

Ефективність та безпечність глюкозаміну, хондроїтину, їх комбінації та целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба

C. Zeng, J. Wei, H. Li і співавт.

Дане дослідження спрямоване на оцінку ефективності та безпечності глюкозаміну, хондроїтину, їх поєднання чи целекоксибу в лікуванні остеоартриту колінного суглоба (ОАКС). Для цього було проведено пошук по базах PubMed, Embase та Cochrane Library від їх заснування до лютого 2015 р. Загалом до аналізу включено 54 дослідження за участю 16 427 пацієнтів. Поєднання глюкозаміну з хондроїтином, монотерапія глюкозаміном та целекоксибом виявились ефективнішими за плацебо у зменшенні болю та поліпшенні функції суглоба. Всі способи лікування продемонстрували клінічно значуще зменшення болю в порівнянні з початком лікування, але тільки поєднання глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату забезпечило клінічно значуще покращення функції суглоба в порівнянні зі стартовим рівнем. Стосовно структурномодифікуючого ефекту монотерапії глюкозаміном та хондроїтином призводила до істотного зменшення звуження суглобової щілини. Хоча стосовно побічних ефектів (ПЕ) (а саме дотримова припинення участі в дослідженні через ПЕ, серйозні ПЕ та кількість пацієнтів з ПЕ) різниці між способами лікування виявлено не було, додатковий класичний метааналіз показав, що лікування целекоксибом супроводжувалось більшою частотою гастроінтестинальних ПЕ у порівнянні з групою плацебо. Таким чином, це дослідження забезпечує доказову базу стосовно симптоматичної ефективності комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні ОАКС.

Протягом останніх років у світі триває запекла полеміка з приводу ефективності глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату та їх комбінації у лікуванні остеоартриту колінного суглоба – ОАКС (GlynJones S. et al., 2015). Рекомендації Американського коледжу ревматології умовно не підтримують використання глюкозаміну та хондроїтину в лікуванні ОАКС (Hochberg M.C. et al., 2012). Вказівки для клінічної практики Американської академії ортопедичної хірургії вказують на те, що застосування глюкозаміну і хондроїтину не може бути рекомендовано (Jevsevar D.S., 2013). Аналогічно рекомендації Міжнародного товариства дослідження остеоартриту (Osteoarthritis Research Society International, OARSI), видані у 2014 р., не радять використовувати ці продукти (Jevsevar D.S., 2013). Проте, незважаючи на всі ці положення, глюкозамін та хондроїтин, що часто продаються як безрецептурні препарати, є одними з найбільш популярних харчових добавок в Америці (Dahmer S. et al., 2008; Yang S. et al., 2015).

У той же час Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських препаратів США (FDA) в грудні 1998 р. схвалило целекоксиб як перший специфічний інгібітор циклооксигенази-2 (ЦОГ-2). У подальшому препарат став лідером за частотою призначення серед інгібіторів ЦОГ-2. Через наявність побічних ефектів (ПЕ) інші представники специфічних інгібіторів ЦОГ-2, такі як еторикоксиб, рофекоксиб, етодолак, вальдекоксиб та луміракоксиб, ще не пройшли сертифікацію FDA. Тому целекоксиб є єдиним селективним нестероїдним протизапальним препаратом (НПЗП), доступним у США, що рекомендується чи умовно рекомендується всіма вищезазначеними контролюючими органами.

Нещодавнє рандомізоване контрольоване дослідження (РКД), проведене M.C. Hochberg та співавт. (2015), виявило, що в пацієнтів з больовим синдромом наслідок ОАКС глюкозаміну сульфату в комбінації з хондроїтином сульфатом продемонстрував зіставну із целекоксибом результативність на тлі хорошого профілю безпеки. Ефективність целекоксибу в лікуванні остеоартриту в порівнянні з плацебо була доведена попереднім метааналізом (Zeng C. et al., 2015), але ефективність глюкозаміну та хондроїтину, а особливо їх поєднання, у порівнянні з плацебо досі залишається невизначеною. Метааналіз S.Wandel та співавт. (2010) показав, що глюкозамін, хондроїтин та їх комбінація не зменшує біль у суглобах та не впливає на звуження суглобової щілини в порівнянні з плацебо, тому органи охорони здоров'я та страхові компанії не повинні компенсувати вартість цих засобів. Однак ці докази виявились обмеженими, оскільки до аналізу було включено тільки 10 досліджень, серед яких лише одне пряме порівняння основної групи з плацебо. До того ж целекоксиб (інший популярний пероральний препарат для лікування остеоартриту) не був включений до байєсівської моделі цього випробування. Як наслідок, суперечки з приводу ефективності глюкозаміну та хондроїтину в пацієнтів з остеоартритом тривають.

Суть цього дослідження полягає в метааналізі існуючих РКД щодо профілю безпеки та ефективності глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, їхньої комбінації чи целекоксибу в контролі ОАКС.

Матеріали та методи

Було проведено пошук в електронних базах даних (Cochrane Library, PubMed, Embase) до лютого 2015 р. за ключовими словами, пов'язаними з остеоартритом, та виділено відповідні РКД. Для пошуку випробувань, які тривають на сьогодні чи результати яких не

опубліковано, проаналізовано сайти реєстру клінічних досліджень BOO3 (ICTRP) та ClinicalTrials.gov. Крім того, було переглянуто літературні джерела та огляди, згадані у вибраних статтях.

До цього метааналізу були включені такі РКД: дослідження пацієнтів з ОАКС; дослідження, що включали хоча б два з таких методів лікування: застосування 200 мг/добу целекоксибу перорально, глюкозаміну, хондроїтину, комбінація цих двох речовин та плацебо; дослідження, що описували біль, функцію суглобів, структуромодифікуючий ефект чи ПЕ в пацієнтів. Також критеріями включення були виклад англійською мовою та доступність даних. Вторинні дослідження, зокрема деякі комбіновані аналізи РКД, були проігноровані.

Цей мережевий метааналіз був спрямований на визначення зменшення болю та покращення функції суглоба від початкового рівня до кінця лікування за допомогою целекоксибу (200 мг/добу перорально), глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, поєднання останніх двох засобів чи плацебо при ОАКС.

Рівень болю визначався за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) або був приведений до значень цієї шкали. Зміна на 2 пункти та більше вважалась клінічно значущим покращенням (Bannuru R.R. et al., 2015; Pham T. et al., 2004). Якщо в дослідженні використовувалося кілька шкал болю, за пропозицією P. Juni та співавт. застосовувалася найвища в ієрархії шкала (2006). Для оцінювання функції суглоба було застосовано адаптовану підшкалу індексу артриту університетів Західного Онтарію та МакМастера (WOMAC). Якщо показник функції суглоба за WOMAC не згадувався в дослідженні, використовувався індекс Лекена, загальна оцінка за шкалою WOMAC чи інші відповідні шкали. Для оцінювання ширини суглобової щілини використовувалася середня різниця у вимірах.

Визначення безпеки та переносимості проводилося на основі кількості пацієнтів, які відмовилися від лікування через ПЕ та перенесли серйозні ПЕ (СПЕ). До порівняння було включено 6 типів ПЕ: з боку шлунковокишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС), центральної нервової системи, кістковом'язовій системі, інфекційні процеси та шкірні прояви.

До цього огляду було включено 54 дослідження. Під час метааналізу застосовано байєсівську модель. Мережевий метааналіз поєднує прямі та непрямі докази всіх первинних досліджень, що часто вважається його основною перевагою (Zeng C. et al., 2015; Cipriani A. et al., 2013). Також мережевий метааналіз дозволяє ранжувати аналізовані методи лікування за допомогою показника SUCRA (surface under the cumulative ranking), який для найкращого способу лікування становить 100%, а для найгіршого – 0% (Chaimani A. et al., 2013; Salanti G. et al., 2011). Статистичний аналіз був проведений за допомогою програмного забезпечення WinBUGS (версія 1.4.3), R (версія 3.0.2) та STATA (версія 11.0).

Результати

Ефективність у вгамуванні болю. Загалом зміни в інтенсивності болю описували 34 дослідження. Целекоксиб, глюкозамін, хондроїтин і комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату показали значно кращу ефективність у зменшенні болю порівняно із групою плацебо. Істотної різниці між будь-якими двома групами лікування не спостерігалось: за допомогою всіх стратегій лікування вдалося досягти клінічно значущого зменшення болю. Після виключення досліджень з недостатньою методологічною

якістю чи без комерційної підтримки результати суттєво не змінилися.

Вплив на покращення функції. Зміни функції суглоба оцінювались у 30 дослідженнях. Целекоксиб, глюкозамін сульфат та його комбінація з хондроїтином сульфатом продемонстрували більш виражений вплив на покращення функції в порівнянні з групою плацебо. Після математичної обробки отриманих даних був виявлений кращий вплив целекоксибу на функцію суглоба в порівнянні з хондроїтином. Між іншими групами лікування різниці щодо покращення функції не спостерігалось. Глюкозамін сульфат у поєднанні з хондроїтином сульфатом виявився єдиним способом лікування, який відповідав попередньо визначеним критеріям клінічно значущого покращення функції.

Звуження суглобової щілини. Тільки 7 досліджень визначали вплив лікування на звуження суглобової щілини. На тлі застосування глюкозаміну та хондроїтину воно було значно меншим, ніж на тлі плацебо. Між будь-якими іншими групами відмінностей не спостерігалось.

Переносимість та ПЕ. У 38 дослідженнях зафіксовано відмови пацієнтів від участі у зв'язку з ПЕ на тлі лікування; у 21 випробуванні зареєстровано СПЕ, а 25 робіт надали інформацію щодо кількості пацієнтів з ПЕ. Аналіз за типами ПЕ мав такі результати: целекоксиб виявився єдиним методом лікування, за використання якого ПЕ з боку ШКТ виникали частіше, ніж на тлі плацебо (відношення шансів – 1,17; 95% довірчий інтервал 1,021,34). Після виключення досліджень з поганою методологічною якістю результати значно не змінилися.

Обговорення

Цей метааналіз включав 54 дослідження за участю 16 427 пацієнтів з ОАКС. Результати продемонстрували значну ефективність комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в зниженні інтенсивності болю та покращенні функції суглоба в порівнянні з групою плацебо. Ця комбінація виявилась єдиним способом лікування, що продемонстрував клінічно значуще покращення функції суглоба та зменшення болю в порівнянні з показниками на початку лікування. До того ж між п'ятьма варіантами проаналізованого лікування не спостерігалось істотної різниці щодо частоти ПЕ. Проте додатковий класичний метааналіз показав, що целекоксиб асоціювався з вищою частотою ПЕ з боку ШКТ порівняно з плацебо.

Глюкозамін є основним компонентом макромолекул позаклітинного матриксу (глюкозаміногліканів).

Механізм дії глюкозаміну сульфату включає протизапальну дію, проаналітичний ефект, стимулювання проліферації остеобластів та пригнічення впливу продуктів катаболізму (Henrotin Y. et al., 2012, 2013; Bottegoni C. et al., 2014). Chan та співавт. (2005, 2007) повідомили, що поєднання глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату має взаємодоповнюючу антикатаболічну та протизапальну дію в порівнянні із застосуванням глюкозаміну чи хондроїтину як монотерапії (Chan P.S. et al., 2005, 2007).

Це відповідає отриманим нами результатам, а саме тому факту, що глюкозамін сульфат у поєднанні з хондроїтином сульфатом є єдиним засобом лікування, який забезпечує клінічно значуще покращення функції суглоба та зменшення болю.

Хондроїтин є компонентом білка агрекану, який формує суглобовий хрящ. Протизапальні, анаболічні, антикатаболічні, антиапоптотичні та антиоксидантні ефекти хондроїтину широко відомі (Henrotin Y. et al., 2013; Bottegoni C. et al., 2014). Однак у порівнянні з плацебо поточне дослідження не підтвердило покращення функції суглоба чи значущого зменшення болю під впливом монотерапії хондроїтином.

Наше попереднє дослідження підтвердило здатність целекоксибу усувати біль та покращувати функції суглоба при остеоартриті (Zeng C. et al., 2015). Проте цей метааналіз не виявив клінічно значущих позитивних зрушень під впливом целекоксибу (у порівнянні з початком лікування).

! Хоча целекоксиб значно не відрізнявся від глюкозаміну, хондроїтину, поєднання глюкозаміну сульфату з хондроїтином сульфатом чи плацебо за основними ПЕ, додатковий класичний метааналіз показав, що целекоксиб частіше викликав ПЕ з боку ШКТ у порівнянні з плацебо.

Відповідно до результатів нашого попереднього дослідження, 200 мг целекоксибу через день призводили до значно вищої частоти ПЕ з боку ШКТ порівняно з плацебо (Zeng C. et al., 2015). Таким чином, 100 мг целекоксибу двічі на день перорально можна вважати дозуванням, якому слід надавати перевагу у лікуванні ОАКС.

Відповідно до наших даних, цей мережевий метааналіз є першим подібним дослідженням, яке порівнює глюкозамін

сульфат, хондроїтин сульфат та їх комбінацію з целекоксибом чи плацебо для лікування ОАКС. До уваги були прийняті як прямі, так і непрямі порівняння за умов повного збереження рандомізації. До того ж дослідження не тільки вивчали лікувальну ефективність глюкозаміну, хондроїтину та їх комбінації, а й зіставляли їх дію з такою целекоксибу – найбільш широко застосовуваного на сьогодні селективного НПЗП. Цей мережевий метааналіз був проведений відповідно до двох останніх РКД високої якості (Hochberg M.C. et al., 2015; Fransen M. et al., 2015). Проте слід перерахувати недоліки цього дослідження. По-перше, через обмежену кількість включених досліджень деякі ПЕ були проаналізовані за допомогою класичного, а не мережевого метааналізу. По-друге, щодо болю та звуження суглобової щілини спостерігалась неузгодженість даних помірного рівня. Ймовірно, це сталося через деякі невідомі фактори, що можуть впливати на результат непрямого порівняння. Однею з причин може бути лімітована кількість досліджень, що вивчали комбінацію глюкозаміну та хондроїтину. По-третє, відмінності в тривалості лікування, дозуванні (особливо для глюкозаміну та хондроїтину), бренді препаратів, тривалості періоду спостереження та обсязі вибірки можуть спричинити значні невідповідності доказової бази. Зокрема, ймовірна залежність ефективності препарату від тривалості курсу лікування може впливати на отриманий результат. По-четверте, для підтвердження безпечності цих препаратів, особливо з боку ССС та нирок, необхідні РКД вищої якості з тривалішим періодом спостереження.

Метааналіз С. Wandel та співавт. (2010) показав, що глюкозамін, хондроїтин та їх комбінація не зменшували біль у суглобі та не впливали на звуження суглобової щілини. Висновок цього дослідження істотно вплинув на зміну позиції деяких рекомендацій щодо глюкозаміну та хондроїтину в лікуванні остеоартриту. Однак слід згадати деякі варті уваги моменти. Наприклад, цей метааналіз неточно відображає лікувальний ефект після завершення повного курсу лікування, ймовірно недооцінюючи його. Далі, дослідження С. Wandel та співавт. включало тільки масштабні РКД за участю більше 200 пацієнтів. Доказовість метааналізу була обмеженою через невелику кількість включених РКД (тільки 10), особливо у групі комбінації, яка вважається найбільш перспективним варіантом лікування. Такі результати можуть бути недостовірними, оскільки їм не вистачає т. зв. зовнішньої валідності. Крім того, у цьому дослідженні оцінювались тільки зменшення болю та структурномодифікуючий ефект, а покращення функції суглоба не належало до критеріїв оцінювання.

РКД високої якості та обсерваційні дослідження доповнюють одне одного.

! Доказовість ефективності лікування в клінічному дослідженні часто не може бути генералізованою, позаяк обсерваційні дослідження спроможні показати переваги лікування більш реалістично (Nallamothu B.K. et al., 2008).

Проте деякі вчені вважають, що внутрішня валідність досліджень є важливішою, ніж можливість узагальнити їх результати (Mant J. et al., 1996). J. MartelPelletier та співавт. (2015) зробили висновок, що використання глюкозаміну та хондроїтину самостійно та у сполученні з НПЗП протягом 24 міс продемонструвало хворобомодифікуючий ефект. Інший аналіз на основі французької бази даних відзначив значущу дію глюкозаміну в пацієнтів з ОАКС, яка дозволяє застосовувати меншу кількість НПЗП (Bertin P. et al., 2014).

Доказові дані цього дослідження підтверджують висновок одного з найновіших РКД, що глюкозамін та хондроїтин мають порівняну ефективність із целекоксибом в усуненні болю та покращенні функції суглоба (Hochberg M.C. et al., 2015). Це випробування також виявило, що комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату є єдиним способом лікування, що демонструє клінічно значуще покращення з точки зору болю та функції суглоба.

Висновок

Поточне дослідження забезпечує доказову базу щодо симптоматичної ефективності комбінації глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату в лікуванні ОАКС.

Стаття друкується в скороченні.

Zeng C. et al. Effectiveness and safety of glucosamine, chondroitin, the two in combination, or celecoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee. Sci. Rep. 5, 16827; doi: 10.1038/srep16827 (2015).

Переклала з англ. **Лариса Стрільчук**