

СУСТАМАР: биологические эффекты и клиническое применение в лечении заболеваний суставов

Несмотря на большой арсенал средств терапии и реабилитации, остеоартроз остается актуальной медико-социальной проблемой стареющей популяции. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) обеспечивают лишь симптоматический эффект ценой труднопредсказуемых побочных реакций и опасных межлекарственных взаимодействий. К препаратам хондропротекторного действия неоднозначное отношение со стороны доказательной медицины. Лечебная физкультура и физиотерапия хотя и облегчают состояние пациентов, однако не останавливают дегенеративные процессы в суставах. В связи с этим продолжается поиск альтернативных подходов к лечению.

Экстракт из корней мартинии душистой (*Narparagophytum procumbens*) включен в европейскую фармакопею как средство, применяемое при хронических воспалительных и дегенеративно-дистрофических заболеваниях суставов. Эффективность экстракта мартинии подтверждена в ряде европейских клинических исследований. Так, при пероральном приеме стандартизированного экстракта мартинии отмечались достоверное облегчение болевого синдрома и улучшение функции пораженных суставов при остеоартрозе разных локализаций (P. Chantre et al., 2000; A. Lecomte, J.P. Costa et al., 2002; S. Chrubasik et al., 2002). Также эффективность применения экстракта мартинии была подтверждена в смешанной популяции пациентов с разнообразными болевыми артропатиями — полиартритом, коксартрозом, артрозом шейного отдела позвоночника, болью в поясничном отделе (M. Guyader, 1984; M. Warnock et al., 2007).

Результаты экспериментальных и клинических исследований эффектов биологически активных компонентов экстракта мартинии заставляют серьезно рассматривать препарат на основе *Narparagophytum* в качестве альтернативы НПВП. Клинические исследования показали, что лечение экстрактом мартинии позволяет снизить дозы НПВП (P. Chantre et al., 2000), а у 60% пациентов с остеоартрозом вообще отказаться от них (M. Warnock et al., 2007). Длительное применение НПВП, как известно, ассоциируется с опасными побочными эффектами, такими как желудочно-кишечные кровотечения и токсический гепатит. Экстракт мартинии обладает неоспоримыми преимуществами с точки зрения безопасности и переносимости терапии, особенно у лиц пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями, которые составляют основу популяции пациентов с остеоартрозом. При применении экстракта мартинии даже в очень высоких дозах, до 2000 мг в сутки, редкие побочные эффекты обычно ограничивались диспепсией и не требовали отмены терапии; ни токсичности, ни значимых лекарственных взаимодействий не наблюдалось (J. Vlachojannis et al., 2008).

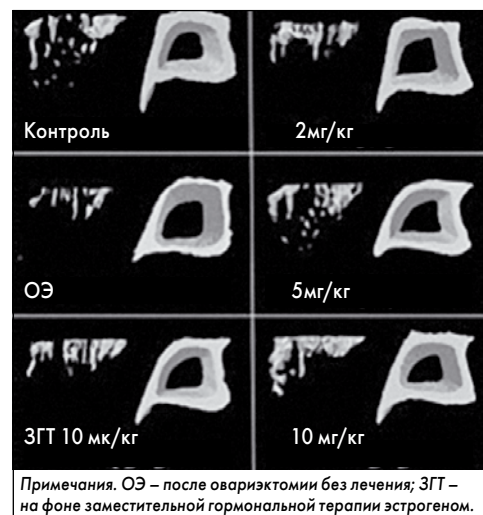


Рис. Минерализация костной ткани в группах животных: дозозависимый эффект прироста минеральной плотности в результате терапии гарпагозидом (правая часть рисунка) по сравнению с состоянием после овариэктомии без лечения. Видно, что максимальная доза гарпагозида приближает состояние кости к таковому у ложнопериовариальных мышей контрольной группы (J. Nat. Prod. 2017; 80 (2): 434-442).

Важно отметить, что экстракт мартинии оказывает не только противовоспалительный, но и анальгетический, а также хондропротективный эффекты. Таким образом, он действует сразу в двух направлениях — и как симптом-модифицирующее, и как болезнь-модифицирующее средство терапии остеоартроза. Известно, что активные компоненты экстракта — гарпагозид и гарпазид — уменьшают воспаление и облегчают боль посредством ингибирования провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-6 (M. Sanders, O. Grundmann, 2011), а также являются высокоселективными ингибиторами циклооксигеназы 2 типа с силой связывания, сопоставимой с таковой НПВП (A. Rahimi et al., 2016).

Противовоспалительный эффект также может дополнительно объясняться антиоксидантными свойствами флавоноидов и фенолов в составе экстракта мартинии, которые являются эффективными нейтрализаторами свободных радикалов кислорода (A. Bhattacharya, 1998; A.J. Dugas et al., 2000).

Хондропротективный эффект гарпагозида реализуется посредством ингибирования IL-1 β -индуцированной экспрессии и продукции IL-6 в человеческих хондроцитах (A. Haseeb et al., 2015). Блокада синтеза TNF- α , IL-1 β , IL-6 одновременно подавляет выработку матричных металлопротеиназ, которые вовлечены в процессы дегенерации хрящевой ткани (G. Schulze-Tanzil et al., 2004). Кроме того, имеются данные о стимулирующем влиянии экстракта мартинии на синтез собственных гликозаминогликанов хрящевой матрикса (+38%) и гиалуроновой кислоты (+41%) (www.nutraingredients.com). Это означает, что активные компоненты экстракта не только защищают хрящ от разрушения, но и способствуют его регенерации.

Недавно в экспериментальном исследовании был найден еще один веский аргумент в пользу применения экстракта мартинии в ревматологической практике (Hwa Jin Chung et al. J. Nat. Prod. 2017; 80 (2): 434-442). Обнаружено наличие у гарпагозида целого ряда эпигенетических эффектов, которые благоприятно отражаются на состоянии костной ткани и противодействуют развитию такого распространенного в стареющей популяции состояния, как остеопороз. Антиостеопоротические свойства гарпагозида изучались на культуре клеток костной ткани *in vitro*, а также на животной модели менопаузального остеопороза *in vivo* — на самках мышей, подвергнутых овариэктомии. Установлено, что гарпагозид индуцирует формирование новой кости посредством стимуляции пролиферации и процесса минерализации остеобластов линии MC3T3-E1. Под влиянием гарпагозида увеличивались экспрессия mPDK и выработка белкомаркеров остеогенеза через регуляцию внутриклеточных сигнальных путей BMP2 и Wnt. Кроме того, в присутствии гарпагозида в культуре клеток костного мозга мышей наблюдалось подавление остеокластогенеза, индуцируемого лигандом к рецептору-активатору ядерного транскрипционного фактора NF- κ B (RANKL). Это ключевой сигнальный путь, ведущий к деградации костной ткани под действием клеток резорбции — остеокластов. Ингибирование RANKL-опосредованной

резорбции в эксперименте *in vivo* сопровождалось восстановлением трабекулярной костной ткани у мышей, подвергнутых овариэктомии. На фоне орального приема гарпагозида у подопытных животных отмечен достоверный прирост минеральной плотности бедренной кости после резкого снижения в результате утраты функции яичников.

Эти результаты указывают на то, что гарпагозид обладает свойствами как стимулятора остеогенеза, так и ингибитора остеорезорбции, сдвигая баланс в сторону образования новой костной ткани. В свете полученных данных экстракт мартинии является потенциальным кандидатом для терапии постменопаузального остеопороза. Учитывая частую коморбидность и взаимоотягивающие патогенетические взаимосвязи остеопороза и остеоартроза суставов, остеопротективный эффект гарпагозида может играть важную роль в ревматологической практике. Пациенты пожилого возраста, применяя экстракт мартинии для лечения суставов, получают дополнительную пользу в виде профилактики потери костной ткани.

СУСТАМАР — единственный препарат мартинии в Украине с высокой дозировкой действующего вещества (480 мг сухого

экстракта в одной таблетке) и по-европейски серьезной доказательной базой. Такая же дозировка изучалась, например, в немецком рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов с болью в тазобедренных суставах (H. Frerick et al., 2001). Клинические эффекты терапии оценивали по индексу симптомов артроза WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthrose index). За 20 нед доля пациентов, ответивших на терапию, составила 70,8% в группе СУСТАМАРА по сравнению с 40,9% в группе плацебо ($p=0,041$). Статистически достоверные преимущества СУСТАМАРА получены в отношении снижения общих оценок по индексу WOMAC ($p=0,039$), различий общих оценок по WOMAC с 4-й по 12-ю недели ($p=0,031$) и по подшкале скованности в суставах.

Таким образом, результаты исследования демонстрируют, что терапия остеоартроза СУСТАМАРОМ не только обеспечивает выраженный симптоматический эффект, но и позволяет постепенно отказываться от приема НПВП, разрешив терапевтическую дилемму баланса эффективности и безопасности. Пациенты и врачи, неудовлетворенные результатами традиционного лечения, уже сегодня могут оценить все преимущества терапии СУСТАМАРОМ — разноразнообразие эффектов, безопасность, хорошую переносимость, отсутствие необходимости в дополнительных визитах и частых коррекциях схемы лечения.

Подготовил Дмитрий Молчанов



СУСТАМАР
Экстракт МАРТИНИИ 480 мг

АРТРОЗ
АРТРИТ
ОСТЕОХОНДРОЗ

Мрія суглобів!

- Новий німецький хондропротектор комбінованої дії
- Лікування дегенеративних та запальних захворювань суглобів
- Ефективність та безпека доведена ґрунтовними дослідженнями

Дає змогу відмовитись від прийому НПЗП у 60% та ГКС у 56% пацієнтів

Сустамар 480 мг екстракт мартинії

esparma

VII Національний конгрес ревматологів України: актуальні аспекти сучасної ревматології

18-20 жовтня в м. Києві відбувся VII Національний конгрес ревматологів України. Потужна наукова програма включала пленарні засідання, симпозіуми, тематичні круглі столи та майстер-класи різного формату, які охоплювали найбільш актуальні аспекти сучасної ревматології. Слід відзначити, що особливу увагу учасників заходу привернули питання ревматології в сімейній медицині, що пов'язано з необхідністю покращити надання медичної допомоги пацієнтам ревматологічного профілю.

Доповідь президента Асоціації ревматологів України, академіка НАМН України, доктора медичних наук, професора В.М. Коваленка стосувалася інноваційних стратегій у ревматології та їх імплементації в Україні.

Значний прогрес у ревматології свого часу спричинили впровадження в клінічну практику глюкокортикоїдів (ГК, 1948 р.); наступним досягненням стало застосування метотрексату, здатного модифікувати перебіг ревматоїдного артрити (РА, кінець 1960-х рр.). І дотепер ГК та метотрексат залишаються основою лікування хронічних запальних захворювань ревматологічного профілю. Винахід моноклональних антитіл у 1975 р. — ще одна важлива віха в історії ревматології; це відкриття дало можливість створювати специфічні таргетні ліки, які стали доступними для пацієнтів наприкінці 1990-х — на початку 2000-х рр.

Впровадження ранньої діагностики та раннього початку лікування, спрямованого на досягнення ремісії (стратегія treat-to-target), забезпечило суттєво кращі результати терапії. Разом з тим здобутком слід вважати вдосконалення методів візуалізації та створення біомаркерів для ранньої діагностики, що дало можливість своєчасно встановлювати діагноз.

Основним методом візуалізації в 1990-х рр. була рентгенографія суглобів, при цьому у XXI ст. перевага надається ультразвуковому дослідженню (УЗД), комп'ютерній та магнітно-резонансній томографії з визначенням стану не тільки субхондральної поверхні кістки, але й м'яких тканин, у т. ч. синовальної оболонки, зв'язкового апарату тощо. Наприклад, УЗД дозволяє виявити специфічні ознаки окремих артритів, зокрема троподібне потовщення та посилення кровотоків у синовільній оболонці, а також ерозії кісткових поверхонь за умов РА, накопичення кристалів сечової кислоти у вигляді гіперехогенних включень при подагричному артриті, формування крайових кісткових розростань та ексудативний синовіт при остеоартрозі. Крім візуалізаційних досліджень, важливим діагностичним методом у ревматології є денситометрія, здатна визначити ступінь остеопорозу та створити підґрунтя для вибору як фармакотерапевтичного, так і ортопедичного лікування.

Напрямами використання біомаркерів у сучасній ревматології є рання діагностика безсимптомних захворювань у групах ризику; визначення нозологічної приналежності недиференційованого ревматологічного захворювання; діагностика та оцінка активності хвороби; індивідуалізований підбір терапії та прогноз відповіді на лікування; оцінка прогресування захворювання та ймовірності його ускладнень (Robinson W.H. et al., 2013).

Найсучаснішими препаратами для лікування ревматологічних захворювань є біологічні агенти: антицитокінові засоби (інфліксимаб, адаліумаб, етанерцепт, тоцилізумаб, голіумаб), антитіла проти антигенів В-лімфоцитів (ритуксимаб, еспратумаб), блокатори стимуляції Т-лімфоцитів (ефаліумаб, абатацепт), комплементапрямованої терапії (екуліумаб). Крім того, можуть застосовуватися засоби, що пригнічують прозапальні цитокини (інгібітори янус-кінази (JAK), тирозинкінази селесінки (SYK).

Незважаючи на успішність використання інгібіторів фактору некрозу пухлин (ФНП), близько 40% пацієнтів не відповідають на лікування, а приблизно 25% хворих не досягають адекватної клінічної відповіді протягом 1-го року лікування або мають непереносимість цих препаратів. Причини відміни біологічних агентів є первинна та вторинна резистентність, а також побічні ефекти чи токсичність цих засобів. Новітня концепція лікування ревматичних захворювань, метою якої є збільшення ефективності терапії без погіршення її профілю безпеки, передбачає застосування комбінації блокаторів

ФНП та препаратів, здатних впливати на патофізіологічні шляхи чи клітини, не задіяні в імунологічному процесі. Для прикладу, комбінація блокаторів інтерлейкіну (ІЛ) 17 та блокаторів ФНП продемонструвала позитивні результати на тваринних моделях.

Професор В.М. Коваленко наголосив на застосуванні персоналізованого підходу до лікування пацієнтів, суть якого полягає у врахуванні індивідуальних особливостей.

У виступі віце-президента Асоціації ревматологів України, члена Європейської антиревматичної ліги (EULAR), професора кафедри терапії і ревматології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктора медичних наук Н.М. Шуби було висвітлено нові патогенетичні механізми РА як підґрунтя для монотерапії біологічними агентами.

Згідно із сучасними поглядами РА характеризується активацією вродженого та набутого імунітету, що запускає процеси аутоімунних реакцій, супроводжується хронічним запаленням, деструкцією суглобів та системними порушеннями (McInnes I.B. et al., 2011). Активізація імунної системи за умов РА відбувається за участю цитокинів, зокрема ФНП, ІЛ (-1, -4, -6, -7, -12, -13, -15, -17, -18, -23), та інтерферонів (Hunter C.A. et al., 2015; McInnes I.B. et al., 2011).

Встановлено, що клітини вродженого імунітету високочутливі до ФНП, а ІЛ-6 впливає практично на всі ланки вродженого та набутого імунітету завдяки різно-



бічному сигнальному механізму. ІЛ-6 можна розглядати як основний фактор аутоімунних реакцій за умов РА, а також супутного хронічного запалення та системних проявів. ІЛ-6 може передавати сигнал через два рецептори — мембранозв'язаний та розчинний, на відміну від ІЛ-1 чи ФНП, що послугуються тільки мембранозв'язаними рецепторами.

ІЛ-6 активує JAK/STAT сигнальні шляхи, а також сигнальний шлях, опосередкований мітогенактивованими протеїнкіназами. Ці шляхи викликають експресію матричних металлопротеїнів та лігандів рецептора активатора нуклеарного фактора κ B (RANKL), які створюють передумови для деградації хрящової тканини та кісткової резорбції, що є проявами структурного ушкодження суглобів за умов РА (Mihara M., Hashizumi M., 2012). ІЛ-6 є також основним індуктором С-реактивного білка. Клінічні дослідження продемонстрували, що застосування блокаторів ФНП у поєднанні із синтетичними хворобо-модифікуючими препаратами (ХМП) дозволяє досягти ремісії у 20-50% випадків. Підвищення рівня сироваткового ІЛ-6 та його розчинних рецепторів корелює з активністю процесу при РА. Успішне лікування РА тоцилізумабом стало поштовхом для дослідження нових біологічних агентів, спрямованих на ІЛ-6 та його рецептори (сіркумаб, олокізумаб, саріліумаб).

Рекомендації EULAR визначають місце монотерапії



тоцилізумабом в алгоритмі лікування РА. За умов поєднання біоагента з ХМП перевага надається метотрексату. Порівняльні дослідження показали, що ефективність монотерапії тоцилізумабом зівставна з дією комбінації, при цьому частота побічних явищ менша (дослідження FUNCTION, Burmester G.R. et al., 2017). Монотерапія тоцилізумабом також рекомендована в разі неможливості прийому традиційних базисних препаратів; за відсутності ефективності метотрексату, блокаторів ФНП, ритуксимабу; за умов планованої вагітності; при бажанні хворого отримати швидкий ефект без попереднього застосування традиційних базисних засобів.

Наприкінці доповіді професор Н.М. Шуба зауважила, що важливість застосування монотерапії біологічними агентами пов'язана передусім з тим, що комбінація цих агентів з метотрексатом супроводжується більш частим розвитком інфекційних ускладнень (Hornel G. et al., 2014).

Завідувач відділення ревматології клінічної лікарні «Феофанія» ДУС, доктор медичних наук, професор І.Ю. Головач присвятила доповідь проблемам ранньої діагностики та предикторам дієвості біологічної терапії при спонділоартритах (СпА). СпА є групою запальних ревматичних захворювань, що уражають хребет, периферичні суглоби, зв'язки та сухожилки. Існують два підтипи СпА: переважно аксальний (осовий) спонділоартрит, до якого належать анкілозуючий спонділіт (АС) і аксальний СпА без рентгенологічних ознак АС, та СпА з переважно периферичними проявами, що включає псоріатичний артрит (ПсА), реактивний артрит, артрит, асоційований із запальними захворюваннями кишечника (ЗЗК), недиференційований СпА. У 20-40% пацієнтів спостерігаються клінічні ознаки обох підтипів СпА (Sieper J., Braun J., 2014). Клінічна симптоматика СпА передбачає наявність аксальних проявів (сакроіліїт, спонділіт), позаскелетних проявів (ентерит, дактиліт, артрит), позаскелетних проявів (увейт, ЗЗК, псоріаз, ІgA-нефроз, ураження серця, орхіт, епідидиміт), а також різноманітного ускладнень (амілоїдоз, атланто-аксальний підвивих, виразкова хвороба, артеріальна гіпертензія). Основними позасуглобовими проявами СпА є увейт (у 9,7-20,4% хворих з аксальним СпА та 6,3% пацієнтів з периферичним СпА), псоріаз (8,2-16,0 та 43,8% відповідно), ентезити (8,0-47,8 та 25,0-56,8%), ЗЗК (3,8-6,0 та 3,4%).

Суттєвою проблемою є пізня діагностика СпА. При АС рідко вдається розпочати ранню терапію, оскільки достовірний діагноз встановлюється в чоловіків у середньому через 8,4 року, а в жінок — через 9,8 року від початку захворювання (Khan M.A., 2002). Основними причинами несвоечасної діагностики АС є клінічне та вікове різноманіття дебюту цієї хвороби; тривала відсутність сакроіліїту, необхідного для встановлення діагнозу відповідно до модифікованих Нью-Йоркських критеріїв (1984); слабка вираженість та варіабельність клінічних симптомів на початку хвороби, особливо в дитячому віці; легке усунення симптомів за допомогою нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП); територіальна віддаленість місця проживання пацієнтів від діагностичних центрів; незадовільна тематична підготовка лікарів первинної ланки; відсутність віри в пацієнтів у результативність

Продовження на стор.