

УДК: 616.72-007.248-092-035.276

Н.М. ШУБА, д. мед. н., професор; Т.Д. ВОРОНОВА, к. мед. н., доцент; А.Г. ДУБКОВА, к. мед. н., доцент;
Т.С. ХАМБІР, А.С. КРИЛОВА, к. мед. н.; О.І. ГУЛЕНКО

/Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ/

Сучасний погляд на патогенез остеоартрозу та вибір ефективних симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів з погляду останніх рекомендацій

Резюме

Остеоартроз є найчастішим захворюванням суглобів серед представників багатьох популяцій світу, яке зазвичай маніфестує у осіб віком старше 40 років. Дане захворювання стало однією з основних причин інвалідності та порушення якості життя пацієнтів, у тому числі у осіб молодого та середнього працездатного віку, що має велике соціально-економічне значення і є актуальною проблемою сучасної медицини. На сьогоднішній день існує досить значний симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів які мають не лише симптоматичний ефект, а й структурно-модифікуючий, тобто ефект сповільнення деструкції хрящової тканини. До таких препаратів відносять: хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат, діацерейн, екстракт кореня імбиру, неомилени сполуки сої та авокадо. Тобто лікар має можливість вибору препарату в лікуванні остеоартрозу. Наприклад, при гіперурикемії діацерейн достовірно сприяє зниженню рівня сечової кислоти, а також рівня глюкози. А препарати, до складу яких входить хондроїтин сульфат і глюкозамін, зменшують больовий синдром при болю в нижній частині спини. Глюкозамін сульфат також сприяє зниженню рівня холестерину.

Ключові слова: остеоартроз, протизапальний ефект, структурно-модифікуючий ефект, симптоматичні повільної дії протизапальні препарати

Остеоартроз (ОА) – найчастіше захворювання суглобів серед представників багатьох популяцій світу, яке зазвичай маніфестує у осіб віком старше 40 років. Відомо, що понад 10% населення має захворювання на остеоартроз. Велике епідеміологічне дослідження у США виявило рентгенографічні ознаки ОА принаймні однієї суглобової групи у третини дорослих віком 25–75 років, а поширеність захворювання зростала з віком. За оцінками епідеміологів, встановлений лікарями діагноз ОА мають понад 20 млн дорослих США. Частота болю в колінних суглобах за наявності рентгенологічних ознак ОА, за даними різних досліджень, становить від 40 до 80% [44, 62].

Розповсюдження остеоартрозу в Україні протягом останніх років залишається на високому рівні. Поширеність ОА становить 2200,6 на 100 тис. населення, коливається у різних регіонах від 13,6% до 41,7% та значно збільшується по мірі старіння населення, захворюваність становить 497,1 випадку на рік [54, 61].

Остеоартроз – гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними проявами і наслідками з явними або латентними симптомами синовііту.

Рекомендації щодо лікування ОА були опубліковані національними, європейськими та всесвітніми науковими асоціаціями:

- Американський коледж ревматологів (ACR) – 2012 р.;
- Міжнародне товариство вивчення остеоартрити (OARSI) – 2014 р.;

- Національній інститут Великобританії здоров'я та клінічної майстерності (NICE) також видав методичні рекомендації щодо лікування ОА у дорослих – 2014 р. [26];
- Європейська асоціація клінічних та економічних аспектів остеопорозу і остеоартрозу (ESCEO) сприяла створенню різноманітних експертних груп стосовно ОА для аналізу і генерації узгоджених протоколів лікування – 2016 р. [25];
- Європейська антиревматична ліга (EULAR) – 2017 р. [7].

Важливими факторами ризику розвитку ОА вважають генетичну схильність, а саме – порушення синтезу колагену II типу та зміни гена колагену II типу, статеві відмінності (вплив естрогенів), вікові, расові відмінності, ожиріння, щільність кісткової тканини, нестабільність суглобів, травми. Крім того, на сьогодні важливе значення у прогнозуванні ОА має рівень С-реактивного білка. Так, високий рівень С-реактивного білка, незважаючи на низький рівень запального процесу, асоціюється з тяжким перебігом ОА навіть при невеликому терміні захворювання. Тому необхідно проводити моніторинг рівня С-реактивного білка як показника перебігу ОА [37].

Слід зазначити, що колаген II типу – найбільш характерний основний структурний компонент матриксу хряща. Екскреція метаболіту колагену II типу (С-телопептиду колагену II типу) з сечею є важливим маркером деградації хряща. С-телопептид колагену II типу є раннім, специфічним і чутливим критерієм розвитку ОА. Екскреція С-телопептиду колагену II типу з сечею зале-

жить від віку, статевої приналежності, наявності менопаузи, маси тіла [23].

Максимальна екскреція С-телопептиду колагену II типу спостерігається у віці 20–25 років, а мінімальна – у віці 40–45 років незалежно від статі. У жінок у віці 50–55 років рівень екскреції С-телопептиду колагену II типу вищий вдвічі, ніж у 40–45 років. У чоловіків підвищення екскреції С-телопептиду колагену II типу спостерігається після 55 років, а у подальшому і у чоловіків, і у жінок його підвищення відбувається подібно. Екскреція рівня С-телопептиду колагену II типу корелює зі збільшенням маси тіла [23].

Отже, визначення екскреції С-телопептиду колагену II типу має велике значення у діагностиці, прогресуванні ОА та контролі ефективності лікування.

Із кожним роком розширюються уявлення про патогенез ОА. Важливе значення у розвитку ОА належить механічним факторам. Так, при ідіопатичному ОА навіть незначні фізичні навантаження можуть призводити до розвитку ОА, а при вторинному ОА – лише значні фізичні навантаження спричиняють його розвиток. Патолофізіологічна схема розвитку ОА наведена на рисунку 1.



Рис. 1. Патолофізіологічна схема остеоартрозу [62]

Примітка. IL – інтерлейкін, TNF – α фактор некрозу пухлини, PGE₂ – простагландин E₂.

На теперішній час у розвитку ОА надається велике значення цитокінам (рис. 2).

В останні роки показана також провідна роль у патогенезі ОА супероксидних радикалів кисню, індукційної NO-синтази (iNOS), NF-κβ (рис. 3).

Окрім супероксидних радикалів кисню в патогенезі ОА значна роль належить індукційній NO-синтазі (рис. 4).

В останні роки встановлена роль оксиду азоту (NO) в патогенезі ОА [4], а саме:

- iNOS через NO може призводити безпосередньо до патологічних змін у суглобах;
- у хондроцитах iNOS індукується цитокінами, особливо IL-1β та TNF-α, стимулюючи їх власну продукцію, що призводить до прогресуючої деструкції суглобового хряща;
- надмірна продукція NO в суглобі пригнічує матриксний синтез та викликає його руйнацію;

- NO викликає пошкодження клітин внаслідок утворення пероксинітриду (ONOO⁻), а також апоптоз хондроцитів;
- застосування інгібіторів NOS в експериментальному артриті викликало зменшення запального процесу в синовіальній оболонці, деструкції хряща та кістки.

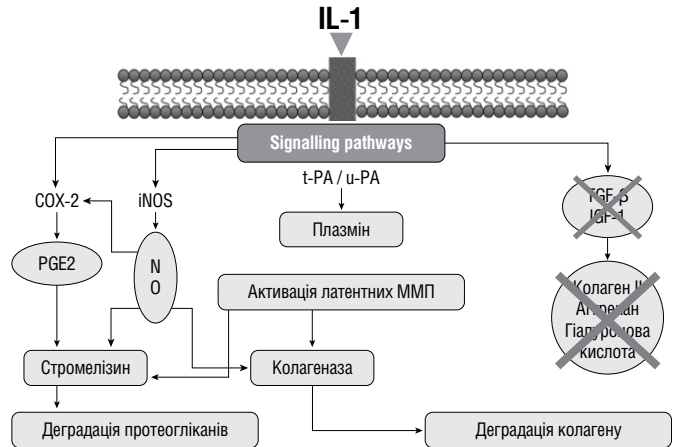
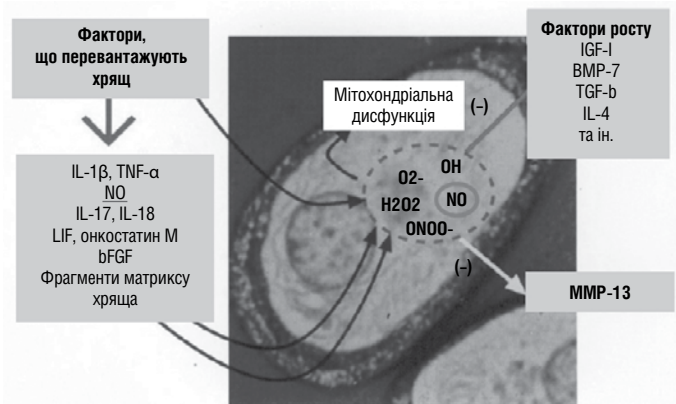


Рис. 2. Роль IL-1 у розвитку остеоартрозу [62]

Примітка. COX (ЦОГ) – циклооксигеназа, ММП – матриксна металопротеаза, TGF – трансформуючий фактор росту, IGF – інсуліноподібний фактор росту.



- що призводить до:
- збільшення медіаторів запалення
 - збільшення деградації матриксу
 - зменшення апоптозу
 - зменшення синтезу матриксу

Рис. 3. Механізм дії супероксидних радикалів кисню при остеоартрозі [1]

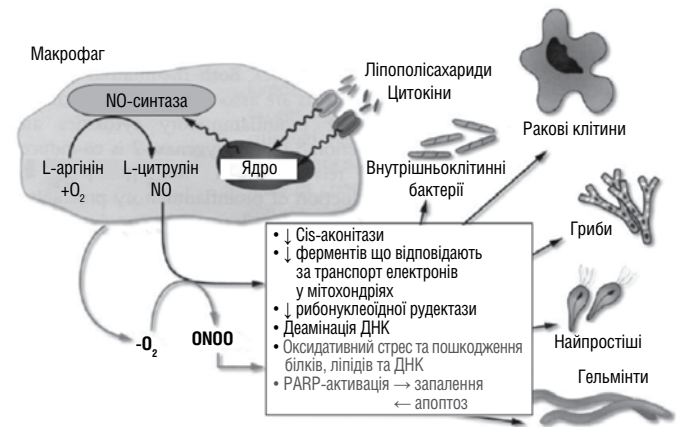


Рис. 4. Функції iNO-синтази [17, 18, 24]

Вивчення патогенезу ОА має важливе значення в обґрунтованні вибору алгоритму лікування ОА (рис. 5).

Згідно з рекомендаціями ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу) 2016 року в базовому медикаментозному лікуванні призначається парацетамол. Однак нещодавно проведений мета-аналіз [5] підкреслив, що більшість проведених клінічних досліджень тривали не більше 6 місяців, і це ставить під питання роль парацетамолу в лікуванні ОА. Насправді тільки плацебо-контрольоване 6-місячне дослідження показало значний вплив на функцію, але не на біль [37]. Крім того, існує досить багато матеріалів, що свідчать про підвищений ризик несприятливих шлунково-кишкових наслідків, підвищення рівня печінкових проб при використанні парацетамолу [44].

На сьогоднішній день з метою знеболення використовуються нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – як неселективні, так і селективні.

Доцільнішим для лікування ОА вважають використання в ролі базової терапії симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів. До таких препаратів відносять хондроїтин сульфат, глюкозамін сульфат, діацереїн, неомилені сполуки сої та авокадо, екстракт кореня імбиру [60].

В рекомендаціях ESCEO 2016 року рецептурні препарати групи симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів (SYSADOA) були включені до алгоритму лікування ОА [5].

Зареєстрованими в Україні препаратами групи SYSADOA є хондроїтин сульфат, глюкозамін (глюкозаміну сульфат), препарати неомілюваних сполук сої та авокадо, діацереїн, екстракт кореня імбиру.

Хондроїтин сульфат

Хондроїтин сульфат (ХС) – гідрофільний сульфатований глікозамінглікан, який складається з довгого нерозгалуженого ланцюга полісахариду з альтернативними одиницями N-ацетилгалактозаміну та глюкуронової кислоти. Компоненти N-ацетилгалактозаміну – здебільшого моноссульфатовані (зазвичай в 4-й та 6-й позиції). Хондроїтин сульфат – це біологічний полімер, який діє як еластичний поєднуючий матрикс між протеїновими нитками у хрящі. Може бути отриманий з натуральних джерел (пташиний, бичачий, акулячий хрящ, які мають різне співвідношення хондроїтин сульфату-4 до хондроїтин сульфату-6) або в лабораторних умовах [51].

В останні роки отримано цікаві результати, які відображають механізми дії хондроїтин сульфату [8].

Встановлено важливі ланки механізму дії ХС [8], а саме:

- запобігання апоптозу хондроцитів через попередження активації р38 мітогенактивуючої протеїнкінази, що викликає каскад запалення;
- підвищення синтезу протеогліканів, зниження синтезу PGE2, MMP; IL-1, -6, -8;
- модуляція протеолітичної активності внаслідок інгібування MMP – стромелізину та колагенази;
- протизапальний ефект шляхом інгібування різноманітних запальних факторів IL-1 β , NF-kB, IL-6, MMP за рахунок пригнічення іNO-синтази, ЦОГ-2, PGE₂;

БАЗОВІ ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ

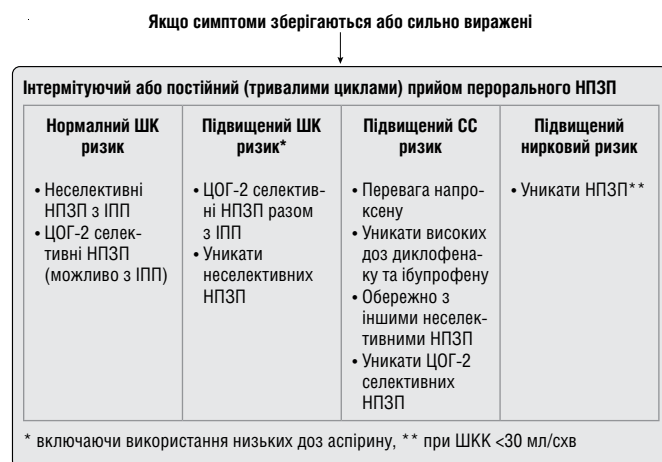
Комбінація моделей лікування, включаючи медикаментозну та немедикаментозну терапію

Основна нефармакологічна терапія: інформування/навчання • схуднення, якщо є надмірна маса тіла • програма вправ (аеробіка, стрейчинг)

Крок 1: Базове лікування



Крок 2: Розширення лікування при збереженні симптомів



Якщо симптоми зберігаються

- Гіалуронова кислота внутрішньосуглобово
- Глюкокортикоїди внутрішньосуглобово

Крок 3: Останні фармакологічні спроби

- Короткодійчі слабкі опіоїди

Крок 4: Лікування останньої стадії та хірургія

Якщо симптоми сильно виражені та знижена якість життя

- Тотальне ендопротезування
- Унікомпартментальне ендопротезування

Якщо є протипоказання

- Опіоїдні анальгетики

Рис. 5. Алгоритм рекомендацій щодо ведення остеоартрозу колінних суглобів в Європі і світі [60]

- антиоксидантний (зменшення пероксидації ліпідів, фрагментації ДНК, окиснення білків, гідроксильних радикалів кисню і супероксидних аніонів);
- структурно-модифікуючий вплив на субхондральну кістку через регуляцію співвідношення остеопротегерину/RANKL на остеообластах [4].

Якість препарату, що містить хондроїтин сульфат, визначається:

- кількістю сульфатованих та несульфатованих хондроїтинів;
- ХС-4;
- ХС-6;
- співвідношенням ХС-4 і ХС-6;
- співвідношенням хондроїтин сульфату та домішок;
- очищенням діючої речовини;
- молекулярною масою та біодоступністю.

ХС-4 відіграє важливу роль у метаболізмі як хрящової, так і кісткової тканини, а його втрата має важливе значення у розвитку ОА. У відновленні ХС-4 важливу роль відіграє препарат ХС-4 та ХС-6. Одним із представників хондроїтин сульфатів ХС-4 та ХС-6 є хондроїтин сульфат пташиного походження, що визначається високим вмістом ХС-4 (72%), сульфатованістю (100%), низькою молекулярною масою (13 кДа), високим вмістом хондроїтин сульфату (99%, тоді як у харчових добавках його кількість становить від 0–1 до 47%) [42], високою очисткою діючої речовини, що зумовлює його високу біодоступність та високу безпеку.

Ефективність хондроїтин сульфатів підтверджена багатьма дослідженнями (табл. 1).

Алфлутоп

Алфлутоп – оригінальний стандартизований стерильний екстракт з морських риб чотирьох видів. До його складу входять сульфатовані глюкозаміноглікани, аналогічні матриксу гіалінового хряща: хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, низькомолекулярні поліпептиди (≤ 50 кДа), вільні амінокислоти і мікроелементи (Na, K, Ca, Mg, Fe, Cu, Zn), що мають велике значення для обмінних процесів і метаболізму сполучної тканини в цілому. Алфлутоп має багатокомпонентну дію, але ключовим моментом є поєднання антигіалуронідазної активності та стимуляції синтезу гіалуронової кислоти (ГК).

Крім цього, Алфлутоп впливає на метаболізм хондроцитів, стимулюючи синтез макромолекул матриксу, має антиоксидантну активність. Препарат може вводитися внутрішньом'язово (в/м), внутрішньосуглобово (в/с), періартикулярно, для отримання більш швидкого ефекту способи введення препарату можуть поєднуватися [46].

Алфлутоп має вплив на метаболізм гіалуронової кислоти у вигляді посилення її синтезу – з одного боку та підвищення антигіалуронідазної активності – з іншого. Відомо, що популярні препарати гіалуронової кислоти представляють собою «змазку» суглоба. Результати численних робіт Л.К. Гроппа [22] щодо застосування препарату Алфлутоп продемонстрували підвищення концентрації гіалуронової кислоти в синовіальній рідині при його введенні. Причому при внутрішньосуглобовому введенні препарату концентрація підвищувалася більше, ніж при внутрішньом'язовому.

При комбінованому (внутрішньом'язовому і внутрішньосуглобовому) введенні Алфлутопу відзначено найбільше підвищення концентрації гіалуронової кислоти [55].

Ефективність Алфлутопу підтверджена багатьма дослідженнями як *in vitro*, так і *in vivo* (табл. 2, 3).

Глюкозамін сульфат

Глюкозамін – це амінополісахарид, який рідко перебуває у вільній формі, при потраплянні до організму глюкозамін включається до складу глікопротеїнів печінки, частково перетворюючись на глікоген. В клінічній практиці глюкозамін використовується у вигляді глюкозамін сульфату. При застосуванні внутрішньо виявляє достатню біодоступність та тропність до суглобового хряща [53].

Фармакологічні ефекти глюкозамін сульфату:

- стимуляція синтезу протеогліканів хондроцитами, гіалуронової кислоти синовіальною оболонкою [40];
- пригнічення активності катаболічних ферментів, зокрема стромеліну, колагенази, фосфоліпази А2 [20] та агрегінази, через інгібування глікозил-фосфатидил-інозид пов'язаних протеїнів [34];
- зменшення утворення супероксидних радикалів, пригнічення синтезу оксиду азоту та активності лізосомальних ферментів [41];
- зниження вмісту IL-1 в синовіальній рідині [36];
- збільшення співвідношення остеопротегерин /RANKL і зменшення резорбції кісткової тканини.

Препарати, до складу яких входить глюкозамін, зменшують больовий синдром при болю в нижній частині спини. Також глюкозамін сульфат сприяє зниженню рівня холестерину [60].

Ефективність глюкозамін сульфату продемонстрована в кількох клінічних дослідженнях [10, 27, 32] та висвітлена в оновленому Кокранівському огляді [38].

Високоякісні дослідження запатентованої форми глюкозаміну сульфату, що схвалений в Європі та інших регіонах (кристалічний глюкозамін сульфат), показали кращі результати в лікуванні болю і функціональних порушень, ніж плацебо [39]. Всі три основні дослідження [9, 27] були довготривалими – від 6 місяців до 3 років і включали хворих із болем слабкого та середнього ступенів. В результаті було розраховано загальну величину ефекту, що становило 0,27 (95% СІ: 0,12–0,43) болю і 0,33 (95%

Таблиця 1. Ефективність хондроїтин сульфатів у лікуванні остеоартрозу

Автор, рік	Вид остеоартрозу	Підтвердження
Michel B.A., 2005	Гонартроз	+
Reichenbach S., 2007	Гонартроз, коксартроз	–
Hochberg M.C., 2008	Гонартроз	+
Kahan A., 2009	Гонартроз	+
Lee Y.H., 2010	Гонартроз	+
Hochberg M.C., 2010	Гонартроз	+
Wandel S., 2010	Гонартроз, коксартроз	–
Wildi L.M., 2011	Гонартроз	+

Таблиця 2. Дослідження ефективності Алфлутопу in vitro

Автор, рік	Результати дослідження
Laura Olariu, 2015	Пригнічує позаклітинне вивільнення IL-6 на 16% Пригнічує опосередковане IL-8 запалення на 35% Знижує позаклітинне вивільнення фактора VEGF на 56% Зменшує активність генів, що кодують IL-6, IL-8 і IL-1β [14]
Laura Olariu, 2016	Покращує клітинний проліферативний статус хондроцитів приблизно на 50% Посилює синтез ДНК на 47% Активує TGF-β на 7% [12]
Laura Olariu, 2017	Пригнічує гіалуронідазу на 83% Антиоксидантний ефект вищий, ніж у омега-3 жирних кислот [13]

Таблиця 3. Дослідження ефективності Алфлутопу in vivo

Автор, рік	Результати дослідження
Л. Гроппа, 1995	Суттєве зменшення болю як при пальпації суглобів, так і при активних і пасивних рухах у всіх групах лікування Алфлутопом. Число хворих з реактивним синовітом скоротилося в 2 рази після першого курсу лікування. Було відзначено достовірне збільшення рівня гіалуронової кислоти [48]
М.І. Коршунов, 2003	При проведенні візуальної оцінки за даними МРТ покращення спостерігалось у 10 (40%), погіршення – у 3 (12%), без зміни – у 12 хворих (48%) Констатовано ефективний вплив на суглобовий хрящ [56]
М.С. Светлова, 2004	Сприяє значному зниженню інтенсивності болю в уражених суглобах, покращенню їх функції, дає можливість значно знизити дозу НПЗП або повністю відмовитися від їх прийому. Чинить протизапальний ефект, стримує прогресування остеоартрозу (за даними артросонографії) Є більш ефективним при гонартрозі з використанням комбінованої схеми його введення [59]
О.С. Левин, 2004	Сприяє зменшенню больового синдрому, збільшенню рухливості хребта і функціональних можливостей пацієнтів. Ефект проявлявся відразу після завершення курсу лікування і мав тенденцію до наростання протягом перших 3 місяців. Порівняння двох способів введення – в/м та в/с – показало, що при останньому лікувальний ефект виявлявся швидше [57]
В.Н. Дроздов, 2005	Зменшує терміни епітелізації виразкових і ерозивних дефектів, що виникли при прийомі НПЗП. Відновлення синтезу простагландинів, порушеного прийомом НПЗП. Може служити препаратом вибору у хворих на остеоартроз з розвинутою НПЗП гастропатією, яким необхідно продовжувати анальгезуючу і протизапальну терапію. Є безпечним і ефективним препаратом для лікування остеоартрозу [50]
А.Б. Данилов, 2010	Послаблює аферентну ноцицептивну активність за рахунок зменшення запалення в структурах хребта і зниження центральної сенситизації. Достовірно знижує інтенсивність больового синдрому у пацієнтів з хронічним болем у спині. Знеболюючий ефект зберігався протягом 1 місяця після закінчення курсу лікування. В результаті терапії відзначено достовірне покращення рухової функції пацієнтів. Має сприятливий профіль безпеки [49]
Л.І. Алексеева, 2013	Після лікування 21% пацієнтів повністю відмінили прийом НПЗП (інші 79% зменшили кратність їх прийому). Уповільнює рентгенологічне прогресування остеоартрозу колінних суглобів (звуження суглобової щілини медіального відділу колінного суглоба і збільшення остеофітів). Зменшує деградацію матриксу суглобового хряща [46]
Л.К. Пешехонова, 2016	Має достовірний симптом-модифікуючий ефект. Курсове лікування сприяє значній позитивній динаміці: • зменшення клінічних проявів синовіту (флуктуації); • зменшення набряклості м'яких тканин за даними УЗД, випоту в суглобову порожнину, товщини синовіальної оболонки [58]

Cl: 0,17–0,48) функціональної активності, приблизно такий самий діапазон, як і при короткотривалому дослідженні прийому пероральних НПЗП [3] (табл. 4).

Таблиця 4. Ефективність глюкозамін сульфату у хворих на остеоартроз

Автор, рік	Вид остеоартрозу	Підтвердження
Reginster J.Y., 2001	Гонартроз	+
Pavelka K., 2002	Гонартроз	+
Rozendaal R.M., 2008	Коксартроз	–
Rozendaal R.M., 2009	Коксартроз	–
Lee Y.H., 2010	Гонартроз	– через 1 рік + через 3 роки

Діацереїн

В останні роки отримані важливі результати, які відображають механізми дії ще одного препарату – діацереїну, який продемонстрував ефективність при лікуванні гонартрозу [16, 28, 45], поліпшення клінічних симптомів захворювання та структурно-модифікуючий ефект. Діацереїн – похідне реїну (речовина з сімейства антрохінонів), алколоїда, виділеного з ревеню [52]. Це пероральний препарат для лікування пацієнтів з ОА, що діє як інгібітор патологічних ефектів IL-1.

Можна виділити такі механізми дії діацереїну на систему IL-1:

- екстрацелюлярна дія: зменшується кількість IL-1r (рецепторів до IL-1) на поверхні клітини, внаслідок чого відбувається інгібування активності IL-1 на IL-1r [43];
- інтрацелюлярна: попереджає активацію неактивного IL-1β через IL-1-конвертуючий фермент (ICE) [22] і таким чином через інгібування внутрішньоклітинного шляху MAPK/ERK попереджає виділення цитокінів, оксиду азоту (NO), ADAMTS (дезінтегрину і металопротеїнази), попереджає продукцію металопротеаз (ММП) через його вплив на NF-κβ [19, 21] (рис. 6).

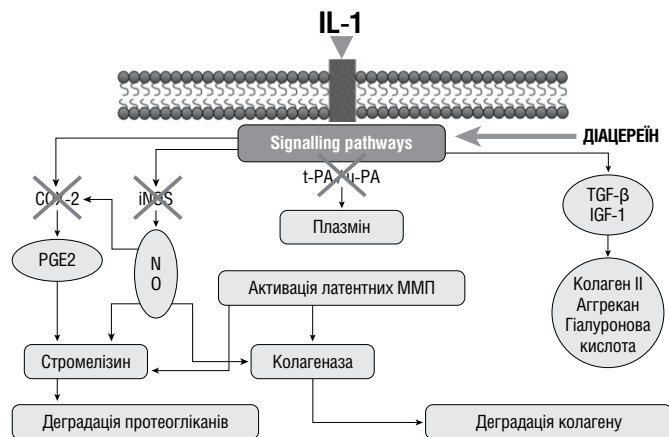


Рис. 6. Вплив діацереїну на запально-катаболічний шлях розвитку остеоартрозу

Діацереїн має антикатаболічні та проанаболічні властивості. В якості антикатаболічного ефекту він інгібує стимуляцію цитокінів, таких як IL-1 [21], IL-1-індукований NO [29], різні вільні радикали кисню [35], продукцію MMPs [29], апоптоз хондроцитів [30] і стимулює про-

дукцію TIMPs (фактор інгібування металопротеаз) [33]. Його проаналізовані властивості включають стимуляцію факторів росту TGF- β та IGF-6, екстрацелюлярні компоненти матриксу, такі як протеоглікани [41], агрекан [33], гіалуронова кислота, колаген II типу, навіть у присутності IL-1. Крім того, діацереїн здатний діяти на запальний процес у клітині шляхом інгібування IL-1 та вільнорадикальних продуктів клітинного запалення [41], продукції та фагоцитарної активності макрофагів і нейтрофілів, хемотаксису лейкоцитів. Через інгібування хемотаксису і фагоцитозу зменшується вивільнення цитокінів, вільних радикалів і протеолітичних ферментів, що протидіє руйнуванню матриксу хряща. Діацереїн, пригнічуючи IL-1, знижує кількість хімічних медіаторів, таких як простагландини ПГЕ2, ПГD2 і ПГF2, які, як відомо, підвищують чутливість ноцицепторів (больових рецепторів). Це сприяє зменшенню вираженості болю при ОА (табл. 5).

Таблиця 5. Ефективність діацереїну у хворих на остеоартроз

Автор, рік	Вид остеоартрозу	Підтвердження
Dougados M., 2001	Коксартроз	+
Pham T., 2004	Гонартроз	-
Fidelix T.S., 2006	Гонартроз, коксартроз	- гонартроз + коксартроз

Також встановлено, що при гіперурикемії діацереїн достовірно сприяє зниженню рівня сечової кислоти, а також рівня глюкози крові [63].

Екстракт імбиру

Імбир, як і більшість рослин, представляє собою дуже складну суміш сполук. Імбир у своєму складі містить декілька сотень вивчених компонентів, зокрема гінгероли, β -каротин, капсаїцин, кофеїнову кислоту, куркумін, саліцилат. Різноманітні препарати, що містять екстракт імбиру, використовувалися в промислових масштабах, їх дія була проаналізована як *in vitro*, так і *in vivo* на біологічних моделях. В цих моделях імбир виявив себе як подвійний інгібітор циклооксигенази (ЦОГ) і ліпооксигенази (ЛОК), як інгібітор синтезу лейкотрієну, а також знижував ступінь карагенінового набряку лап у щурів на біологічній моделі запалення. Дослідження екстракту *in vitro* також показали його властивості пригнічувати продукцію фактора некрозу пухлин альфа (TNF- α) шляхом інгібування експресії гена ОА в синовіоцитах і хондроцитах людини.

Фармакотерапевтичні ефекти екстракту імбиру реалізуються переважно за рахунок гідрокси-алоксиферил сполук, найбільш важливими з яких є гінгерол і шогоал, що мають виражений знеболюючий і протизапальний, та дещо меншою мірою – жарознижуючий ефект. Дані речовини селективно інгібують ЦОГ-2, синтез простагландину-2, інтерлейкіну ІЛ-1, ІЛ-2, лейкотрієнів; активують синтез ІЛ-4, ІЛ-10, сприяють уповільненню деструкції хрящової тканини, індукованої фактором некрозу пухлин- α ; мають хондропротективну дію [47, 61].

Неомилени сполуки авокадо/сої

Комплекс неомилених фітостеролів і жирних кислот отримують з екстрактів масел сої та авокадо у співвідношенні 2:1.

Неомилени сполуки авокадо/сої мають протизапальні та антиоксидантні властивості, зменшують вираженість болю у спокої та при ходьбі, покращують функціональний стан колінних і кульшових суглобів, мають високий профіль безпеки. Вони здатні пригнічувати активність ІЛ-1 та індуковану ним продукцію стромеліну, ІЛ-6, ІЛ-8, синтез простагландину Е2 і колагенази, а також стимулювати синтез колагену та протеогліканів хондроцитами хряща [4, 15]. Підвищують експресію TGF- β 1 і - β 2, а також інгібітора активатора плазміногену (PAI)-1 [2, 11]. Доказова база ефективності та безпеки застосування препаратів з екстрактів масла сої та авокадо базується на результатах багатьох плацебо-контрольованих клінічних рандомізованих досліджень та метааналізу 2008 року [31].

Висновки

Як свідчать наведені дані, на теперішній час існує значний перелік симптоматичних повільної дії протизапальних препаратів, які мають не лише симптоматичний ефект, а й структурно-модифікуючий, тобто ефект сповільнення деструкції хрящової тканини. Тобто лікар має можливість вибору препарату для лікування остеоартрозу. Наприклад, при гіперурикемії діацереїн достовірно сприяє зниженню рівня сечової кислоти, а також рівня глюкози. А препарати, до складу яких входять хондроїтин сульфат і глюкозамін, зменшують больовий синдром при болю в нижній частині спини. Глюкозамін сульфат сприяє зниженню рівня холестерину. Алфлутоп позитивно впливає на метаболізм хондроцитів і чинить вплив на метаболізм гіалуронової кислоти у вигляді посилення її синтезу – з одного боку, і підвищення антигіалуронідазної активності – з іншого.

Список використаної літератури

1. Abramson S.B. EULAR congress. – 2007.
2. Altinel L. Treatment with unsaponifiable extracts of avocado and soybean increases TGF-beta1 and TGF-beta2 levels in canine joint fluid. / L. Altinel, Saritas Z.K., Kose K.C. [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. – 2007. – Vol. 211 (2). – P. 181–186.
3. Bjorndal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials // Eur. J. Pain. – 2007. – Vol. 11. – P. 125–138.
4. Bouic P.J. The role of phytosterols and phytosterolins in immune modulation: a review of the past 10 years. / P.J. Bouic // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2001. – Vol. 4 (6). – P. 471–475.
5. Bruyere O. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). / O. Bruyere, C. Cooper, J.P. Pelletier [et al.] // Semin Arthritis Rheum. – 2014. – Vol. 44 (3). – P. 253–263.
6. Felisaz N. Stimulating effect of Diacerein on TGF- β 1 and β 2 expression in articular chondrocytes cultured with and without IL-1. / N. Felisaz, K. Boumediene, C. Ghayor [et al.] // Osteo Cart. – 1999. – Vol. 7. – P. 255–264.
7. Sakellariou G., Conaghan P., Zhang W. [et al.] / EULAR recommendations for the use of imaging in the clinical management of peripheral joint osteoarthritis // Ann Rheum Dis. – 2017. – Vol. 76 (9). – P. 1484–1494.
8. Henrotin Y. Review: Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate / Y. Henrotin // European Musculoskeletal Review. – 2010. – Vol. 5(2). – P. 11–17.
9. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M., Blanco F.J. et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 56. – P. 555–567.
10. Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomised, double-blind, placebo-controlled study using

- acetaminophen as a side comparator. / G. Herrero-Beaumont, J.A. Ivorra, M.C. DelCarmen Trabado, F.J. Blanco, P. Benito, E. Martín-Mola [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56. – P. 555–567.
11. Boumediene K., Felisaz N., Bogdanowicz P. [et al.] / AVOCADO/SOYA unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor β_1 and β_2 in cultured articular chondrocytes // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Vol. 42 (1). – P. 148–156.
 12. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse et al. / «In vitro» chondro-restitutive capacity of Allflutop® proved on chondrocytes cultures // *Romanian Biotechnological Letters.* – 2016. – Vol. 22, №6. – P. 12047–12053.
 13. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse et al. / Allflutop® modulates «in vitro» relevant mechanisms of osteoarthritic pathology // *Romanian Biotechnological Letters.* – 2017. – Vol. 6, №1. – P. 82–99.
 14. Laura Olariu, Brindusa Dumitriu, Emilia Buse et al. / The «in vitro» effect of allflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation the «in vitro» effect of allflutop® product on some extracellular signaling factors involved in the osteoarthritic pathology inflammation // *Academy of Romanian Scientists Annals Series on Biological Sciences.* – 2015. – Vol. 4, №2. – P. 7–18.
 15. Lippiello L. Metabolic effects of avocado/soy unsaponifiables on articular chondrocytes. / L. Lippiello, J.V. Nardo, R. Harlan, T. Chiou // *Evid Based Complement Alternat Med.* – 2008. – Vol. 5 (2). – P. 191–197.
 16. Louthrenoo W. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomised, double-blind, NSAID controlled study / W. Louthrenoo, S. Nilganuwong, S. Aksaranuwong [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2007. – Vol. 15 (6). – P. 605–614.
 17. MacMicking J.D., Nathan C., Horn G. et al. Altered responses to bacterial infection and endotoxic shock in mice lacking inducible nitric oxide synthase // *Cell.* – 1995. – Vol. 81. – P. 641–650.
 18. MacMicking J.D., North R.J., LaCourse R. et al. Identification of nitric oxide synthase as a protective locus against tuberculosis // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* – 1997. – Vol. 94. – P. 5243–5248.
 19. Martin G. Rhein inhibits interleukin-1 beta-induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis / G. Martin, P. Bogdanowicz, F. Domagala [et al.] // *Inflammation.* – 2003. – Vol. 27 (4). – P. 233–246.
 20. McCulloch D.R. 10mM glucosamine prevents activation of proADAMTS-5 (aggrecanase 2) in transfected cells by interference with post translational modification of furin / D.R. McCulloch, J.D. Wylie, J.M. Longpre, R. Leduc, S.S. Apte // *Osteoarthritis Cartilage.* – 2010. – Vol. 18 (3). – P. 455–463.
 21. Mendes A.F. Diacerein and rhein prevent interleukin-1 beta-induced nuclear factor-kappaB activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappaB-alpha / A.F. Mendes, M.M. Caramona, A.P. de Carvalho, M.C. Lopes // *Pharmacol Toxicol.* – 2002. – Vol. 91. – P. 22–28.
 22. Moldovan F. Diacerein and rhein reduce the ICE-induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. / F. Moldovan, J.P. Pelletier, F.C. Jolicoeur [et al.] // *Osteo Cart.* – 2000. – Vol. 8. – P. 186–196.
 23. Mouritzen U. et al. Cartilaps: A novel marker of Cartilage Degradation. The influence of age, gender, menopause, hormone replacement therapy and bone mass index // *Annals. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62. – P. 332–336.
 24. Nathan C., Xie Q.W. Nitric oxide synthases: roles, tolls, and controls // *Cell.* – 1994. – Vol. 78. – P. 915–918.
 25. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults // *Clinical guideline.* – CG177. – 2014.
 26. O. Bruyère et al. / *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* – 2014.
 27. Pavelka K. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study / K. Pavelka, J. Gatterova, M. Olejarova, S. Machacek, G. Giacovelli, L.C. Rovati [et al.] // *Arch. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 162. – P. 2113–2123.
 28. Pavelka K. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. / K. Pavelka, T. Trc, K. Karpas [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 56 (12). – P. 4055–4064.
 29. Pelletier J.P. Diacerein and Rhein reduce the IL-1 α stimulated inducible nitric oxide synthase level and activity while stimulating cyclooxygenase-2 synthesis in human osteoarthritic chondrocytes. / J.P. Pelletier, F. Mineau, J.C. Fernandes [et al.] // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 2417–2424.
 30. Pelletier J.P. Diacerein reduces the level of cartilage chondrocyte DNA fragmentation and death in experimental dog osteoarthritic cartilage at the same time that it inhibits caspase-3 and inducible nitric oxide synthase. / J.P. Pelletier, F. Mineau, C. Boileau [et al.] // *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 21 (2). – P. 171–177.
 31. R. Christensen, E.M. Bartels, A. Astrup [et al.] / Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. // *Osteoarth. Cartilage.* – 2008. – Vol. 16 (4). – P. 399–408.
 32. Reginster J.Y. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial / J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Rovati, R.L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere [et al.] // *Lancet.* – 2001. – Vol. 357. – P. 251–256.
 33. Sanchez C. Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. / C. Sanchez, M. Mathy-Hartert, M.A. Deberg [et al.] // *Biochem Pharmacol.* – 2003. – Vol. 65 (3). – P. 377–388.
 34. Sandy J.D. Chondrocyte mediated catabolism of aggrecan: aggrecanase dependent cleavage induced by interleukin 1 or retinoic acid can be inhibited by glucosamine. / J.D. Sandy, D. Gamett, V. Thompson, C. Verscharen // *Biochem J.* – 1998. – Vol. 335 (Pt 1). – P. 59–66.
 35. Schöngen R.N. Effect of diacetyl-rhein on phagocytosis of polymorphonuclear leucocytes and its influence on the biosynthesis of hyaluronate in synovial cells / R.N. Schöngen, B.M. Giannetti, E. van de Leur [et al.] // *Arzneim-Forsch/Drug Res.* – 1988. – Vol. 38 (1). – P. 744–748.
 36. Shikhman A.R. N acetylglucosamine prevents IL 1 beta mediated activation of human chondrocytes. / A.R. Shikhman, K. Kuhn, N. Alaaeddine, M. Lotz // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166 (8). – P. 5155–5160.
 37. Sturmer T., Brenner H., Koenig W. et al. Severity and extent of osteoarthritis and low grade systemic inflammation as assessed by high sensitivity C reactive protein // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 200–205.
 38. Towheed T. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T. Towheed, L. Maxwell, T.P. Anastassiades, B. Shea, J. Houpt, V. Robinson [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev 2.* – 2009. – CD002946.
 39. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – CD002946.
 40. Uitterlinden E.J. Glucosamine increases hyaluronic acid production in human osteoarthritic synovium explants / E.J. Uitterlinden, J.L. Koevoet, C.F. Verkoelen, S.M. Bierma Zeinstra, H. Jahr, H. Weinans [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* – 2008. – Vol. 9. – P. 120.
 41. Valvason C. Influence of glucosamine sulphate on oxidative stress in human osteoarthritic chondrocytes: effects on HO 1, p22 (Phox) and iNOS expression / C. Valvason, E. Musacchio, A. Pozzuoli, R. Ramonda, R. Aldegheri, L. Punzi // *Rheumatology (Oxford).* – 2008. – Vol. 47 (1). – P. 31–35.
 42. Volpi N. Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 61 (10). – P. 1271–1280.
 43. Yaron M. Anti-interleukin-1 effects of diacerein and rhein in human osteoarthritic synovial tissue and cartilage cultures / M. Yaron, I. Shirazi, I. Yaron // *Osteoarthritis Cartilage.* – 1999. – Vol. 7 (3). – P. 272–280.
 44. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis : part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009 // *Osteoarth. Cartil.* – 2010. – Vol. 18 (4). – P. 476–499.
 45. Zheng W.J. Efficacy and safety of diacerein in osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-dummy, diclofenac-controlled trial in China / W.J. Zheng, F.L. Tang, J. Li [et al.] // *APLAR J. Rheumatology.* – 2006. – Vol. 9 (11). – P. 64–69.
 46. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Таскина Е.А. и др. / Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптом- и структурно-модифицирующего действия препарата алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов. Сообщение 1 – оценка симптом-модифицирующего действия препарата // *Научно-практическая ревматология.* – 2013. – №5 (5). – С. 532–538.
 47. Борткевич О.П., Поскрипко Ю.А., Тимошенко О.Ю. Знаксин с позиции доказательной медицины // *Український ревматологічний журнал.* – 2007. – №4.
 48. Гроппа Л., Мынзату И., Карасова М. и др. Эффективность Алфлутопа у больных деформирующим остеоартрозом // *Клиническая ревматология.* – 1995. – №3. – С. 20–22.
 49. Данилов А.Б., Жаркова Т. Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине // *Консилиум Медикум.* – 2010.
 50. Дроздов В.Н., Коломиец Е.В. / Применение Алфлутоп у больных остеоартрозом с гастропатией, развившейся на фоне лечения НПВП // *Фарматека.* – 2005. – №20.
 51. Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. / Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз. – К.: Морион, 2006. – 176 с.
 52. Каратеев А.Е. Достоинства и недостатки диациреина // *Современная ревматология.* – 2014. – №4 (14). – С. 90–95.
 53. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз: Практическое руководство. – К.: Морион, 2003. – 588 с.
 54. Коваленко В.М., Шуба Н.М. *Національний підручник з ревматології.* – К.: Морион, 2013. – 672 с.
 55. Коршунов Н.И. Хондропротективная терапия больных остеоартрозом // *Фарматека.* – 2008. – №12. – С. 1–4.
 56. Коршунов Н.И., Марасаев В.В., Баранова Э.Я. Роль воспаления и оценка хондропротективного действия Алфлутоп у больных остеоартрозом по данным

- магнитно-резонансной томографии коленного сустава // РМЖ. – 2003. – №23. – С. 1320.
57. Левин О.С., Олюнин Д.Ю., Голубева Л.В. Эффективность алфлутопа при хронической вертеброгенной люмбоишалгии по данным двойного слепого плацебо-контролируемого исследования // Кафедра неврологии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва // Научно-практическая ревматология. – 2004. – №4.
 58. Пешехонова Л.К., Красюков П.А., Пешехонов Д.В. Оценка роли алфлутопа в терапии остеоартроза: показания, клиническая эффективность, переносимость и влияние на качество жизни // Медицинский совет. Ревматология. – 2011. – №11.
 59. Светлова М.С., Игнатьев В.К. Применение алфлутопа в лечении больных остеоартрозом // Клиническая медицина. – 2004. – №6.
 60. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Хамбір Т.С. Вивчення ефективності та безпеки глюкозаміну сульфату в лікуванні хворих на гонартроз // Ортопедія, травматологія і протезування. – 2016. – №3. – С. 78–84.
 61. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Хамбір Т.С. Вивчення ефективності та безпеки екстракту кореня імбиру в лікуванні хворих з гонартрозом // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2016. – №5/6. – С. 116–122.
 62. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М., Крилова А.С. Нові аспекти патогенезу остеоартрозу та шляхи його корекції // Український ревматологічний журнал. – 2012. – №1 (47). – С. 51–58.
 63. Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Крилова А.С., Хамбір Т.С. Диференційований підхід до лікування остеоартрозу з коморбідною патологією // Український ревматологічний журнал. – 2017. – №2 (68). – С. 6–16.

Резюме

Современный взгляд на патогенез остеоартроза и выбор эффективных симптоматических замедленного действия противовоспалительных препаратов в свете последних рекомендаций

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.Г. Дубкова, Т.С. Хамбір, А.С. Крылова, А.И. Гуленко
Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Остеоартроз является частым заболеванием суставов среди представителей многих популяций мира, которое обычно манифестирует у лиц в возрасте старше 40 лет. Данное заболевание стало одной из основных причин инвалидности и нарушения качества жизни пациентов, в том числе у лиц молодого и среднего трудоспособного возраста, имеет большое социально-экономическое значение и является актуальной проблемой современной медицины. На сегодняшний день имеется довольно значительный перечень симптоматических замедленного действия противовоспалительных препаратов, обладающих не только симптоматическим эффектом, но и структурно-модифицирующим, то есть эффектом замедления деструкции хрящевой ткани. К таким препаратам относятся хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диациреин, экстракт корня имбиря, неомыленные соединения сои и авокадо. То есть врач имеет возможность выбора препарата в лечении остеоартроза. Например, при гиперурикемии диациреин достоверно способствует снижению уровня мочевой кислоты, а также уровня глюкозы. А препараты, в состав которых входят хондроитин сульфат и глюкозамин, уменьшают болевой синдром при боли в нижней части спины. Глюкозамин сульфат также способствует снижению уровня холестерина.

Ключевые слова: остеоартроз, противовоспалительный эффект, структурно-модифицирующий эффект, симптоматические замедленного действия противовоспалительных препаратов

Summary

A modern view of the pathogenesis of osteoarthritis and the choice of effective symptomatic slow action anti-inflammatory drugs in terms of recent recommendations

N.M. Shuba, T.D. Voronova, A.G. Dubkova, T.S. Khambir, A.S. Krylova, O.I. Gulenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Osteoarthritis is the most common joint disease in many populations, which is usually manifested in persons over 40 years. This disease has become one of the main causes of disability and quality of life of patients, including young and middle-aged, of great socioeconomic significance and an urgent problem of modern medicine. Today, we have a fairly significant list of symptomatic slow-acting anti-inflammatory drugs, which have not only a symptomatic effect, but also structural-modifying, that is, the effect of slowing the destruction of cartilage tissue. These drugs include chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, diacerein, ginger root extract, unformed soy and avocado compounds. That is, the doctor has the opportunity to choose the drug in the treatment of osteoarthritis. For example, with hyperuricemia, diacerein reliably reduces uric acid levels, as well as glucose levels. And preparations which includes chondroitin sulfate and glucosamine can reduce the pain syndrome with lower back pain. Glucosamine sulfate reduces cholesterol levels.

Key words: osteoarthritis, anti-inflammatory effect, structural-modifying effect, symptomatic slow-acting anti-inflammatory drugs