

## Применение глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом и коморбидностью при наличии высокого риска осложнений, связанных с НПВП

А.В. НАУМОВ, О.Н. ТКАЧЕВА

Российский геронтологический научный клинический центр, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, кафедра болезней старения факультета дополнительного профессионального образования, Москва, Россия

### Аннотация

Обзор литературы посвящен особенностям ведения обострений боли у коморбидных больных. Несомненно доказанный эффект нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) всегда должен соотноситься с риском нежелательных эффектов. Запатентованный микрокристаллический глюкозамин сульфат (мГС), вероятно, обладает НПВП-подобным действием, поскольку при применении последнего показано снижение экспрессии генов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) и простагландина E2 (ПГЕ2). Рандомизированные клинические исследования (РКИ) в реальной жизни показывают, что мГС может задерживать комплексные структурные изменения, предполагая потенциальную выгоду за пределами контроля симптомов при использовании на ранних стадиях управления остеоартритом (ОА) коленного сустава. Фармакокинетические данные показывают, что повторные пероральные приемы мГС приводят к увеличению концентрации ГС в синовиальной жидкости. Следует проводить мониторинг биомаркеров ОА в процессе терапии мГС, а также рекомендовать выполнение достаточного объема физической активности и изучить наличие нейропатического компонента хронической боли.

*Ключевые слова:* остеоартрит, микрокристаллический глюкозамин сульфат, коморбидность, НПВП, нейропатический компонент боли, физическая активность, сердечно-сосудистый риск.

## Use of a glycosamine sulfate for patients with osteoarthritis and a comorbidity with high risk of the side effects from NSAIDS

A.V. NAUMOV, O.N. TKACHEVA

Habilitation degree in Medicine, Russian Scientific Clinical Centre of Gerontology, FSBEI of Higher Education "N.I.Pirogov National Medical University", Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The literature review is devoted to the peculiarities of treating co-morbid patients with acute conditions of chronic pain. The proved effect of NSAIDS must always correlate with the side effect risk. Patented microcrystalline glucosamine sulfate (pCGS) is likely to have an effect similar to NSAIDS because it can cause decrease of COX-2 and PGE2 gene expression.

Randomized trials show, that patented microcrystalline glucosamine sulfate can impede complex structure changes and have a positive effect on the symptoms at the early stage of knee OA. Pharmacokinetic evidence demonstrates that repeated oral intake of microcrystalline glucosamine sulfate can cause the increase of GS in synovial fluid. It is necessary to monitor OA biomarkers during microcrystalline GS treatment, recommend appropriate physical exercise and study the neuropathic component of chronic pain.

*Keywords:* osteoarthritis, microcrystalline glucosamine sulfate, co-morbidity, NSAIDS, neuropathic component of pain, physical exercise, cardiovascular risk.

АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
АКШ – аортокоронарное шунтирование  
АСК – ацетилсалициловая кислота  
ГТ – глюкозамина гидрохлорид  
ГС – глюкозамина сульфат  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ИИ – ишемический инсульт  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
мГС – микрокристаллический ГС

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
ОА – остеоартрит  
ПГЕ2 – простагландин E2  
РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство  
ХС – хондроитина сульфат  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2  
IL-1 $\beta$  – интерлейкин-1 $\beta$

Болевой синдром у коморбидных больных – наиболее востребованная проблема современного здравоохранения, которая в рутинной практике и в отношении социальной значимости сводится к проблемам хронической боли в суставах и спине. А морфонозологическую структуру хронической боли составляют остеоартрит (ОА; в том числе и фасеточного сустава), дегенеративные изменения межпоз-

воночных дисков, спондилолистез и т.п., что доказано в ряде эпидемиологических исследований [1].

Лечение рецидивов боли при хронических соматических заболеваниях врачом общей практики – задача простая и сложная одновременно.

Простота фармакотерапевтических методик, помимо целого спектра не медикаментозных методов терапии ОА,

заключается в узком круге лекарственных средств для лечения боли в суставах при хронических соматических заболеваниях. Современный лекарственный формуляр включает:

- Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП; местные, пероральные, ректальные и парентеральные формы) [2–6]
- Парацетамол
- Флупиртин
- Опиоиды [2, 3]
- Симптоматические медленно действующие препараты (хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои, диацериин) [2, 3, 6]
- Локальная терапия стероидами [2, 3, 6]
- Внутрисуставные и околоуставные формы препаратов гиалуроновой кислоты [2, 3, 6]
- Антидепрессанты, антиконвульсанты
- Миорелаксанты
- Витамины (А, Е, D) [2–6]

### Патогенетические особенности течения ОА у коморбидных больных

Особые сложности в формировании портфеля лекарств для коморбидного больного заключаются в клинических и патогенетических взаимодействиях атеросклероза, гиперхолестеринемии и инсулинорезистентности, с одной стороны, и прогрессирования деструктивных изменений в хрящевой и костной ткани, обуславливающие возникновение и рецидивирование хронической боли, с другой.

Указанные взаимодействия формируют следующие клинические проблемы:

1. Синовиальная оболочка способна депонировать липопротеины низкой плотности (ЛПНП), так же как и эндотелий сосудов, а последующие патогенетические процессы схожи с таковыми при развитии атеросклероза артериальной стенки, что формирует дополнительный источник синтеза провоспалительных медиаторов и усиление интенсивности воспалительных изменений непосредственно в тканях сустава [7].

2. Периартикулярные и паравертебральные сосуды, поврежденные атеросклерозом, становятся дополнительными источниками провоспалительных медиаторов, которые усиливают системное воспаление, которое, в свою очередь, увеличивает интенсивность воспалительных изменений в тканях сустава [8, 9].

3. Высокий уровень холестерина у больного снижает эффективность всей проводимой терапии для лечения хронической боли [11].

4. Высокая тканевая концентрация ангиотензина II стимулирует созревание остеокластов и ускорение резорбтивных процессов, в том числе и в субхондральной области [10, 11].

Таким образом, формирование и возникновение рецидивов хронической боли у коморбидных больных может быть обусловлено интенсивностью системного воспаления при коморбидности (зависит от степени клинической компенсации отдельных нозологий) – с одной стороны, и степенью воспаления непосредственно в тканях сустава – с другой. Этим фактом, вероятнее всего, можно и объяснить недостаточную эффективность терапии рецидива хрониче-

ской боли при декомпенсации основных нозологий коморбидного больного.

### НПВП в терапии хронической боли у коморбидных больных

НПВП являются самыми назначаемыми лекарственными препаратами для лечения хронической боли. Естественно, накопившийся фактический материал доказательств их эффективности не вызывает сомнений. Что и получило отражение во всех клинических рекомендациях по ведению больных с ОА (боли в суставах) и больных с болью в спине [2–6].

Однако вопросы их безопасности, в частности у пациентов с коморбидными [сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), метаболическими и т.д.] состояниями, занимают принципиальное место в вопросе определения сроков и доз препаратов данной группы.

У следующих категорий больных есть риск повышения артериального давления (АД) на фоне лечения НПВП [12]:

- пожилые,
- с нарушением функции почек,
- с сахарным диабетом (СД).

НПВП влияют на функцию почек, замедляя почечный кровоток, скорость клубочковой фильтрации, что приводит к задержке калия и натрия. Связанная с этим задержка жидкости может вызвать повышение АД и гиперкалиемию [13].

Если пациент принимает лекарственные средства, эффективность которых повышается приемом диуретиков или натрийурезом, то риск также повышен. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов к ангиотензину,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторы, вазодилататоры и диуретики (зависит от потребления натрия).

Основные риски, связанные с приемом НПВП, наиболее точно и полно отражены в клинических рекомендациях по рациональному применению НПВП [14]:

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию (ЖДА) вследствие поражения тонкой кишки (НПВП-энтеропатия), обострение и осложнения воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП способны вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС): дестабилизацию артериальной гипертензии (АГ) и сердечной недостаточности, повышать риск кардиоваскулярных катастроф [инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт (ИИ)] и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии заболеваний последних), а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП способны повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.

#### Контактная информация:

Наумов Антон Вячеславович – д.м.н., проф., каф. болезней старения, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, обособленное структурное подразделение – Российский геронтологический научно-клинический центр, e-mail: nanton78@gmail.com

#### Сведения об авторах:

Ткачева Ольга Николаевна – проф., д.м.н., главный внештатный специалист гериатр Минздрава РФ, директор Российского геронтологического научного клинического центра

5. НПВП могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции и бронхоспазм.

6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно различается при использовании различных НПВП.

Известно, что совместное применение аспирина с традиционными НПВП повышает их гастродуоденальную токсичность, а сочетание аспирина с коксибами в значительной мере уменьшает желудочно-кишечную безопасность последних [15].

В недавно опубликованной работе [16], которая представляет масштабное популяционное исследование, определили серьезное повышение риска осложнений при применении НПВП после перенесенного ИМ, что позволило выделить категории больных, у которых назначение НПВП сопровождается наибольшим повышением кардиоваскулярного и желудочно-кишечного риска:

1. Больные, перенесшие аортокоронарное шунтирование (АКШ), стентирование или другие чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), реконструктивные операции на сонных, мозговых и позвоночных артериях – противопоказание к приему НПВП в течение всей жизни.

2. Больные с фибрилляцией предсердий.

3. Больные с дестабилизированной хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

4. Больные, получающие комбинацию ацетилсалициловой кислоты (АСК) и клопидогрела, а также в сочетании с прямыми оральными антикоагулянтами.

5. Больные, получающие прямые оральные антикоагулянты.

Следует обратить особое внимание на клинические рекомендации по рациональному применению НПВП, где указано, что очень высокий риск кардиоваскулярных осложнений [наличие ишемической болезни сердца (ИБС), перенесенный ИМ или инсульт, ХСН  $\geq 2$  NYHA] следует рассматривать как противопоказание для использования любых НПВП. В этой ситуации обезболивающая терапия должна основываться на применении альтернативных анальгетиков [14].

В рутинной клинической практике лишь 20% больных удовлетворены обезболивающей терапией, которая зачастую сводится только к назначению НПВП [1].

Таким образом, следуя соображениям безопасности, равно как и современным рекомендациям, мы должны назначать НПВП в минимально эффективных дозах, на минимально эффективный срок, используя дополнительные меры в терапии боли в суставах и спине при коморбидных заболеваниях.

### **Глюкозамина сульфат – как средство, позволяющее повысить эффективность краткосрочных и долгосрочных задач терапии ОА**

Одним из препаратов, увеличивающих эффективность НПВП, может являться глюкозамина сульфат (ГС).

Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) рекомендует использовать симптоматические препараты медленного действия для лечения ОА, включая ГС и хондроитина сульфат (ХС) в качестве терапии первой линии при ОА коленного сустава [17]. Опубликованы многочисленные исследования по использованию ХС и ГС при ОА; однако эффективность этого класса по-прежнему ставится под вопрос во многом благодаря нормативному статусу, маркировке и доступности этих препаратов, которые существенно различаются по всему миру.

Изучение доказательств запатентованного микрокристаллического ГС (мГС) в дозе 1500 мг один раз в день демонстрирует превосходство над другими препаратами ГС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) и режимами дозировки [18].

Таким образом, целевая группа ESCEO выступает за дифференциацию мГС с другими препаратами глюкозамина. Долгосрочные клинические испытания и исследования в реальной жизни показывают, что мГС может задерживать комплексные структурные изменения, предполагая потенциальную выгоду за пределами контроля симптомов при использовании на ранних стадиях управления ОА коленного сустава [19].

В отечественной фармакологической панели запатентованный мГС в пероральной и парентеральной форме представлен препаратом Сустагарт Артро, субстанцию для которого поставляет компания Биоиберика, С.А.У. (Испания), входит в европейскую фармакопею и одобрен для лечения и профилактики ОА в странах Европейского союза.

**Фармакоэкономические исследования в реальной жизни демонстрируют долгосрочное сокращение потребности в дополнительной обезболивающей терапии НПВП с мГС со значительным снижением более чем на 50% расходов, связанных с лекарствами, консультациями и обследованиями за срок в 12 мес.**

Кроме того, лечение мГС в течение по меньшей мере 12 мес приводит к уменьшению потребности в эндопротезировании суставов в течение не менее 5 лет после прекращения лечения. Таким образом, мГС (1500 мг) является логичным выбором для максимизации клинической пользы у пациентов с ОА, с подтвержденным среднесрочным контролем боли и долгосрочным воздействием на прогрессирование заболевания. Несмотря на мнения отдельных авторов [20], позиция экспертов ESCEO определяет симптоматические медленно действующие препараты, в том числе ГС в качестве первой линии терапии ОА.

### **Патогенетические механизмы действия мГС**

Интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) широко признан одним из провоспалительных цитокинов, который играет ключевую роль в патофизиологии ОА. Он индуцирует каскад катаболических событий в хондроцитах, включая повышение регуляции в генах матричных металлопротеиназ (ММП), индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) и микросомальную простагландин Е-синтазу-1 (mPGEs1), и высвобождение оксида азота (NO) и простагландина E2 (ПГЕ2). IL-1 $\beta$  также замедляет анаболическую активность хондроцитов, что приводит к снижению синтеза протеогликана и коллагена [21].

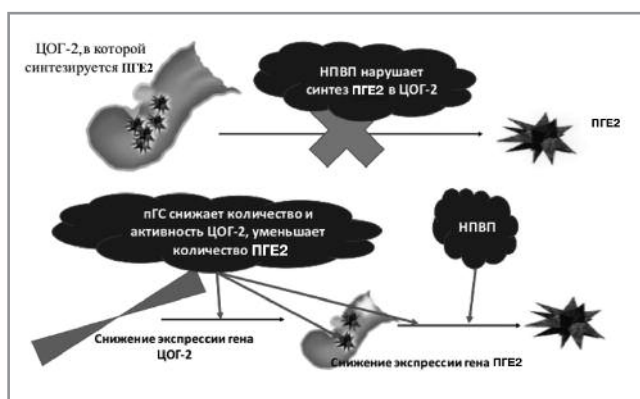
ПГЕ2 опосредует воспалительные и болевые реакции и является наиболее распространенным простагландином, обнаруженным в пораженном суставе [22].

**ПГЕ2 является ключевым медиатором, активирующим ноцицептивные (болевые) рецепторы.**

Синтаза ЦОГ и ПГЕ2 представляют собой ферменты, увеличивающие скорость синтеза ПГЕ2. Индуцируемым ферментом является ЦОГ-2, который катализирует превращение арахидоновой кислоты в простагландин H2 и mPGEs1, которые активируют ПГЕ2. Синтез ПГЕ2 коррелирует с повышением регуляции ЦОГ-2 и mPGEs1. ПГЕ2 вызывает катаболический эффект на суставной хрящ, усиливая продукцию металлопротеиназ и протеогликановую дегградацию, при этом ингибируя синтез тканевого ингибитора металлопротеиназ [23].

**Таблица 1. Относительные показатели экспрессии генов в эксплантах человеческого хряща при стимулировании провоспалительным цитокином (ИЛ-1) и физиологическими концентрациями ГС и ХС (результаты исследования адаптированы из [29])**

	ИЛ - 1	ИЛ-1 + ГС	ИЛ-1 + ХС	ИЛ-1 + ГС + ХС
Экспрессия гена ЦОГ-2	30,0±13,3	1,5±0,9	2,7±2,5	3,3±3,1
Микросомальная синтетаза ПГЕ2	8,7±2,8	4,5±1,0	5,4±1,5	4,9±1,5



**Точки приложения ГС и НПВП в ингибировании активности ПГЕ2 (схема автора).**

Уменьшение боли на фоне приема мГС может быть связано с подавлением синтеза медиаторов воспаления [24].

Существует несколько способов снижения ГС синтеза фермента ЦОГ-2. Ингибирование ГС IL-1β-индуцированного пути активации ядерного фактора транскрипции (NF-κB) приводит к уменьшению синтеза фермента ЦОГ-2 [24]. Другим способом, с помощью которого ГС ингибирует активность ЦОГ-2, является предотвращение ко-трансляционного N-гликозилирования ЦОГ-2 и облегчение оборота белка ЦОГ-2 [25–27].

В одном из исследований *in vitro* экспрессированные с цитокином хряща экспланты, обработанные мГС, продемонстрировали снижение транскрипции iNOS и высвобождение NO в среде. При этом констатируется ингибирование ЦОГ-2 и как результирующий эффект – снижение высвобождения ПГЕ2 [28].

В представленном ниже исследовании отмечено максимальное ингибирующее влияние мГС на экспрессию генов, модулирующих объем и активность ЦОГ-2 и ПГЕ2 [29] (табл. 1).

Таким образом, представленные данные позволяют предположить наличие однонаправленности механизма действия НПВП (ингибирование ЦОГ-2) и мГС, что позволяет оценить клинический эффект последнего, как НПВП-подобное действие. Поскольку эффект НПВП также связан с уменьшением числа активных ЦОГ-2, и как конечный результат является снижение синтеза ПГЕ2. Это, в свою очередь, допускает увеличение эффективности низких доз и малых курсов НПВП при добавлении к терапии мГС.

Точки приложения мГС в снижении концентрации ПГЕ2 в сравнении с НПВП представлены на рисунке.

Кроме того, глюкозамин нарушает ядерную транслокацию факторов транскрипции (NF-κB) генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов и общий воспалительный ответ в суставе [30], что снижает интенсивность воспалительных и дегенеративных процессов и апоптоз хондроцитов [31].

ГС восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты

синовиальной жидкости; увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща. Тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах, восстанавливает их функцию, уменьшая суставные боли. ГС стимулирует производство гиалуроновой кислоты, является универсальным предшественником и строительным блоком всех необходимых суставных смазок и тканей амортизаторов, которые известны как глюкозаминогликаны (ГАГ), включающие гиалуроновую кислоту, хондроитин сульфат и образующиеся из них протеогликаны [32].

### Клинические исследования эффективности и безопасности мГС в терапии ОА

В качестве современных клинических доказательств роли ГС в терапии ОА следует привести результаты исследования PROOF [33], в котором приняло участие 407 женщин в возрасте 50–60 лет, с повышенным индексом массы тела (ИМТ) более 27 кг/м<sup>2</sup>, с ОА коленных суставов. Спланировано изучение параллельных групп с разными режимами терапии ОА: контрольная группа; группа, строго соблюдающая диету и режим функциональных ежедневных упражнений; группа, получающая мГС в дозе 1,5 г в сутки; группа, получающая и ГС, и выполняющая диету с ежедневными упражнениями. Срок наблюдения составил 2,5 года.

Как видно из табл. 2, группа, получающая мГС в дозе 1,5 г в сутки, показала наименьшее число пациентов с прогрессированием ОА за 2,5 года наблюдения.

Размер клинического эффекта для мГС при боли, оцениваемый по результатам анализа плацебо-контролируемых исследований, можно считать умеренным при 0,27 (SMD и мета-анализ с фиксированной моделью), но он больше, чем у парацетамола [с размером клинического эффекта от 0,14; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,05–0,22] [34], и в том же диапазоне, что и при коротком назначении пероральных НПВП (размер клинического эффекта 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35) [35].

Следует обратить внимание, что в работе В.С. de Vos и соавт. [36] у женщин 50–60 лет, с ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> не доказано преимуществ ГС в профилактике инцидентов ОА. В то же время авторы отмечают преимущества снижения веса на 5 кг или на 5% за год терапии по влиянию на частоту ОА.

Еще один анализ, изучавший эффективность ГС в терапии ОА, не выявил существенного влияния последнего на боль и функции суставов, в том числе и при попытке выделить клинические субгруппы по ИМТ, тяжести ОА, полу и возрасту [37].

Однако данные исследования, включенные в приведенные анализы, ограничены по применимости к пациентам с болью в суставах и коморбидностью. Во-первых, средний возраст контингента в исследованиях 50–65 лет, в то время как в реальных описываемой ситуации – это пациенты старше 65 лет. Во-вторых, как правило, пациенты в исследова-



**Таблица 2. Процент больных с сужением суставной щели как маркера прогрессирования ОА в исследовании PROOF (адаптированные результаты исследования из [33])**

2,5 года вмешательства и наблюдения	Контроль	Диета и упражнения	Глюкозамин сульфат	Глюкозамин сульфат + диета и упражнения
Сужение суставной щели более 1 мм ( $n=407$ ), %	11,8	9,9	3,9	5,9

ниях не имеют существенной коморбидности и сопряженной с ней полипрагмазии. В-третьих, существенным недостатком данных мета-анализов является оценка эффективности конкретной интервенции (например, прием ГС) без учета комплексного подхода к лечению, где назначенный препарат является лишь частью большой терапевтической программы. Терапевтическую роль ГС в указанных обстоятельствах, наиболее приближенных к реальной практике, предстоит изучить в будущих исследованиях.

В этой связи стоит привести результаты исследования R. Peluso и соавт. [38], где отмечено, что длительный прием ГС в комплексе с грязелечением оказывает положительное влияние на клинические симптомы ОА.

Анальгетический эффект лечения мГС проявляется в течение от 3 мес до 3 лет без развития нежелательных эффектов терапии, аналогичной таковой у плацебо [39–41].

В одном из опубликованных в этом году анализе продемонстрировано отсутствие риска острых сердечно-сосудистых событий при длительном приеме ГС [42], что еще раз подчеркивает преимущества ГС перед НПВП.

В анализе G. Rocobelli и соавт. показано снижение общей летальности, в том числе и сердечно-сосудистой, у лиц длительно принимающих ГС [43]. Более поздние исследования [44] объяснили этот эффект позитивным действием ГС на эндотелиальную функцию.

Это дает дополнительную опцию терапии ГС у коморбидных больных. Длительное применение препарата объясняет полиморфизм эффекта, связанного и с анальгетическим потенциалом, и болезнью-модифицирующим эффектом, и снижением сердечно-сосудистых и прочих летальных рисков.

Анальгетический и противовоспалительный эффект ГС сопоставим с таковым мелоксикама по влиянию на боль, скованность и функциональную активность, отмечено в исследовании, проведенном Е.С. Цветковой и Л.Н. Денисовым [45]. Авторы отметили, что УЗИ коленных суставов, выполнявшееся в динамике, подтвердило наличие у ГС противовоспалительных свойств.

Более ранние работы Е.С. Цветковой [46] также продемонстрировали симптом-модифицирующий эффект мГС.

### Фармакокинетика перорального мГС

Нефармацевтические продукты глюкозамина фактически состоят из глюкозамина гидрохлорида и сульфата натрия. Глюкозамин гидрохлорид является наиболее доступной солью глюкозамина, используемой во многих БАД. Микрокристаллический ГС состоит из смешанной соли глюкозамина сульфата и хлорида натрия в виде кристаллического порошка с температурой плавления выше 300°C. мГС представляет собой уникально стабилизированную форму, продемонстрировавшую сохранность в течение 1 года при комнатной температуре (25 °C) и относительной влажности 60% [47]. Микрокристаллическая стабилизация ГС значительно повышает биодоступность последнего до 44% [48].

Первое фармакокинетическое исследование ГС проведено у 12 здоровых добровольцев (6 женщин и 6 мужчин) после повторных пероральных доз [48]. Глюкозамин быстро абсорбировался в ЖКТ и выявлен в плазме крови. Через 3 ч он достиг установившегося состояния, а максимальная концентрация в плазме составляла 10 мкМ после приема внутрь стандартной дозы 1500 мг.

Показано, что концентрация в плазме остается выше исходного уровня в течение 48 ч после перорального приема. Период полувыведения препарата оценивается в 15 ч, исходя из одной пероральной суточной дозы.

Фармакокинетика была дополнительно исследована у 12 пациентов с ОА и тем же режимом введения [49]. Это исследование показало, что глюкозамин обнаруживается как в плазме, так и в тканях сустава. Глюкозамин достигал постоянных и более высоких уровней (до 25% выше) в синовиальной жидкости по сравнению с плазмой. Селективное накопление наблюдалось также в хряще после повторного перорального назначения глюкозамина [50]. Обнаружено, что глюкозамин не связывается с белками плазмы и до 43–47% аффилируется с клетками крови [51]. Авторы пришли к выводу, что фармакологически активная фракция глюкозамина была одинаковой в плазме и в тканях сустава. ГС не связывается с белками крови, а следовательно, не вытесняет из такой связи другие лекарственные средства и лишен многих отрицательных фармакокинетических взаимодействий.

При его распределении в тканях наибольшие концентрации обнаруживаются в печени, почках и суставном хряще. Около 30% принятой дозы длительно персистируют в костной и мышечной ткани.

ГС безопасен при приеме в очень высоких дозах и не влияет на уровень гликозилированного гемоглобина в исследовании у больных СД 2-го типа.

Безопасность ГС подтверждается данными клинических исследований. Анализ числа побочных эффектов представлен в 37 публикациях. В этих исследованиях приняли участие 3173 больных, которые принимали ГС от 21 до 1095 дней, и не было выявлено ни одного серьезного или угрожающего жизни побочного эффекта. В большинстве клинических исследований частота побочных эффектов при приеме ГС не превышала таковую при приеме плацебо. В 13 из 18 РКИ, сравнивавших ГС с плацебо, побочные эффекты отмечали реже в группе ГС. В среднем соотношение числа побочных эффектов в группах, получавших глюкозамин и плацебо, составило 0,76. Аналогичные данные получены в результате мета-анализа, где относительный риск побочных эффектов при сравнении ГС и плацебо составил 0,8.

Период полувыведения ГС, как показали исследования, составил 6–8 ч. Концентрация ГС в плазме при внутримышечном введении в 5 раз превышала таковую при пероральном приеме [50].

Таким образом, мГС, в связи с наличием НПВП-подобного действия (снижение концентрации ЦОГ-2 и ПГЕ2), противовоспалительного действия (тормозит Nf-kB-зави-

симый воспалительный ответ в суставе) и иных, описанных выше эффектов, позволит сократить сроки и дозы назначения НПВП у коморбидных больных с рецидивом боли. А

продолженный от 3 до 36 мес курс МГС в дозе 1500 мг в сутки будет являться адекватной лекарственной профилактикой рецидивов боли при ОА.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. 2006; (10): 287-333.
- Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis and Cartilage/OARS, Osteoarthritis Research Society*. 2010;18(4):476e99. Epub 2010/02/
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawke GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwoh K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014; 22: 363-388.
- Delitto A, George SZ, Van Dillen L et al. Low Back Pain. Clinical Practice Guidelines Linked to the International Classification of Functioning, Disability, and Health from the Orthopaedic Section of the American Physical Therapy Association. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2012; 42(4): 1-57.
- Goertz M, Thorson D, Bonsell J et al. Adult Acute and Subacute Low Back Pain. Health Care Guideline. Institute for Clinical Systems Improvement. Updated November. 2012; 92. www.icsi.org
- Алексеева Л.И., Наумов А.В. Ведение остеоартрита с коморбидностью в общей врачебной практике (Клинические рекомендации). *Доктор.ру*. 2017; 5 (134):51-69. [Alekseeva LI, Naumov AV. The management of osteoarthritis with comorbidity in General medical practice (Clinical guidelines). *Doctor.ru*. 2017; 5 (134):51-69. (In Russ.)].
- De Munter W, Blom AB, Helsen MM, Walgreen B, Van der Kraan PM, Joosten AB, van den Berg WB, Van Lent PL. Cholesterol accumulation caused by low density lipoprotein receptor deficiency or a cholesterol-rich diet results in ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Arthritis Research & Therapy*. 2013; 15: 178.
- Conaghan PG, Vanharanta H, Dieppe PA. Is progressive osteoarthritis an atheromatous vascular disease? *Ann Rheum Dis*. 2005; 64: 1539-1541.
- De Vries HE, Buchner B, Van Berkel TJC, Kuiper J. Specific interaction of oxidized low-density lipoprotein with macrophage-derived foam cells isolated from rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19: 638-645.
- Findlay DM. Review: Vascular pathology and osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2007; 46: 1763-1768.
- Kadam UT, Blagojevic M, Belcher J. Statin Use and Clinical Osteoarthritis in the General Population: A Longitudinal Study. *J Gen Intern Med*. 2013; 28(7): 943-949.
- Wongrakpanich S, Wongrakpanich A, Melhado K, Rangaswami J. A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in the Elderly. *Aging Dis*. 2018; 9(1): 143-150.
- Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F Advers effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci*. 2013; 16: 821-847.
- Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». *Современная ревматология*. 2015;(1):4-23. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NH and others. Clinical recommendations "Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice". *Sovremennaya revmatologiya*. 2015;(1):4-23. (In Russ.)].
- Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В., Шамуилова М.М., Иванов В.С., Филимонов В.С., Отпущенко А.В. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2008; 5. [Vertkin AL, Vovk EI, Naumov AV, Samoilova MM, Ivanov VS, Filimonov VS, Otroschenko AV. Treatment and prevention of lesions of the gastrointestinal mucosa in therapeutic practice. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii*. 2008; 5. (In Russ.)].
- Association of NSAID Use with Risk of Bleeding and Cardiovascular Events in Patients Receiving Antithrombotic Therapy After Myocardial Infarction. *JAMA*. 2015;313(8):805-814.
- Bruyère, Olivier et al. 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. Volume 44, Issue 3: 253-263.
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012; 4:167-180.
- Reginster JL, Bruyere O, Cooper C. Different glucosamine sulfate products generate different outcomes on osteoarthritis symptoms. *Ann Rheum Dis*. 2017.
- Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: 4675.
- Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. *Int J Rheum*. 2011; 2011: 969012. doi:10.1155/2011/969012
- Gosset M, Berenbaum F, Levy A et al. Prostaglandin E2 synthesis in cartilage explants under compression: mPGES-1 is a mechanosensitive gene. *Arth Res Ther*. 2006; 8(4):135.
- Gouze JN, Bianchi A, Becuwe P et al. Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway. *FEBS Letters*. 2002; 510(3):166-170.
- Largo R, Alvarez-Soria MA, Díez-Ortego I et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NF-kappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2003; 11(4):290-298.
- Gouze JN, Bordji K, Gulberti S et al. Interleukin-1beta down-regulates the expression of glucuronosyltransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin-1beta-mediated effects in rat chondrocytes. *Arthritis & Rheumatism*. 2001; 44(2):351-360.
- Shikhman AR, Kuhn K, Alaeddine N, Lotz M. N-acetylglucosamine prevents IL-1 beta-mediated activation of human chondrocytes. *J Immunol*. 2001;166(8):5155-5160.
- Jang BC, Sung SH, Park JG et al. Glucosamine hydrochloride specifically inhibits COX-2 by preventing COX-2 N-glycosylation and by increasing COX-2 protein turnover in a proteasome-dependent manner. *J Biol Chem*. 2007;282(38):27622-27632.
- Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011:939265.
- Chan PS, Caron JP, Rosa GJM, Orth MW. Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E2 in articular cartilage explants. *Osteo Arthritis and Cartilage*. 2005; 13: 387-394.
- Calamia V, Ruiz-Romero C, Rocha B, Fernandez-Puente P, Mateos J, Montell E, Verges J, Blanco FJ. Pharmacoproteomic study of the effects of chondroitin and glucosamine sulfate on human articular chondrocytes. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4): 138.
- Largo R, Alvarez-Soria MA, Díez-Ortego I, Calvo E, Sánchez-Pernaute O, Egido J, Herrero-Beaumont G. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11(4):290-8.
- Ströhle A, Schneiders T. Nutritional medical aspects of osteoarthritis therapy. In: Jerosch J, Heisel J, editors. *Management of Osteoarthritis*. Köln, Germany: Deutscher Ärzte-Verlag. 2010; 41-57.

33. Jos Runhaar, Rita Deroisy, Marienke van Middelkoop, Francesco Barretta, Beatrice Barbeta, Edwin H. Oei, Dammis Vroegindewey, Giampaolo Giacobelli, Olivier Bruyère, Lucio C. Rovati, Jean-Yves Reginster, Sita M.A. Bierma-Zeinstra, The role of diet and exercise and of glucosamine sulfate in the prevention of knee osteoarthritis: Further results from the PREvention of knee Osteoarthritis in Overweight Females (PROOF) study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2016; 45(4 Suppl): 42-48. ISSN 0049-0172
34. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthr Cartil*. 2010;18:476-499.
35. Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. 2007;11:125-138.
36. de Vos BC, Landsmeer MLA, van Middelkoop M. Long-term effects of a lifestyle intervention and oral glucosamine sulphate in primary care on incident knee OA in overweight women. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 Aug 1;56(8):1326-1334.
37. Runhaar J, Rozendaal R, van Middelkoop M. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(11):1862-1869.
38. Peluso R, Caso F, Costa L. Mud-bath therapy and oral glucosamine sulfate in patients with knee osteoarthritis: a randomized, controlled, crossover study. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34(4):618-24.
39. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M 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; 56:555-567.
40. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357:251-256.
41. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2113-2123.
42. Caridad Pontes, Josep Ramon Marsal, Josep Maria Elorza, Maria Aragón, Daniel Prieto-Alhambra, Rosa Morros. Analgesic Use and Risk for Acute Coronary Events in Patients with Osteoarthritis: A Population-based, Nested Case-control Study. *Clinical Therapeutics*. 2018; 40(2): 270-283.
43. Pocobelli G, Kristal AR, Patterson RE et al. Total mortality risk in relation to use of less-common dietary supplements. *Am J Clin Nutr*. 2010; 91: 1791-800.
44. Katoh A, Kai H, Harada H, Niiyama H, Ikeda H. Oral Administration of Glucosamine Improves Vascular Endothelial Function by Modulating Intracellular Redox State. *Int Heart J Ass*. 2017;58 (6): 926-932.
45. Цветкова Е.С., Денисов Л.Н. Симптоматическая терапия остеоартроза коленных суставов — новые возможности. *Научно-практическая ревматология*. 2011; 6. [Tsvetkova ES, Denisov LN. Symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee joints — new opportunities. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011; 6. (In Russ.)].
46. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Карусинов П.С., Олюнин Ю.А., Пушкова О.В., Смирнов А.В., Панасюк Е.Ю. Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. *Научно-практическая ревматология*. 2007; (1). [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Carosino PS, Olenin AYU, Puchkova OV, Smirnov A.V., Panasyuk E.Yu. Clinical and instrumental evaluation of the effect of pharmacotherapy on the course of osteoarthritis of the knee. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2007; (1). (In Russ.)].
47. Senin P, Makovec F, Rovati L. (1987) Stable compounds of glucosamine sulfate. USA Patent 4642340.
48. Persiani S, Roda E, Rovati LC, Locatelli M, Giacobelli G, Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13:1041-1049. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009
49. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, Antonioli D, Roda A. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15:764-772. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.019
50. Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. *A review*. *Arzneimittelforschung*. 2001;51:699-725.
51. Persiani S, Matthews A, Larger P, Hall M, Rotini R, Trisolino G, Antonioli D, Zaccarelli L, Rovati LC. Glucosamine binding to proteins in plasma and synovial fluid and blood cell/plasma partitioning in mouse and man in vitro. *Drug Metabol Drug Interact*. 2009;24:211-227. doi: 10.1515/DMDI.2009.24.2-4.211

Поступила 20.03.18