

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

УДК 616.72–002:615.272/.276::547.459.5

### Структурно-модифицирующие свойства глюкозамина сульфата при остеоартрите: проблемы и перспективы

**М.К. Хохберг**

Балтимор, Мэриленд, США

**Ключевые слова:** остеоартрит, лечение, глюкозамины

По мнению OARSI-FDA, остеоартрит (ОА) определяется как прогрессирующее заболевание, связанное с неспособностью восстанавливать суставные повреждения. Причиной тому могут быть как нагрузки (патология сустава/обычная нагрузка; здоровый сустав/патологическая нагрузка), так и патология в любых суставных тканях (суставной хрящ, субхондральная кость, связки, мениск, если присутствует), а также в околосуставных мышцах, периферических нервах, синовиальной оболочке.

В результате ОА — не просто заболевание хрящей, а патологический процесс, характеризующийся нарушением синовиального сустава в целом (рекомендации исполнительного комитета OARSI-FDA; Osteoarthritis Cartilage 2010). При ОА изменения структуры сустава отображаются на обычных рентгенограммах и изображениях МРТ, а пациенты испытывают боль, тугоподвижность, усталость и нарушения сна.

До недавнего времени все виды лечения концентрировались на уменьшении боли в суставах, поддержании или улучшении их подвижности. Современные усилия в лечении ОА направлены на разработку стратегий, способных предотвратить развитие структурных повреждений.

Основная проблема структурно-модифицирующих исследований — слабая взаимосвязь между структурными изменениями при ОА, измеряемыми методом традиционной рентгенографии, и долгосрочными клиническими результатами (в том числе потребностью в тотальном эндопротезировании коленного сустава). Это усложняется небольшой надежностью и точностью измерения структурных изменений с помощью простой рентгенографии. Важно позиционирование колена при рентгенографии, кроме того, тщательная оценка стандарти-

зации метода получения изображения и точности измерения ширины суставной щели (ШСЩ).

В рамках инициативы OARSI-FDA рабочая группа «Оценка структурных изменений» (ASC) подготовила метаанализ данных 47 исследований ОА коленного сустава с помощью разных типов радиоанатомического позиционирования и методов рентгенографии. Рассчитывали среднюю годовую степень уменьшения как ШСЩ, так и стандартизованное среднее отклонение (ССО). Результаты по типу позиционирования были включены в документ, который представили в FDA, и показали как изменение ШСЩ (и его стандартное отклонение), так и ССО. Максимальное значение ССО наблюдалось в согнутом положении с помощью флюороскопии, с последующим позиционированием в согнутом положении без флюороскопии.

В итоге рабочая группа ASC пришла к мнению, что есть опасения по использованию измерений ШСЩ методом традиционной рентгенографии в качестве структурной конечной точки отсчета. Существует сложность с получением качественных воспроизводимых снимков несмотря на суперсовременную стандартизацию рентгенографических протоколов в целях снижения вариативности при изменении положения сустава. Полусогнутое положение с флюороскопией приводит к выравниванию медиальной верхнесуставной поверхности большеберцовой кости (на серийных снимках), оптимизирует ССО. Обычно структурные изменения происходят медленно и значительно варьируют, и, значит, использование ШСЩ в качестве измерения предельного значения требует долгосрочного лечения (более 2 лет) и включения большого количества пациентов.

Применение МРТ показало, что это исследование может считаться альтернативой при оценке структурных изменений сустава при ОА, так как

анализируется не только потеря суставного хряща, но и выбухание и разрушение мениска.

В итоге, несмотря на то, что состояние структуры хряща сустава — важнейший компонент оценки ОА, взаимосвязь между структурой хряща и болью и/или функцией и между структурой и долгосрочными результатами (например тотальная артропластика сустава) не получила надлежащего подтверждения, а определение клинически значимых изменений ШСЩ до сих пор не сделано.

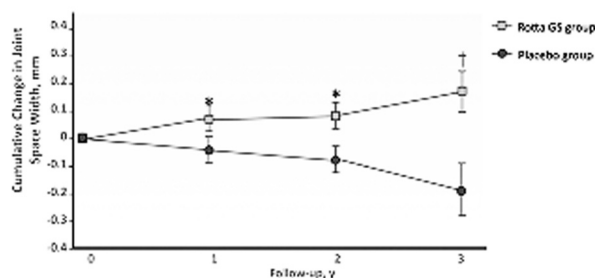
Структурно-модифицирующее влияние оригинального ГС производства «Роттафарм» при ОА было показано в двух трехлетних рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях (Реджинстер, 2001; Павелка, 2002). Продемонстрировано значительное уменьшение среднегодовой степени сужения суставной щели (ССЩ) у пациентов, получающих оригинальный ГС производства «Роттафарм» в дозе 1500 мг/день в сравнении с плацебо. Апостериорный стратифицированный анализ результатов исследования, основанный на уменьшении симптомов ОА (Павелка, 2003), показал, что влияние на структуру хряща не зависит от влияния на боль и не изменяется при воздействии на боль.

Анализ эффективности с учетом назначенного лечения (ITT-анализ), опубликованный в журнале «Lancet» (Реджинстер, 2001), продемонстрировал, что различия в изменениях средней ШСЩ и минимальной ШСЩ через 3 года после начала приема оригинального ГС производства «Роттафарм» достигал статистически значимой величины (при рекомендации использования минимальной ШСЩ в качестве соответствующей меры результатов).

Как показано на рис. 1, накопительные изменения ССЩ через 3 года существенно различаются у пациентов, проходящих лечение препаратом ГС производства «Роттафарм», и леченных плацебо (Павелка, 2002). Согласно анализу кумулятивное изменение ССЩ с учетом назначенного лечения в группе с препаратом ГС производства «Роттафарм» было статистически значимым не только через 3 года ( $p=0,001$ ), но и через 1 и 2 года.

Групповой анализ, проведенный Ричи и соавт. и опубликованный в «Archives of Internal Medicine» в 2003 году, показал размерный эффект ССЩ и подтвердил результативность ГС в сравнении с плацебо ( $p<0,001$ ). В дальнейшем Брайер («Menopause», 2004) выполнил анализ подгруппы женщин после менопаузы, страдающих ОА и проходящих лечение оригинальным ГС производства «Роттафарм». Им также было выявлено существенное влияние препарата ГС на структуру хряща.

### Joint space narrowing in patients completing each year of the study



Popwin, K. et al. Arch Intern Med 2002;162:2113-2123

**Рис. 1.** Кривые сужения суставной щели (ССЩ) у пациентов, группа с препаратом ГС производства «Роттафарм» и группа с плацебо по завершении каждого года исследования

Эффективность препарата ГС производства «Роттафарм» по отдаленным результатам лечения ОА при последующем контроле пациентов двух долгосрочных исследований оценена Брайером и соавт. в работе, опубликованной в журнале «Osteoarthritis and Cartilage» в 2008 году. Исходные характеристики больных между группами не отличались — 144 пациента, принимавшие препарат ГС производства «Роттафарм», и 131 пациент, использовавший плацебо, не менее чем 12 месяцев, или пациенты, выбывшие из последующего контроля. Средняя продолжительность контроля составила примерно 5 лет после окончания испытания и прекращения лечения. Отмечено, что тотальное эндопротезирование коленного сустава выполнено в два раза чаще у пациентов в группе, получавшей плацебо (19/131 (14,5%), чем у тех, кто ранее принимал препарат ГС производства «Роттафарм» (9/144 (6,3%)  $p=0,024$ ), при этом относительный риск составил 0,43 (95% ДИ: 0,20–0,92), т.е. 57% в сравнении с больными, принимавшими плацебо.

Анализ выживаемости по методу Каплана-Мейера (тест логарифмических рангов) подтвердил значительно снизившуюся ( $p=0,026$ ) кумулятивную частоту случаев тотального эндопротезирования коленного сустава у пациентов, получавших препарат ГС производства «Роттафарм».

По программе оценки технологий здравоохранения NICE Великобритании (Блэк и соавт., «Health Technol Assess», 2009) был выполнен системный обзор и экономическая оценка эффективности ГС в замедлении прогрессирования ОА коленного сустава. Был проведен поиск системных обзоров в электронных базах данных с 1950 по 2008 гг. По результатам постоянно наблюдалось уменьшение ССЩ, даже если эффективный объем выборки

(ESsize) был незначительным, и клиническая значимость была неопределенной. Авторы получили данные о затратах на 1 QALY (показатель числа лет жизни с учетом ее качества), которые незначительно превышали 20000 фунтов, что составило 73% вероятности экономической эффективности ГС при включении в обычный курс лечения (при пороговом значении 30000 фунтов).

И, наконец, о будущем. Одна из перспектив исследования влияния структурно-модифицирующих препаратов при лечении ОА должна включать использование альтернативных методов визуализации для оценки структурных изменений сустава, т.е. МРТ, и идентификацию клинически значимых

результатов, например тотального эндопротезирования и показаний к нему.

## Выводы

Результаты рандомизированных клинических исследований по ГС значительны, клинически важны и независимы от производителей лекарственных средств. Тотальное эндопротезирование коленного сустава в 2 раза чаще проводили у пациентов в группе с плацебо по сравнению с группой больных, принимавших препарат ГС производства «Роттафарм».

Для препарата ГС производства «Роттафарм» существует вероятность экономической эффективности на уровне 73%.

*(По материалам выступления проф. М.К. Хохберга на ежегодном Всемирном конгрессе OARSI 23.09.10, Брюссель)*

## Комментарии

**Не все глюкозамины одинаковы.** Ежегодный Всемирный конгресс OARSI (Международное общество по изучению остеоартрита) — форум для всех заинтересованных специалистов, занимающихся исследованием и лечением остеоартрита (ОА). В 2010 году он проходил 23–26 сентября в конгресс-центре Square в Брюсселе. В конгрессе приняли участие более 1000 ученых с мировым именем, клиницистов, клинических исследователей, ортопедов, ревматологов, рентгенологов, интересующихся исследованиями по ОА. Конгресс открылся специализированным симпозиумом «Современные перспективы клинического применения глюкозамина сульфата в качестве препарата, модифицирующего течение остеоартрита», организованным «Роттафарм/Мадаус». Оригинальный глюкозамина сульфат (ГС) производства компании «Роттафарм» — кристаллическая стабилизированная форма с запатентованной технологией производства — продается как рецептурный препарат в странах ЕС, являясь единственным препаратом глюкозамина, успешно применяемым в клинических испытаниях. ГС — это благоприятное соотношение преимущество/риск и рекомендован ESCEO (Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита) для симптоматического лечения ОА. Такой вывод основан на объективной оценке качества и убедительности доказательств, баланса между преимуществами и недостатками. Кроме того, EULAR (Европейская лига по борьбе с ревматизмом) в 2003 г. определила для ГС максимальный уровень доказательности

(1А) при ОА коленного сустава. В последней редакции рекомендаций OARSI (2008 г.) отмечено, что «лечение с помощью ГС может обеспечить уменьшение проявлений заболевания у пациентов, страдающих ОА коленного сустава». В то же время руководство NICE (Государственный институт клинической экспертизы) заявило, что рецептурный препарат ГС наиболее эффективен при лечении ОА коленного сустава, в том числе и экономически, в дозе 1500 мг один раз в день.

В этом контексте три ведущих специалиста по лечению ОА выступили на вышеназванном симпозиуме: профессор Рой Альтман (Лос-Анджелес, Калифорния) обратил внимание аудитории на определяющее значение тщательно изученной фармакокинетики и фармакодинамики оригинального ГС, которые и обосновывают клиническую эффективность ГС при ОА; профессор Реджинстер (Льеж, Бельгия) интерпретировал современные доказательства для оригинального ГС в качестве симптом-модифицирующего препарата при ОА коленного сустава; профессор Хохберг (Балтимор, Мэриленд) систематизировал результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), рассмотрел проблемы и перспективы использования оригинального ГС.

Основание глюкозамина нельзя использовать в клинической практике само по себе, используется только в форме соли. Можно определить три соли глюкозамина: глюкозамина гидрохлорид (ГХ), глюкозамина сульфат (обе нестабильные) и стабилизированный глюкозамина сульфат (ГС) производства компании «Роттафарм». Это единственный

всесторонне изученный препарат глюкозамина с положительными результатами клинических испытаний и данными по фармакокинетике, он широко известен в странах ЕС и Восточной Европы под названием «ДОНА».

Другие виды глюкозамина, например ГХ, сочетание глюкозамина с хондроитином, часто применяются в качестве пищевых добавок или непатентованных препаратов при отсутствии данных о фармакокинетике и фармакодинамике, биоэквивалентности при клинических испытаниях. Канадское исследование, в котором проанализировано 14 продуктов в целях оценки содержания действующего вещества (учитывая заявленное количество) глюкозамина, показало, что только в одном продукте глюкозамина из 14 фактическая концентрация глюкозамина составила

100%, тогда как все другие продукты содержали значительно меньшее количество, чем указано на этикетке.

Выступление профессора Хохберга вызвало огромный интерес на конгрессе. Марк Хохберг, автор известного отрицательного исследования GAIT с глюкозамина гидрохлоридом (ГХ), комплексом глюкозамина-хондроитин и целекоксибом, писал в редакционной статье к публикации GAIT в NEJM (Медицинский журнал Новой Англии): «Разочаровывает тот факт, что исследователи GAIT не использовали глюкозамина сульфат (ГС)». Его докладом на конгрессе в Брюсселе начинаем серию публикаций в журнале «Ортопедия, травматология и протезирование» по вопросам применения ГС, вызывающим самую оживленную дискуссию.

*(Комментарии подготовлены медицинским отделом «Rottapharm/Madaus»)*

Материал поступил в редакцию 17.01.11