

Можливості фармакологічного лікування остеоартриту: фокус на симптоматичні препарати сповільненої гії (SYSADOA) та індивідуальні особливості пацієнта

У вересні 2019 року в Мілані (Італія) на базі реабілітаційного центру Фонду Don C. Gnocchi за підтримки компанії «Байер» було проведено дводенну міжнародну навчальну програму для лікарів-ревматологів. До вашої уваги представлено огляд заходу, в якому взяли участь представники провідних міжнародних наукових і освітніх медичних організацій, визнані експерти в галузі ревматології, травматології та ортопедії з Білорусі, Італії, Росії, України, Франції.

Перший день роботи було присвячено обговоренню алгоритму дій лікаря при лікуванні хворих на остеоартрит (ОА) з огляду на індивідуальні особливості пацієнта, зокрема коморбідність. Із програмними доповідями виступили: Д. Гандоліні, професор, керівник відділу ревматології та кісткового метаболізму клініки Don C. Gnocchi (Мілан, Італія); О.М. Ліла, д. мед. н., професор, директор ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонові (Москва, Росія); Л.І. Алексєєва, д. мед. н., професор, завідувач відділу метаболічних захворювань суглобів, лабораторії остеоартриту ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонові (Москва, Росія); Ф. Ранно, професор, керівник відділення реабілітації Інституту ревматології (Париж, Франція); Д.Г. Рекалов, д. мед. н., професор, завідувач Центру ревматології та імунологічної терапії Запорізької обласної клінічної лікарні; Н.А. Мартусевич, к. мед. н., доцент кафедри кардіології та внутрішніх хвороб Білоруського державного медичного університету.

Під час обговорення найбільшу увагу було приділено особливостям менеджменту осіб з ОА в умовах коморбідності. Загальновідомо, що ОА є одним із найрозповсюдженіших, неухильно прогресуючих захворювань кістково-м'язової системи, яке потребує комплексного підходу до лікування. Поширеність ОА зростає з віком та асоційована з ожирінням. Крім того, хворі на ОА часто мають супутні патології, що зумовлюють підвищений ризик небажаних явищ із боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), серцево-судинної системи (ССС) та нирок, які своєю чергою впливають на вибір методів терапії ОА.

Сучасна модель доказової медицини базується на принципах клінічних рішень і рекомендацій, створених на основі наявних баз даних щодо ОА. Керівні принципи розробляються з огляду на баланс між користю та шкодою від застосовуваного методу лікування.

Численні наявні рекомендації щодо менеджменту пацієнтів з ОА колінних, кульшових та кистевих суглобів, розроблені Американською асоціацією ревматологів (ACR), Європейською антиревматичною лігою (EULAR), Міжнародним товариством із вивчення остеоартриту (OARSI), Європейським товариством із клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту й захворювань кістково-м'язової системи (ESCEO), містять дані щодо ефективності різноманітних методів лікування, профілю безпеки та небажаних явищ, але мають різні рівні доказовості. У 2019 р. були оприлюднені дані щодо оновлення попередніх настанов на базі доказової системи класифікації та оцінки якості рекомендацій (GRADE) та нових систематичних оглядів і метааналізів: ESCEO [1], OARSI [2].

Було проаналізовано останні рекомендації з терапії хворих на ОА. У настановах ESCEO ще раз підкреслено необхідність комплексного немедикаментозного та медикаментозного лікування ОА. Симптоматичні препарати сповільненої дії в терапії остеоартриту (SYSADOA) — клас лікарських засобів, що позитивно впливають на симптоми ОА, стосовно яких накопичено докази хворобомодифікувальної дії при тривалому застосуванні. Метааналізи плацебо-контрольованих досліджень SYSADOA довели, що глюкозамін (ГА), хондроїтину сульфат (ХС), діацерейн, сполуки авокадо/сої чинять позитивну дію від незначної до помірної при ОА. ESCEO рекомендує застосовувати ці препарати, але тільки вироблені з фармацевтично якісних

субстанцій, як базисне лікування ОА. Зокрема, використання кристалічного ГА сульфату в кількох дослідженнях при ОА тривалістю від шести місяців до трьох років довели його перевагу перед плацебо щодо впливу на біль (розмір ефекту — 0,27; 95% довірчий інтервал [ДІ] 0,12-0,43) і функцію суглобів (розмір ефекту — 0,33, 95% ДІ 0,17-0,48), що співпало з результатами при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) короткими курсами.

ХС також має здатність сповільнювати прогресування ОА. Крім того, ця сполука чинить доволі виражений ефект на біль, хоча думки різних дослідників щодо цього не завжди співпадають. Нещодавно оприлюднені результати дослідження показали ефективність ХС щодо сповільнення структурних змін у хрящовій тканині та продемонстрували його клінічно значущу симптоматичну дію [3].

Незважаючи на суперечливість деяких рекомендацій щодо лікування ОА, SYSADOA широко використовуються у багатьох країнах у вигляді як рецептурних, так і безрецептурних лікарських засобів. Профіль безпеки препаратів цієї групи при ОА, за даними систематичного огляду і метааналізів, зівставний із таким у плацебо [4].

Останні клінічні дані свідчать про більшу ефективність комбінації цих препаратів, що пов'язують з їхньою адитивною дією. Синергійний ефект ХС і ГА підтверджено у численних дослідженнях, що проводили *in vivo* та *in vitro* [5-7]. Механізм дії ХС дещо відрізняється від такогo ГА. Встановлено, що ХС досягає суглоба й розподіляється у хрящі та субхондральних шарах, проте, оскільки молекула ХС має відносно великі розміри, то не проникає до клітин, а його протизапальна дія забезпечується за допомогою рецепторів мембрани і хондроцитів. Зокрема, зв'язуючись із CD44-рецептором, ХС може модулювати такі транскрипційні фактори, як NF- κ B, блокуючи тим самим прозапальні сигнальні шляхи зі зниженням рівня регуляції таргетних генів ADAMTS, MMPs, IL-1 β та iNOS.

Глюкозамін проникає до клітин за допомогою механізму транспорту глюкози та фосфорилюється у глюкозамінфосфат, який послідовно проходить гексозаміновий біосинтетичний шлях, утворюючи N-ацетилглюкозамін, що являє собою, з одного боку, субстрат для синтезу протеогліканів, гліколіпідів і глікопротеїнів, а з іншого — субстрат для ацилювання протеїну. Є припущення, що ефект ГА зумовлений його здатністю до ацилювання протеїнів, насамперед кінази (JNK, p38 та IKK α). Ця протеїнова модифікація конкурує з фосфорилюванням за утилізацію деяких амінокислотних ділянок, і, як наслідок, ГА зменшує транслокацію NF- κ B та скасовує транскрипцію протеолітичних і прозапальних таргетних генів.

Сьогодні на фармацевтичному ринку наявні лікарські засоби з різними солями ГА (глюкозаміну сульфат, зокрема кристалічний, і глюкозаміну гідрохлорид). Сучасні дані підтверджують, що між різними солями ГА немає жодних відмінностей щодо як фармакокінетики, так і фармакодинаміки [8-10]. ГА всмоктується в кишечнику при розпаді сульфату або гідрохлориду [10]. Терапевтичними дозами є ≥ 1500 мг/добу глюкозаміну і ≥ 800 мг/добу хондроїтину [11].

Клінічні дані підтверджують високу ефективність комбінованих препаратів ГА та ХС. Дослідники D.O. Clegg et al. довели, що комбінація ГА й ХС за анагетичною дією переважала плацебо та монопрепарати ГА і ХС у хворих на ОА з помірним і виразним болем [6].

У дослідженні M.C. Hochberg et al. сумісне застосування молекул продемонструвало однакову з целококсидом ефективність після шести місяців терапії хворих на ОА колінних суглобів при сприятливому профілю безпеки [7]. На думку авторів, фіксована комбінація ГА і ХС є ефективним методом лікування для пацієнтів з ОА і супутньою патологією ССС та ШКТ.

Доказом впливу комбінації ХС і ГА на прогресування ОА стало дослідження J. Martel-Pelletier et al. [12]. Автори показали, що за даними магнітно-резонансної томографії у пацієнтів, які приймали разом ХС і ГА, через 24 місяці відзначалася менша втрата об'єму хряща порівняно із тими, хто не отримував ХС і ГА. Автори дійшли висновку, що застосування комбінації ХС і ГА сприяє сповільненню прогресування ОА.

Аналогічні результати з оцінкою звуження суглобової щільності за електронними рентгенограмами мали місце в подвійному сліпому порівняльному дослідженні M. Fransen (2015), у межах якого 605 пацієнтів із гонартрозом рандомізували у групи комбінованої (ГА + ХС), монотерапії (ГА або ХС) або плацебо. Застосування комбінованого препарату сприяло статистично достовірному порівняно із плацебо сповільненню прогресування звуження суглобової щільності (середня різниця — 0,10 мм; 95% ДІ 0,002-0,20 мм), тоді як дані щодо прогресії захворювання при монотерапії ХС або ГА не відрізнялися від таких у групі плацебо [13].

У листопаді 2015 р. було оприлюднено результати метааналізу C. Zeng et al., що узагальнював дані 54 клінічних досліджень за участю 16 427 пацієнтів. Автори порівнювали ефективність п'яти варіантів лікування, як-то:

- плацебо;
- целококсид;
- ХС;
- ГА;
- комбінація ХС + ГА.

Незважаючи на те що за всіх варіантів лікування препаратами SYSADOA (монотерапія ХС або ГА, комбінація ХС + ГА) спостерігали достовірну структурно-модифікувальну дію, поліпшення показників функціонального стану суглобів порівняно з початковим рівнем було зафіксоване лише у пацієнтів при сумісному використанні ХС + ГА [14].

Одним із найбільш вивчених препаратів SYSADOA є препарат **Терафлекс® компанії «Байер»**. Це комбінація 500 мг ГА (у вигляді глюкозаміну гідрохлориду) та 400 мг ХС в одній капсулі. Протизапальну, анагетичну та структурно-модифікувальну дію лікарського засобу було описано у низці робіт, присвячених аналізу клінічного досвіду його застосування у повсякденній практиці. Крім того, на базі Інституту геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України (м. Київ) 2006-2007 рр. було проведено відкрите рандомізоване порівняльне дослідження ефективності, безпеки і тривалості післядії приймання препарату Терафлекс® хворими на ОА колінних суглобів за двома схемами. Загалом було залучено 100 пацієнтів, що знаходилися під амбулаторним наглядом в Українському науково-медичному центрі проблем остеопорозу. Хворі отримували терапію препаратом Терафлекс® упродовж півроку із перервою три місяці (І група) або дев'ять місяців постійно (ІІ група). У процесі дослідження кожному пацієнтові проводили клініко-інструментальне та нейроортопедичне обстеження, рентгенографію колінних суглобів, анкетування (опитувальник WOMAC, анкети Лікерта та ефективності лікування).

Згідно з отриманими результатами, не було встановлено достовірних відмінностей в ефективності безперервного або переривчастого (три місяці призначення з наступною тримісячною перервою) режимів приймання препарату Терафлекс® упродовж 12 місяців спостереження. Як безперервна, так і переривчаста стратегія призначення лікарського засобу сприяли зменшенню інтенсивності больового синдрому (відповідно до застосованих анкетувань) і поліпшенню функціонального стану суглобів (за шкалою WOMAC та даними 15-метрового тесту).

Препарат Терафлекс® при безперервному (дев'ять місяців) і курсовому (два курси по три місяці з тримісячною перервою) прийманні добре переносився пацієнтами старших вікових груп із гонартрозом та не призводив до виникнення серйозних побічних реакцій. Тривалість його післядії у пацієнтів із гонартрозом достовірно не відрізнялася при різних режимах призначення: безперервному або переривчастому [15].

Одночасно дослідження з аналогічним дизайном проводили у ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонові. Загалом було залучено 100 амбулаторних пацієнтів з ОА колінних суглобів, які приймали Терафлекс®. Основна група (n=50) отримувала препарат постійно протягом дев'яти місяців, група порівняння (n=50) — переривчасто: упродовж півроку із тримісячною перервою через три місяці. Тривалість спостереження становила 12 місяців (у І групі — дев'ять, ІІ — шість, оцінка післядії препарату в обох групах тривала три місяці). Аналіз результатів показав наявність знеболювального ефекту в обох групах вже через один місяць терапії. До третього місяця спостерігалось достовірне зменшення не тільки показників болі, але й скруті, функціонального стану суглобів, сумарного індексу WOMAC і швидкості ходьби в обох групах. До кінця лікування відзначене поліпшення за всіма дослідженими показниками у хворих як при постійному, так і при інтермітуючому прийманні препарату Терафлекс®. При ультразвуковому дослідженні покращання ознак (зменшення синовільної оболонки, площі супрапателлярного завороту, розмірів підколінної кістки і ступеня виразності періартикулярних змін) було виявлене у 40 (83%) хворих основної групи й 39 (81,2%) — контрольної, без статистично достовірних розбіжностей між ними. Згідно з отриманими результатами автори дійшли висновку, що інтермітуюча терапія препаратом Терафлекс® (три місяці — лікування, три місяці — перерва) має зівставну ефективність із його постійним використанням за впливом на больовий синдром, функцію суглобів і тривалість післядії. Лікарський засіб має хорошу переносимість [16].

Нині під егідою ФДБНУ НДІ ревматології імені В.О. Насонові триває проспективне багатоцентрове неінтервенційне дослідження з метою отримання інформації щодо хворих на ОА колінного або кульшового суглобів, які приймають препарат Терафлекс®. Загалом включено 1100 пацієнтів із 43 медичних центрів, тривалість спостереження становить 64 тижні. Таким чином, це буде найбільше дослідження ефектів комбінованої терапії ГА + ХС в осіб з ОА колінного та кульшового суглобів у реальній клінічній практиці.

У жовтні 2019 р. оприлюднені результати, отримані за даними проміжного аналізу, через 4-6 місяців від початку лікування. Вони свідчать про зниження інтенсивності болі й інших симптомів ОА, а також поліпшення функціональної активності та якості життя пацієнтів з ОА колінного та кульшового суглобів під час приймання препарату Терафлекс®. За усіма підшкалами опитувальників KOOS та HOOS для оцінки наслідків травми й остеоартриту коліна/стегна

зареєстровано позитивну динаміку (збільшення середнього балу) відносно початкового рівня. Позитивна динаміка спостерігалася також і для кожного з питань цих оцінювальних інструментів: зростала частка пацієнтів із менш частими й менш інтенсивними проявами симптомів та ускладнень, спричинених ОА колінного або кульшового суглобів [17].

З огляду на дані про здатність SYSADOA підсилювати знеболювальну дію НПЗП, значний інтерес для клініциста являють можливість та доцільність комбінації SYSADOA із НПЗП — як у терапевтичній схемі, так і у складі одного лікарського засобу [18, 19]. В цьому контексті заслуговують на увагу оприлюднені 2011 р. результати багатоцентрового дослідження з вивчення ефективності комбінованого препарату **Терафлекс Адванс®** компанії «Байер» [20]. Одна капсула препарату містить 250 мг ГА сульфату, 200 мг ХС та 100 мг ібупрофену. Дослідження проводили в 11 центрах (міста Дніпро, Дрогобич, Запоріжжя, Київ, Кривий Ріг, Львів, Миколаїв, Одеса, Тернопіль, Харків, Чернігів); у ньому брали участь 198 хворих з ОА колінних суглобів II-III стадій за класифікацією Келл-грена — Лоуренса та виразним іритативно-больовим синдромом. Усі пацієнти скаржилися на біль у колінних суглобах (на момент включення у дослідження рівень болю становив ≥ 40 мм за візуально-аналоговою шкалою) та обмеження повсякденної активності. Препарат приймали по дві капсули тричі на день протягом 20 днів, наступні 30 днів становили період спостереження.

Достовірне зменшення інтенсивності больового синдрому в колінних суглобах, вранішньої скутості, а також поліпшення функціональної активності у пацієнтів, що приймали Терафлекс Адванс®, супроводжувалося підвищенням якості життя за даними анкети Euro-QoL-5D вже на 10-й день лікування. Покращання якості життя було ще значнішим наприкінці терапії та протягом усього періоду спостереження. Порівнюючи ці показники у пацієнтів із гонартрозом, що отримували Терафлекс Адванс®, після закінчення курсу лікування (20-й день) та впродовж наступного періоду спостереження, варто звернути увагу на їхнє подальше зниження. Динаміка була достовірною на 30, 40 та 50-й дні; наприкінці періоду спостереження (50-й день) проаналізовані значення були меншими порівняно з відповідними після завершення лікування (20-й день).

Таким чином, отримані результати підтверджують здатність SYSADOA підсилювати знеболювальний та протизапальний ефект НПЗП.

Експерти також обговорювали питання тактики застосування НПЗП при ОА. Усі дійшли спільного висновку, що локальні НПЗП загалом доцільно рекомендувати до призначення пероральних НПЗП. Вони чинять зіставний помірний безпечний ефект, але мають кращий профіль безпеки завдяки низькій системній абсорбції. Локальні НПЗП є безпечними, особливо стосовно ШКТ.

За наявності персистуючого больового синдрому в разі ОА призначають пероральні НПЗП. Проте їхнє застосування при лікуванні болю може супроводжуватися розвитком небажаних явищ, передусім із боку ШКТ, ССС і нирок.

Застосування селективних інгібіторів циклооксигенази (ЦОГ)-2 значно знижує ризик шлунково-кишкових ускладнень, проте неселективні інгібітори ЦОГ-1 і ЦОГ-2 мають сприятливіший серцево-судинний профіль безпеки [21, 22]. За наявності супутніх кардіоваскулярних захворювань пацієнтам необхідно рекомендувати використання неселективних НПЗП (наприклад, напроксену).

У процесі жвавої дискусії було узгоджено низку рекомендацій, з якими погодилися всі учасники:

1. Лікування хворих на ОА в реальній клінічній практиці має базуватися на індивідуальній оцінці пацієнта з огляду на його потреби або суб'єктивну інтерпретацію доказів ефективності терапії лікарем.

2. Лікування хворих на ОА, що ґрунтується на принципах доказової медицини, передбачає комплексний підхід і необхідність призначення як першого базисного засобу SYSADOA, зокрема комбінованих препаратів ХС + ГА в терапевтичних дозах уже на ранніх стадіях захворювання.

3. При виборі НПЗП для лікування ОА необхідно враховувати індивідуальні особливості пацієнта і наявність коморбідних станів, наприклад із боку ССС.

4. З огляду на високу соціальну значущість ревматичних захворювань, необхідно планувати освітню діяльність у межах міжнародних і національних освітніх програм та поширювати склад учасників із залученням терапевтів, сімейних лікарів, хірургів поліклінік, фізіотерапевтів, фахівців із медичної реабілітації та відновлювальної медицини.

9 вересня 2019 р. відбувся клінічний етап навчальної програми. Учасники отримали можливість відвідати муніципальний реабілітаційний центр Don C. Gnocchi та в режимі реального часу ознайомитися з роботою всіх його підрозділів, а також поставити фахівцям центру запитання, що мають практичний інтерес.

Цей реабілітаційний центр, який нещодавно відсвяткував свій 70-річний ювілей, має понад 50 філій на території Італії. Він спеціалізується на розробці та впровадженні у медичну практику

комплексних лікувальних, реабілітаційних і освітніх програм для пацієнтів найширшого профілю. У структурі центру є відділення для стаціонарної реабілітації хворих кардіоревматологічного, ортопедичного, пульмонологічного профілів, нейропсихіатрії та реабілітації, розсіяного склерозу, дитячої реабілітації тощо. Клініко-лабораторну і функціональну діагностику забезпечують лабораторна служба, служби рентгенодіагностики і візуалізації, аналізу рухової функції.

Окрім реабілітації в стаціонарних умовах, заклад докладає чималих зусиль у напрямку реабілітації амбулаторних пацієнтів. Так, амбулаторна ланка представлена службою кардіоревматологічної, неврологічної, ортопедичної та пульмонологічної реабілітації, відділенням лікувальної фізкультури і спортивної медицини.

На особливу увагу заслуговує нещодавно запроваджена служба реабілітації на дому, яка дозволяє лікареві та методистам встановлювати зв'язок із пацієнтами, опитувати і навчати їх, а також проводити профільні заняття

з лікувальної фізкультури в режимі відеоконференції. У кожного пацієнта, що бере участь у цій програмі, до домашнього комп'ютера підключено компактний спеціалізований модуль із вбудованими освітніми і навчальними програмами. Варто зауважити, що це заощаджує час, сили й витрати хворого на дорогу, дозволяючи раціональніше використовувати приміщення клініки.

Рівень надання медичної допомоги, індивідуалізованого підходу до лікування та реабілітації (інструктор працює з кожним пацієнтом окремо), повсякденна турбота про тих, хто її особливо потребує, викликає щире повагу до всієї команди реабілітаційного центру і слугує яскравим підтвердженням продуктивного симбіозу медичної науки та повсякденної лікарської практики. До цього можна і слід прагнути в кожній країні.

Список літератури знаходиться в редакції

Підготувала **Наталія Нечипорук**

3

ТЕРАФЛЕКС®

ПОСЛІДОВНЕ ЛІКУВАННЯ ОСТЕОАРТРОЗУ




ПОСИЛЕНА ЗНЕБОЛЮЮЧА ДІЯ*



1-й КРОК ВПРОДОВЖ ПЕРІОДУ ЗАГОСТРЕННЯ

- Терафлекс Адванс® по 2 капсули 3 рази на добу після прийому їжі

2-й КРОК БАЗИСНА ТЕРАПІЯ І ПРОФІЛАКТИКА ЗАГОСТРЕНЬ (2-6 місяців та більше)

- Терафлекс® по 3 капсули на добу



theraflex.com.ua

* До складу Терафлекс Адванс на відміну від Терафлекс, окрім глюкозаміну та хондроїтину, входить ібупрофен.
Реклама лікарського засобу для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів.
РП Терафлекс® №UA/7749/01/01 від 17.01.2018. Терафлекс Адванс® №UA/4142/01/01 від 04.12.2015. ТОВ «Байер», вул. Верхній Вал, 4-Б, тел. 044 220 33 00
L.UA.MKT.CH.10.2018.0317.