

Роль колагену в лікуванні остеоартриту: на стику рекомендацій

Остеоартрит (ОА) посідає провідне місце серед ревматичних патологій. Інтерес до проблеми лікування ОА продиктований насамперед широкою поширеністю та прогресуючим характером перебігу цього захворювання, що викликає зниження або втрату працездатності, ранню інвалідизацію та, як наслідок, суттєве погіршення якості життя пацієнтів. Сучасні парадигми у веденні хворих на ОА в межах науково-практичного симпозиуму обговорювали провідні фахівці галузі під час VIII Національного конгресу ревматологів України, що відбувся 26-29 жовтня 2021 р. у Києві.

Доцільність використання хондропротекторів при ОА



Із доповіддю про доцільність використання хондропротекторів при ОА виступила керівниця Центру ревматології, остеопорозу та імунобіологічної терапії клінічної лікарні «Феофанія» (м. Київ), д. мед. н., професорка Ірина Юрїївна Головач. Спікерка зазначила, що на сьогодні ОА є найпоширенішою ревматологічною патологією. У 2016 р. Управління із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA) визнало ОА захворюванням, що може створювати загрозу життю. Хронічний біль, м'язова дисфункція, втомлюваність, функціональні обмеження, знижена якість життя, страх перед рухами, що спричиняє тривожність і депресію, ожиріння — це фактори, які обтяжують повсякденне життя пацієнтів (Hawker, 2019).

За більш ніж 10 років вивчення ОА змінилася парадигма підходу до ведення хворих — від курсового симптоматичного лікування у минулому до призначення пожиттєвої терапії сьогодні. Як відомо, ОА — прогресуюче захворювання, тому потребує постійного лікування, що зможе забезпечити профілактику виникнення симптомів, збереження функцій та збільшення тривалості життя пацієнтів.

Нещодавно були оприлюднені результати метааналізу 17 досліджень, в якому вивчали ефективність сучасних підходів до лікування ОА кульшового та колінного суглобів (Bichsel et al., 2021). У фармакотерапії пероральні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) були визнані основою для зняття болювого синдрому в пацієнтах. Спостерігалися розбіжності між рекомендаціями щодо застосування глюкозаміну сульфату (ГС), хондроїтину сульфату (ХС) та гіалуронової кислоти. Ключовими показаннями до артропластики кульшового або колінного суглобів експерти визначили тяжкий, стійкий, некурабельний болювий синдром і втрату функції суглоба, незважаючи на консервативне лікування.

За даними метааналізу, причиною розбіжностей у лікуванні ОА є гетерогенність пацієнтів. У цьому контексті було висловлене припущення, що ОА — синдром, який включає численні фенотипи, а не єдине захворювання. Фенотип ОА може бути визначений як поодиноким ознакою чи сукупністю характеристик хвороби. Це і пояснює відмінності між пацієнтами, адже через різні фенотипи ОА клінічні наслідки також варіюють (тяжкість симптомів, прогноз, відповідь на лікування тощо) (Deveza et al., 2017).

Роки вивчення ОА розширюють перелік клінічних фенотипів, серед яких на сьогодні виділяють вторинні, вік-залежні й системні, внутрішньо- й зовнішньосуглобові (Mobasheri et al., 2019). Практичне значення розподілу за фенотипами полягає у різноманітності молекулярних механізмів, які можуть бути спільними для кількох фенотипів і обґрунтовують терапевтичні цілі. Клінічні фенотипи ОА мають різну етіологію, патогенетичні шляхи виникнення та швидкість прогресування. Виявлення фенотипів ОА є важливим пріоритетом досліджень, оскільки дозволяє отримати краще розуміння шляхів і механізмів, що можуть брати участь у розвитку кожного окремого фенотипу, ефективніше визначати й застосовувати профілактичні та лікувальні стратегії.

Патогенез ОА описують як порушення метаболізму й патологічне ремоделювання синовію, хряща чи кістки, зумовлене генетичною схильністю і біомеханічними факторами або зміни під дією екзогенних та ендогенних впливів. Препарати, які здатні впливати на зазначені ланки патогенезу, відносять до засобів зі структурно-модифікувальним ефектом. Своєю чергою ті, що елімінують клінічні прояви, як-то біль, запалення та порушення функції органа, називають засобами, які модифікують симптоми хвороби.

У яких саме випадках обґрунтоване призначення симптом-модифікувальних препаратів сповільненої дії для лікування ОА (SYSADOA)? Згідно з результатами оцінки за методикою Дельфі, група експертів узгодила наступні умови (Monfort et al., 2020):

1. Фенотип пацієнта визначає використання SYSADOA.
2. SYSADOA вважаються доцільними при первинному ОА (ураження колінних суглобів, кисті або стегон) і деяких типах вторинного та не вважаються доцільними — при ОА плеча, хребта, гомілковостопного суглоба й ерозивному ОА кистей.
3. SYSADOA можна призначати пацієнтам із ризиком серцево-судинних патологій, захворювань органів травлення, гіпертонії, дисліпідемії, ураження периферичних судин, цукрового діабету 2-го типу та особам зі стравохідним рефлюксом. Не було досягнуто згоди щодо призначення SYSADOA пацієнтам із захворюваннями печінки та нирок.

Основними перевагами призначення SYSADOA є вплив на болювий синдром та запальний процес у суглобі. Застосування препаратів сприяє зниженню концентрації прозапальних цитокінів у синовіальній рідині та, як наслідок, частоти загострень синовіїту. Ефекти спостерігаються через 14-21 день від початку використання SYSADOA, а у довгостроковій перспективі має місце зменшення потреби в НПЗП, а отже, кількості побічних ефектів. Тривале й безперервне застосування SYSADOA чинить структурно-модифікувальний ефект за рахунок уповільнення втрати суглобового хряща та відтермінує необхідність проведення тотального ендопротезування, що є важливою фармакоеконімічною перевагою для пацієнтів.

У нещодавньому європейському систематичному огляді G. Nonvo et al. (2020) було зазначено, що наразі відбувається постійний пошук нових препаратів, які б розв'язали питання структурної модифікації суглобового хряща. Також існують проблеми із безпекою добре відомих традиційних засобів. Тому сьогодні продовжується пошук альтернативних підходів до терапії, до яких можна віднести застосування похідних колагену. Важливим є те, що ці сполуки є безпечними для застосування у пацієнтів з ОА, що підтверджується результатами лабораторних досліджень на токсичність. Доступні переконливі докази того, що використання похідних колагену як дієтичної добавки може бути доречною стратегією в менеджменті хворих на ОА (Nonvo et al., 2020).

Одним із засобів, доступних на фармацевтичному ринку України, є хондропротектор нового покоління **Меркана®**, що містить у складі запатентований хрящовий неденатурований колаген II типу (UC-II®). Застосування 1 капсули на день є дуже зручним, сприяє зменшенню болювого синдрому, що знижує потребу в знеболювальних препаратах, покращує функцію суглобів та, як наслідок, самопочуття та якість життя хворих.

Практичний погляд на наукові рекомендації щодо призначення неденатурованого колагену II типу



Завідувач відділення ревматології з Центром імунобіологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні, д. мед. н., професор Дмитро Геннадійович Рекалов висвітлює практичний погляд на наукові рекомендації щодо призначення хондропротектора на основі неденатурованого колагену II типу (UC-II®). Лектор нагадав, що ОА — багатогранне ураження, яке викликає запалення синовіальної оболонки суглобів, зниження її репаративної здатності, слабкості та недостатності зв'язок, міалгію, підвищує ризик руйнації хряща і втрати кісткової маси. Мета лікування ОА кульшових, колінних суглобів та кистей полягає в ліквідації синовіального запалення. Протизапальна терапія може бути локальною або системною, впливати на біль та структурне ураження. Синовіт є безпосередньою причиною клінічних симптомів і відображає структурне прогресування захворювання. Це ключовий фактор патофізіології ОА у зв'язку з активацією великої кількості прозапальних медіаторів.

Сучасні фармакологічні підходи до лікування ОА включають використання пероральних і топічних НПЗП, капсаїдин, трамадол та інтраартикулярні глюкокортикоїди. Дискутабельним питанням залишається призначення парацетамолу, гіалуронової кислоти, глюкозаміну/хондроїтину сульфату. W. Yang et al. (2021) оцінювали 12 класів SYSADOA з тривалістю спостереження

принаймні 12 місяців. Згідно з результатами метааналізу, застосування глюкозаміну та хондроїтину забезпечувало мінімальне покращення структури суглоба та клінічних симптомів, тож довгострокові переваги їх використання є сумнівними.

На противагу, достовірно вищу ефективність відзначено при застосуванні UC-II® порівняно із плацебо або комбінацією глюкозаміну з хондроїтином. Так, у дослідженні за участю 186 пацієнтів з ОА помірного і важкого ступенів через 6 місяців використання UC-II® спостерігалось більш значуще зменшення болю на 25% та поліпшення функціональних показників на 19,7% порівняно з комбінацією глюкозаміну (1500 мг/добу) з хондроїтином (1200 мг/добу). Також при застосуванні UC-II® було виявлене зменшення необхідності у НПЗП на 61% (Lugo et al., 2016).

В іншому дослідженні динаміка поліпшення стану за WOMAC при застосуванні UC-II® протягом 3 місяців була у 2,3 рази кращою на 90-й день, а зниження болю за ВАШ (-40%) — у 2,5 рази кращим, ніж при використанні комбінації глюкозаміну (1500 мг/добу) з хондроїтином (1200 мг/добу) (Crowley et al., 2009).

Застосування SYSADOA має доведений вплив на сповільнення процесів руйнування хряща, прозапальний та знеболювальний ефект, поліпшення функції суглобів. Метааналіз ефективності SYSADOA показав, що у короткостроковій перспективі (<3 місяців) значна частка препаратів демонструють переконливі клінічні результати, але при тривалішому використанні (від 3 до 6 місяців) більшість їх клінічних ефектів не перевищують плацебо. Водночас клінічні результати UC-II® покращуються при довгостроковому застосуванні (Liu et al., 2018).

Переваги використання UC-II® та його фізіологічні механізми дії



Із доповіддю про обґрунтування переваг використання UC-II® та його фізіологічні механізми дії у форматі онлайн виступила к. мед. н., членкиня Академії харчування і дієтології (FAND) та Американського коледжу харчування (FACN) Віджая Джутуру. Спікерка підкреслила, що у світі існує глобальна тенденція до збільшення кількості захворювань ОА колінного суглоба. За наявними даними, 52% респондентів віком >40 років відчували біль у суглобах протягом останнього місяця, з яких 44% мають встановлений діагноз ОА, а 82% зацікавлені в ефективному застосуванні харчових добавок для суглобів.

На сьогодні кількість фармацевтичних продуктів для суглобів, що мають у своєму складі колаген, становить близько 30%, — це одна з найпоширеніших сполук на ринку харчових добавок. Колаген являє собою білок людського організму, що є основою для формування кісток, м'язів, шкіри та сполучної тканини. Існує багато типів колагену, проте саме II тип дуже важливий для хрящової тканини.

UC-II® — це потрійна спіраль із біоактивними ділянками, що називаються епітопами. Вони допомагають неденатурованому колагену II типу зв'язуватися із пеевими бляшками у тонкому кишечнику, що обґрунтовує унікальний механізм його дії у вигляді оральної толерантності. Після зв'язування дендритна клітина пеерової бляшки визначає, що даний антиген безпечний для організму, і починає активацію клітин імунної системи — Т-регуляторних лімфоцитів. Важливість регуляторних Т-клітин зумовлена їх здатністю досягати місця запалення та руйнації суглобового хряща та виділяти потужні протизапальні цитокіни — інтерлейкін-10 (IL-10) і трансформуючий фактор росту β (TGF-β).

IL-10 пригнічує синтез IL-1 та фактора некрозу пухлин синовіоцитів, тому останні не стимулюють хондроцити до вивільнення агресивних ферментів і оксиду азоту. TGF-β стимулює синтез хондроцитами компонентів матриксу хряща: колагену, хондроїтину сульфату, гіалуронової кислоти. Таким чином, застосування UC-II® сприяє ремоделюванню хряща та покращує фізичну активність.

Молекула неденатурованого колагену II типу (UC-II®) вивчається протягом 20 років. За цей час було виконано велику кількість доклінічних, експериментальних та клінічних досліджень. Так, у нещодавньому дослідженні, що проводилося в Німеччині, оцінювали вплив неденатурованого колагену II типу (UC-II®) на покращення гнучкості та зменшення дискомфорту в суглобах у здорових осіб при фізичному навантаженні.

Закінчення на наст. стор.

Початок на попередній стор.

Вже через 2 місяці гнучкість у колінних суглобах у групі UC-II® була значно кращою порівняно із плацебо, а через 6 місяців цей результат у 15 разів перевершив плацебо. Крім того, у групі, що приймала неденатурований колаген II типу (UC-II®), щоденна кількість пройдених кроків була на 747 більшою, ніж при застосуванні плацебо вже через 6 місяців застосування. За результатами іншого дослідження на експериментальній моделі остеоартриту С. Orhan (2021), застосування неденатурованого колагену II типу (UC-II®) протягом 21 дня зумовлювало зменшення маркерів запалення, таких як ІЛ-6, TNF-α, С-реактивного білка та ін.

Таким чином, неденатурований колаген II типу (UC-II®) – це хондропротектор наступного покоління, що сприяє відновленню суглобового хряща та покращенню гнучкості суглобів. Він клінічно довів свою здатність знижувати потребу в додатковому знеболенні та краще за глюкозамін із хондроїтином зменшував дискомфорт та покращував гнучкість суглобів.

Ефективність застосування UC-II® (Меркана®): результати дослідження



Результатами власного дослідження ефективності застосування неденатурованого колагену II типу Меркана® у хворих на ОА поділився **завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (м. Київ), д. мед. н., професор Олег Борисович Яременко**. Доповідач зауважив, що основними ланками патогенезу виникнення первинного ОА є зниження синтезу колагену і глікозаміногліканів, що викликає зневоднення, зменшення еластичності хряща й надалі – розволокнення, стоншення, тріщини та ерозії хряща.

Колаген становить 50-70% сухого залишку суглобового хряща. Він підтримує тривимірну міцність хряща та утримує агрегани. При ОА зменшується надходження до хондроцитів «будівельного матеріалу» для біосинтезу колагену та протеогліканів, мінералів, необхідних для підтримання життєдіяльності самих хондроцитів, що стає причиною їх виснаження, зниження функціональної активності й передчасної загибелі. Починаючи приблизно з 25-річного віку, синтез колагену зменшується. Також із віком змінюється співвідношення типів колагенів у тканинах: він стає

жорсткішим, що погіршує стан тканин, які містять колаген, включно із хрящами суглобів (Kumar et al., 2015).

Враховуючи перераховані аспекти, група українських науковців провела дослідження щодо ефективності, переносимості та впливу на метаболізм хрящової тканини UC-II® (Меркана®) у хворих на ОА колінних суглобів.

Критеріями включення у дослідження були:

- фізично активні хворі обох статей віком від 18 років;
- одно- чи двобічний ОА колінних суглобів II-III рентгенологічної стадії за класифікацією Келгрена – Лоуренса;
- оцінка за субшкалою болю WOMAC ≥ 4 бали та субшкалою фізіологічних функцій WOMAC ≥ 4 бали через 30 днів після припинення попереднього лікування.

Загалом у дослідження було включено 30 осіб (більша частка – жінки, середній вік – 64 роки) за середньої тривалості захворювання ОА 10 років. У 63,3% пацієнтів спостерігалася поліарткулярна форма артрити, в 26,7% – олігоартрит, у 10% – моноартрит. В усіх хворих до патологічного процесу були залучені колінні суглоби. 3-поміж супутніх патологій переважала артеріальна гіпертензія, яку відзначали більш ніж у половини учасників. Серед інших коморбідностей були варикозне ураження нижніх кінцівок, сечокам'яна та жовчокам'яна хвороба, цукровий діабет.

Пацієнти отримували UC-II® (Меркана®) у дозі 40 мг/добу перорально протягом 180 днів. Оцінка ефективності включала відповідь на лікування за WOMAC та індексом Лекена, зміну частоти застосування НПЗП, а також динаміку рівня С-телопептиду колагену II типу сечі (uCTX-II), який є маркером деструкції хрящової тканини, і показників товщини хряща колінного суглоба та синовіту (за його наявності) шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) відповідно до рекомендацій Європейської протиревматичної ліги (EULAR). Товщину хряща визначали у трьох відділах (медіальному, середньому, латеральному) та відображали для розрахунку як середнє значення цих показників для кожного суглоба окремо. Переносимість терапії аналізували за суб'єктивними та об'єктивними даними.

Високу точність УЗД змін хряща колінного суглоба у хворих на ОА було доведено при порівнянні даних УЗД та артроскопії (як «золотого стандарту» діагностики змін суглобового хряща). Кореляція ступеня тяжкості ушкодження хряща за даними УЗД та артроскопії виявилася високою для ділянки борозни, достовірною для медіального відростка і недостовірною – для латерального. При цьому сума оцінок у всіх трьох ділянках хряща колінного суглоба продемонструвала найвищу кореляцію (Saarakkala et al., 2012).

У результаті застосування хондропротектора Меркана® по одній капсулі на день протягом шести місяців було констатовано стабільне покращення показників за WOMAC протягом всього періоду прийому засобу. Достовірне поліпшення стану хворих спостерігалось з першого місяця використання зі стабільним наростанням позитивної динаміки показників за WOMAC протягом всієї тривалості застосування хондропротектора Меркана® та через 6 місяців становило 33% від початкового рівня. Аналогічні дані були отримані щодо функціонального стану суглобів і оцінки за індексом Лекена: ефективність засобу склала 25% через шість місяців безперервного прийому.

Слід зазначити, що 30% хворих припинили приймання НПЗП, що підтверджує ефективність UC-II® у зменшенні больового синдрому. За весь період дослідження в жодного хворого не відзначали побічні ефекти, потенційно пов'язані з прийманням досліджуваного препарату. Переносимість Меркани було сприятливою, всі хворі завершили дослідження.

При оцінюванні маркера деструкції хряща uCTX-II дослідники відзначили його зростання на четвертому тижні прийому, що може бути пояснено тим, що підвищення гідрофільності суглобового хряща на тлі застосування препарату збільшує інтенсивність обміну між матриксом та синовіальною рідиною, що зумовлює вимивання деградованого колагену (Huang et al., 2018). Вже через три місяці від початку дослідження спостерігалось достовірне зниження рівня uCTX-II на 5,6%.

Збільшення сумарного значення товщини суглобового хряща за даними УЗД становило 5,6% протягом шести місяців для правого коліна і 17,6% – для лівого. Отримані результати співпадають із висновками дослідження SEKOIA, яке підтвердило кореляцію між сповільненням прогресування ОА колінного суглоба і зменшенням об'єму втрати хряща, що було підтверджено даними магнітно-резонансної томографії та рентгенологічним обстеженням (Pelletier et al., 2013). Це обґрунтовує висновок, що застосування хондропротектора Меркана® впливає на підвищення гідрофільності суглобових хрящів за рахунок позитивних репаративних змін під дією UC-II®.

Таким чином, Меркана® продемонструвала ефективність щодо клінічних проявів, метаболічних розладів хряща та його УЗД-характеристик, хороший профіль безпеки й достовірну різницю в ефективності між 3-м і 6-м місяцями терапії, що свідчить на користь тривалого застосування препарату впродовж не менш ніж шести місяців.

Підготувала **Ольга Загора**



Дана інформація надана компанією Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати тексту маркування/етикетування. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до їх призначення пацієнтам.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua.

Матеріал затверджено до розповсюдження: 10.2022

Матеріал придатний до: 01.10.2027

