

УДК 615.262.1:616.721-001.7:615.454:547.459.5

## РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ: ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ

*Н.В.Давішня, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: остеоартроз; раціональна терапія; хондропротектори; топічна лікарська форма*

### THE RATIONAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS: PROSPECTS OF USING COMBINED CHONDROTECTORS IN A TOPICAL DOSAGE FORMS

*N.V.Davishnia, I.A.Zupanets, S.K.Shebeko*

*National University of Pharmacy*

*Key words: osteoarthritis; rational therapy; chondroprotectors; topical dosage form*

*Osteoarthritis is one of the most common diseases in the structure of the musculoskeletal system pathology. The disease takes the fourth place among all diseases in women and the eighth – in men. Due to the significant ageing of the population, including the Ukrainian population, the issues of diagnosis, prevention and treatment of osteoarthritis have a particular relevance. Progression of the disease leads to significant costs in the economic, social and psychological areas that are associated with the prevalence of this disease, the loss of health of patients and the high economic costs, not only for treatment of the underlying disease, but also for prevention and treatment of complications of pharmacotherapy. According to the recommendations of the "European Antirheumatic League" EULAR drugs that affect the pathogenesis of the disease and the pain syndrome are used for treating osteoarthritis. Therefore, for rational treatment of the disease the international experts advise to use chondroprotectors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or their combinations. The latter can successfully combine the effect on the metabolism of the articular cartilage and proteoglycan failure with the impact on the articular syndrome. It is pain that is one of the main causes for decrease in quality of life of patients with osteoarthritis. The proper choice of a dosage form plays an important role since patients with this disease require a long, almost continuous use of the drug. The use of combined drugs in topical dosage forms can have a positive effect on the treatment of the disease, improve the quality of the patient's life and partially exclude the possibility of side effects.*

Остеоартроз (ОА) – хронічне дегенеративно-дистрофічне захворювання суглобів, що характеризується прогресуючою деструкцією суглобового хряща, проліферативною реакцією хрящової і кісткової тканин і супроводжується реактивним синовіїтом [9, 14]. Дане захворювання є одним з найпоширеніших у структурі патології опорно-рухової системи: розповсюдженість ОА в популяції складає до 14% дорослого населення [17]. Нещодавно ВООЗ опублікувала статистичні дані про здорове старіння європейського населення. Найчастішою причиною інвалідності в літньому віці є деменція, потім йдуть такі фактори, як послаблення слуху та остеоартроз [17]. В Україні на 2011 р. захворюваність на ОА

становила 227 661 осіб (605,6 на 100 тис. населення), а поширеність – 1 290 509 осіб (3432,7) [10]. Розвиток хвороби призводить до значних витрат в економічній, соціальній та психологічній сферах, які пов'язані з широким розповсюдженням даної патології, частою інвалідизацією пацієнтів і високими економічними витратами, що включають лікування як основного захворювання, так і профілактику та лікування можливих ускладнень фармакотерапії [19]. Збитки, пов'язані із захворюваннями цієї групи, зросли за останні роки і становлять до 3% валового національного доходу таких розвинених країн світу, як США, Канада, Великобританія, Франція та Австралія [18].

За сучасними уявленнями, остеоартроз є мультифакторіальним захворюванням. У розвитку дегенерації суглобового хряща беруть участь відразу декілька факторів: хронічна мікротравматизація хряща, вік, ожиріння, навантаження на суглоби, вроджені або придбані дефекти опорно-рухового апарату, спадкова схильність [9, 11, 14].

Але серед них можна виділити два основних – надмірне фізичне навантаження і зниження резистентності хряща до звичайного навантаження [11]. Первинний ОА розвивається за умов здорового хряща при надмірному навантаженні. Коли відома причина захворювання – це завжди вторинний ОА [9]. Ключовим патогенетичним механізмом розвитку ОА є порушення метаболізму основної речовини суглобового хряща, що призводить до виникнення дегене-

ративних змін і протеогліканової недостатності [4, 11]. Протеоглікани – великі макромолекули, що складаються з білкового ядра, до якого приєднані множинні ланцюги глікозаміногліканів (ГАГ) і олігосахаридів [20]. Протеоглікани відіграють важливу роль у підтримці водно-електролітного балансу, адсорбційної і репаративної функцій хрящової тканини [4].

Вміст протеогліканів в артрозних хрящах знижується за рахунок втрати ГАГ [4]. Всі вищеописані зміни виникають як наслідок глибоких порушень обміну речовин клітин хрящової тканини – хондроцитів. З розвитком дистрофічних і деструктивних порушень у суглобових хрящах зменшується їх метаболічна активність, підвищується інтенсивність катаболічних процесів, що призводить до зниження їх щільності за рахунок загибелі [14]. Незалежно від причини розрізняють 3 стадії артрозу [9, 14]. При першій або початковій стадії артрозу немає виражених морфологічних порушень тканин суглоба. Зміни стосуються лише функції синовіальної оболонки, а саме біохімічного складу синовіальної рідини [9].

Суглоб втрачає здатність протистояти звичайному для нього навантаженню, перевантаження суглоба супроводжується запаленням і больовим синдромом. У другій стадії починається руйнування суглобового хряща і менисків [9]. Друга стадія неминуче переходить у третю – стадію важкого артрозу. Її ознаки – виражена кісткова деформація опорної площі суглоба, яка змінює вісь кінцівки. Неспроможність – укорочення зв'язок суглоба призводить до патологічної рухливості суглоба або в поєднанні з жорсткістю суглобової сумки – до різкого обмеження природних рухів – контрактур [9, 14]. Хронічне запалення і хронічний больовий синдром зазвичай супроводжують 2 і 3 стадію. В міру

прогресування остеоартрозу болі стають більш інтенсивними, тривалими, виникають при будь-яких рухах, не зникають у спокої і можуть турбувати навіть вночі [14]. Тобто з урахуванням всього вищесказаного для лікування остеоартрозу потрібні препарати, які б впливали на патогенез захворювання та на больовий синдром [14]. Тому для лікування остеоартрозу раціонально використовувати хондропротектори, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або їх комбінації. Як відомо, НПЗП нівелюють не тільки запальний процес при остеоартрозі, але й больовий синдром [3]. При комбінованому застосуванні НПЗП та хондропротекторів доведено потенціювання анальгетичних властивостей НПЗП та мінімізацію їх побічної дії [8]. Препарати групи хондропротекторів здатні знижувати основні клінічні прояви та чинити патогенетичний вплив на його перебіг, перешкоджаючи деструкції тканин суглобового хряща і сприяючи їх регенерації [14, 18]. Відповідно до рекомендацій «Європейської антиревматичної ліги» (EULAR) симптоматичні препарати уповільненої дії (глюкозамін (ГА), хондроїтину сульфат (ХС), діасереїн, неомілювані сполуки авокадо/сої, гіалуронова кислота) є у переліку рекомендацій з лікування пацієнтів з ОА колінних суглобів, заснованому на даних доказової медицини та думці експертів [16, 23, 24]. Аналізуючи арсенал хондропротекторів в історичному аспекті, слід зазначити, що препарати першого покоління були представлені екстрактами хряща тваринного або морського походження [8]. Препарати другого покоління представлені низькомолекулярними аміноцукрами (глюкозамін) і високомолекулярними полісахаридами (хондроїтину сульфат, гіалуронова кислота) [8]. До третього покоління відносять комбіновані препарати на основі ГА і ХС, іноді

з додатковими добавками (метилсульфонілметан, аскорбінова кислота і т. п.). Дані комбінації можуть використовуватися як окремо, так і в комплексній терапії остеоартрозу [8]. У порівнянні з препаратами першого покоління препарати двох останніх мають більш точний склад, доведену клінічну ефективність, підтверджений сприятливий вплив на хрящ, що й визначає високий рівень обґрунтованості їх застосування при ОА [6, 14]. Порівняльна характеристика фармакодинамічних властивостей даних речовин представлена в табл. 1 [13, 15, 16].

На теперішній час поряд з системним застосуванням препаратів у терапії суглобового синдрому при остеоартрозі велика увага приділяється локальній (місцевій) терапії, в тому числі із застосуванням мазей, гелів і кремів [1, 3, 7], так як усі топічні лікарські форми мають певні переваги при застосуванні, такі як:

- відносна простота та безпечність застосування;
- можливість використання як місцевої, так і резорбтивної дії;
- слабо виражений системний вплив;
- висока концентрація діючих речовин у місці нанесення;
- можливість пролонгованої дії;
- до складу однієї форми можуть входити різні діючі компоненти.

За даними наукової літератури чим менша молекулярна маса речовини, тим вона краще проходить через трансдермальний бар'єр [21]. Отже, низькомолекулярні хондропротектори будуть краще проникати до тканин суглоба, ніж речовини з високою молекулярною масою. Найчастіше до складу топічних лікарських форм хондропротекторної дії входить хондроїтину сульфат [3, 7, 22]. Даний хондропротектор характеризується високим значенням молярної маси (20-30 кДа) [12],

Таблиця 1

**Фармакодинамічні властивості глюкозаміну гідрохлориду і хондроїтину сульфату**

Фармакодинамічні властивості	Глюкозаміну гідрохлорид	Хондроїтину сульфат
Анаболічна	Є субстратом для синтезу глюкозаміногліканів, стимулює синтез протеогліканів	Збільшує вміст РНК в хондроцитах, гальмує ІЛ-2 залежну інгібіцію синтезу гіалуронової кислоти, стимулює синтез протеогліканів
Антикатаболічна	Пригнічує дію катаболічних ферментів (стромелізіну, агреканозину, колагенази, А <sub>2</sub> ), активує адгезію хондроцитів до фібронектину	Інгібує активність лейкоцитарної еластази, синтез колагенази і активність агреканази
Протизапальна	Запобігає утворенню супероксидних радикалів, інгібує активність лізосомальних ферментів, знижує рівень ІЛ-1 в синовіальній рідині	Пригнічує стимульований ІЛ-1 синтез простагландинів

Таблиця 2

**Препарати хондропротекторної дії в топічній лікарській формі, зареєстровані на ринку України**

Назва	Форма	Склад	Виробник
ХОНДРОЇТИНОВА МАЗЬ	Мазь 5% по 25 г у тубах №1 у пачках	1 г мазі містить натрію хондроїтинсульфату у перерахунку на суху речовину 50 мг	ТОВ «ДКП «Фармацевтична фабрика», м. Житомир, Україна
ХОНДРОЇТИН- ФІТОФАРМ	Емульгель 5% по 25 г або по 40 г у тубах №1	1 г емульгелю містить хондроїтину натрію сульфату у перерахунку на 100% суху речовину 50 мг	ПАТ «Фітофарм», м. Артемівськ, Донецька обл., Україна
ХОНДРОКСИД®	Мазь 5% по 30 г у тубах №1 Гель 5% по 30 г у тубах №1	1 г мазі містить хондроїтину сульфату 50 мг	ВАТ «Нижфарм», м. Нижній Новгород, Російська Федерація
ХОНДРА-СИЛА®	Мазь 5% по 30 г у тубах	100 г мазі містять хондроїтину натрію сульфату 5 г у перерахунку на 100% суху речовину	ПАТ «Фармак», м. Київ, Україна
ХОНДРОФЛЕКС	Мазь, 50 мг/г по 30 г в тубах №1 у пачці	1 г мазі містить хондроїтину сульфату 50 мг	ТОВ «Тернофарм», м. Тернопіль, Україна

що зумовлює його низьку здатність проникати до тканин за умов трансдермального введення. Очевидно, що у порівнянні з хондроїтину сульфатом низькомолекулярні хондропротектори, такі як глюкозамін (молярна маса 179,17 Да) [12] та його похідні мають певні переваги. Насамперед це полягає у більшій спроможності проникати до хрящового матриксу та долучатися до синтезу високосульфатованих ГАГ у хондроцитах, що лежить в основі хондропротекторної дії. На фармацевтичному ринку України представлені десятки найменувань місцевих протиартрозних препаратів, але більшість з них є монопрепаратами, що впливають лише на певний симптом захворювання. Дуже велика кіль-

кість топічних лікарських засобів, які містять НПЗП, місцево-зігріваючі та місцевопоздразнюючі компоненти. Що стосується препаратів хондропротекторної дії, то їх кількість не така значна, здебільшого це препарати монокомпонентного складу, що містять хондроїтину сульфат (табл. 2) [5].

Отже, з представленої вище таблиці видно, що розробка та застосування нових комбінованих протиартрозних препаратів є доцільною, оскільки лікування остеоартрозу потребує нових зручних форм для топічного використання, а ринок України майже не має аналогічних препаратів для застосування.

**ВИСНОВКИ**

1. Для раціональної терапії остеоартрозу рекомендовано ви-

користувати препарати, здатні впливати як на метаболізм суглобового хряща, так і на больовий синдром.

2. Поєднання хондропротекторів та нестероїдних протизапальних препаратів може позитивно впливати на перебіг захворювання та підвищувати якість життя пацієнтів.

3. Лікування остеоартрозу, особливо на 2 та 3 стадіях є постійним та майже безперервним процесом, що потребує зручних лікарських форм як для монотерапії, так і для комплексного застосування, якими є топічні лікарські форми. Зважаючи на вищевикладену інформацію, застосування комбінованих протиартрозних препаратів у м'якій лікарській формі є доцільним та обґрунтованим.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И., Кашеварова Н.Г. // РМЖ. – 2008. – № 24. – С. 1622-1628.
2. Беневоленская Л.И., Бржезовский М.М. Эпидемиология ревматических болезней. – М.: Медицина, 2008. – 237 с.
3. Боровков Н.Н. // Тер. архив. – 2000. – №10. – С. 72-73.
4. Голубев Г.Ш., Кризштейн О.С. // Междунар. журн. мед. практики. – 2005. – №2. – С. 30-37.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.drlz.kiev.ua>
6. Дзяк Г.В., Симонова Т.А., Гетман М.Г. и др. // Здоров'я України. – 2011. – №13-14. – С. 26-27.
7. Ершова О.Б. // Справочник поликлинического врача. – 2007. – №15. – С. 31-33.
8. Зупанець І.А., Шебеко С.К. // *Consilium medicum* – 2010. – Т. 4, №4. – С. 3-7.
9. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. Остеоартроз. Практична настанова. – 3-тє вид., доп., зі змінами. – К.: МорІон, 2010. – 608 с.
10. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Динамика стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник. – 2012. – 211 с.
11. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Воронова Т.Д., Тарасенко Т.М. // Мед. часопис. – 2012. – №20 (88). – С. 5-8.
12. Компендіум on-line [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://compendium.com.ua>
13. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. // РМЖ. Ревматол. – 2005. – Т. 13, №24. – С. 1618-1622.
14. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А.Коржа, Н.В.Дедух, И.А.Зупанца. – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
15. Чичасова Н.В. // Здоров'я України. – 2006. – №19. – С. 48-49.
16. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 795-808.
17. Data and statistics [Електронний ресурс]. – Режим доступу : Geneva, World Health Organization 2011 (<http://www.euro.who.int/ru/what-we-do/health-topics/Life-stages/healthy-ageing/data-and-statistics/10-facts-on-healthy-ageing-in-europe>)
18. Edrignes-Monguio R., Otero M., Rovira J. // *Pharmacoeconomics.* – 2003. – №21 (9). – P. 623-650.
19. Fautrel B., Guillemin F. // *Current Opinion in Rheumatol.* – 2002. – №14. – P. 121-126.
20. King M.W. Glycoproteins: Roles in Cellular Homeostasis and Disease. In *Encyclopedia of Molecular Cell Biology and Molecular Medicine* / Ed. Robert A. Meyers. – Wiley-VCH, Weinheim, 2004. – P. 569-605.
21. Kumar R., Philip A. // *Trop. J. Pharm. Res.* – 2007. – Vol. 6. – P. 633-644.
22. Mason L., Moore R.A., Derry S. et al. // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. – P. 991-994.
23. Zhang W., Doherty M., Peat G. et al. // *Ann. Rheum. Dis.* – 2009. – Vol. 68, №13. – P. 141.
24. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010) 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. *Osteoarth. Cartil.*, 18(4): 476-499.

**РАЦІОНАЛЬНА ТЕРАПІЯ ОСТЕОАРТРОЗУ : ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ КОМБІНОВАНИХ ХОНДРОПРОТЕКТОРІВ У ТОПІЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ФОРМАХ**

**Н.В.Давішня, І.А.Зупанець, С.К.Шебеко**

**Національний фармацевтичний університет**

Ключові слова: остеоартроз; раціональна терапія; хондропротектори; топічна лікарська форма

Одним з найбільш поширених захворювань у структурі патології опорно-рухової системи є остеоартроз. Щодо впливу на загальний стан здоров'я дане захворювання посідає четверте місце серед усіх захворювань у жінок і восьме – у чоловіків. У зв'язку з істотним постарінням населення, в тому числі й української популяції, питання діагностики, профілактики та лікування остеоартрозу набувають особливої актуальності. Прогресування даного захворювання призводить до значних витрат в економічній, соціальній та психологічній сферах, які пов'язані з широким розповсюдженням даної патології, втратою працездатності пацієнтів і високими економічними витратами, не тільки на лікування основного захворювання, але й на профілактику та лікування можливих ускладнень фармакотерапії. За рекомендаціями «Європейської антиревматичної ліги» EULAR для терапії остеоартрозу використовують препарати, що впливають на патогенез захворювання та на больовий синдром. Тому для раціонального лікування даного захворювання міжнародні експерти радять застосовувати хондропротектори, нестероїдні протизапальні препарати або їх комбінації. Останні можуть вдало поєднати вплив

на метаболізм суглобового хряща та протеогліканову недостатність з впливом на суглобовий синдром. Саме біль є однією з основних причин зниження показників якості життя хворих, які страждають на остеоартроз. Важливу роль відіграє правильний вибір лікарської форми, оскільки пацієнти при цій патології потребують тривалого, майже постійного використання лікарського засобу. Застосування комбінованих протиартрозних препаратів у топічних лікарських формах може позитивно впливати на терапію даного захворювання, підвищувати якість життя пацієнтів та частково виключати можливість розвитку побічної дії.

## **РАЦИОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРОЗА: ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ КОМБИНИРОВАННЫХ ХОНДРОПРОТЕКТОРОВ В ТОПИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ**

*Н.В.Давишня, И.А.Зупанец, С.К.Шебеко*

**Национальный фармацевтический университет**

*Ключевые слова: остеоартроз; рациональная терапия; хондропротекторы; топическая лекарственная форма*

Одним из самых распространенных заболеваний в структуре патологии опорно-двигательной системы является остеоартроз. Данное заболевание занимает четвертое место среди всех заболеваний у женщин и восьмое – у мужчин. В связи с существенным старением населения, в том числе и украинской популяции, вопросы диагностики, профилактики и лечения остеоартроза приобретают особую актуальность. Прогрессирование данного заболевания приводит к значительным затратам в экономической, социальной и психологической сферах, которые связаны с широким распространением данной патологии, потерей работоспособности пациентов и высокими экономическими затратами не только на лечение основного заболевания, но и на профилактику и лечение возможных осложнений фармакотерапии. По рекомендациям «Европейской антиревматической лиги» EULAR для терапии остеоартроза используют препараты, влияющие на патогенез заболевания и на болевой синдром. Поэтому для рационального лечения данного заболевания международные эксперты советуют применять хондропротекторы, нестероидные противовоспалительные препараты или их комбинации. Последние могут удачно совместить влияние на метаболизм суставного хряща и протеогликановую недостаточность с воздействием на суставной синдром. Именно боль является одной из основных причин снижения показателей качества жизни больных с остеоартрозом. Важную роль играет правильный выбор лекарственной формы, поскольку пациенты при этой патологии требуют длительного, почти постоянного использования лекарственного средства. Применение комбинированных противоартрозных препаратов в топических лекарственных формах может положительно влиять на терапию данного заболевания, повышать качество жизни пациентов и частично исключать возможность развития побочных эффектов.

Адреса для листування:

61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27.

Тел. (57) 706-30-72. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua.

Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 10.08.2015 р.