

УДК 615.31.015:616.728.3-007.2](048.8)

## Лечение остеоартроза коленного сустава глюкозаминол: вопросы фармакокинетики (обзор литературы)

Рой Д. Альтман

Калифорнийский университет, Лос-Анджелес. США

**Ключевые слова:** кристаллический глюкозамина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, фармакокинетика, остеоартроз коленного сустава, лечение

Остеоартроз (ОА) — дегенеративное заболевание суставов, характеризующееся скрытым прогрессирующим разрушением суставного хряща и изменениями других суставных структур, таких как кости, синовиальная оболочка, капсула сустава, связки, мениски, параартикулярные мышцы. Развитие ОА сложный процесс, связанный с вовлечением биомеханического фактора, сопровождающийся неадекватной регенерацией тканей и повышением биосинтеза медиаторов воспаления, в т. ч. ферментов распада.

Согласно стандартной классификации существует ОА с известными (вторичный) и неизвестными (первичный, или спонтанный) причинами развития [1]. Первичный ОА может быть обусловлен факторами риска, такими как повышение возраста, пол (более распространен у женщин, чем у мужчин), ожирение, генетические нарушения, но фактическая причина по-прежнему остается неизвестной. Вторичный ОА — результат предшествующих травм, артритов различной этиологии, врожденной предрасположенности, а также хирургических вмешательств [2, 3].

ОА — одна из основных причин возникновения боли у населения западных стран. По оценке D.T. Felson [3], в 2000 г. у 9,6% мужчин и 18% женщин старше 60 лет наблюдали симптоматический ОА. Поскольку основным фактором риска развития ОА является возраст, ожидается, что частота этого заболевания повысится [2] в связи с тем, что к 2050 г. население Европы и США в возрасте старше 60 лет достигнет 33% и 27% от общего количества жителей соответственно. Вследствие этого ВОЗ объявила 2000–2010 гг. десятилетием профилактики заболеваний костно-мышечной системы [4]. Интерес к ОА вызван не только увеличением частоты

встречаемости заболевания, но и вовлечением в патологический процесс одновременно нескольких суставов. Около 25% лиц в возрасте старше 55 лет жалуются на боль в коленных суставах в среднем в течение месяца [3], и эта цифра увеличивается до 41%, если рассматривать боль в тазобедренном и коленном суставах [5].

ОА существенно повышает затраты на здравоохранение, которые можно разделить на прямые и косвенные. Прямые включают пребывание больного в стационаре, амбулаторное лечение, лекарственные препараты, врачебную помощь на дому и приобретение вспомогательных устройств. Так, затраты на медикаменты у пациентов с ОА в возрасте 75–79 лет составили 102% по сравнению с аналогичной группой без ОА [6]. Косвенные затраты больных связаны с нетрудоспособностью. Обострение боли при ОА у пострадавших в возрасте 40–65 лет в течение 2 недель приводит к значительной потере трудоспособности и рабочего времени, а также заработной платы, по сравнению с не имеющими обострения заболевания лицами [7].

Необходимо отметить, что разработка новых видов лечения ОА была замедлена из-за отсутствия подходящих доклинических моделей, позволяющих оценить структурно-модифицирующие свойства препаратов. Сегодня лечение, в основном, является симптоматическим. Поскольку ОА — хроническое и не угрожающее жизни заболевание, его лечение должно быть долгосрочным. В связи с тем, что ОА поражает преимущественно людей пожилого возраста, страдающих сопутствующими заболеваниями и принимающих параллельно другие лекарственные препараты, лечение должно быть безопасным как при приеме только хондропротекторов, так и в сочетании с другими лекарственными средствами.

### Глюкозамина сульфат

Глюкозамин изучали как препарат для лечения симптоматического и прогрессирующего ОА коленного сустава [8]. Исследования показали клинически значимый эффект оригинального кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день при гонартрозе [9–13].

Глюкозамин (2-амино-деоксиглюкоза) — аминмоносахарид, который синтезируется эндогенно у животных и человека путем аминирования глюкозы в позиции 2. Молекулярный вес глюкозамина — 179,17, он растворим в воде, слаборастворим в метаноле или этаноле и практически нерастворим в эфире или хлороформе. рКа составляет 7,52 при 20°C и 6,91 при 37°C [14].

Глюкозамин входит в состав гликозаминогликанов и протеогликанов — основных макромолекул хряща и синовиальной жидкости — и является субстратом для синтеза этих молекул [15, 16]. При физиологических значениях рН положительно заряженная аминогруппа глюкозамина может образовывать различные конъюгаты или соли.

N-ацетил-глюкозамин продается как пищевая добавка, но он не проходил клинических испытаний. Глюкозамина-6-сульфат был синтезирован, но не исследован, поскольку является крайне гигроскопичным и, следовательно, нестабильным. В большинстве таких продуктов, не имеющих статуса лекарственных препаратов, однородность содержимого, а также биодоступность глюкозамина определяются крайне редко. Как лекарственный препарат глюкозамин поставляется в виде стабилизированной соли, называемой кристаллическим глюкозамина сульфатом (компания «Роттафарм-Мадаус», Италия), где ионы глюкозамина, сульфата, натрия и хлорида присутствуют в стехиометрическом составе 2:1:2:2. Этот препарат обычно называют «глюкозамина сульфатом». Рандомизированные и контролируемые клинические испытания показали эффективность кристаллического глюкозамина сульфата для лечения гонартроза [8–13]. В различных странах мира он продается как рецептурный препарат.

Имеются и другие соли глюкозамина сульфата, в которых стабилизатором является KCl, а не NaCl. Эти соли используют как добавки, их фармакокинетика не исследована, а часть из них оказались неэффективными в клинических испытаниях. В других лекарственных препаратах глюкозамин присутствует в виде гидрохлорида, представляющего собой распространенную и технологически легко получаемую соль, также входящую в состав некоторых пищевых добавок, представленных на рынке (рис. 1). Эта соль зачастую поставляется в со-

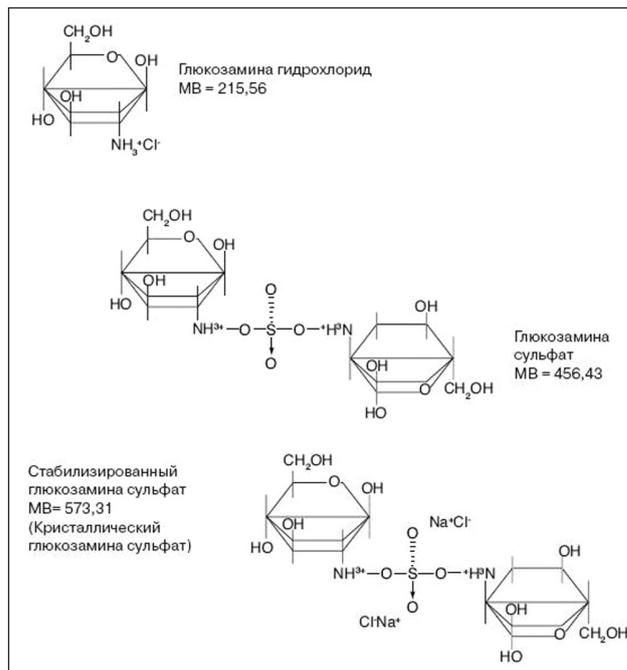


Рис. 1. Различные соли глюкозамина

четании с хондроитина сульфатом (ХС), однако ее эффективность для лечения пациентов с ОА не доказана [17, 18].

### Фармакологические свойства глюкозамина, значимые для лечения ОА

Фармакологическую роль глюкозамина изучали на суставных хрящах и хондроцитах человека и животных. Исследования распределения меченого  $^{14}\text{C}$  кристаллического глюкозамина сульфата в тканях крыс и собак показали его преимущественное накопление в хрящах после приема препарата [14].

В ранних исследованиях *in vitro* было предположено, что экзогенный глюкозамин непосредственно встраивается в гликозаминогликаны, стимулируя таким образом их биосинтез и, следовательно, формирование протеогликанов в хрящевом матриксе [16]. Однако в недавних работах показано, что клинически значимые концентрации глюкозамина (1–159  $\mu\text{M}$ ) повышают уровень протеогликанов, усиливая экспрессию соответствующих генов [19]. Другие авторы утверждают, что глюкозамин в высоких концентрациях может непосредственно встраиваться в гликозаминогликаны [20]. S. Varghese и соавт. [21] высказали предположение, что увеличение формирования хрящевого матрикса связано с повышенной экспрессией трансформирующего фактора роста-бета, вызванной глюкозамином.

Эти наблюдения были сфокусированы на анаболической роли глюкозамина в суставном хряще. Новая волна исследований посвящена его взаимодействию с цитокинами [22]. Было обнаружено, что

**Таблица 1.** Глюкозамин IC<sub>50</sub> при обусловленной ИЛ-1β экспрессии генов различных внутриклеточных маркеров хондросаркомы

Внутриклеточный маркер	Глюкозамин IC <sub>50</sub> (μМ ± стандартная ошибка)
Сох-2	11,2 ± 1,2
iNOS	13,8 ± 5,6
ИЛ-1p	6,2 ± 3,0
ИЛ-6	4,4 ± 1,1
MMP-3	10,2 ± 2,3
TNF-a	12,8 ± 2,0
ADAMTS5	2,8 ± 0,7

кристаллический глюкозамина сульфат ингибирует *in vitro* транслокацию ядерного фактора NF-κB и, следовательно, генную экспрессию, обусловленную интерлейкином-1 (ИЛ-1) [23].

В культуре клеток хондросаркомы человека SW1353, стимулированной ИЛ-1β, кристаллический глюкозамина сульфат в концентрации 0,001–100 μМ достоверно ингибировал внутриклеточный сигнальный путь ИЛ-1 и последующую генную экспрессию провоспалительных цитокинов и маркеров дегенерации матрикса [24]. Для количественного определения уровней циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтетазы (iNOS), ИЛ-1β, ИЛ-6, матриксной металлопротеазы-3 (через 6 ч), фактора некроза опухолей альфа (через 1 ч) и возрастного дефицита агрекиназы 2 (через 24 ч) использовали полимеразную цепную реакцию (ПЦР). Результатом анализа стало определение IC<sub>50</sub> для глюкозамина в пределах 10 μМ, что соответствует его концентрации, обнаруженной в биологических жидкостях после применения терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата *per os* (табл. 1). Полученные данные позволили предположить, что механизм действия глюкозамина при ОА — это ингибирование вызванной ИЛ-1 экспрессии генов через блокирование сигнального пути внутриклеточного цитокина.

#### Фармакокинетика

Информация о процессах поглощения, распределения и элиминации была получена с помощью [<sup>14</sup>C]-меченого глюкозамина [14]. Однако такая технология исследования не позволяет дифференцировать глюкозамин в неизменном виде от его метаболитов и/или продуктов распада. Теперь появились специфические и чувствительные биоаналитические методы определения в плазме крови, моче и синовиальной жидкости человека глюкозамина в неизменном виде [25–27], которые позволили получить подробные сведения о его фармакокинетике, в т. ч. биодоступности и распределении в органе-мишени — суставе.

#### Всасывание и биодоступность

##### Кристаллический глюкозамина сульфат

Всасывание и биодоступность глюкозамина изучали на здоровых волонтерах, получивших однократно кристаллический глюкозамина сульфат *per os* (314 мг), внутримышечно (502 мг) и внутривенно (1005 мг). Препараты содержали 50 μCi <sup>14</sup>C-глюкозамина [14].

Непосредственно после введения препарата *per os* его содержание в крови было ниже границы количественного определения методом ионообменной хроматографии (3 μг/мл). Однако через 1,5 ч <sup>14</sup>C-глюкозамин появлялся в плазме крови, его количество достигало максимальных значений через 9 ч после приема, а следовые количества определяли даже через 120 ч после приема. При внутримышечном введении <sup>14</sup>C-глюкозамин был обнаружен в плазме крови через 1 ч, максимальное его содержание зафиксировано через 7 ч, низкое — через 120 ч.

После внутривенного введения препарата радиоактивный изотоп кратковременно присутствовал в плазме, лишенной белка. В белковой фракции плазмы концентрация <sup>14</sup>C-глюкозамина возрастала с течением времени и достигала максимума через 10 ч, что свидетельствует о переходе радиоактивного глюкозамина в белки плазмы посредством физиологических процессов [14].

Согласно полученным данным, абсолютная биодоступность препарата, принятого внутрь *per os* и внутримышечно, составила 44% и 93% соответственно, по сравнению с внутривенным введением.

Позднее фармакокинетику изучили после повторяющихся приемов *per os* увеличивающихся доз кристаллического глюкозамина сульфата методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [25], который позволяет рассчитать биодоступность препарата в зависимости от использованной дозы. В рандомизированное клиническое испытание были включены 12 здоровых волонтеров мужского и женского пола, получавших кристаллический глюкозамина сульфат в виде растворимого порошка последовательно в дозах 750, 1500 и 3000 мг один раз в день [26]. Исследование подтвердило ранее полученные результаты, что глюкозамин быстро поглощается после приема *per os*, а его фармакокинетика носит линейный характер для диапазона доз от 750 до 1500 мг. Однако при использовании глюкозамина сульфата в дозе 3000 мг его концентрация в плазме крови оказалась ниже ожидаемой. Прием кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг один раз в день приводил к более чем 30-кратному повышению его концентрации в плазме крови по сравнению с исходной. Максимальный

показатель составил 10  $\mu\text{M}$ . Период полураспада глюкозамина по предварительной оценке составил в среднем 15 ч. Был сделан вывод, что глюкозамин является биодоступным после приема *per os* кристаллического глюкозамина сульфата, обнаруживается в крови, а его фармакокинетика оправдывает однократную дневную дозу. Эффективность однократной дневной дозы 1500 мг подтверждена также в других клинических испытаниях [8–13], а стабильные максимальные концентрации были аналогичны значимым для подавления обусловленной ИЛ-1 $\beta$  экспрессии генов в исследованиях *in vitro* [25].

#### *Глюкозамина гидрохлорид*

Ранние исследования касались изучения биодоступности глюкозамина гидрохлорида при однократном или повторяющихся приемах *per os* отдельно и в комбинации. Так, была изучена фармакокинетика глюкозамина гидрохлорида в дозе 1500 мг самостоятельно или в сочетании с ХС в дозе 1200 мг. Испытания проведены в двух группах по десять человек в каждой [28]. Концентрация глюкозамина в плазме крови была ниже, чем при использовании глюкозамина сульфата. Кроме того, отмечено достоверное снижение биодоступности глюкозамина при параллельном приеме ХС [28].

У пациентов с ОА в течение 12 недель исследовали фармакокинетику глюкозамина гидрохлорида (500 мг 3 раза в день) отдельно или в сочетании с ХС (400 мг 3 раза в день) [29]. Показано, что концентрация глюкозамина в плазме крови после дробного приема (как отдельно, так и в сочетании с ХС) была ниже, чем в случае однократного [28].

#### *Сравнение биодоступности кристаллического глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида*

В группе из 12 здоровых добровольцев (5 мужчин, 7 женщин) изучали фармакокинетику глюкозамина после приема кристаллического глюкозамина сульфата (1500 мг один раз в день), глюкозамина гидрохлорида (500 мг три раза в день) отдельно или в сочетании с ХС (400 мг три раза в день) [30]. Выбранные схемы введения препаратов были основаны в проведенных ранее клинических испы-

таниях у пациентов с ОА [9–11, 17]. Период приема препаратов составил 3 дня.

Глюкозамин определяли в плазме крови пациентов не позднее 48 ч после приема последней дозы методом жидкостной хроматографии с масс-спектрометрией [25]. Доказана биодоступность глюкозамина при использовании всех исследуемых препаратов. Однако максимальные показатели глюкозамина в плазме крови при приеме глюкозамина сульфата (1500 мг один раз в день) были в 2 раза выше, чем при использовании глюкозамина гидрохлорида (500 мг три раза в день) как отдельно, так и в комбинации с ХС (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о более высокой биодоступности глюкозамина после приема кристаллического глюкозамина сульфата по сравнению с глюкозамина гидрохлоридом. Степень биодоступности глюкозамина уменьшается при сочетанном приеме с ХС. Снижение максимальных показателей концентрации глюкозамина в плазме крови, не достигающих фармакологически эффективного порога, могут объяснить недостаточное терапевтическое действие глюкозамина гидрохлорида, показанное в различных исследованиях [9–11, 18].

Описанные результаты согласуются с полученными ранее в экспериментах на животных, что глюкозамина гидрохлорид действительно имеет меньшую биодоступность, чем кристаллический глюкозамина сульфат даже при использовании аналогичных схем лечения [31].

#### **Распределение**

Распределение глюкозамина изначально исследовали методом введения радиоактивного изотопа  $^{14}\text{C}$ , затем — определения концентрации неизмененного глюкозамина в плазме крови и синовиальной жидкости больных ОА после приема кристаллического глюкозамина сульфата.

После внутривенного введения здоровым волонтерам 502 мг кристаллического глюкозамина сульфата, меченого  $^{14}\text{C}$ , первоначальный объем распределения радиоактивной метки составил 0,024 л/кг. Метку обнаруживали в белках плазмы крови через 0,45 ч, ее повышение до максимального значе-

**Таблица 2.** Средние фармакокинетические параметры глюкозамина ( $\pm$  SD) после приема повторных доз кристаллического глюкозамина сульфата и глюкозамина гидрохлорида отдельно или в сочетании с хондроитина сульфатом последовательно в течение 3 дней

Параметр	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг t.i.d. отдельно	Глюкозамина гидрохлорид 500 мг t.i.d. в сочетании с ХС 400 мг t.i.d.	Кристаллический глюкозамина сульфат 1500 мг/день в течение 3 дней
$C_{ssmax}$ , нг/мл	798,4 $\pm$ 317,3	588,9 $\pm$ 181,5	1623,6 $\pm$ 1131,6
AUC, нг·ч/мл	3839 $\pm$ 1370	2463 $\pm$ 962	13712 $\pm$ 41123
$t_{max}$ , ч	3 (1–4)	3 (1–6)	3 (3–4)

Примечания: SD — стандартное отклонение, t.i.d. — три раза в день



ния 128  $\mu\text{M}$  — через 10 ч после приема. Далее концентрация  $^{14}\text{C}$ -глюкозамина медленно снижалась и по-прежнему выявлялась через 120 ч. Показано, что связь  $^{14}\text{C}$ -глюкозамина с белками плазмы была ковалентной, это указывает на совпадение путей метаболизма экзогенного и эндогенного глюкозамина с путями метаболизма гексозамина [14].

Распределение глюкозамина в коленном суставе исследовано на 12 больных (6 мужчин и 6 женщин), которые получали *per os* растворимый порошок кристаллического глюкозамина сульфата в дозе 1500 мг/день в течение 14 дней [27]. Плазму и синовиальную жидкость собирали в начале исследования и на момент приема препарата (через 3 ч после приема на 12-й день). Глюкозамин определяли в плазме крови и синовиальной жидкости методом жидкостной хроматографии. Средние эндогенные концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости составили 52 нг/мл (0,29 мМ) и 36,5 нг/мл (0,21 мМ) соответственно ( $p=0,001$ ) и значительно варьировали у субъектов (41–1215 нг/мл и менее 10–67 нг/мл соответственно). Концентрация глюкозамина увеличивалась у всех пациентов в среднем в 20,5 раз в плазме крови и в 21,5 — в синовиальной жидкости по сравнению с первоначальным уровнем. Средняя концентрация глюкозамина в плазме крови по окончании лечения составила 1282 нг/мл или 7,17 мМ (600–4061 нг/мл или 3,35–22,7 мМ), а в синовиальной жидкости — 777 нг/мл или 4,34 мМ (от 577 до 3248 нг/мл или 3,22–48,1 мМ). Концентрация глюкозамина в синовиальной жидкости и плазме крови выражено коррелировали и находились в диапазоне 10  $\mu\text{M}$ . Это исследование показало, что после приема *per os* (1500 мг/день) кристаллического глюкозамина сульфата больными ОА глюкозамин является биодоступным системно, что подтверждает его присутствие в плазме крови, и локально в коленном суставе, о чем свидетельствует наличие в синовиальной жидкости. Концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости в спокойном состоянии соответствовали концентрациям, эффективным в экспериментах *in vitro* [24]. Также исследование доказало, что сустав является органом-мишенью для действия глюкозамина. На сегодня похожих клинических испытаний с использованием других солей глюкозамина, форм выпуска или схем дозирования на человеке не проводили.

Связывание кристаллического глюкозамина сульфата с белками плазмы крови и синовиальной жидкости человека изучали *in vitro* [32]. Кристаллический глюкозамин сульфат, содержащий  $^{14}\text{C}$  глюкозамина гидрохлорид, инкубировали в плазме крови

и синовиальной жидкости в конечной концентрации 400, 1000 и 4000 нг/мл. Выбор концентраций базировался на предварительных фармакокинетических исследованиях у человека после приема *per os* терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата [26, 27]. Связывание оценивали методом равновесного диализа, при этом инкубационный период составлял 2 ч при 37° С. При каждой концентрации связь глюкозамина определяли дважды методом подсчета жидкостной сцинтилляции. Достоверного связывания  $^{14}\text{C}$  глюкозамина гидрохлорида с белками плазмы крови или синовиальной жидкости не выявлено. Распределение радиоактивного изотопа было аналогично гематокриту, что свидетельствует о сходном распространении кристаллического глюкозамина сульфата в плазме и клетках крови. Результаты были аналогичными в ряду концентраций. Слабая связь кристаллического глюкозамина сульфата с белками плазмы крови и синовиальной жидкости человека после его введения предполагает наличие несвязанной фракции глюкозамина в суставе и плазме крови. Следовательно, непосредственное сравнение концентрации глюкозамина в плазме и синовиальной жидкости можно выразить в процентах свободного и фармакологически активного лекарственного вещества в этих двух биологических жидкостях. Кроме того, исследователи не выявили накопление глюкозамина в клетках крови человека, поэтому оценку концентрации изучаемого вещества в крови можно проводить по плазме. И, наконец, исследование подтвердило результаты, полученные ранее с использованием  $^{14}\text{C}$ -глюкозамина, что связывание изотопа с белками плазмы крови человека, выявляющееся через определенный промежуток времени после приема лекарственного препарата пациентом, является результатом включения меченого радиоактивным изотопом экзогенного глюкозамина в физиологический путь гексозамина [14].

#### Метаболизм

Эндогенный глюкозамин синтезируется из фруктозо-6-фосфата, катализатором превращения выступает глютамин фруктозо-6-фосфат амидотрансфераза [14–16]. Этот процесс происходит, в основном, внутриклеточно в некоторых тканях (печень, слизистая оболочка, хрящ). Образованный глюкозамина-6-фосфат используется для биосинтеза гликозаминогликанов, протеогликанов и гиалуроновой кислоты непосредственно или после ацетилирования. А эти биополимеры, в конце концов, выделяются в близлежащее внеклеточное пространство.

Глюкозамин, будучи аминсахаром, не является субстратом системы цитохрома P450 (CYP450).

**Таблица 3.** Среднее выделение радиоактивного вещества с мочой и калом, выраженное в процентах принятой дозы радиоактивного вещества ( $\pm$  SD) после приема внутрь, внутримышечно и внутривенно

Прием	Доза (мг)	Выделение принятой дозы с мочой (%)	Выделение принятой дозы с калом (%)
Внутрь	314	10 $\pm$ 9	11,3 $\pm$ 0,1
Внутримышечно	502	37 $\pm$ 10	0,8 $\pm$ 0,1
Внутривенно	1005	20 $\pm$ 9	0,5 $\pm$ 0,3

Поэтому метаболическое взаимодействие лекарственных веществ при клиническом применении глюкозамина маловероятно. Однако глюкозамин может выступать ингибитором или индуктором цитохромных ферментов, косвенно стимулируя таким образом взаимодействие лекарственных препаратов. В связи с этим действие кристаллического глюкозамина сульфата на систему CYP450 было изучено *in vitro* [33]. Ингибирование тестировали в микросомах, содержащих рекомбинантные ферменты CYP450 человека и специфические субстраты CYP3A4, 1A2, 2E1, 2C9 и 2D6, методом выдерживания кристаллического глюкозамина сульфата в различных концентрациях до 3 мМ (выраженного как свободное основание), которые значительно превышают таковые при использовании терапевтических доз (1500 мг). Кристаллический глюкозамина сульфат или специфические ингибиторы (позитивный контроль) инкубировали с рекомбинантными ферментами человека в течение 15-45 мин. Индукцию CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 и 3A4 оценивали в первичной культуре гепатоцитов человека методом определения экспрессии CYP mRNA с помощью обратной количественной транскрипции в режиме реального времени (RT)-PCR после инкубации с кристаллическим глюкозамина сульфатом (3 мМ, выраженным как свободное основание) или специфическими индукторами в течение 24 ч. В рекомбинантных ферментах человека культивирование с кристаллическим глюкозамина сульфатом, в отличие от использования специфических ингибиторов CYP, не приводило к угнетению действия исследуемых изоформ. А инкубация культуры гепатоцитов человека с кристаллическим глюкозамина сульфатом не вызывала усиление экспрессии CYP mRNA для всех исследованных CYP в отличие от применения специфических индукторов. Таким образом, было доказано, что кристаллический глюкозамина сульфат не выступает ингибитором или индуктором изоформ CYP450 человека даже при использовании концентрации глюкозамина в 300 раз превышающей максимальную в плазме крови после приема

терапевтических доз. Поэтому не ожидается клинически значимых метаболических взаимодействий между кристаллическим глюкозамина сульфатом и изученными субстратами изоформ CYP [33].

### Экскреция

У человека экскрецию глюкозамина с мочой оценивали после приема кристаллического глюкозамина сульфата перорально, внутримышечно и внутривенно в дозах 314, 502 и 1005 мг соответственно. Глюкозамина сульфат метили  $^{14}$ C и определяли его экскрецию с мочой и калом, собранных до 120 ч после приема препарата. Кроме того, собирали образцы плазмы для оценки периода полураспада выведения препарата из крови [14]. Результаты приведены в табл. 3. При внутривенном и внутримышечном введении обнаружена повышенная экскреция глюкозамина с мочой, что свидетельствует о выведении не только неизмененного вещества, но и его метаболитов. Большая экскреция с калом при приеме препарата *per os* объясняется непоглощенным  $^{14}$ C-глюкозамином. Это соображение подтверждается ограниченным выделением радиоизотопа с калом после внутривенного введения препарата, что предполагает практически отсутствие взаимодействия радиоизотопа с желчью.

Период полураспада глюкозамина был изучен при использовании разных препаратов глюкозамина и схем введения [14, 26, 28, 29]. Так, была измерена скорость выделения радиоизотопа из плазмы крови [14]. С привлечением специфических методов биоанализа удалось определить период полураспада лекарственного препарата в неизмененном виде [26, 28, 29]. Полученные результаты обобщены в табл. 4. Показано, что безотносительно к способу назначения период полувыведения  $^{14}$ C-глюкозамина длиннее, чем лекарственного препарата в неизмененном виде. Это показывает, что метаболиты глюкозамина циркулируют в плазме крови наряду с лекарственным препаратом в неизмененном виде. Эти метаболиты, будучи связанными с белками плазмы, вероятно, образуются при вступлении глюкозамина на путь гексозамина. Оценка периода полувыведения кристаллического глюкозамина сульфата в неизмененном виде после введения была затруднена его длительной устойчивой концентрацией в плазме крови, что препятствовало точному определению конечной фазы элиминирования. Но расчетное значение 15 ч дает разумное обоснование схемы дозирования глюкозамина один раз в день. Временной интервал 15 ч заметно превосходит показатель, определенный для лекарственного препарата в неизмененном виде после приема глюкозамина гидрохлорида здоровыми волонтерами и больны-

**Таблица 4.** Средний период полураспада глюкозамина, определенный в разных исследованиях после приема разными способами и с помощью разных препаратов

Препарат	Доза	Период полураспада (ч)	Ссылка
CGS	314 мг однократная доза внутрь	58 <sup>1</sup>	[15]
CGS	Однократная доза внутримышечно	42 <sup>1</sup>	[15]
CGS	1005 мг однократная доза внутривенно	95 <sup>1</sup>	[15]
CGS	1500 мг повторно 1 раз в день внутрь в течение 3 дней	15 <sup>2</sup>	[27]
GHCl	1500 мг однократная доза внутрь	3,3 <sup>2</sup>	[29]
GHCl	1500 мг однократная доза внутрь + ХС 1200 мг	2,9 <sup>2</sup>	[29]
GHCl	500 мг t.i.d. в течение 12 недель	3,9 <sup>2</sup>	[30]
GHCl	500 мг t.i.d. + ХС 400 мг t.i.d. в течение 12 недель	2,4 <sup>2</sup>	[30]

Примечания: <sup>1</sup> — радиоактивность, связанная с белками плазмы, <sup>2</sup> — лекарственный препарат в неизмененном виде, CGS — кристаллический глюкозамина сульфат, ХС — хондроитина сульфат, GHCl — глюкозамина гидрохлорид, t.i.d. — три раза в день

ми (2,5–3 ч) [28–29]. Это расхождение возможно обусловлено разной чувствительностью методов количественного биоанализа, примененных в двух исследованиях: 6 нг/мл с использованием кристаллического глюкозамина сульфата [26] и 20–30 нг/мл — глюкозамина гидрохлорида [28–29]. Поскольку известно, что чувствительность биоаналитического метода обычно прямо пропорциональна точности определения концентрации лекарственного препарата на последнем этапе элиминирования, значение 15 ч, определенное с помощью более чувствительных методов биоанализа, следует считать надежной оценкой периода полувыведения глюкозамина.

### Заключение

Проведенные исследования фармакокинетики показали биодоступность глюкозамина при приеме *per os*, однако она отличается для разных солей, форм выпуска или схем дозирования. Это, возможно, объясняет противоречивые клинические результаты применения кристаллического глюкозамина сульфата, который оказался эффективнее по сравнению с прочими формами выпуска глюкозамина. Однако основной вопрос различия в терапевтической эффективности разных препаратов глюкозамина остался нерешенным. Ответом на него могут стать рандомизированные, плацебо-контролируемые испытания, позволяющие сравнить терапевтическую активность кристаллического глюкозамина сульфата с другими препаратами глюкозамина, предложенными на рынке. Это может стать целью исследований в течение последующих 5 лет, если в лечении ОА будут применять препараты глюкозамина, отличные от исходного рецептурного препарата. При моделировании таких исследований необходимо учесть несколько факторов:

- выбор лекарственных препаратов с зарегистрированным содержанием активного компонента;
- соответствующий объем пробы, позволяющий

учесть реакцию на плацебо;

- включение в исследование пациентов с ОА тазобедренного сустава;
- обязательный учет степени выраженности ОА при разработке критериев включения;
- параллельный прием других лекарственных препаратов;
- тщательный выбор чувствительных методов оценивания результатов лечения;
- влияние индекса массы тела, моно- или полисегментарности заболевания и т. д. на фармакологическую модель;
- длительность лечения.

Другой вопрос, который требует разрешения в будущем, — выявленный эффект биодоступности глюкозамина гидрохлорида при его совместном применении с ХС. Снижение биодоступности глюкозамина было показано в двух исследованиях. Применение такой комбинации препаратов требует дополнительных доказательств, таких как оценка механизмов, ответственных за снижение биодоступности глюкозамина. Ими могут быть физико-химические взаимодействия, конкуренции за переносчики и т. д.

Кроме того, более тщательного изучения требуют эффективность, безопасность и фармакокинетика глюкозамина у пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Были проведены исследования *in vitro* для выявления клинически значимых концентраций глюкозамина, измерены концентрации глюкозамина в крови и в суставной жидкости у больных ОА. В ближайшее время необходимы дальнейшие исследования для оценки фармакологического действия глюкозамина в этих концентрациях в нескольких разных моделях *in vitro*.

Модель будущих исследований может выиграть от знания фактической концентрации глюкозамина в хрящевой ткани коленного сустава, т. к. эта ин-

формация в настоящее время отсутствует. Развитие соответствующих методов биоанализа позволит определить содержание глюкозамина в гомогенате хрящевой ткани после приема терапевтических доз кристаллического глюкозамина сульфата. Эти исследования должны быть проведены у больных ОА, выявить корреляцию между временем применения, дозой препарата и результатом лечения, оценить индивидуальную чувствительность к терапии. Для этого необходим поиск биомаркеров, позволяющих прогнозировать симптоматический и длительный ответ на терапию, что предполагает совместные усилия фармацевтических компаний, исследовательских центров, пациентов и врачей.

В этих исследованиях кристаллический глюкозамина сульфат необходимо изучить как контрольный препарат сравнения с учетом всех знаний, собранных по этой молекуле за последние годы с точки зрения безопасности, эффективности, фармакодинамики и фармакокинетики.

## Литература

1. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee / R.D. Altman, E. Asch, D. Bloch et al. // *Arthritis Rheum.* — 1986. — Vol. 29(8). — P. 1039–1049.
2. Fox B.A. Glucosamine hydrochloride for the treatment of osteoarthritis symptoms / B.A. Fox, M.M. Stephens // *Clin. Interv. Aging.* — 2007. — Vol. 2(4). — P. 599–604.
3. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee / D.T. Felson // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354(8). — P. 841–848.
4. Woolf A.D. Burden of major musculoskeletal conditions / A.D. Woolf, B. Pfleger // *Bull. World Health Organ.* — 2003. — Vol. 81(9). — P. 646–656.
5. Assessment of the Lequesne index of severity for osteoarthritis of the hip in an elderly population / J. Dawson, L. Linsell, H. Doll et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2005. — Vol. 13(10). — P. 854–860.
6. Hospital, pharmacy and outpatient costs for osteoarthritis and chronic back pain / D.W. Mapel, M. Shainline, K. Paes, M. Gunter // *J. Rheumatol.* — 2004. — Vol. 31(3). — P. 573–583.
7. Pain exacerbation as a major source of lost productive time in US workers with arthritis / J.A. Ricci, W.F. Stewart, E. Chee et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 53(5). — P. 673–681.
8. Editorial. Glucosamine therapy for osteoarthritis: an update / T.E. Towheed, T. Anastassiades // *J. Rheumatol.* — 2007. — Vol. 34(9). — P. 1787–1790.
9. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Rovati et al. // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 251–256.
10. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, doubleblind study / K. Pavelka, J. Gatterova, M. Olejarová et al. // *Arch. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 162(18). — P. 2113–2123.
11. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms. A randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J.A.R. Ivorra, M.C. Trabado et al. // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56(2). — P. 555–567.
12. Vangsness C.T. A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis / C.T. Vangsness, W. Spiker, J. Erickson // *Arthroscopy.* — 2009. — Vol. 25(1). — P. 86–94.
13. Reginster J.Y. Editorial. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest / J.Y. Reginster // *Arthritis Rheum.* — 2007. — Vol. 56(7). — P. 2105–2110.
14. Setnikar I. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate / I. Setnikar, L.C. Rovati // *Arzneimittelforschung.* — 2001. — Vol. 51(11). — P. 699–725.
15. Hamerman D. The biology of osteoarthritis / D. Hamerman // *N. Engl. J. Med.* — 1989. — Vol. 320(20). — P. 1322–1330.
16. Rodén L. Effects of hexosamines on the synthesis of chondroitin sulphuric acid in vitro / L. Rodén // *Ark. Kemi.* — 1956. — Vol. 10. — P. 345–352.
17. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis / D.O. Clegg, D.J. Reda, C.L. Harris et al. // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 354(8). — P. 795–808.
18. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T.E. Towheed, L. Maxwell, T.P. Anastassiades et al. // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2005. — Vol. 18(2). — CD002946.
19. Dodge G.R., Jimenez S.A. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3-synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes / G.R. Dodge, S.A. Jimenez // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2003. — Vol. 11(6). — P. 424–432.
20. Use of 3H-glucosamine and 35S-sulfate with cultured human chondrocytes to determine the effect of glucosamine concentration on formation of chondroitin sulfate / P.J. Mroz, J.E. Silbert // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 50(11). — P. 3574–3579.
21. Glucosamine modulates chondrocyte proliferation, matrix synthesis, and gene expression / S. Varghese, P. Theprungsirikul, S. Sahani et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2007. — Vol. 15(1). — P. 59–68.
22. Pelletier J.P. Rationale for the use of structure-modifying drugs and agents in the treatment of osteoarthritis / J.P. Pelletier // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2004. — Vol. 12(Suppl. A). — P. 63–68.
23. Glucosamine inhibits IL-1-beta- induced NFkB activation in human osteoarthritic chondrocytes / R. Largo, M.A. Alvarez-Soria, I. Díez-Ortego et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2003. — Vol. 11(4). — P. 290–298.
24. Glucosamine sulfate inhibits IL-1-stimulated gene expression at concentrations found in humans after oral intake / T. Piepoli, T. Zanelli, O. Letari et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 9(Suppl.). — P. 1326.
25. Development and validation of a sensitive HPLC-ESI-MS/MS method for the direct determination of glucosamine in human plasma / A. Roda, L. Sabatini, A. Barbieri et al. // *J. Chromatogr.* — 2006. — Vol. 844(1). — P. 119–126.
26. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man / S. Persiani, E. Roda, L.C. Rovati et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2005. — Vol. 13(12). — P. 1041–1049.
27. Synovial and plasma glucosamine concentration in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulfate at therapeutic dose / S. Persiani, R. Rotini, G. Trisolino et al. // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2007. — Vol. 15(7). — P. 764–772.
28. The pharmacokinetics of oral glucosamine and chondroitin sulfate in humans / C.G. Jackson, A.H. Plaas, J.G. Barnhill et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52(9 Suppl.). — L13.
29. The multiple-dose pharmacokinetics of orally administered glucosamine and chondroitin sulfate in humans. Presented at: ACR/ARHP Annual Scientific Meeting / C.G. Jackson, A.H. Plaas, J.G. Barnhill et al. — Washington, DC, USA, 2006.

30. Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or in combination with chondroitin sulfate / S. Persiani, L.C. Rovati, E. Pastorini et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — Vol. 15(Suppl.C). — C223.
31. Comparison of pharmacokinetics of glucosamine and synovial fluid levels following administration of glucosamine sulphate or glucosamine hydrochloride / M. Meulyzer, P. Vachon, F. Beaudry et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2008. — Vol. 16(9). — P. 973–979.
32. Evaluation of crystalline glucosamine sulfate plasma to blood partitioning and protein binding in human and mouse plasma and binding in human synovial fluid / S. Persiani, P. Langer, L. Canciani et al. // *Drug Metab. Rev.* — 2008. — Vol. 40(3). — P. 255.
33. Glucosamine does not inhibit or induce human cytochromes P450 / S. Persiani, L. Cancianji, W.L. Ricci et al. // *Drug Metab. Rev.* — 2006. — Vol. 38(2). — P. 255.
34. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle / A.D. Baron, J.S. Zhu, J.H. Zhu et al. // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 6. — P. 2792–2801.
35. Shortterm glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans / M.J. Pouwels, J.R. Jacobs, P.N. Span et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86(5). — P. 2099–2103.
36. Oral glucosamine for 6 weeks at standard doses does not cause or worsen insulin resistance or endothelial dysfunction in lean or obese subjects / R. Muniyappa, R.J. Karne, G. Hall et al. // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55(11). — P. 3142–3150.
37. Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, Pub. L. No. 103-417, 103rd Congress, 25 October, 1994.
38. Russell A.S. Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products / A.S. Russell, A. Aghazadeh-Habashi, F. Jamali // *J. Rheumatol.* — 2002. — Vol. 29(11). — P. 2407–2409.
39. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee / J.B. Houpt, R. McMillan, C. Wein, S.D. Paget-Dellio // *J. Rheumatol.* — 1999. — Vol. 26(11). — P. 2423–2430.
40. Randomized, controlled trial of glucosamine for treating osteoarthritis of the knee / J.P. Rindone, D. Hiller, E. Collacott et al. // *West J. Med.* — 2000. — Vol. 172(2). — P. 91–94.
41. Hughes R. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of glucosamine sulfate as an analgesic in osteoarthritis of the knee / R. Hughes, A. Carr // *Rheumatology*. — 2002. — Vol. 41(3). — P. 279–284.
42. Randomised, double-blind, placebo- controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis / J. Cibere, J.A. Kopec, A. Thorne et al. // *Arthritis Rheum.* — 2004. — Vol. 51(5). — P. 738–745.
43. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial / R.M. Rozendaal, B.W. Koes, J.V.M. Gerjo et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2008. — Vol. 148. — P. 268–277.
44. McAlindon T. Why are clinical trials of glucosamine no longer uniformly positive? / T. McAlindon // *Rheum. Dis. Clin.* — 2003. — Vol. 29(4). — P. 789–801.
45. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — Vol. 15. — P. 981–1000.
46. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / W. Zhang, R.W. Moskowitz, G. Nuki et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2008. — Vol. 16. — P. 137–162.

*Статья публикуется в сокращенном виде с разрешения автора.  
Перевод подготовлен медицинским отделом «Rottapharm/Madaus»  
Ранее опубликовано: Altman R.D. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations / R.D. Altman // Expert Review Clinical Pharmacology. — 2009. — Vol. 2(4). — P. 359–371.*

Статья поступила в редакцию 20.12.2011