тривалістю лікувального ефекту. Вони повинні мати здатність усувати біль і запалення не пізніше 1–4 тиж після початку лікування, однак не впливають позитивно на структурні зміни суглобових тканин. Традиційно до цієї групи відносять анальгетики (парацетамол, трамадол) та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Власне кажучи, цим вимогам відповідають і внутрішньосуглобові ін'єкції глюкокортикоїдів (ГК).

Повільнодіючі симптоматичні препарати усувають біль та вираженість порушення функції через кілька місяців, і цей результат зберігається деякий час після припинення їх застосування (Lequesne M., 1994). Лікування цими засобами супроводжується зниженням потреби в анальгетиках та НПЗП. До цієї групи препаратів входять хондроїтин сульфат, глюкозаміну сульфат, діацереїн та гіалуронова кислота. Історично на роль базисних препаратів для лікування ОА («хондропротектори»), наприклад, претендують глікозаміноглікан-пептидний комплекс — ГПК, глікозаміноглікан-полісульфат — ГПС та протеїновий екстракт — ПЕ. ГПК — водяний екстракт хряща і кісткового мозку теляти, що містить головним чином хондроїтин сульфат та пептиди у співвідношенні 2,5:1. ГПС — водяний екстракт із хряща трахеї та бронхів великої рогатої худоби, який

також містить хондроїтин сульфат та білки. В експерименті на тваринах показана здатність цих препаратів стимулювати синтез хрящового матриксу та інгібувати активність протеаз (Altman R.D., Howell D.S., 1998). Однак у доступних літературних джерелах не міститься даних щодо контрольованих клінічних досліджень, переконливо демонструючих переваги препаратів такого складу. Наприклад, в останньому 5-річному контрольованому дослідженні не вдалося виявити модифікуючого перебіг ОА ефекту ГПК у хворих з гонартрозом (Brandt K.D., 2000). ПЕ із морських організмів, до складу якого входять амінокислоти, пептиди, мукopolісахариди, макро- та мікроелементи, за даними експериментальних досліджень має антигіалуронідазну активність, стимулює синтез гіалуронової кислоти та виявляє протизапальну, регенераторну і біостимулюючу дію. Інформація щодо контрольованих клінічних досліджень ПЕ, що відповідали б сучасним вимогам доказової медицини, не знайдена в доступній науково-медичній літературі. Усі препарати, що містять багато антигенних білкових домішок, мають високий ризик розвитку анафілактичних реакцій. Стосовно ГПК та ГПС, які одержували з тканин великої рогатої худоби, теоретично існує небезпека передачі збудника бичачої енцефалопатії. Ці препарати мають гепариноподібну структуру і тому здатні викликати серйозні геморагічні ускладнення (Brandt K.D., 2000). У деяких країнах Європи проводиться вивчення лікувальних властивостей неомілювального осаду олій авокадо і сої, змішаних у співвідношенні 1:2. Активні інгредієнти цього рослинного екстракту невідомі, однак у різних *in vitro* системах він інгібував ефекти ІЛ-1 на культуру хондроцитів, стимулював синтез колагену та пригнічував продукцію матричних металопротеїназ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ПГЕ₂ (Henrotin Y.E. et al., 1998). В експериментальній моделі ОА препарат з авокадо та сої зумовлював протекторний ефект на суглобовий хрящ (Saxe M.A. et al., 2000). Відзначено також симптоматичний ефект сполук авокадо та сої у хворих на ОА (Blotman F. et al., 1997; Maheu E. et al., 1998).

Модифікуючі перебіг ОА (структуро-модифікуючі) препарати призначені для запобігання, уповільнення, стабілізації або забезпечення зворотного розвитку морфологічних змін в уражених суглобах, насамперед з боку хряща. Модифікуючі структуру хряща якості повинні бути доведені прямими методами оцінки анатомії суглоба типу рентгенографії, й особливо — рентгенологічним виміром ширини суглобової щілини. На момент розроблення класифікації подібні властивості не були виявлені в жодного з відомих препаратів.

Симптоматичні препарати швидкої дії. Ефективність НПЗП у симптоматичному лікуванні ОА відзначена в багатьох дослідженнях, але позитивного їх впливу на перебіг захворювання не виявлено. Більше того, існують дані про те, що деякі НПЗП інгібують синтез протеогліканів і можуть сприяти руйнуванню хряща (Shield M.J., 1993; Brandt K.D., 1995). Згідно з результатами дослід-

жень *in vitro*, пригнічують біосинтез ГАГ у суглобовому хрящі ацетилсаліцилова кислота, індометацин, ібупрофен, німесулід, напроксен, фенілбутазон та фенпрофен. Негативний вплив НПЗП на метаболізм хряща пов'язують із пригніченням непрямого шляху синтезу глікозаміну (рис. 1). У клінічних умовах найбільш переконливі дані про хондродеструктивну дію отримані стосовно індометацину (Rashad S. et al., 1989; Huskisson E.C. et al., 1995). Так, у подвійному сліпому паралельному дослідженні (Huskisson E.C. et al., 1995) після лікування індометацином у дозі 75 мг/добу протягом 1 року число хворих зі звуженням суглобової щілини, за даними повторної рентгенографії, зросло більше ніж у 2 рази порівняно з групою плацебо. Основна ж проблема фармакотерапії НПЗП полягає у високій частоті виникнення позасуглобових побічних ефектів, в першу чергу з боку травного тракту (Яременко О.Б., 2002; Wolfe F. et al., 2002). За даними нашої клініки (аналіз 1211 випадків прийому НПЗП), побічні ефекти з боку травного тракту (диспепсія, виразки, кровотечі та перфорації) розвиваються у 55,7% хворих, а в загальній структурі побічних ефектів НПЗП вони складають 80,8%. Проводячи регулярний ендоскопічний контроль, гастроудоденальні виразки виявляють у 13,8% хворих, які приймають НПЗП менше 1 року, та в 25,9% — від 1 до 15 років (Cheatum D.E. et al., 1999). Після початку лікування НПЗП ризик шлунково-кишкової кровотечі підвищується в 6 разів (MacDonald T.M. et al., 2003), частота госпіталізації з приводу серйозних ускладнень з боку травного тракту — у 8 разів (MacDonald T.M. et al., 1997). За даними інформаційної системи ARAMIS, ризик серйозних ускладнень з боку травного тракту у хворих на ОА, які приймають НПЗП протягом 1 року, складає 7,3 на 1000 (Wolfe M.M. et al., 1999). У США через ускладнення, зумовлені застосуванням НПЗП, щорічно вмирають 16 500 хворих на ревматоїдний артрит та ОА, що порівнянно з кількістю померлих від лейкозу, СНІДу та значно вище смертності від лімфогранулематозу, бронхіальної астми, раку шийки матки (Singh G., Triadafilopoulos G., 1999). Ризик розвитку побічних ефектів НПЗП значно вищий у осіб літнього віку.

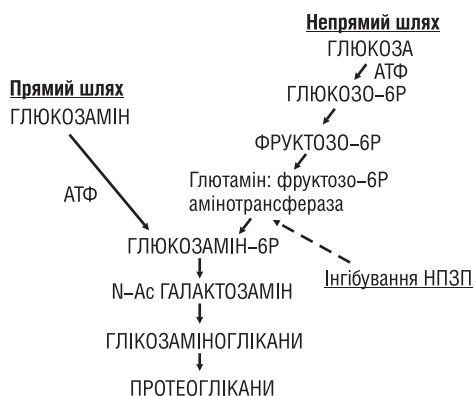


Рис. 1. Механізм негативного впливу НПЗП на синтез глікозаміногліканів у суглобовому хрящі

Так, не менше 30% усіх випадків госпіталізації та смерті осіб віком 65 років і старших, пов'язаних із гастроудоденальними виразками, зумовлені прийомом НПЗП (Smalley W.E. et al., 1995). Зважаючи на ці дані, показовою є причина, через яку практично немає досліджень з вивчення здатності НПЗП попереджати або сповільнювати розвиток експериментального ОА: в усіх видів тварин, яких використовували для створення моделі ОА (собаки, миші, кролі, свині), шлунково-кишкові кровотечі або перфорація розвиваються до появи маніфестної патології суглобів.

Ситуація дещо покращилася протягом останніх років, коли з'явилися докази більшої безпеки для травного тракту помірно селективних (мелоксикам) та високо специфічних інгібіторів ЦОГ-2 (целекоксиб, рофекоксиб). Відносний ризик шлунково-кишкових кровотеч знизився у порівнянні з таким під час лікування неселективними НПЗП (прийнятий за 1,0) до 0,84 для мелоксикаму та до 0,36 для целекоксибу і рофекоксибу (MacDonald T.M. et al., 2003). Однак стримувальним фактором є порівняно висока вартість цих препаратів. Виходячи з того, що ОА первинно — незапальне захворювання, для усунення болю може бути використаний анальгетик центральної дії парацетамол. У дозі до 4 г/добу він значно менш токсичний порівняно з НПЗП, що є основною перевагою препарату (Brandt K.D., 2000). Але за вираженістю анальгезивної дії парацетамол часто поступається НПЗП, тому в рекомендаціях Американської колегії ревматологів (Altman R.D. et al., 2000) пропонується диференційовано підходити до призначення парацетамолу або НПЗП залежно від вираженості больового синдрому (рис. 2).

Внутрішньосуглобове введення мікрокристалічних суспензій ГК (тріамцінолон, метилпреднізолон, бетаметазон) — надійний метод купірування реактивного синовіту, чинить знеболювальний ефект і на деякий час покращує функцію суглоба. Однак користь цього методу лікування часто необгрунтовано переоцінюється. За результатами плацебо-контрольованих досліджень показано (табл. 1), що внутрішньосуглобові ін'єкції ГК у хворих на ОА спри-



Рис. 2. Рекомендації Американської колегії ревматологів з немедикаментозного та медикаментозного лікування ОА (Altman R.D. et al., 2000)

Таблиця 1
Результати плацебо-контрольованих досліджень ефективності
внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК у хворих на ОА

Застосовуваний препарат	Кількість хворих	Тривалість спостереження, тиж	Ефективність
Преднізолон 25 мг/плацебо	44	8	Однакова
Тріамцинолон 20 мг/плацебо	34	8	Тріамцинолон>плацебо 1 тиж
Тріамцинолон 20 мг/плацебо	28	6	Тріамцинолон>плацебо 2 тиж
Тріамцинолон 20 мг/плацебо	84	6	Тріамцинолон>плацебо 1 тиж
Метилпреднізолон 40 мг/плацебо	59	8	Метилпреднізолон>плацебо 3 тиж

чинюють терапевтичний ефект, що відрізняється від плацебо, лише протягом 1–3 тиж (Creamer P., 1999).

Інші автори, які проводили аналіз декількох плацебо-контрольованих досліджень (Kirwan J.R., Rankin E., 1997), також відзначають, що середня тривалість симптоматичного покращання у хворих на гонартроз після внутрішньосуглобової ін'єкції ГК не перевищує 2 тиж. Причому значною мірою зменшення вираженості болю пояснюється самою процедурою аспірації рідини або тенденцією до спонтанного регресування загострення захворювання. Внутрішньосуглобове введення ГК може також безпосередньо ушкоджувати суглобовий хрящ. В експерименті на тваринах щотижневі ін'єкції ГК призводили до дегенерації суглобового хряща, формування тріщин і кіст, що асоціювалося з пригніченням синтезу колагену та протеогліканів хондроцитами (Brandt K.D., 2000). На сьогодні немає доказів позитивного впливу ГК на зміни у суглобовому хрящі у хворих на ОА. Тому доцільно за можливістю утримуватися від внутрішньосуглобових введень ГК та витримувати інтервали між ними не менш 3–4 міс. У той же час у ряду хворих можливий симптоматичний ефект ГК, введених у болісні периакулярні точки.

Повільнодіючі симптоматичні препарати. Із препаратів цієї групи найбільш близьким до швидкодіючих симптоматичних засобів за спрямованістю дії на ланки патогенезу ОА є діацереїн — інгібітор синтезу та активності протизапального цитокіну ІЛ-1. Відповідно основний результат застосування діацереїну полягає у блокаді біологічних ефектів ІЛ-1 — зменшенні вираженості запалення, болю і, ймовірно, уповільненні процесу руйнування хряща. Згідно з даними доклінічних досліджень, препарат інгібує також інші прозапальні цитокіни (фактор некрозу пухлини- α та ІЛ-6), зменшує кількість урокіназоподібних рецепторів активації плазміногену на синовіоцитах та хондроцитах, зменшує утворення оксиду азоту. Ці ефекти діацереїну призводять до зниження продукції металопротеїнази та пригнічення вивільнення лізосомальних ферментів (Cruz F. et al., 1996; Frode Saleh T.S. et al., 1999; Moldovan F. et al., 2000; Pelletier J.-P. et al., 1998, 2000). Препарат не впливає на активність фосфоліпази A_2 , циклооксигенази та 5-ліпооксигенази (Cruz F. et al., 1996; Pelletier J.-P. et al., 1998). Під час тривалого лікування

стимулюється синтез колагену та ГАГ (Felisaz N. et al., 1999; Pelletier J.-P. et al., 2000). У клінічних умовах симптоматичний ефект — зменшення вираженості болю в суглобах — починає виявлятися не раніше, ніж через 1 міс лікування, і зберігається протягом декількох місяців після припинення лікування (Nguyen M. et al., 1994). На фоні лікування діацереїном знижується потреба хворих на коксартроз та гонартроз у НПЗП (Lequesne M. et al., 1998). У 3-річному плацебо-контрольованому дослідженні діацереїну у хворих на ОА тазостегнового суглоба вибули із дослідження близько 50% з них та приблизно 7% на рік проводили артропластику суглоба. У цих хворих ефекту, модифікуючого перебіг ОА, виявлено не було. У пацієнтів, які закінчили дослідження, швидкість звуження суглобової щілини за даними рентгенографії була нижчою, ніж у групі плацебо (Vignon E., 2000; Dougados M. et al., 2001).

Широким спектром дії, включаючи і протиінтерлейкінові ефекти, відрізняються препарати, що містять компоненти протеогліканів хряща — хондроїтин сульфат і глюкозаміну сульфат. В Україні на сьогодні є препарат цього ряду, що пройшов усі стадії доклінічних та клінічних досліджень і продемонстрував ефективність та безпеку відповідно до сучасних стандартів доказової медицини і допущений на міжнародний фармацевтичний ринок — СТРУКТУМ (хондроїтин сульфат) виробництва компанії «П'єр Фабр» (Франція). Для препаратів біологічного походження, діючим компонентом яких є органічні молекули, принципово важливе значення мають висока якість виробництва та достовірність інформація про склад і наявність домішок, оскільки від цього безпосередньо залежить фармакокінетика, фармакодинаміка та клінічна ефективність препарату. Як зазначено вище, саме високий вміст білкових та інших домішок у препаратах — екстрактах із тканин великої рогатої худоби і морських організмів — асоціюється із непередбачуваною біодоступністю активних інгредієнтів, недостатнім лікувальним ефектом та розвитком побічних реакцій. З цих же причин (насамперед — через низьку якість виробництва) не можуть бути рекомендовані для застосування у клінічній практиці харчові добавки, що містять, за даними виробників, хондроїтин сульфат та глюкозамін. Спеціально проведене дослідження в університеті штату Мериленд (Adebowale A.O. et al., 2000) виявило дуже великі коливання вмісту глюкозаміну та хондроїтину в харчових добавках різних виробників, аж до наявності слідової кількості цих ГАГ.

СТРУКТУМ виробляється із хряща трахеї птахів, які утримуються на спеціальному раціоні, і складається із хондроїтин-4-сульфату та хондроїтин-6-сульфату у співвідношенні 72 та 28% відповідно. Як вміст цих двох сульфатованих форм хондроїтину, так і молекулярна маса (18 000–33 000 дальтон), близькі до таких суглобового хряща людини у нормі. Кількість білкових домішок не перевищує 1,1%, тому препарат практично позбавлений антигенних властивостей і не викликає алергічних ре-

акцій. Виробництво СТРУКТУМУ сертифіковане Управлінням з контролю якості ліків та харчових продуктів (FDA) США як таке, що відповідає стандартам належної практики. Фармакокінетичні дослідження на тваринах та здорових добровольцях показали, що після одноразового перорального прийому помічений радіоактивним ізотопом хондроїтин сульфат активно абсорбується та міститься в підвищених концентраціях у плазмі крові й тканинах впродовж не менше 24 год (Conte A. et al., 1995), має тропність до хрящової тканини і накопичується в синовіальній рідині та суглобовому хрящі (Conte A. et al., 1995; Ronca F. et al., 1998). Абсолютна біодоступність прийнятого всередину препарату складає 12% (Ronca F. et al., 1998). У доклінічних дослідженнях препарат стимулював синтез протеогліканів, гіалуронової кислоти та колагену, інгібував активність лейкоцитарних ферментів (Baici A., Bradamante P., 1984; Lippiello L., Grande D., 2000) та NO-залежний апоптоз хондроцитів (Congrozier T., 1998), усував індуквані ІЛ-1 пригнічення анаболічної активності хондроцитів та стимуляцію синтезу колагенази (Lippiello L., Grande D., 2000; Yaron I. et al., 2000). Хондроїтин сульфат здатний інгібувати хемотаксис лейкоцитів та фагоцитоз, пригнічувати вивільнення лізосомальних ферментів і попереджати ушкодження клітинних мембран реактивними формами кисню. За протизапальною активністю він порівнянний із такою НПЗП (Ronca F. et al., 1998). D. Uebelhart та співавтори (1998, b) показали, що хондроїтин сульфат попереджає втрату матричних протеогліканів в експерименті з гострою деградацією суглобового хряща. На моделі колагеніндукованого артриту хондроїтин сульфат виявляв протизапальну дію і попереджав деструкцію суглобового хряща (Omata T. et al., 2000). У хворих на ОА вже після 5-денного прийому хондроїтин сульфату в синовіальній рідині вірогідно підвищуються концентрація та молекулярна маса гіалуронової кислоти і знижується вміст лізосомальних ферментів (Conte A. et al., 1995). Інші автори (Ronca F. et al., 1998) після 10-денного лікування хворих на ОА також відзначили вірогідне підвищення в'язкості синовіальної рідини та вмісту в ній гіалуронової кислоти, тоді як активність протеолітичних ферментів та фосфоліпази А₂ знижувалася. Отже, хондроїтин сульфат позитивно впливає на всі основні ланки патогенезу ОА: стимулює анаболічну та інгібує катаболічну активність хондроцитів, виявляє протизапальну дію, у тому числі за рахунок блокади ефектів ІЛ-1, безпосередньо накопичується в синовіальній рідині та суглобовому хрящі, покращує їх фізико-хімічні властивості. Це дозволяє розглядати СТРУКТУМ як препарат, що не тільки діє симптоматично, а й чинить модифікуючу дію на структуру хряща (Pendleton A. et al., 2000; Насонов Е.Л., Алексеева Л.И., 2001).

Клінічні дослідження хондроїтин сульфату (СТРУКТУМУ) підтвердили результати експериментальних досліджень. У багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контро-

льованому дослідженні (Bourgeois P. et al., 1998) встановлено, що у хворих на гонартроз після 3-місячного лікування хондроїтин сульфатом у дозі 1200 мг/добу вірогідно знижувалися індекс Лекена та вираженість спонтанного болю в суглобі (за візуальною аналоговою шкалою — ВАШ), тоді як у групі плацебо ці показники змінювалися несуттєво. Загальна оцінка ефективності лікування дослідниками та хворими також була вірогідно вищою у групі хворих, які одержували хондроїтин сульфат. У результаті лікування вірогідно зменшувалося вживання хворими НПЗП. Аналогічні результати отримані L. Bucsí, G. Poor (1998) у дослідженні, що тривало 6 міс. Достовірні розбіжності у порівнянні з групою плацебо виявляли, починаючи з 3-го місяця лікування. Для хондроїтин сульфату, як і для інших повільнодіючих препаратів, характерне збереження клінічного ефекту після припинення лікування. Після закінчення 3-місячного курсу лікування і переходу на прийом плацебо досягнуте зниження інтенсивності болю зберігалось ще протягом 90 днів (рис. 3). У той же час невздовзі після припинення вживання диклофенаку натрію больовий синдром відновився (Morreale P. et al., 1996). У проведеному В.Ф. Leeb та співавторами (2000) метааналізі результатів 7 контрольованих досліджень підтверджено, що після 3 міс лікування хондроїтин сульфатом покращуються клінічні параметри (індекс Лекена, показник ВАШ) принаймні на 50% порівняно з плацебо. При цьому зменшення вираженості болю в суглобах відзначено більше ніж у 60% хворих. Подібні результати отримані в метааналізі, проведеному експертами Європейської протиревматичної ліги (EULAR) (Pendleton A. et al., 2000). У цьому метааналізі була також проведена кількісна оцінка вираженості клінічного ефекту (за індексом Лекена) застосування різних препаратів, що використовували для лікування хворих на ОА (табл. 2).

Хондроїтин сульфат значно переважав за рівнем ефективності НПЗП, ГПС та гіалуронову кислоту. Хондроїтин сульфат (СТРУКТУМ) відзначається доброю переносимістю, про що свідчить кількість хворих, які вибули. За даними узагальненого аналізу, проведеного В.Ф. Leeb та співавторами (2000), з досліджень вибули в середньому 7,3% хворих,

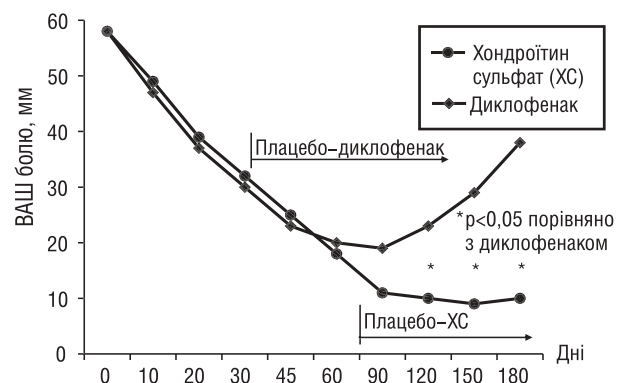


Рис. 3. Динаміка інтенсивності болю в суглобах за ВАШ (100 мм) на фоні та після припинення лікування хондроїтин сульфатом і диклофенаком

Таблиця 2

Вираженість терапевтичного ефекту різних лікарських препаратів у хворих на ОА колінного суглоба (результати аналізу контрольованих досліджень, проведеного експертами EULAR)

Препарат	Кількість хворих	Кількість хворих, які вибули	Контроль	Тривалість дослідження (дні)	Вираженість ефекту
Ацеклофенак	335	99	Диклофенак	182	0,04
Хондроїтин сульфат	146	20	Диклофенак	180	0,88
Хондроїтин сульфат	85	5	Плацебо	182	1,01
Хондроїтин сульфат	127	6	Плацебо	91	1,32
Диклофенак	155	13	Плацебо	15	0,62
ГПС	80	9	Плацебо	182	0,11
Гіалуронова кислота	110	22	Плацебо	343	0,48

що менше порівняно з хворими, які одержували плацебо (11,8%).

Здатність хондроїтин сульфату сповільнювати прогресування ОА була вивчена у подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, в якому препарат приймали у дозі 800 мг/добу протягом року (Uebelhardt D. et al., 1998a). За даними сліпого комп'ютеризованого аналізу рентгенограм колінних суглобів, у групі хворих, які одержували хондроїтин сульфат, ширина суглобової щілини і площа поверхні феморотибіального простору не змінювалися, а у хворих, які приймали плацебо, — вірогідно зменшувалися (рис. 4). На фоні лікування хондроїтин сульфатом вміст біохімічних маркерів деструкції хряща та кістки в крові й сечі залишався стабільним, тоді як у групі плацебо ці показники підвищувалися. Результати дослідження свідчать про здатність хондроїтин сульфату призупиняти руйнування хряща та кістки у хворих на ОА. Це дозволяє припустити, що хондроїтин сульфат (СТРУКТУМ) належить до препаратів, що модифікують перебіг захворювання, хоча, на думку експертів EULAR (Pendleton A. et al., 2000), необхідне проведення додаткових багатоцентрових досліджень.

Іншими представниками повільнодіючих симптоматичних препаратів є глюкозаміну сульфат і гіалуронова кислота. Глюкозаміну сульфат стимулює синтез протеогліканів та підвищує експресію гену протеогліканів у культурі хондроцитів людини. Він також інгібує активність металопротеїнази та фосфоліпази А₂. Протизапальна активність глюкозаміну

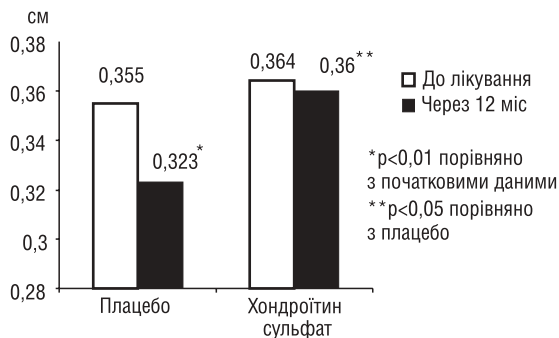


Рис. 4. Зміни мінімальної висоти суглобової щілини колінних суглобів (правий + лівий) через 1 рік після початку лікування хондроїтин сульфатом та плацебо

виявляється пригніченням активності лізосомальних ферментів, індукцією NO-синтетази та гальмуванням утворення супероксидних радикалів (Conrozier T. et al., 1998; Piperno M. et al., 2000). У клінічних дослідженнях виявлено, що за симптоматичною дією препарат перевершує плацебо, а за вираженістю ефекту його можна порівняти з НПЗП (Qiu G.X. et al., 1998; Rovati L.C. et al., 1999). Існують дані і про здатність глюкозаміну сульфату після трирічного застосування в дозі 1500 мг/добу призупиняти прогресування структурних змін у суглобах (Reginster J.Y. et al., 2001). Гіалуронова кислота — лінійний глікозаміноглікан, що складається із повторюваних дисахаридів глюкуронової кислоти та N-ацетилглюкозаміну. Препарати гіалуронової кислоти призначені для внутрішньосуглобового введення. Лікувальну дію ін'єкцій гіалуронової кислоти пов'язують із підвищенням в'язкості синовіальної рідини, стимуляцією синтезу гіалуронової кислоти хондроцитами, протизапальним ефектом, попередженням дезінтеграції матриксу та активацією репаративних процесів (Altman R.D., Moskowitz R., 1998; Smith G.N. et al., 1998). Останнім часом ставлення до застосування цих препаратів стало більш обережним (Brandt K.D., 2000; Pendleton A. et al., 2000). В огляді J.R. Kirwan, E. Rankin (1997) наведені дані про те, що вираженість клінічного ефекту після ін'єкцій гіалуронової кислоти така сама, як і після артроцентезу або введення плацебо, хоча й тривалішої дії. Ступінь покращання стану пацієнтів після курсу ін'єкцій порівняний з таким після внутрішньосуглобового введення ГК. Крім того, деякі автори (Smith G.N. et al., 1998) не виключають того факту, що гіалуронова кислота пошкоджує суглобовий хрящ експериментальних тварин. Необхідно також мати на увазі, що лікувальний ефект значною мірою залежить від точності надходження препарату в порожнину суглоба. Адже відомо, що у разі внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК більше ніж у 30% випадків лікарський засіб виявляється введеним у періартикулярні тканини (Jones A. et al., 1993). Тому застосовувати ін'єкції гіалуронової кислоти доцільно лише тим хворим, у яких неефективні інші препарати або їх застосування неможливе через побічні ефекти. У рекомендаціях EULAR з лікування ОА (Pendleton A. et al., 2000) підкреслюється, що з урахуванням наявних на сьогодні доказів слід віддавати перевагу пероральним формам повільнодіючих симптоматичних препаратів, а саме — хондроїтину сульфату та глюкозаміну сульфату.

Отже, медикаментозне лікування ОА не слід обмежувати призначенням НПЗП та анальгетиків. Висока частота розвитку серйозних побічних ефектів цих препаратів, потреба в їх постійному прийомі, можлива пошкоджуюча дія на хрящ та відсутність позитивного впливу на перебіг захворювання роблять недоцільним їх тривале безконтрольне застосування. Розумною альтернативою і доповненням до лікування НПЗП є повільнодіючі симптоматичні препарати типу хондроїтин сульфату (СТРУКТУМУ), що недавно з'явилися в арсеналі клініцистів. Ці

лікарські засоби виявляють добрий симптоматичний ефект, можуть застосовуватися курсами тривалістю кілька місяців з такими самими перервами, виявляють захисну або репаративну дію відносно суглобового хряща. Внутрішньосуглобові ін'єкції ГК та гіалуронової кислоти слід розглядати як терапію резерву.

ЛІТЕРАТУРА

- Коваленко В.М., Корнацький В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П.** (2002) Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращання. Київ, с. 23–26.
- Коваленко В.Н., Борткевич О.П.** (2003) Остеоартроз: Практическое руководство. Киев, Морион, 448 с.
- Насонов Е.Л., Алексеева Л.И.** (2001) Хондроитин сульфат (СТРУК-ТУМ) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. *Терапевт. арх.*, 11: 87–89.
- Насонова В.А., Бунчук Н.В. (ред.)** (1997) Ревматические болезни: Руководство для врачей. Медицина, Москва, 520 с.
- Яременко О.Б.** (2002) Нестероидные противовоспалительные препараты: проблемы безопасности. *Doctor*, 2: 66–72.
- Adebawale A.O., Cox D.S., Liang Z., Eddington N.D.** (2000) Analysis of glucosamine and chondroitin sulfate content in marketed products and the CaCo-2 permeability of chondroitin sulfate raw materials. *JAMA*, 3: 37–44.
- Altman R., Brandt K., Hochberg M. et al.** (1996) Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: Recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results of a Workshop. *Osteoarthritis Cartilage*, 4: 217–243.
- Altman R.D., Hochberg M.C., Moskowitz R.W., Schnitzer T.J.** (2000) Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum.*, 43: 1905–1915.
- Altman R.D., Howell D.S.** (1998) Disease-modifying osteoarthritis drugs. In: K.B. Brandt, M. Doherty, L.S. Lohmander (Eds.) *Osteoarthritis*. Oxford University Press, Oxford, p. 417–428.
- Altman R.D., Moskowitz R.** (1998) Intra-articular sodium hyaluronate (Hyalagan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized clinical trial. *Hyalagan Study Group. J. Rheumatol.*, 25: 2203–2212.
- Baici A., Bradamante P.** (1984) Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem. Biol. Interact.*, 51: 1–11.
- Blotman F., Maheu E., Wulwik A., Caspard H., Lopez A.** (1997) Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, multicenter, three-month, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rev. Rhum. Engl. Ed.*, 64(12): 825–834.
- Bourgeois P., Chales G., Dehais J. et al.** (1998) Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A): 25–30.
- Brandt K.D.** (1994) Osteoarthritis. In: Stein J., ed. *Internal Medicine*. 4th ed. St. Louis, Mo, Mosby, p. 2489–2493.
- Brandt K.D.** (1995) Insights into the natural history of osteoarthritis and the potential for pharmacologic modification of the disease afforded by study of the cruciate-deficient dog. In: K.E. Keutner, V.M. Goldberg (Eds.) *Osteoarthritic Disorders*. American Academy of Orthopedic Surgeons, Rosemont, p. 419–426.
- Brandt K.D.** (2000) Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. 2nd ed. Professional Communications Inc., 304 p.
- Bucsi L., Poor G.** (1998) Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A): 31–36.
- Cake M.A., Read R.A., Guillou B., Ghosh P.** (2000) Modification of articular cartilage and subchondral bone pathology in an ovine meniscectomy model of osteoarthritis by avocado and soya unsaponifiables (ASU). *Osteoarthritis Cartilage*, 8: 404–411.
- Centers for Disease Control and Prevention** (1995) Prevalence and impact of arthritis among women — United States, 1989–1991. *MMWR*, 44: 329–334.
- Cheatum D.E., Arvanitakis C., Gumpel M. et al.** (1999) An endoscopic study of gastroduodenal lesions induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Clin. Ther.*, 21: 992–1003.
- Concuff A.L., Kalunian K.C.** (1999) What is the relation between crystals and osteoarthritis? *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11: 436–440.
- Conrozier T.** (1998) Death of articular chondrocytes. Mechanisms and protection. *Press Med.*, 21: 1859–1861.
- Conrozier T., Mathieu P., Piperno M. et al.** (1998) Glucosamine Sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 41: 147.
- Conte A., Volpi N., Palmieri L. et al.** (1995) Biochemical and pharmacokinetic aspects of oral treatment with chondroitin sulfate. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.*, 45(11): 918–925.
- Craemer P., Hochberg M.C.** (1997) Osteoarthritis. *Lancet*, 350: 503–509.
- Craemer P.** (1999) Intra-articular corticosteroid treatment in osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 11: 417–421.
- Cruz T.F., Tang J., Pronost S., Pujol J.P.** (1996) Mecanismes moleculaires impliqués dans l'inhibition de l'expression de la collagenase par la diacérheine. *Rev. Prat.*, 46(Suppl. 6): S15–S19.
- Dougados M., Nguyen M., Berdah L. et al.** (2001) for the ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 44(11): 2539–2547.
- Felisz N., Boumediene K., Ghayor C. et al.** (1999) Stimulating effect of Diacerein on TGF- β 1 and β 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1. *Osteoarthritis Cartilage*, 7: 255–267.
- Felson D.T., Lawrence R.C. et al.** (2000) Osteoarthritis: new insight. Part II: Treatment approach. *Ann. Intern. Med.*, 133: 726–737.
- Frode Saleh T.S., Batista Calixto J., Santos Medeiros Y.** (1999) Effects of anti-inflammatory drugs upon nitrate and myeloperoxidase levels in the mouse pleurisy induced by carrageenan. *Peptides*, 20: 949–956.
- GREES (Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science): Osteoarthritis section** (1996) Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 55: 552–557.
- Haq I., Murphy E., Dacre J.** (2003) Osteoarthritis. *Postgrad. Med. J.*, 79: 377–383.
- Henrotin Y.E., Labasse A.H., Jaspard J.M. et al.** (1998) Effects of three avocado/soybean unsaponifiable mixtures on metalloproteinases, cytokines and prostaglandin E₂ production by human articular chondrocytes. *Clin. Rheumatol.*, 17: 31–39.
- Hochberg M.C., Altman R.D., Brandt K.D. et al.** (1995) Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee. American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum.*, 38: 1541–1546.
- Huskisson E.C., Berry H., Gishen P. et al.** (1995) Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. LINK Study Group. Longitudinal Investigation of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Investigation in Knee Osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 22: 1941–1946.
- Jones A., Regan M., Ledingham J. et al.** (1993) Importance of placement of intra-articular steroid injections. *BMJ*, 307: 1329–1330.
- Kirwan J.R., Rankin E.** (1997) Intra-articular therapy in osteoarthritis. *Bailliere's Clin. Rheumatol.*, 11: 769–794.
- Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S.** (2000) A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 27: 205–211.
- Lequesne M.** (1994) Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis: a novel therapeutic concept? *Rev. Rhum.*, 61: 69–73.
- Lequesne M., Berdah L., Gerentes I.** (1998) Efficacy and tolerability of diacerein in the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Rev. Pract.*, 48(Suppl. 17): S31–S35.
- Lequesne M., Brandt K., Bellamy N. et al.** (1994) Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 21(Suppl. 41): 65–71.
- Lippiello L., Grande D.** (2000) In vivo chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte *in vitro*. *Ann. Rheum. Dis.*, 59(Suppl. 1): 266.
- MacDonald T.M., Morant S.V., Goldstein J.L. et al.** (2003) Channelling bias and the incidence of gastrointestinal haemorrhage in users of meloxicam, coxibs, and older, non-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*, 52: 1265–1270.
- MacDonald T.M., Morant S.V., Robinson G.C. et al.** (1997) Association of upper gastrointestinal toxicity of non-steroidal anti-inflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*, 315: 1333–1337.
- Maheu E., Mazieres B., Valat J.P. et al.** (1998) Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled,

multicenter clinical trial with six-month treatment period and two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum.*, 41: 81–91.

Martel-Pelletier J. (1999) Pathophysiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 7: 371–373.

McCarthy G.M., Kurup I.V., Westfall P.R. (1998) Basic calcium phosphate crystals induce mitogenesis and metalloprotease production in human synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum.*, 41(Suppl. 9): S300.

Moldovan F., Pelletier J.-P., Jolicoeur F.C. et al. (2000) Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-1 α activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteoarthritis Cartilage*, 8: 186–196.

Morreale P., Manopulo R., Galati M. et al. (1996) Comparison of the anti-inflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J. Rheumatol.*, 23: 1385–1391.

Murray C.J.L., Lopez A.D. (1997) The global burden of disease. World Health Organisation, Geneva, 186 p.

Nguyen M., Dougados M., Berdah L., Amor B. (1994) Diacerein in the treatment of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum.*, 37: 529–536.

Omata T., Itokazu Y., Inoue N., Segawa Y. (2000) Effects of chondroitin sulfate-C on articular cartilage destruction in murine collagen-induced arthritis. *Arzneimittelforschung*, 50(2): 148–153.

Pelletier J.-P., Dibattista J.A., Roughley P. et al. (1993) Cytokines and inflammation in cartilage degradation. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 19: 545–568.

Pelletier J.-P., Mineau F., Fernandes J.C. et al. (1998) Diacerein and Rhein reduce the IL-1 β stimulated inducible nitric oxide synthase level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. *J. Rheumatol.*, 25: 2417–2424.

Pelletier J.-P., Yaron M., Haroui B. et al. (2000) Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 43(10): 2339–2348.

Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al. (2000) EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 59: 936–944.

Piperno M., Reboul P., Helliou Le Graverand M.P. et al. (2000) Glucosamine sulfate modulates dysregulated activities of human osteoarthritic chondrocytes *in vitro*. *Osteoarthritis Cartilage*, 8: 207–212.

Qiu G.X., Gao S.N., Giacomelli G. et al. (1998) Efficacy and safety of Glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittelforschung*, 48: 469–474.

Rashad S., Revell P., Hemmingway A. et al. (1989) Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the course of osteoarthritis. *Lancet*, 2: 519–522.

Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. (2001) Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 357: 251–256.

Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G. (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A): 14–21.

Rovati L.C., Anfeld M., Giacomelli G. et al. (1999) Glucosamine in osteoarthritis. *Lancet*, 354: 1640.

Ryan L.M., Cheung H.S. (1999) The role of crystals in osteoarthritis. *Rheum. Dis. Clin. North Am.*, 25: 257–267.

Shield M.J. (1993) Anti-inflammatory drugs and their effect on cartilage synthesis and renal function. *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.*, 13(1): 7–16.

Singh G., Triadafilopoulos G. (1999) Epidemiology of NSAID-induced GI complications. *J. Rheumatol.*, 26(Suppl. 26): 18–24.

Smalley W.E., Ray W.A., Daugherty J.R., Griffin M.R. (1995) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the incidence of hospitalizations for peptic ulcer disease in elderly persons. *Am. J. Epidemiol.*, 141: 539–545.

Smith G.N., Myers S.L., Brandt K.D., Mickler E.A. (1998) Effect of intra-articular hyaluronan injection in experimental canine osteoarthritis. *Arthritis Rheum.*, 41: 976–985.

Thonar E.J.-M.A., Masuda K., Manicourt D.H., Kuettner K.E. (1999) Structure and function of normal human adult articular cartilage. In: J.-Y. Reginster, J.-P. Pelletier, J. Martel-Pelletier, Y. Henrotin (Eds.) *Osteoarthritis. Clinical and experimental aspects*. Springer, p. 1–20.

Uebelhardt D., Thonar E.J.-M.A., Delmas P.D. et al. (1998a) Effect of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A): 39–46.

Uebelhardt D., Thonar E.J.-M.A., Zhang J., Williams J.M. (1998b) Protective effect of exogenous chondroitin 4,6-sulfate in the acute degradation of articular cartilage in the rabbit. *Osteoarthritis Cartilage*, 6(Suppl. A): 6–13.

Vignon E., Berdah L., Dougados M. et al. (2000) Evaluation of the structural effect of diacerein: a three-year placebo-controlled trial. In:

Research and Therapeutics in Osteoarthritis, Interleukin-1 Inhibitors. Abstracts of the 7th International Congress. NEGMA Laboratoires, p. 22.

Vikkula M., Palotie A., Rittvaniemi P. et al. (1993) Early-onset osteoarthritis linked to the type II procollagen gene. Detailed clinical phenotype and further analyses of the gene. *Arthritis Rheum.*, 36: 401–409.

Wolfe F., Anderson J., Burke T.A. et al. (2002) Gastroprotective Therapy and Risk of Gastrointestinal Ulcers: Risk Reduction by COX-2 Therapy. *J. Rheumatol.*, 29: 467–473.

Wolfe M.M., Lichtenstein D.R., Singh G. (1999) Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N. Engl. J. Med.*, 340: 1888–1899.

World Health Organisation (1998) Injury burden of disease tables. WHO Int., table 30, 32.

Yaron I., Shirasi R., Judovich R., Yaron M. (2000) Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E₂ production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann. Rheum. Dis.*, 59(Suppl. 1): 265.

СОВРЕМЕННАЯ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

О.Б. Яременко

Резюме. Представлены данные о структуре, метаболизме хрящевой ткани и патогенезе остеоартроза. Рассмотрены современные возможности медикаментозного лечения этого заболевания. Основное внимание уделено медленнодействующим симптоматическим препаратам, способным модифицировать структуру хряща. Среди имеющихся на отечественном фармацевтическом рынке препаратов этого ряда наиболее изученным с позиций доказательной медицины является препарат СТРУКТУМ (хондроитин сульфат) производства «Пьер Фабр» (Франция), который оказывает не только симптоматическое действие, но и способен замедлять рентгенологическое прогрессирование остеоартроза.

Ключевые слова: остеоартроз, медикаментозное лечение, симптоматические препараты замедленного действия.

CURRENT PHARMACOTHERAPY OF OSTEOARTHRITIS

O.B. Yaremenko

Summary. The items of information on structure, metabolism of the cartilage and pathogenesis of osteoarthritis are submitted. On this basis the modern opportunities of drug therapy of this disease are considered. The basic attention is given slow-acting symptomatic drugs, which demonstrate potential opportunities of modification of a cartilage structure. Among preparations of this line, available in the Ukrainian pharmaceutical market, most investigated with positions of evidential medicine is the preparation STRUCTUM (chondroitin sulfate) producing by «Pierre Fabre» (France), which renders not only symptomatic action, but also is capable to slow down the radiological progression of osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis, pharmacotherapy, slow-acting symptomatic drugs.

Адреса для листування:

Яременко Олег Борисович
01030, Київ, бульв. Т. Шевченка, 13
Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця,
кафедра госпітальної терапії № 1