

История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике

И.С. Дыдыкина, к.м.н., Л.Н. Денисов, д.м.н., П.С. Коваленко, к.м.н., А.М. Лиля, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

Для цитирования: Дыдыкина И.С., Денисов Л.Н., Коваленко П.С., Лиля А.М. История открытия и многолетний опыт применения глюкозамина сульфата в клинической практике // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 16. С. 26–34.

DOI 10.33978/2307-3586-2020-16-16-26-34

*В статье обсуждается современное состояние проблемы эффективности и безопасности лечения остеоартрита с фокусом на глюкозамина сульфат. Представлена история открытия соединения, в том числе его стабилизированной формы, на основе которой был создан лекарственный рецептурный препарат ДОНА (кристаллический глюкозамина сульфат). Обозначены основные показатели фармакокинетики, обуславливающие его уникальность, эффективность и профиль безопасности. Приведены доказательства эффективности и безопасности глюкозамина сульфата и кристаллического глюкозамина сульфата ДОНА в исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Отмечен вклад российских ученых в получение доказательств эффективности и безопасности ДОНА при разных схемах лечения остеоартрита коленного сустава. Обосновывается включение препарата в алгоритм лечебных мероприятий ESCEO.*

Ключевые слова: остеоартрит, глюкозамина сульфат, ДОНА

Открытие глюкозамина

История открытия глюкозамина связана с именем немецкого хирурга, профессора Страсбургского университета Георга Леддерхоса. Вещество было получено в 1876 г. путем гидролиза хитина и соляной кислоты. Спустя 60 лет, в 1939 г., английский биохимик Уолтер Хоуорсом представил стереохимию этого соединения, после чего к изучению глюкозамина подключились другие исследователи. Основные усилия

были сосредоточены на изучении свойств молекулы, полезных качеств вещества и возможности его применения в клинической практике [1–3].

Эндогенный и экзогенный глюкозамин

Глюкозамин (2-амино-дезоксиглюкоза) представляет собой аминокислоту моносахарид, который эндогенно синтезируется в организме животных и человека путем аминирования глюкозы в положении 2.

Молекулярный вес глюкозамина равен 179,17. Вещество растворимо в воде, умеренно растворимо в метаноле и этаноле и практически не растворимо в эфире или хлороформе. Его рКа составляет 7,52 при 20 °С и 6,91 при 37 °С [4, 5].

В 1971 г. было установлено, что глюкозамин способствует восстановлению гликозаминогликанов, которые являются основой протеогликанов (компонент матрикса хряща). Последние играют важнейшую роль в синтезе хрящевой и костной ткани, обеспечивают компрессионную устойчивость хряща [6]. Необходимо отметить, что глюкозамин также может поступать с пищей, преимущественно в составе морских продуктов и рыбы.

При избыточных нагрузках и травмах, по мере увеличения возраста или на фоне хронических заболеваний и малоподвижного образа жизни организм перестает вырабатывать глюкозамин в нужном объеме. Недостаточность образования и поступления глюкозамина сопровождается нарушением функции суставов, возникновением остеоартрита (ОА). Поэтому в качестве дополнительно-



го источника глюкозамина для предотвращения или лечения нарушения функции суставов используют биологически активные добавки или лекарственные препараты, содержащие его. Экзогенный глюкозамин оказывает непосредственное воздействие на хрящевую ткань и хондроциты при ОА [7–9]. Он влияет на экспрессию генов хрящевой ткани, обладает антикатаболической активностью [10], уменьшает продукцию простагландина E_2 и препятствует активации сигнального пути ядерного фактора каппа В, таким образом ингибируя внутриклеточный каскад сигнальных цитокинов в хондроцитах и синовиальных клетках, что подтверждено в исследованиях *in vitro* [8, 10–13]. Глюкозамин препятствует активации провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина 1β (ИЛ- 1β), который продуцируется в больших количествах в суставах при ОА [8]. ИЛ- 1β является не только мощным провоспалительным цитокином, но и триггером экспрессии факторов воспаления, таких как циклооксигеназа 2, индуцибельная синтаза оксида азота, ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α). Способствует увеличению продукции факторов дегенерации матрикса хряща, прежде всего металлопротеиназы (ММП) и дезинтегрин. Глюкозамин снижает экспрессию генов циклооксигеназы 2, индуцибельной синтазы оксида азота и микросомальной простагландин Е синтазы 1, синтез простагландина E_2 после стимуляции ИЛ- 1β , способен контролировать воспалительный каскад [14]. Установлено, что длительное введение глюкозамина сульфата уменьшает разрушение хряща и экспрессию ММП-3 мРНК в моделях *in vitro* [15]. Эти эффекты в исследованиях *in vitro* продемонстрированы для большинства солей глюкозамина и продуктов на их основе. Наиболее распространенной формой глюкозамина является глюкозамина гидрохлорид. В ряде стран это средство зарегистрировано

как пищевая добавка. Эффективность соединения не доказана, нет определенности и в отношении фармакокинетики.

Часто глюкозамина гидрохлорид используется в комбинации с хондроитина сульфатом. Однако это осложняет оценку фармакокинетического профиля таких комбинаций. Хондроитина сульфат тормозит абсорбцию глюкозамина, как следствие, снижается пик концентрации последнего [5].

Применение глюкозамина сульфата сопровождается увеличением концентрации сульфатов, что позволяет восполнить дефицит неорганической серы в организме, вызванный низким уровнем потребления пищевых белков, необходимых для синтеза протеогликанов [16, 17].

У животных с хирургически вызванным ОА на фоне применения глюкозамина сульфата значительно снижалась выраженность синовита (на 60%) по сравнению с контролем [18, 19]. Однако хирургически индуцированный ОА может не отражать все аспекты спонтанного идиопатического ОА у человека. Исследования модели эксплантата ОА человека показали, что глюкозамина сульфат является более сильным ингибитором экспрессии генов, чем глюкозамина гидрохлорид, при назначении в сопоставимых дозах [20].

Кристаллический глюкозамина сульфат: исследование эффективности и безопасности

В клинической практике используется стабильный кристаллический глюкозамина сульфат (кГА-сульфат). Фармакокинетика и клиническая эффективность этого соединения хорошо изучены.

Молекула кристаллического глюкозамина сульфата содержит две молекулы натрия хлорида, которые придают стабильность соединению. Эта стабилизированная форма была разработана компанией «Роттафарм», которая в дальнейшем создала и внедрила в кли-

ническую практику рецептурный препарат и бренд ДОНА. Другие препараты глюкозамина сульфата могут отличаться от оригинального. В составе может отсутствовать необходимое количество активного вещества, их эффективность не исследована надлежащим образом.

Кристаллический глюкозамина сульфат (ДОНА) является рецептурным препаратом. Он зарегистрирован в большинстве европейских стран, а также в США, Австралии, странах Азии и Африки.

При растворении в воде или биологических жидкостях кГА-сульфат образует прозрачный раствор, в котором ионы глюкозамина, сульфата, хлорида и натрия присутствуют в стехиометрических соотношениях 2:1:2:2.

Неизвестно, связаны ли перечисленные выше эффекты глюкозамина *in vitro* с терапевтическим действием, наблюдавшимся в клинических исследованиях. Однако установлено, что кГА-сульфат подавляет стимулируемую ИЛ-1 экспрессию генов медиаторов дегенерации в хондроцитах человека в концентрациях в диапазоне 10 мкМ, аналогичных тем, которые наблюдаются в плазме крови и синовиальной жидкости коленного сустава больных ОА после применения кГА-сульфата в терапевтической дозе 1500 мг/сут [11]. Подтвержден дозозависимый эффект кГА-сульфата на индуцированную ИЛ- 1β экспрессию генов факторов дегенерации матрицы ММП-3 (стромелизин 1) и ADAM-TS5 (агреканазы 2) [11]. Таким образом, кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут обеспечивает приемлемый терапевтический уровень вещества в крови – 8,9 мкМ/мл.

Период полувыведения кГА-сульфата составляет 15 часов, что достаточно для проникновения лекарства в ткани сустава и развертывания лечебного эффекта. Глюкозамина гидрохлорид как при введении в дозе 1500 мг/сут, так и при введении в дозе 500 мг

три раза в день не обеспечивает требуемого и клинически значимого уровня глюкозамина в крови (3,0 и 1,2 мкМ/мл соответственно). Период полувыведения также крайне мал – 3,3 и 3,9 часа. Из-за быстрого выведения из крови глюкозамина гидрохлорид не успевает проникнуть в ткани сустава и оказать лечебный эффект.

Различия терапевтической эффективности разных форм глюкозамина подтверждено в наиболее полном метаанализе, посвященном применению глюкозамина при ОА и включенном в последнее издание Кокрановского обзора (2009). Впервые он был опубликован в 2001-м и обновлен в 2005 г. [21]. В Кокрановском обзоре 2009 г. проанализированы данные 4963 пациентов из 25 клинических исследований. Средний возраст участников исследований – 60,7 года. Из них 69% женщины. 1905 пациентов рандомизированы для лечения глюкозамином и 3058 – препаратами сравнения (плацебо или активный препарат сравнения). Большинство исследований проведено с глюкозамина сульфатом (в том числе с кГА-сульфатом) и у пациентов с ОА коленного сустава. Обобщенный анализ плацебо-контролируемых исследований свидетельствует об умеренном анальгетическом эффекте (0,47), однако полученные результаты были неоднородными. Причина тому – различие не только в дизайне/качестве исследования, но и в применявшихся солях глюкозамина, их лекарственных формах и дозах [8, 22].

Анализ чувствительности методов и подгрупп в Кокрановском обзоре позволил утверждать, что эффективность лечения продемонстрирована только в исследованиях с применением кристаллического глюкозамина сульфата. Обобщенные результаты исследований с использованием других продуктов не подтвердили положительных результатов в отношении боли и функции суставов. В то же время в исследованиях с при-

менением кГА-сульфата (ДОНА) установлено его превосходство над плацебо в лечении боли и функциональных нарушений при ОА.

Проведен ряд сравнительных исследований анальгетических свойств кГА-сульфата (ДОНА) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Так, в рандомизированное контролируемое двойное слепое многоцентровое проспективное исследование в параллельных группах было включено 100 пациентов с ОА коленного сустава, получавших кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут, и 99 пациентов, получавших ибупрофен в дозе 1200 мг/сут. Через четыре недели лечения индекс Лекена снизился примерно на 40% в обеих группах. В группе кГА-сульфата на терапию ответили 48%, в группе ибупрофена – 52% ($p = 0,67$). Хотя действие ибупрофена начиналось быстрее, чем действие кГА-сульфата, положительное влияние последнего отмечалось уже через две недели лечения и было аналогичным влиянию НПВП.

Полученные результаты были подтверждены в аналогичном по дизайну исследовании, но в отношении другой этнической группы (178 пациентов из Китая) [23, 24]. В другое крупное проспективное многоцентровое рандомизированное плацебоконтролируемое (контролируемое с помощью двух плацебо) сравнительное исследование в параллельных группах было включено 319 больных ОА коленного сустава [25]. Продолжительность лечения составила 12 недель, периода наблюдения в отсутствие терапии – восемь недель. Согласно результатам исследования, через две недели приема кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут и пироксикам 20 мг/сут продемонстрировали сопоставимый анальгетический эффект. Через три месяца эффективность пироксикама была меньше, чем эффективность кГА-сульфата. Однако оба препарата оказались более эффективными, чем плацебо ($p < 0,001$), в отношении сниже-

ния выраженности симптомов ОА. Не было выявлено существенных различий в эффективности между группой кГА-сульфата и группой «кГА-сульфат + пироксикам». У получавших комбинированную терапию отмечалось более быстрое начало действия – в течение первых двух недель. Эффект кГА-сульфата в виде моно- и комбинированной терапии сохранялся до восьми недель (переходящий эффект, $p < 0,01$ по сравнению с плацебо). В группе пироксикама такого зафиксировано не было.

В широко цитируемом исследовании GUIDE сравнили обезболивающие действие кГА-сульфата в дозе 1500 мг/сут, ацетаминофена в дозе 3 г/сут или плацебо [26]. Длительность терапии составила шесть месяцев. Исследование GUIDE подтвердило, что у больных ОА коленного сустава по симптоматическому действию кГА-сульфат существенно превосходил плацебо. Эффект ацетаминофена не всегда отличался от эффекта плацебо. В дальнейшем в двух- и трехлетних исследованиях впервые для любого из фармакологических вмешательств было показано значительное замедление рентгенологического прогрессирования ОА (величина сужения суставной щели) [27, 28].

Таким образом, было доказано, что кГА-сульфат обладает структурно-модифицирующим действием и поэтому может рассматриваться как болезнь-модифицирующее средство [27].

Через пять лет все пациенты с ОА, участвовавшие в рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях J.Y. Reginster и соавт. (2001 г.) и K. Pavelka и соавт. (2002 г.) и получавшие кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут по крайней мере в течение 12 месяцев, были проанализированы с целью изучения потребности в эндопротезировании. Из 340 пациентов сведения удалось получить о 275, в том числе о 131 пациенте, получавшем плацебо, и 144 – кГА-сульфат. Частота эндопротезирования коленного сустава оказалась более чем в два раза выше в группе



платцебо – 19/131 (14,5%) против 9/144 (6,3%) ($p = 0,024$). Относительный риск составил 0,43 при 95%-ном доверительном интервале 0,20–0,92, то есть на 57% меньше по сравнению с платцебо. Анализ выживаемости, оцениваемой по методу Каплана – Мейера/логарифмическому ранговому критерию, подтвердил значительное снижение ($p = 0,026$) кумулятивной частоты эндопротезирования коленного сустава у ранее получавших кГА-сульфат. Был сделан вывод, что применение кГА-сульфата от 12 месяцев до трех лет способно предотвращать эндопротезирование коленных суставов в течение пяти лет после прекращения лечения [29].

В постмаркетинговом когортном исследовании в условиях реальной клинической практики PEGASus, организованном независимым научным советом и координационным комитетом во Франции, установлено, что кГА-сульфат снижал потребность в НПВП и анальгетиках [30]. В исследовании G. Herrero-Beaumont и соавт. показано, что потребность в приеме НПВП или анальгетиков для купирования боли отмечалась у 91,2% больных ОА, получавших платцебо, 79,2% получавших парацетамол и 77,6% – кГА-сульфат [31]. За шесть месяцев средняя длительность приема НПВП или анальгетиков составила 35,2 дня в группе платцебо, 27,8 дня в группе парацетамола и 28,1 дня в группе кГА-сульфата. Оптимальная длительность курса терапии кГА-сульфатом для облегчения симптомов ОА – не менее 12 недель. Кроме того, отмечено, что терапевтический эффект может сохраняться в течение двух месяцев после окончания курса терапии. Поэтому наиболее оптимальная схема терапии кГА-сульфатом следующая: три месяца прием препарата, три месяца перерыв. Таким образом, в течение каждого года будет два цикла терапии по три месяца каждый и два перерыва также по три месяца [32].

Во всех краткосрочных (поддерживающих) клинических исследованиях профиль безопасности препарата был хорошим при сравнении с платцебо или НПВП.

Так, W. Noack и соавт. установили, что переносимость препарата сопоставима с переносимостью платцебо [33]. Частота незначительных нежелательных явлений в группе кГА-сульфата достигала 6%, в группе платцебо – 10%. Обычные лабораторные тесты при включении в исследование и его завершении не показали каких-либо клинически значимых изменений. Терапия кристаллическим глюкозамина сульфатом переносилась значительно лучше, чем лечение ибупрофеном. Нежелательные явления зафиксированы у 6 и 35% пациентов соответственно ($p < 0,001$). Частота отмены кГА-сульфата составила 1%, ибупрофена – 7% ($p = 0,035$). Клинически значимых изменений лабораторных показателей не наблюдалось [23]. В исследовании L.C. Rovati частота неблагоприятных реакций при применении кГА-сульфата была близка таковой в группе платцебо ($p = 0,16$) и значительно ниже, чем в группе пироксикама (14,8 по сравнению с 41,9%; $p < 0,001$) [25].

Согласно последнему Кокрановскому обзору, профиль безопасности глюкозамина характеризуется как отличный [23]. В большинстве представленных в нем исследований применяли кГА-сульфат. Из 1883 пациентов, рандомизированных для лечения глюкозаминол, только 62 прекратили лечение вследствие проявлений токсичности. Количество пациентов с нежелательными явлениями на фоне терапии составило 436 (по данным 21 рандомизированного контролируемого исследования, $n = 1451$). Из 1482 участников, рандомизированных в группу платцебо, 70 преждевременно прекратили лечение вследствие токсических проявлений, 418 отметили нежелательные явления ($n = 1061$). Таким образом, глюкозамин был

так же безопасен, как платцебо. Когда глюкозамин сравнили с платцебо по количеству пациентов, отметивших нежелательные явления, итоговый относительный риск (модель с фиксированным эффектом) для 13 рандомизированных контролируемых исследований составил 0,99.

В связи с наличием натрия хлорида в молекуле кГА-сульфата возникает вопрос о риске повышения артериального давления на фоне такой терапии.

Контроль артериального давления в течение шести месяцев наблюдения не выявил повышения как систолического, так и диастолического артериального давления у применявших кГА-сульфат [34]. Различий с группой платцебо не отмечено. Это позволило утверждать, что прием кГА-сульфата в течение длительного срока не сопровождается повышением артериального давления. Согласно результатам проспективного когортного исследования VITAL, в которое было включено 77 718 лиц обоего пола старше 50 лет, прием глюкозамина ассоциировался со значимым снижением не только общей смертности (на 18%), но и смертности по причине злокачественных новообразований (на 13%). Регулярное применение глюкозамина снижало риск развития аденокарциномы легких на 51%. Антипролиферативные эффекты глюкозамина в отношении злокачественно трансформированных клеток были продемонстрированы *in vitro* на разных клеточных культурах [35–38].

В нашей стране интерес к глюкозамину связан с именем академика В.А. Насоновой. Благодаря ее усилиям было инициировано, одобрено и проведено несколько исследований, подтвердивших эффективность кГА-сульфата при ОА коленного сустава. Так, отечественными учеными проведена оценка эффективности и переносимости двух схем терапии кГА-сульфатом. Первая группа получала кГА-сульфат в дозе 1500 мг per os (саше) ежедневно, вторая – кГА-сульфат в дозе 1500 мг per os

(саше) ежедневно и 400 мг внутримышечно три раза в неделю в первые три недели. В открытое рандомизированное проспективное исследование было включено 60 больных ОА коленного сустава. Продолжительность исследования составила восемь недель, в том числе шесть недель лечения, две недели наблюдения. Оценивались такие параметры, как интенсивность боли по шкале Ликерта, общая активность болезни (отдельно врачом и больным), выраженность боли, утренней скованности и функциональной активности по WOMAC (мм по визуальной аналоговой шкале), интенсивность боли в покое, стартовой боли на третьей, шестой, восьмой неделях, степень выраженности синовита, время наступления эффекта терапии. На фоне лечения боль в анализируемом коленном суставе уменьшилась в обеих группах. Во второй группе достоверное снижение боли в покое зафиксировано через три недели терапии ($p < 0,001$), в первой – через шесть недель ($p < 0,05$). Эффект последствия препарата кГА-сульфата также наблюдался в обеих группах. Достоверное уменьшение боли по WOMAC отмечалось через три недели во второй группе, через шесть недель – в первой. Второй режим терапии в большей степени ассоциировался с уменьшением утренней скованности и улучшением функциональной активности, а также с быстрым анальгетическим и противовоспалительным эффектами. При оценке общей эффективности лечения значительное улучшение состояния выявлено у 36% пациентов первой группы и 60% пациентов второй группы. Отсутствие ответа на терапию достоверно чаще отмечалось в первой группе – 26 против 5% случаев. Оценка общей активности заболевания, данная врачом и пациентом, совпала. При назначении более высокой дозы кГА-сульфата нарастания частоты и степени выраженности побочных реакций не выявлено. Обе формы препарата продемонстрировали высокую

эффективность и хорошую переносимость [39, 40].

Другое широко цитируемое российское исследование было посвящено изучению клинической и инструментальной характеристик, оценке эффективности и переносимости ацетаминофена, кГА-сульфата, хондроитина сульфата и мелоксикама у 80 пациентов с ОА коленного сустава [41]. По дизайну это было открытое рандомизированное проспективное сравнительное исследование в параллельных группах. Длительность исследования составила 18 месяцев. Помимо клинических параметров, отражающих течение болезни (WOMAC, альгофункциональный индекс Лекена), использовали современные инструментальные методы обследования, такие как стандартизированная рентгенография коленных суставов в условиях весовой нагрузки, ультразвуковая томография, магнитно-резонансная томография коленных суставов и артроскопия. Это позволило визуализировать структурные изменения при ОА и объективизировать оценку фармакотерапии. В ходе исследования установлено, что по противовоспалительной активности мелоксикам в дозах 7,5–15 мг/сут, кГА-сульфат в дозе 1500 мг/сут и хондроитина сульфат в дозах 1000–1500 мг/сут сопоставимы. Доля ответивших на лечение по OMERACT-OARSI в группе мелоксикама была больше, чем в группах кГА-сульфата и хондроитина сульфата, – 100, 90 и 90% соответственно. Среди получавших парацетамол до 2 г/сут таковых было 75%. Таким образом, противовоспалительный эффект ацетаминофена не подтвержден. Анальгетическое действие доказано для всех исследуемых препаратов. Анализ полученных данных позволил сделать вывод, что при длительном применении мелоксикам, кГА-сульфат и хондроитина сульфат способны замедлять прогрессирование ОА коленного сустава. Кроме того, у принимавших ацетаминофен статистически достоверно уменьшилась суставная щель в медиальном отделе

коленного сустава, что свидетельствовало о прогрессировании заболевания. За время исследования среднее сужение суставной щели было наименьшим в группе кГА-сульфата ($-0,07$; $p = 0,0002$) при сопоставлении с хондроитина сульфатом ($-0,1$; $p = 0,004$), мелоксикамом ($-0,06$; $p = 0,006$) и ацетаминофеном ($-0,37$). Доля пациентов без тяжелого сужения суставной щели ($> 0,5$ мм) в группе кГА-сульфата по сравнению с тремя другими группами была самой маленькой. Независимо от получаемой пациентами терапии во всех анализируемых зонах коленного сустава отмечена стабилизация хондропатии и достоверное уменьшение признаков синовита, по данным магнитно-резонансной томографии. Положительное влияние кГА-сульфата, хондроитина сульфата и мелоксикама на суставной хрящ подтверждено результатами артроскопии при анализе количественной оценки хондропатии (SFA-счет). Через 18 месяцев в указанных группах отмечена стабилизация SFA-счета. В группе ацетаминофена положительной динамики не отмечено.

Еще одно отечественное исследование было посвящено оценке роли терапии ОА коленного сустава второй и третьей стадий по классификации Келлгрена – Лоуренса у 96 пациентов в послеоперационном периоде (локальные дефекты суставного хряща по классификации Аутербриджа соответствовали третьей и четвертой стадиям) [42]. Всем больным проводили мозаичную аутохондропластику, которая оказалась эффективной для восстановления локальных дефектов суставной поверхности. После мозаичной пластики пациенты могли получать кГА-сульфат в течение двух лет или терапию НПВП для купирования симптомов. Применение кГА-сульфата в послеоперационном периоде оказало положительный структурно-модифицирующий эффект на гиалиновый хрящ коленного сустава и его функцию, оцениваемый по шкале IKDC, в среднесрочной перспективе.

Дона®

Активное вещество:

Глюкозамина сульфат кристаллический^{1,2}

Глюкозамина сульфата натрия хлорид⁶

МНН
глюкозамин

Для лечения остеоартроза периферических суставов⁶, остеохондроза, спондилоартроза^{1,2}

Облегчение боли и улучшение функции суставов^{3,4}

Нацелен на замедление прогрессирования дегенеративных процессов в суставах^{3,4}

Активирует снижение риска эндопротезирования суставов и развития инвалидности⁵

¹Дона порошок. Инструкция по применению.

²Дона раствор. Инструкция по применению.

³Rejnster JY et al. The Lancet 2001; vol. 357:251-256

⁴Pavelka K et al. Arch Intern Med 2002; vol. 162:2113-2123

⁵Bruyere O et al. Osteoarthritis and Cartilage. 2008; vol. 16:254-260

⁶Дона таблетки. Инструкция по применению, активное вещество - глюкозамина сульфата натрия хлорид

ООО «Майлан Фарма», лицензия - ФС-99-02 - 007060 от 05.03.2019

*РУЛП-001932 от 18.12.2012, переоформлено 14.03.2019,

переоформлено 18.06.2020;

П N013659/01 от 13.12.2007, переоформлено 30.03.2017,

переоформлено 27.05.2020;

П N013737/01 от 24.12.2007, переоформлено 30.03.2017

Организация, принимающая претензии потребителей:

ООО «Майлан Фарма» 109028, г. Москва,

Серебряническая наб., д. 29, этаж 9 Тел. (495) 660-53-03, факс (495) 660-53-06 www.donainfo.ru; www.mylanpharma.ru/

RU.DON.20.07.23 РЕКЛАМА



Mylan
Seeing
is believing

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ И МЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Среднее значение по шкале IKDC через два года составило $50,5 \pm 4,98$ для мозаичной пластики и кГА-сульфата и $42,33 \pm 6,69$ для мозаичной пластики и НПВП.

Таким образом, история изучения глюкозамина сульфата, тщательный анализ доказательств, полученных в исследованиях *in vitro* и *in vivo*, многолетний опыт применения кГА-сульфата в реальной клинической практике позволяют утверждать, что препарат эффективен при ОА. Он воздействует на основные патогенетические механизмы заболевания. Обладает симптом-модифицирующим, структурно-модифицирующим и болезнь-модифицирующим эффектами.

В настоящее время кристаллический глюкозамина сульфат включен в национальные и международные клинические рекомендации по лечению ОА.

Заключение

Согласно данным отечественных эпидемиологических исследований, ОА коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13% населения России старше 18 лет [43]. В 2016 г. общая заболеваемость ОА в нашей стране составила 4 285 464 случая, или 3646,3 случая на 100 тыс. взрослого населения, а первичная – 683,4 случая на 100 тыс. взрослого населения [44]. Учитывая прогноз специалистов в отношении увеличения числа больных ОА, а значит, возраста затрат на здравоохранение и социальные институты, становится очевидным, что поиск адекватных и эффективных средств лечения остается актуальной задачей.

Выбор лечения предполагает анализ факторов риска заболевания, возраста пациентов на момент развития болезни или назначения лечения, спектра коморбидных состояний, локализации и степени выраженности изменений в суставе (суставах), доказательной базы эффективности и безопасности препаратов, которые планируется использовать, и многое другое.

Лечение прежде всего должно быть направлено на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов.

В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) предложили единый пошаговый алгоритм лечения ОА, который успешно был внедрен во многих странах мира, в том числе в России [44, 45]. Алгоритм ESCEO позволяет обновлять и адаптировать руководящие принципы лечения (при тщательном анализе доказательств), определять приоритетность мероприятий в зависимости от клинических проявлений заболевания, эффективности проводимого лечения, наличия коморбидных состояний. Необходимо отметить, что это первый опыт создания подробного алгоритма, который позволяет врачам разных специальностей ориентироваться в многочисленных методах лечения ОА и выбирать адекватную терапию на разных стадиях заболевания.

В 2019 г. алгоритм ESCEO был переработан в связи с появлением

новых данных. Речь, в частности, идет о получении доказательств того, что парацетамол не является «анальгетиком выбора», поскольку обеспечивает минимальные, вероятно, клинически незначимые преимущества у пациентов с остеоартритом тазобедренного или коленного сустава [46–48]. При этом глюкозамина сульфат – оригинальный препарат кГА-сульфата занял центральное место в алгоритме лечения остеоартрита.

Оригинальный кГА-сульфат (ДОНА) выпускается в виде саше 1500 мг, раствора для внутримышечного введения 2 мл и таблеток 750 мг. При пероральном приеме первый вариант – содержимое одного пакетика растворяют в 200 мл воды, саше принимают один раз в сутки, второй – по одной таблетке два раза в день предпочтительно во время еды, запивая стаканом воды. Минимальный курс терапии составляет шесть недель. При внутримышечном введении кГА-сульфат, содержащийся в ампуле, необходимо смешать с 1 мл воды для инъекций. Приготовленный раствор вводят по 3 мл один раз в день три раза в неделю на протяжении четырех – шести недель.

Инъекции препарата можно сочетать с пероральным приемом (порошок или таблетки).

Симптоматический эффект наступает через две-три недели от начала терапии. При необходимости курс лечения повторяют с интервалом два месяца.

Продолжительность и схему лечения назначают индивидуально. ☺

Литература

1. Ledderhose G. Uber salzsaures Glycosamin // Ber. Dtsch. Chem. Ges. 1876. Vol. 9. № 2. P. 1200–1201.
2. Haworth W.N., Lake W.H.G., Peat S. The configuration of glucosamine (chitosamine) // Journal of Chemical Society. 1939. P. 271–274.
3. Pigman W.W., Horton D., Wander J.D. Carbohydrates: Chemistry and Biochemistry. New York, 1980.
4. Setnikar I., Rovati L.C. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate // Arzneimittelforschung. 2001. Vol. 51. № 9. P. 699–725.
5. Altman R.D. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations // Expert Rev. Clin. Pharmacol. 2009. Vol. 2. № 4. P. 359–371.
6. Firestein G.S., Budd R.C., Gabriel S.E. et al. Textbook of Rheumatology, 2017.
7. Hamerman D. The biology of osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. № 20. P. 1322–1330.

8. *Rovati L.C., Girolami F., Persiani S.* Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties // *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis.* 2012. Vol. 4. № 3. P. 167–180.
9. *Kucharz E.J., Kovalenko V., Szántó S. et al.* A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes // *Curr. Med. Res. Opin.* 2016. Vol. 32. № 6. P. 997–1004.
10. *Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P. et al.* Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis // *Rheumatol. Int.* 2012. Vol. 32. № 10. P. 2959–2967.
11. *Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al.* Experimental pharmacology of glucosamine sulfate // *Int. J. Rheumatol.* 2011. Vol. 2011. ID 939265.
12. *Largo R., Alvarez-Soria M.A., Díez-Ortego I. et al.* Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NF kappa B activation in human osteoarthritic chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 4. P. 290–298.
13. *Gouze J.N., Bianchi A., Bécuwe P. et al.* Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway // *FEBS Lett.* 2002. Vol. 510. № 3. P. 166–170.
14. *Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W.* Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants // *Osteoarthritis Cartilage.* 2005. Vol. 13. № 5. P. 387–394.
15. *Taniguchi S., Ryu J., Seki M. et al.* Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs // *J. Orthop. Res.* 2012. Vol. 30. № 5. P. 673–678.
16. *Hoffer L.J., Kaplan L.N., Hamadeh M.J. et al.* Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate // *Metabolism.* 2001. Vol. 50. № 7. P. 767–770.
17. *Cordoba F., Nimni M.E.* Chondroitin sulfate and other sulfate containing chondroprotective agents may exhibit their effects by overcoming a deficiency of sulfur amino acids // *Osteoarthritis Cartilage.* 2003. Vol. 11. № 3. P. 228–230.
18. *Altman R.D., Cheung H.* Glucosamine sulfate on cartilage: lapine study // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. Suppl. 9. P. 1535.
19. *Wen Z.H., Tang C.C., Chang Y.C. et al.* Glucosamine sulfate reduces experimental osteoarthritis and nociception in rats: association with changes of mitogen-activated protein kinase in chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage.* 2010. Vol. 18. № 9. P. 1192–1202.
20. *Uitterlinden E.J., Jahr H., Koevoet J.L. et al.* Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants // *Osteoarthritis Cartilage.* 2006. Vol. 14. № 3. P. 250–257.
21. *Towheed T.E., Anastassiades T.P., Shea B. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001. Vol. 1. ID CD002946.
22. *Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al.* Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005. Vol. 18. № 2. ID CD002946.
23. *Müller-Fassbender H., Bach G.L., Haase W. et al.* Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage.* 1994. Vol. 2. № 1. P. 61–69.
24. *Qiu G.X., Gao S.N., Giacobelli G. et al.* Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis // *Arzneimittelforschung.* 1998. Vol. 48. № 5. P. 469–474.
25. *Rovati L.C.* The clinical profit of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives // *Osteoarthritis Cartilage.* 1997. Vol. 5. P. 72.
26. *Vangsness C.T., Spiker W., Erickson J.* A review of evidence-based medicine for glucosamine and chondroitin sulfate use in knee osteoarthritis // *Arthroscopy.* 2009. Vol. 25. № 1. P. 86–94.
27. *Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al.* Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
28. *Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al.* Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2113–2123.
29. *Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al.* Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // *Osteoarthritis Cartilage.* 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.
30. *Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G.* Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45. № 4. Suppl. P. S34–S41.
31. *Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al.* Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator // *Arthritis Rheum.* 2007. Vol. 56. № 2. P. 555–567.
32. *Herrero-Beaumont G., Rovati L.C.* Use of crystalline glucosamine sulphate in osteoarthritis // *Future Rheumatol.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 397–414.
33. *Noack W., Fischer M., Förster K.K. et al.* Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee // *Osteoarthritis Cartilage.* 1994. Vol. 2. № 1. P. 51–59.

34. Dos Reis R.P., Giacobelli G., Girolami F. et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials // *Open. Rheumatol. J.* 2011. Vol. 5. P. 69–77.
35. Bell G.A., Kantor E.D., Lampe J.W. et al. Use of glucosamine and chondroitin in relation to mortality // *Eur. J. Epidemiol.* 2012. Vol. 27. № 8. P. 593–603.
36. Brasky T.M., Lampe J.W., Slatore C.G., White E. Use of glucosamine and chondroitin and lung cancer risk in the VITamins And Lifestyle (VITAL) cohort // *Cancer Causes Control.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 1333–1342.
37. Oh H.J., Lee J.S., Song D.K. et al. D-glucosamine inhibits proliferation of human cancer cells through inhibition of p70S6K // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 360. № 4. P. 840–845.
38. Jung C.W., Jo J.R., Lee S.H. et al. Anti-cancer properties of glucosamine-hydrochloride in YD-8 human oral cancer cells: induction of the caspase-dependent apoptosis and down-regulation of HIF-1 α // *Toxicol. In Vitro.* 2012. Vol. 26. № 1. P. 42–50.
39. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г. Дона (глюкозамин сульфат) – патогенетически обоснованное применение при остеоартрозе // *Научно-практическая ревматология.* 2003. № 2. С. 35–37.
40. Цветкова Е.С., Панасюк Е.Ю., Иониченок Н.Г. Глюкозамин сульфат (ДОНА) в терапии гонартроза: возможности и перспективы // *Научно-практическая ревматология.* 2004. № 2. С. 32–36.
41. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53. № 1. С. 63–68.
42. Голубев Г.Ш., Кролевец И.В., Голубев В.Г. Сравнение эффективности малоинвазивных методов пластики дефектов суставного хряща коленного сустава // http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloin-vazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo_khryashcha-kolennogo-sustava/.
43. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США // *Научно-практическая ревматология.* 2008. № 4. С. 4–13.
44. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федерации в 2015–2016 гг. // *Научно-практическая ревматология.* 2018. Т. 56. № 1. С. 15–21.
45. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J. et al. 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.* 2014. Vol. 44. № 3. P. 253–263.
46. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов (ESCEO) по остеоартриту // *Научно-практическая ревматология.* 2016. Т. 54. № 6. P. 641–653.
47. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. 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.* 2019. Vol. 49. № 3. P. 337–350.
48. Leopoldino A.O., Machado G.C., Ferreira P.H. et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 2. № 2. ID CD013273.

The History of Discovery and Long-Standing Applying Experience of Glucosamine Sulfate in Clinical Practice

I.S. Dydykina, PhD, L.N. Denisov, MD, PhD, P.S. Kovalenko, PhD, A.M. Lila, MD, PhD, Prof.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology

Contact person: Irina S. Dydykina, dydykina_is@mail.ru

The article discusses the current state of the problem of effectiveness and safety of osteoarthritis treatment with focus on glucosamine sulfate. There is presented the history of the discovery of the compound (including its stabilized form), based on which the drug DONA (prescription medicine of crystalline glucosamine sulfate) was created. There are indicated main parameters of pharmacokinetics, which ensure uniqueness of the preparation, demonstrate its specificity and predetermine the effectiveness and safety. Evidences of the efficacy and safety of glucosamine sulfate and crystalline glucosamine sulfate DONA are presented in vitro and in vivo studies. In this article there is indicated a contribution of Russian scientists in evidence obtaining of efficiency and safety of DONA in the various plans of gonarthrosis treatment. It is emphasized the reasonable inclusion of this drug in the ESCEO algorithm.

Key words: osteoarthritis, glucosamine sulfate, DONA