

А.Г. Дубкова¹
А.С. Крилова¹
О.П. Борткевич²
Т.С. Цимбалюк¹

¹Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, Київ

²ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

ДИНАМІКА РОЗВИТКУ ПРЕПАРАТІВ ХОНДРОЇТИНУ СУЛЬФАТУ ТА МІСЦЕ ГЛІКОЗАМІНОГЛІКАН-ПЕПТИДНИХ КОМПЛЕКСІВ У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРИТОМ

Ключові слова: остеоартрит, глікозаміноглікан-пептидний комплекс, ефективність, структурно-модифікуюча дія, Остеолон.

Глікозаміноглікан-пептидний комплекс (ГПК) — повільнодіючий протизапальний засіб, що володіє комплексною протизапальною і метаболічною дією. ГПК протягом декількох десятиліть з успіхом застосовувався для лікування пацієнтів із остеоартритом (ОА). На сьогодні ГПК знову повертається у клінічну практику. **Мета:** виконати огляд літератури та висвітлити сучасні аспекти застосування хондроїтину сульфату та місце ГПК у лікуванні пацієнтів із ОА. **Методи:** проведено пошук у друкованих і електронних виданнях, наукових пошукових базах Medline та PubMed із застосуванням методів аналізу, порівняння та узагальнення інформаційних даних. Відповідні статті щодо застосування хондроїтину сульфату та ГПК у лікуванні пацієнтів із ОА ідентифіковані й розглянуті. **Результати.** У статті висвітлені характеристики шести основних класів глікозаміногліканів та основні механізми їх дії. Описані структурний склад та вплив на якість препарату домішок. Наведені опубліковані рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, в яких оцінювали симптоматичну дію ГПК. Авторами огляду розглянуті сучасні рекомендації Американського коледжу ревматології (American College of Rheumatology — ACR) і Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) з діагностики та лікування остеоартриту. У статті обговорюються питання медикаментозної терапії ОА, зокрема можливості застосування хондроїтину сульфату та йогоплейотропні ефекти. Проаналізовано нові дані щодо призначення глікозаміноглікан-пептидних комплексів у лікуванні пацієнтів із ОА та нові напрямки їх застосування. **Висновки.** Застосування ГПК у хворих на ОА сприяє суттєвому зменшенню вираженості больового синдрому, уповільненню прогресування, поліпшенню функціонального стану суглобів. Представлені нові варіанти їх застосування, що ґрунтуються на чіткому розумінні механізмів їх дії. Необхідна подальша оцінка цих методів терапії у пацієнтів.

Глікозаміноглікани (протеоглікани) — головні компоненти хрящової тканини, а препарати, які містять їх структурні аналоги, володіють хондропротекторними властивостями. Слово хондропротектор з грецької мови перекладається «той, хто захищає хрящ» (χόνδρων — хрящ, зерно, προοτασία — захист). Нині ці препарати мають назву SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis) — повільнодіючі симптоматичні препарати для лікування пацієнтів із остеоартритом (ОА).

На сьогодні відома структура шести основних класів глікозаміногліканів. Кератансульфати — найбільш гетерогенні глікозаміноглікани; розрізняються за сумарним вмістом вуглеводів і розподілом

у різних тканинах, розрізняють кератансульфати I та II типу. Кератансульфат II виявлений у хрящовій тканині, кістках, міжхребцевих дисках, входить до складу агрекану і деяких малих протеогліканів хрящового матриксу. Останнім часом фармакологічна активність кератансульфату інтенсивно вивчається з метою вирішення його застосування як лікарської субстанції [31].

Дерматансульфат поширений у тканинах тварин, особливо характерний для шкіри, кровоносних судин, серцевих клапанів. У складі малих протеогліканів (біглікану і декорину) дерматансульфат міститься в міжклітинній речовині хрящів, міжхребцевих дисків, менісків.

Гепарансульфат знаходиться в багатьох органах і тканинах. Він входить до складу протеогліканів базальних мембран. Гепарансульфат є постійним компонентом клітинної поверхні. Структура дисахаридної одиниці гепарансульфату така ж, як у гепарину. Антикоагулянт і антитромботичний засіб створює фільтраційний бар'єр у нирках [36].

Гіалуронова кислота у хрящі пов'язана з білком і бере участь в утворенні протеогліканових агрегатів у деяких органах (склоподібне тіло ока, пупковий канатик, суглобова рідина), наявна і у вільному вигляді. Передбачається, що в суглобовій рідині гіалуронова кислота виконує роль мастильної речовини, зменшуючи тертя між суглобовими поверхнями.

Хондроїтину сульфати (ХС) — найпоширеніші глікозаміноглікани в організмі людини; вони містяться у хрящі, шкірі, сухожиллях, зв'язках, артеріях, рогівці ока. ХС є важливим складовим компонентом агрекану — основного протеоглікану хрящового матриксу. Виділяють два основні ізомери ХС: хондроїтин-4-сульфат і хондроїтин-6-сульфат, відмінність між ними стосується положення сульфатної групи в молекулі N-ацетилгалактозаміну. Ці два ХС неоднакові й мають різні молекулярну масу, потенційну біодоступність і чистоту [27]. У дослідженні N. Volpi [41] встановлено, що ХС, який має найвище співвідношення ХС-4 до ХС-6 — 3–4, має кращу переносимість і терапевтичну активність, а також ХС-4 починає всмоктуватися раніше, ніж ХС-6 [40].

При прийомі *per os* ХС швидко абсорбується зі шлунково-кишкового тракту, при цьому в системний кровотік потрапляють переважно низькомолекулярні деривати (до 90% прийнятої дози) і тільки 10% нативних молекул. Біодоступність ХС залежить від молекулярної маси, ступеня сульфатованості, наявності домішок і в середньому становить від 10 до 20% [39]. Максимальна концентрація ХС у крові досягається через 3–4 год після прийому, а в синовіальній рідині — через 4–5 год. Виділяється препарат переважно нирками.

При внутрішньом'язовому введенні ХС виявляється в значних концентраціях у системному кровотоці вже через 30 хв, а максимальна концентрація досягається через 1 год. Внутрішньом'язовий спосіб введення ХС підвищує біодоступність і частку нативних молекул у системному кровотоці, завдяки чому підвищується ефективність проведеної терапії і швидше розвивається симптоматична дія, що дозволяє рекомендувати внутрішньом'язове введення ХС у стартовій терапії за наявності у пацієнта болю високої інтенсивності [32].

Багато років були спроби класифікувати хондропротектори. І.А. Зупанець у 2007 р. [2] виділяв три покоління. Хондропротектори першого покоління — екстракти, концентрати та інші продукти тваринної чи рослинної сировини, багаті на хондроїтин і глюкозамін (наприклад глікозаміноглікан-пептидний комплекс (ГПК) із хрящів і мозкової тканини молодих тварин; мукополісахарид ефіру сірчаної кислоти; концентрат морських мікроорганізмів). Друге покоління об'єднує препарати, що містять очищений глюкозамін або хондроїтин (аміноцукри: глюко-

заміну гідрохлорид, глюкозаміну сульфат. Полісахариди: ХС, гіалуронова кислота). Третє покоління об'єднує препарати, в яких хондроїтин і глюкозамін поєднуються, часто склад збагачений вітамінами, жирними кислотами та іншими добавками. Залежно від лікарської форми можна виокремити препарати у формі таблеток, капсул, порошка, мазі; внутрішньом'язові ін'єкції; внутрішньосуглобові ін'єкції. У 2012 р. запропонована класифікація за механізмом дії та ступенем вивченості: ті, що діють переважно на хрящ, ті, що діють переважно на субхондральну кістку; стимулятори синтезу протеогліканів; препарати, що модифікують структуру суглоба (мукополісахариди); препарати комбіновані [1]. Також розділяють ці препарати залежно від часу їх впровадження в медичну практику.

Ще у 60-ті роки ХХ століття дослідниками зроблено висновок, що послужив підґрунтям для застосування ХС у терапії ОА. У 1963 р. опублікована стаття, в якій представлені дані щодо дослідження рівня ХС при аутопсії у хрящах суглобів людей, із наявним ОА. Виявилось, що кількість ХС у цих випадках зменшується, і це прямо корелює з тяжкістю ураження суглоба [4]. Основним джерелом отримання ХС в ті часи стала трахея биків.

Думки, висловлені щодо цієї лікарської групи, нерідко носять полярний характер — від визнання їх основним класом базисних засобів при ОА до повного заперечення їх ефективності та доцільності застосування в сучасній медицині [15, 20]. Перший Кокрайнівський огляд на цю тему виконаний до 2004 р. і розглядає лікарські засоби, якими лікують пателоморфний синдром. Автори огляду знайшли всього два рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження, в яких перевіряли ефект ХС і високо їх оцінили. Другий огляд вийшов роком пізніше і був присвячений лише глюкозаміну [37]. Третій огляд у 2015 р. стосувався лікування пацієнтів із ОА із застосуванням ХС (одним або в комбінації з глюкозаміном). Основна проблема, яку автори підкреслили — це низька якість доказів: або недостатність даних, або «темні місця» досліджень, або майже непомітні зміни. Однак 43 розглянутих дослідження все ж свідчать, що ХС зменшує вираженість болю сильніше ніж плацебо, працює протягом 6 міс і може бути популярним у зв'язку з незначними побічними ефектами, що виникають дуже рідко [34].

Протягом двох останніх десятиліть SYSADOA включали в міжнародні рекомендації з лікування пацієнтів із ОА. Так, в рекомендаціях EULAR з терапії остеоартриту колінних суглобів [21] SYSADOA входили в перелік рекомендованих препаратів. Однак думка про доцільність застосування SYSADOA різко змінилася у 2010 р. після публікації метааналізу результатів 10 рандомізованих клінічних досліджень (n=3803), виконаного під керівництвом S. Wandel [42]. У цій роботі представлені дані, що ні глюкозамін, ні хондроїтин, ні їх комбінація не впливають на вираженість больового синдрому у пацієнтів з ОА колінних і кульшових суглобів. Так, згідно з рекомендаціями Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology — ACR)

2012 р. та OARSI 2014 р., застосування всіх препаратів групи SYSADOA обмежено та не внесено до схеми лікування хворих на OA [26]. На противагу цьому, в рекомендаціях ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу) 2014 р. та Італійської спільноти ревматологів 2013 р., рецептурні препарати цієї групи були включені до алгоритму лікування пацієнтів з OA [10, 25]. А їх виключення з рекомендацій пояснено наявністю біологічно активних добавок у США, які вільно продаються без рецепту та не мають клінічного ефекту. У рекомендаціях EULAR-2018 зазначено, що ХС може бути використаний у пацієнтів з OA кистей рук для полегшення симптомів і поліпшення функції суглобів [24]. В останніх рекомендаціях ACR і NICE (2019) вилучили ці препарати зі списку рекомендованих для лікування OA колінного та кульшового суглобів, поліартикулярного ураження, проте вперше дозволили застосування ХС при OA кистей [33]. ESCEO (2019) серед усіх продуктів, що містять глюкозамін і хондроїтин, рекомендує конкретно застосовувати препарати патентованого кристалічного глюкозаміну сульфату й оригінального рецептурного ХС як аль-

тернативу патентованому кристалічному глюкозаміну сульфату, для яких доказова база є однозначною для фонові терапії, починаючи з 1-го етапу (сильна рекомендація) [8, 9].

В аптеках і спеціалізованих магазинах товарів для здоров'я реалізуються харчові добавки, які містять глікозаміноглікани в поєднанні з лікарськими травами, вітамінами тощо. Ефективність лікарських засобів, які містять глюкозамін і ХС, клінічно доведена, тоді як багато харчових добавок не пройшли подібних випробувань. Вони також не проходять суворого контролю якості фармацевтичних рецептурних препаратів у зв'язку зі слабкими регулятивними обмеженнями; це викликає занепокоєння щодо їх безпеки та клінічної ефективності. Як зазначено в позиційному документі, схваленому ESCEO [8], показано, що лише рецептурний ХС забезпечує стабільно високу біодоступність ХС та концентрацію у плазмі крові у людей, що відповідає продемонстрованій клінічній ефективності. А. Stellavato та співавтори [35] оцінили чистоту, титр і походження десяти різних харчових добавок, що містять ХС, а потім порівняли їх біологічну активність із двома рецептурними препаратами ХС. Ре-

Таблиця 1

Дані плацебо-контрольованих рандомізованих досліджень ефективності й безпеки ГПК

Дослідження	Кількість хворих		Тривалість	Симптомо-модифікуючий ефект	Структурно-модифікуючий ефект	Побічні ефекти
	ГПК	плацебо				
Adler E. et al., 1970, колінний суглоб [3]	55	51	12 міс	Частка хворих із поліпшенням: 64% vs 29% (p<0,05)	Не оцінювався	1 випадок кропив'янки
Katona G., 1987, колінний суглоб [22]	25	25	24 міс	Частка хворих через 96 тиж: відсутність болю у спокої – 100% vs 83%, вночі – 94,4% vs 72,2%, відсутність/слабкий біль при русі – 66,7% vs 38,9% (відмінність недостовірна)	Не порівнювався між групами	Не було серйозних вибувань хворих із дослідження: 28% vs 44%
Gramajo R. et al., 1989, колінний суглоб [19]	13	19	24 міс	Динаміка болю (ВАШ 10 см): нічний – з 2,8±1,8 до 0,8±0,8 см vs з 3,3±1,9 до 2,2±1,7 см (p<0,01); денний – з 5,2±1,6 до 1,3±1,2 см vs з 5,2±1,3 до 3,0±1,9 см (p<0,01)	Не оцінювався	0% vs 16,7%
Gramajo R. et al., 1989, кульшовий суглоб [19]	19	11	24 міс	Динаміка болю (ВАШ 10 см): нічний – з 2,4±2,9 до 0,4±0,69 см vs з 2,1±1,6 до 1,9±0,8 см (p<0,001); денний – з 4,5±1,1 до 1,3±1,2 см vs з 5,0±1,2 до 3,1±1,2 см (p<0,01)		
Rejholec V., Kralova M., 1984, кульшовий суглоб [30]	112	112	16 років	Сумарна тривалість болю протягом року на 10-й рік спостереження: 6,9 vs 16,1 тиж (p<0,05)	Збільшення частки хворих з III–IV ст. за Kellgren – Lawrence: з 53,6% до 62,6% vs з 53,6% до 81,9% (p<0,05); кількість хворих, яким проведено ендопротезування кульшового суглоба: 6 vs 17 (p<0,05)	Не відзначено
Pavelka K. et al., 2000, кульшовий суглоб [28]	138	139	5 років	Зниження індексу Лекена: 0,56±0,31 vs 1,53±0,32 (p=0,04); немає різниці в застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (p=0,62)	Зміна РСЦ: –0,37±0,08 мм vs –0,42±0,08 мм (p=0,68); частка хворих із прогресією ≥0,5 мм 36% vs 31% (p>0,05); кількість хворих, яким проведено ендопротезування кульшового суглоба: 2 vs 0 (НД)	14,5% vs 15%; вибування хворих із дослідження: 8,5% vs 8%
Pavelka K. et al., 2000, кульшовий суглоб [28]	58	59		Зниження індексу Лекена: немає різниці (дані не наведено); немає різниці в застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (p=0,62)	Зміна РСЦ: –0,21±0,08 vs –0,22±0,08 мм (p=0,53); частка хворих із прогресією ≥0,5 мм 24% vs 62%; кількість хворих, проведено ендопротезування кульшового суглоба: 4 vs 3 (НД)	

ВАШ – візуальна аналогова шкала; РСЦ – розмір суглобової щілини; НД – недостовірно.

цептурні продукти продемонстрували ефективну модуляцію біомаркерів, що протидіють активності запалення і впливають на поліпшення життєздатності та фізіологічного стану хондроцитів та синовіоцитів людини при ОА. Навпаки, більшість харчових добавок були цитотоксичними в досліджуваних концентраціях, і лише три з десяти харчових добавок мали подібну дію *in vitro* до рецептурних продуктів. Тому все більше набуває актуальності роль високоочищеного ХС-4, -6 у концентрації не менше 95% у лікуванні пацієнтів із ОА [29].

МІСЦЕ ГПК У ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ОА

ГПК розроблений швейцарською компанією «Robapharm A.G.» (згодом — підрозділ фірми «Pierre Fabre») у 1963 р. Згідно із класифікацією ГПК входять до першого покоління хондропротекторів. З того часу опубліковано декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, в яких оцінювалася симптоматична дія ГПК (зменшення вираженості болю, поліпшення функції та загального самопочуття хворих на ОА колінного чи кульшового суглобів), а також вивчалася структурно-модифікуюча дія цього препарату за динамікою рентгенологічної картини (табл. 1).

Викликає інтерес робота V. Reiholec і M. Kralova щодо структурно-модифікуючої дії ГПК. Рентгенологічне прогресування, яке оцінювалося за зміною стадії ОА (за Kellgren — Lowrence), у групі ГПК було достовірно меншим, ніж у групі плацебо. Однак найважливішим фактом стали достовірні відмінності між основною і контрольною групою за епізодами тотального ендопротезування кульшового суглоба [30]. А в дослідженні K. Pavelka та співав-

торів ГПК демонстрував явну перевагу над плацебо щодо значної прогресії ОА кульшового суглоба (відмінності у розмірі суглобової щілини на $\geq 0,5$ мм): частка осіб з цією патологією становила 24 і 62% відповідно [28].

У 2004 р. R.D. Altman, один із провідних експертів з проблеми ОА і творець діагностичних критеріїв цього захворювання, приділив ГПК важливе місце в своєму огляді, присвяченому оцінці структурно-модифікуючих препаратів при ОА [5].

Взагалі ГПК зарекомендував себе як препарат зі сприятливим профілем безпеки. Хоча у світовій літературі є публікації з описом серйозних побічних реакцій на тлі застосування ГПК, ці повідомлення поодинокі, у цих спостереженнях пацієнти одночасно з курсом ГПК приймали інші ліки, здатні викликати небезпечні реакції, а також мали серйозну коморбідну патологію [7, 17, 18].

Виявлена залежність протизапальних властивостей ХС та ГПК від його структурного складу, який, у свою чергу, залежить від виду сировини, що використовується для виробництва ХС, — бичачі хрящі, трахеї свиней, курей або тканини ска-та [12] (табл. 2).

Усі домішки, виявлені в субстанціях ГПК, можна розподілити на три групи [13, 43] (табл. 3).

З огляду на все вищезазначене актуальним є зареєстрований на українському ринку препарат Остеолон (Rompharm Company Romania). Остеолон — це екстракт хрящів, окістя і кісткового мозку телят до 6 міс, у яких відсутні захворювання вірусної, пріонової, бактеріальної та мікоплазмової етіології. Остеолон містить комплекс глікозаміногліканів: хондроїтин-4-сульфат (64,5%), хондроїтин-6-сульфат (16,5%), хондроїтин (9,5%), дерма-

Таблиця 2

Різне походження ГПК — різна біологічна активність

Показник	Із хрящів і мозкової тканини молодих тварин	Концентрат морських мікроорганізмів	Велика рогата худоба (бичачий)
ХС-4	64,5%	32%	61%
ХС-6	16,5%	50%	33%
Співвідношення 4/6	3,0–3,9	0,45–0,90	1,5–2,0
Несульфатовані ХС	9,5%	18%	6%
Дисульфатовані ХС			

Таблиця 3

Домішки, наявні у субстанціях ХС

Група домішок	Тип домішок	Примітка
1-ша — специфічні або родинні домішки (інші типи глікозаміногліканів)	1 — дерматансульфат 2 — кератансульфат (потрапляє при використанні інших тканин тварин, становить >15% у субстанціях, вироблених з акулячих хрящів і гідробіонтів) 3 — гепарансульфат та ін.	Домішки одного структурного ряду, родинні глікозаміноглікани. Вони потрапляють при використанні не лише дозволеної для виробництва сировини (трахеї та хрящової тканини), але і шкіри, кишечника та інших тканин тварин або інших видів наземних або морських тварин, птахів або риб
2-га — сторонні домішки технологічні або механічні	Протеїни та ін.	Сторонні домішки технологічні або механічні. Потрапляють внаслідок використання у виробництві ХС сировини низької якості (несвіжа сировина, забруднена кров'ю, протеїнами, продуктами гниття тощо) або внаслідок недостатнього очищення від побічних продуктів гідролізу тощо. Домішки цієї групи несуть ризики виникнення небажаних і алергічних реакцій
3-тя — домішки, не властиві сировині	1 — інші рослинні полісахариди (мальтодекстрин, карагенани, альгірати та ін.) 2 — моно-, дисахариди (глюкозамін, лактоза) 3 — неорганічні сполуки, солі (натрію сульфат, натрію гексаметафосфат)	Домішки, зумовлені прямою фальсифікацією сировини: підміна ХС кістковим борошном або відходами його виробництва, розбавлення дешевшими субстанціями, підміна ХС подібними за хімічними властивостями аніонними полісахаридами. Ця група домішок призводить до втрати фармакологічної активності субстанції

тан-сульфат (3,4%), гіалуронову кислоту (2,1%) і кератан-сульфат (4,0%), мінімальну кількість домішок, співвідношення хондроїтин-4-сульфату до хондроїтин-6-сульфату — близько 3. Остеолон призначений для внутрішньом'язового введення і володіє комплексною дією.

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ГПК

Один із перспективних напрямків — це застосування ГПК не лише у пацієнтів із хворобами суглобів, але і при нирковій патології. Порушення функції нирок асоційовані з аномальним метаболізмом ендогенних глікозаміногліканів. Так, при хронічному мезангіальному і/або мембранозному гломерулонефриті відзначені низький рівень сульфатування ХС у пацієнтів [14]. Суміш різних глікозаміногліканів «сулодексид» (80% низькомолекулярних гепаринів, 20% дерматансульфату) проявляла антипротейтиричні властивості у пацієнтів з імуноглобулін-А-залежною нефропатією і гломерулонефритом [6].

В експерименті ХС дозозалежно інгібував кристалізацію оксалату кальцію [23]. У щурів із гіпероксалуриєю додавання ХС запобігало камінеутворенню в нирках, тоді як гіалуронова кислота (ГК) не впливала на цей процес [16]. У пацієнтів із сечокам'яною хворобою відзначено нижчі рівні глікозаміногліканів у сечі порівняно зі здоровими добровольцями [16].

Актуальним на сьогодні є пошук препаратів для боротьби з коронавірусною інфекцією. У дослідженні 2020 р. встановлено, що ГПК можуть чинити протівірусний ефект, втручаючись у життєвий цикл вірусу, або опосередковано здійснювати протівірусну діяльність, підвищуючи імунітет організму, що робить їх застосування перспективним у боротьбі з коронавірусом. Глікозаміноглікани, полісахариди морських тварин, такі як карагенан та хітозан, полісахариди традиційної китайської медицини, такі як полісахариди астрагалу (різновид рослини) та *Lentinula edodes* (японський лісовий гриб), та їх похідні показали антикоронавірусну активність та ряд антикоронавірусних механізмів [11].

А в 2021 р. в експериментальній моделі на собаках встановлено, що імплантація композитних імплантатів із покриттям NGF-ХС/гіалуронова кислота має значний індукційний вплив на ранню остеointegraцію та регенерацію нервів періімплантних тканин нижньої щелепи собак Бігль [44].

ВИСНОВКИ

Застосування ГПК (Остеолон) у хворих на ОА сприяє суттєвому зменшенню вираженості больового синдрому, уповільненню прогресування, поліпшенню функціонального стану суглобів. Представлені нові варіанти їх застосування, що ґрунтуються на чіткому розумінні механізмів їх дії. Необхідна подальша оцінка цих методів терапії у пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. **Баисов А.З.** (2012) Оптимизация ассортимента лекарственных средств, применяемых при дегенеративных процессах опорно-

двигательного аппарата в фармацевтических организациях Ставропольского края: Автореф. дис. канд. мед. наук. Пятигорск, 24 с.

2. **Зупанец І.А., Шебеко С.К.** (2008) Современные хондропротекторы: мифы и реальность. Фармацевт. практика, с. 22–24.

3. **Adler E., Wolf E., Taustein I.** (1987) A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand. J. Rheumatol.*, 16(1): 6–11.

4. **Alfred J.B., John R.H., Benjamin C.S.** (1963) Chondroitin sulfate concentration and protein-polysaccharide composition of articular cartilage in osteoarthritis. *J. Clin. Invest.*, 42(6): 853–859.

5. **Altman R.D.** (2004) Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.*, 12(Suppl. A): S69–76.

6. **Bang K., Chin H.J., Chae D.W. et al.** (2011) Anti-proteinuric effect of sulodexide in immunoglobulin a nephropathy. *Yonsei Med. J.*, 52(4): 588–594.

7. **Berg P.A., Kaboth U., Becker E.W., Klein R.** (1992) The analysis of a severe side effect of a cartilage-protective agent by immunological studies. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 117(42): 1589–1593.

8. **Bruyère O., Cooper C., Al-Daghri N.M. et al.** (2018) Inappropriate claims from non-equivalent medications in osteoarthritis: a position paper endorsed by the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging. Clin. Exp. Res.*, 30: 111–117.

9. **Bruyère O., Honvo G., Veronesi N. et al.** (2019) An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis Rheum.*, 49: 337–350.

10. **Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P.** (2014) 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). *Semin. Arthritis Rheum.*, 44 (3): 253–263.

11. **Chen X., Han W., Wang G., Zhao X.** (2020) Application prospect of polysaccharides in the development of anti-novel coronavirus drugs and vaccines. *Inter. J. Biolog. Macromol.*, 164: 331–343.

12. **da Cunha A.L., Aguiar J.A.K., Correa da Silva F.S., Michelacci Y.M.** (2017) Do chondroitin sulfates with different structures have different activities on chondrocytes and macrophages? *Int. J. Biol. Macromol.*, 103: 1019–1031.

13. **da Cunha A.L., de Oliveira L.G., Maia L.F. et al.** (2015) Pharmaceutical grade chondroitin sulfate: Structural analysis and identification of contaminants in different commercial preparations. *Carbohydr. Polym.*, 134: 300–308.

14. **De Muro P., Faedda R., Satta A. et al.** (2005) Urinary glycosaminoglycan composition in chronic glomerulonephritis. *J. Nephrol.*, 18(2): 154–160.

15. **DiNubile N.** (2018) Glucosamine and Chondroitin Sulfate: What Has Been Learned Since the Glucosamine/chondroitin. *Arthr. Interv. Tri-ol. Orthopedics*, 41(4): 200–207.

16. **Dissayabutra T., Kalpongkul N., Chindaphan K. et al.** (2019) Urinary sulfated glycosaminoglycan insufficiency and chondroitin sulfate supplement in urolithiasis. *PLoS One*, 14(3): e0213180.

17. **Dürk H., Haase K., Saal J. et al.** (1989) Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1(8638): 614.

18. **Glogner P., Berg P.A., Becker E.W.** (1989) Side effects of a cartilage extract. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 114(8): 319.

19. **Gramajo R.J., Cutroneo E.J., Fernandez D.E. et al.** (1989) A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex («Rumalon») in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr. Med. Res. Opin.*, 11(6): 366–373.

20. **Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A.** (2014) What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*, 78(3): 184–187.

21. **Jordan K.M., Arden N.K., M. Doherty et al.** (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Com-

mittee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ES-CISIT). Ann. Rheum. Dis., 62(12): 1145–1155.

22. **Katona G.** (1987) A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. Curr. Med. Res. Opin., 10(9): 625–633.

23. **Khan S.R., Kok D.J.** (2004) Modulators of urinary stone formation. Front Biosci., 9: 1450–1482.

24. **Kloppenburger M., Kroon F.P., Blanco F.J. et al.** (2019) 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 78(1): 16–24.

25. **Manara M., Bortoluzzi A., Favero M. et al.** (2013) Italian Society for Rheumatology recommendations for the management of hand osteoarthritis. Italian Society for Rheumatology. Reumatism., 65(4): 167–185.

26. **McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al.** (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage., 22(3): 363–388.

27. **Partridge S.M.** (1948) The chemistry of connective tissues. The state of combination of chondroitin sulphate in cartilage. Biochem. J., 43(3): 387–397.

28. **Pavelka K., Gatterova J., Gollerova V. et al.** (2000) A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. Osteoarthritis Cartilage, 8(5): 335–342.

29. **Reginster J.Y., Veronesi N.** (2020) Highly purified chondroitin sulfate: a literature review on clinical efficacy and pharmacoeconomic aspects in osteoarthritis treatment. Aging. Clin. Exp. Res., 33: 37–47.

30. **Rejholec V., Kralova M.** (1984) Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. Akt Rheumatol., 9: 139–148.

31. **Restaino O.F., Finamore R., Diana P. et al.** (2017) A multi-analytical approach to better assess the keratan sulfate contamination in animal origin chondroitin sulfate. Anal. Chimica Acta., 958: 59–70.

32. **Ronca F., Palmieri L., Panicucci P., Ronca G.** (1998) Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage, 6: 14–21.

33. **Sharon L., Kolasinski S.L., Neogi T. et al.** (2020) 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care Res., 72(2): 149–162.

34. **Singh J.A., Noorbaloochi S., MacDonald R., Maxwell L.J.** (2015) Chondroitin for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews, 1, CD005614 (<https://doi.org/10.1002/14651858.CD005614.pub2>).

35. **Stellavato A., Restaino O.F., Vassallo V. et al.** (2019) Comparative analyses of pharmaceuticals or food supplements containing chondroitin sulfate: are their bioactivities equivalent? Adv. Ther., 36: 3221–3237.

36. **The carbohydrates: chemistry and biochemistry** (1970) 2nd ed. Vol. IIB. Ed. W.W. Pigman, D. Horton. Academic Press, 452 p.

37. **Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.** (2005) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2. doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.

38. **Uchimura K.** (2015) Keratan sulfate: biosynthesis, structures, and biological functions. Methods Mol. Biol., 1229: 389–400.

39. **Volpi N.** (2002) Oral bioavailability of chondroitin sulfate (Condrosulf) and its constituents in healthy male volunteers. Osteoarthritis Cartilage, 10(10): 768–777.

40. **Volpi N.** (2003) Oral absorption and bioavailability of ichthyic origin chondroitin sulfate in healthy male volunteers. Osteoarthritis Cartilage, 11(6): 433–441.

41. **Volpi N.** (2009) Quality of different chondroitin sulfate preparations in relation to their therapeutic activity J. Pharm. Pharmacol., 61(10): 1271–1280.

42. **Wandel S., Jüni P., Tendal B. et al.** (2010) Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. BMJ, 341: c4675.

43. **Weiguo Z., Giancaspro G., Adams K.M. et al.** (2014) Electrophoretic separation of alginic sodium diester and sodium hexam-

etaphosphate in chondroitin sulfate that interfere with the cetylpyridinium chloride titration. J. AOAC Int., 97(6): 1503–1513.

44. **Ye J., Huang B., Gong P.** (2021) Nerve growth factor-chondroitin sulfate/hydroxyapatite-coating composite implant induces early osseointegration and nerve regeneration of peri-implant tissues in Beagle dogs. J. Orthop. Surg. Res., 16: 51.

ДИНАМИКА РАЗВИТИЯ ПРЕПАРАТОВ ХОНДРОИТИНА СУЛЬФАТА И МЕСТО ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАН-ПЕПТИДНЫХ КОМПЛЕКСОВ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ

**А.Г. Дубкова¹, А.С. Крылова¹,
О.П. Борткевич², Т.С. Цымбалюк¹**

¹Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, Киев

²ГУ «Национальный научный центр
«Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины», Киев

Резюме. Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) — медленнодействующее противовоспалительное средство, обладающее комплексным противовоспалительным и метаболическим действием. ГПК в течение нескольких десятилетий с успехом применялся для лечения пациентов с остеоартритом (ОА). В настоящее время ГПК снова возвращается в клиническую практику. **Цель:** выполнить обзор литературы и осветить современные аспекты применения хондроитина сульфата и место ГПК в лечении пациентов с ОА. **Методы:** проведен поиск в печатных и электронных изданиях, научных поисковых базах Medline и PubMed с применением методов анализа, сравнения и обобщения информационных данных. Соответствующие статьи, касающиеся применения хондроитина сульфата и ГПК в лечении пациентов с ОА, идентифицированы и рассмотрены. **Результаты.** В статье освещены характеристика шести основных классов гликозаминогликанов и основные механизмы их действия. Описаны структурный состав и влияние на качество препарата примесей. Приведены опубликованные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования, в которых оценивали симптоматическое действие ГПК. Авторами обзора рассмотрены современные рекомендации Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology — ACR) и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism — EULAR) по диагностике и лечению остеоартрита. В статье обсуждаются вопросы медикаментозной терапии ОА, в частности возможности применения хондроитина сульфата и его плейотропные эффекты. Проанализированы новые данные о назначении ГПК в лечении пациентов с ОА и новые направления их применения. **Выводы.** Применение ГПК у больных ОА способствует существенно уменьшению выраженности болевого син-

дрома, замедленню прогрессирования, улучшению функционального состояния суставов. Представлены новые варианты их применения, основанные на более четком понимании механизмов их действия. Необходимо дальнейшая оценка этих методов терапии у пациентов.

Ключевые слова: остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, эффективность, структурно-модифицирующее действие, Остеолон.

DYNAMICS OF DEVELOPMENT OF CHONDROITIN SULFATE AND THE PLACE OF GLYCOSAMINOGLYCAN-PEPTIDE COMPLEXES IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

A.G. Dubkova¹, A.S. Krylova¹,
O.P. Bortkevych², T.S. Cymbaluk¹

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

²State Institution National Scientific Center «M.D. Strazheska Institute of Cardiology» National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv

Abstract. Objectives. Glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) is a slow-release anti-inflammatory agent that has complex anti-inflammatory and metabolic effects. GPC has been successfully used in the treatment of osteoarthritis (OA) for several decades. The agent now returns again to the clinical practice. **Aim.** The aim of this article was to review the literature and highlight current aspects of the use of chondroitin sulfate and the place of glycosaminoglycan-peptide complexes in the treatment of OA. **Methods.** The scientific search in printed and electronic editions, scientific search databases Medline and PubMed using methods of

analysis, comparison and generalization of information data is carried out. Relevant articles on the use of chondroitin sulfate and glycosaminoglycan-peptide complexes in the treatment of OA have been identified and reviewed. **Results.** The article covers the characteristics of the six main classes of glycosaminoglycans and the main mechanisms of their action. The structural composition and influence on the quality of the drug impurities are described. Published randomized placebo-controlled studies (RCTs) evaluating the symptomatic effects of COD have been reported. The authors of the review studied the current recommendations of the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) for the diagnosis and treatment of OA. The article discusses the issues of drug therapy of OA, in particular the possibility of using chondroitin sulfate and its pleiotropic effects. New data on the use of glycosaminoglycan-peptide complexes in the treatment of OA and new directions of their application are analyzed. **Conclusions.** The use of glycosaminoglycan-peptide complexes in patients with OA contributes to a significant reduction in the severity of pain, slow progression, improve the functional state of the joints. New variants of their application are presented, based on a clearer understanding of the mechanisms of their action. Further evaluation of these therapies in patients is required.

Key words: osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, efficiency, structural and modifying action, Osteolon.

Адреса для листування:

Крилова Анна Сергіївна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П.Л. Шупика

