

Зв'язок між фармакотерапією та довгостроковим контролем болю у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба: систематичний огляд і метааналіз

Остеоартрит (ОА) є одним із найпоширеніших хронічних захворювань і провідною причиною стійкої втрати працездатності в усьому світі. Ефективне ведення ОА потребує довгострокових стратегій лікування, спрямованого на контроль симптомів (біль, обмеження фізичної функції) та сповільнення структурних змін суглобів. У попередніх оглядах терапевтичних втручань при ОА приділяли увагу зазвичай короткостроковому контролю болю без урахування віддалених результатів. Отже, завданням цієї роботи було здійснити систематичний пошук і огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) для кількісної оцінки довготривалої ефективності фармакотерапії ОА колінного суглоба – найпоширенішої локалізації захворювання, яка також найчастіше призводить до непрацездатності.

Методи

В електронних базах даних MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE, Web of Science та Cochrane CENTRAL виконали пошук досліджень, опублікованих до 30 червня 2018 р. До метааналізу включали рандомізовані плацебо-контрольовані та прямі порівняльні дослідження фармакологічних втручань при ОА, в яких оцінювався принаймні 1 з таких показників: біль у колінному суглобі, фізична функція та/або радіологічне звуження суглобової щілини. Тривалість досліджень мала становити щонайменше 1 рік, що, згідно з науковими та регуляторними критеріями, відповідає поняттю «довгострокове лікування».

Первинною кінцевою точкою обрали зміну болю в колінному суглобі в кінці лікування (через ≥ 12 міс) порівняно з вихідним значенням, оскільки контроль болю є найважливішим показником ефективності лікування з погляду лікарів і пацієнтів. Як вторинні кінцеві точки оцінювали зміну фізичної функції та структури суглобів.

Результати

Загалом було оцінено 8166 публікацій, з яких 47 РКД ($n=22\,037$ пацієнтів) відповідали встановленим критеріям і були включені до метааналізу. У цих РКД вивчалися 33 фармакологічні втручання, зокрема анагетика, антиоксиданти; препарати, що впливають на кістку; нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП); внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти (ГК) і кортикостероїдів; симптом-модифікуючі препарати повільної дії (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis – SYSADOA) та препарати з імовірною хворобомодифікуючою дією.

Щодо засобів класу SYSADOA, рецептурний препарат – патентований кристалічний глюкозаміну сульфат (Дона®, MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH; далі – глюкозаміну сульфат) – оцінювали окремо від інших глюкозамінів (глюкозаміну гідрохлориду з/без сульфату натрію, зокрема у формі дієтичних добавок). Це було необхідно з огляду на важливі молекулярні відмінності, а також різну

клінічну ефективність відповідно до результатів попередніх метааналізів.

Тридцять один препарат оцінювали стосовно впливу на біль, 13 – на фізичну функцію та 16 – на структуру суглоба. Дослідження тривали від 1 до 4 років. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів були репрезентативними для типової популяції хворих на ОА колінного суглоба: середній вік – 55-70 років, переважно жінки (70%), індекс маси тіла – у діапазоні надмірної ваги або ожиріння (27-30 кг/м²), тривалість захворювання – від 2 до 11 років.

Головний статистичний аналіз виконували для всіх досліджень та окремо для досліджень з високою методологічною якістю (шляхом виключення досліджень з високою ймовірністю систематичної похибки). Зв'язок між фармакологічним втручанням та зміною параметрів хвороби (болю, фізичної функції та структури суглобів) оцінювали за допомогою стандартизованої різниці середніх (standardized mean difference, SMD) та поверхні під кумулятивною кривою розподілення (surface under the cumulative ranking curve, SUCRA) з відповідними 95% довірчими інтервалами (ДІ). Значення SMD можуть коливатися від 0 до 1,0 (або до -1,0); що більше відрізняється SMD від 0, то більша різниця між експериментальною та контрольованою групами. Якщо SUCRA дорівнює 0, то лікування вочевидь є найгіршим, якщо 1 – найліпшим.

Первинна кінцева точка

У 42 дослідженнях з оцінки болю найчастіше застосовували шкалу WOMAC та візуальну аналогову шкалу. Зв'язок між лікуванням і зменшенням болю був відзначений лише для НПЗП ціелекоксибу та SYSADOA глюкозаміну сульфату (SMD -0,18 та -0,29 відповідно). Проте коли дані були проаналізовані як середня різниця за нормалізованою шкалою від 0 до 100, ціелекоксиб уже не асоціювався зі зменшенням болю, натомість ефект глюкозаміну сульфату залишився достовірним (рис. 1). Разом з тим після виключення досліджень з високою ймовірністю систематичної похибки знеболювальний ефект ціелекоксибу втрачав достовірність на відміну від такого глюкозаміну сульфату.

Серед досліджень з високою методологічною якістю глюкозаміну сульфат мав найвищу ймовірність бути найліпшим довгостроковим лікуванням (SUCRA 0,92 порівняно з 0,79 для ціелекоксибу (рис. 2). Для внутрішньосуглобових ін'єкцій комбінації ГК та кортикостероїдів показник SUCRA становив 0,88, проте ця комбінація вивчалася лише в 1 дослідженні та 95% ДІ був досить широким. Окреме застосування ГК і кортикостероїдів було менш ефективним.

У парному порівнянні в межах досліджень з високою методологічною якістю глюкозаміну сульфат асоціювався зі зменшенням болю порівняно з деякими НПЗП (наприклад, диклофенаком і рофекоксибом) та іншими сполуками (зокрема, хондроїтинсульфатом), натомість різниця для решти порівнювальних пар не була достовірною.

Вторинні кінцеві точки

Порівняно з плацебо глюкозаміну сульфат асоціювався зі значним поліпшенням фізичальної функції (SMD -0,32). Усі інші фармакологічні втручання суттєво не впливали на цей параметр.

Рис. 1. Довгострокова ефективність фармакотерапії щодо болю в колінному суглобі в пацієнтів з ОА

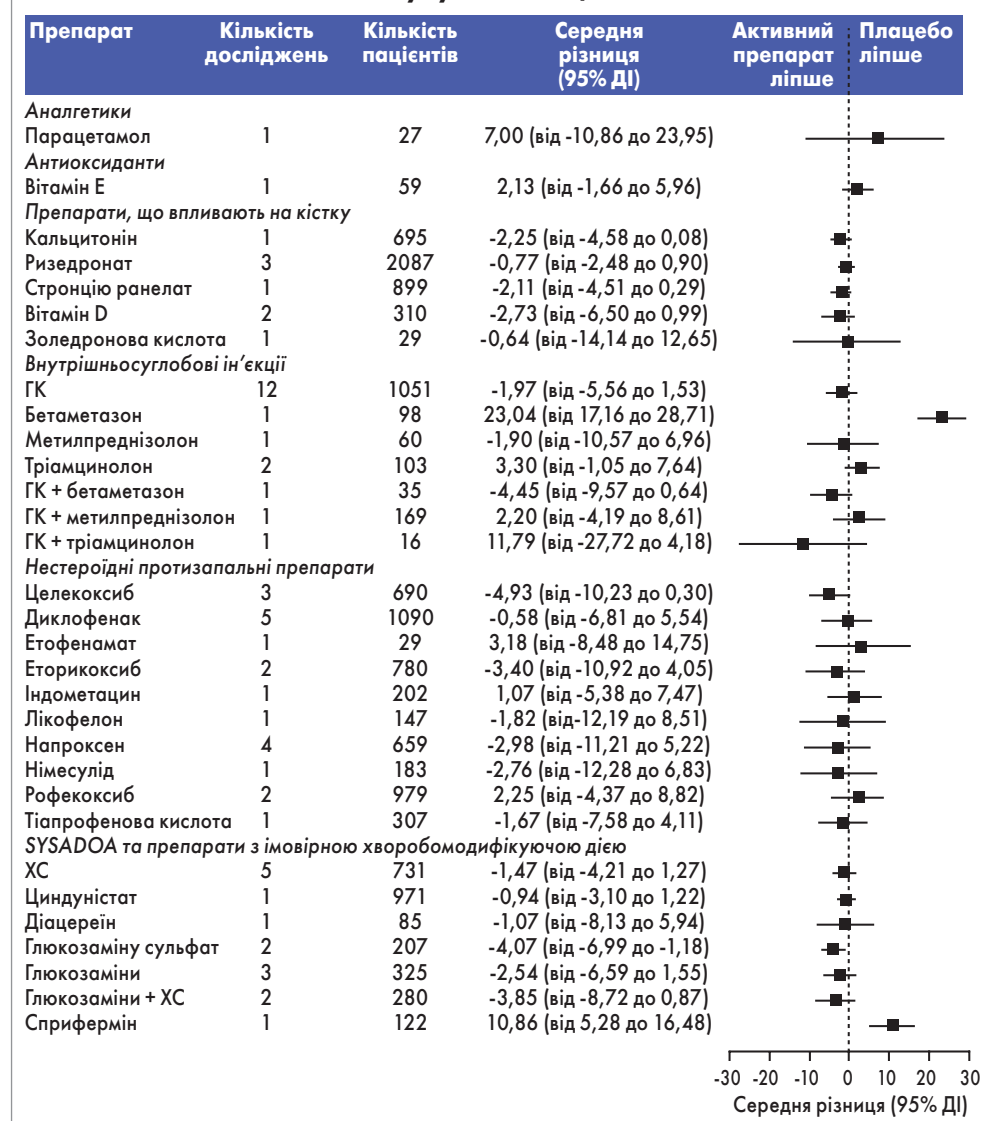
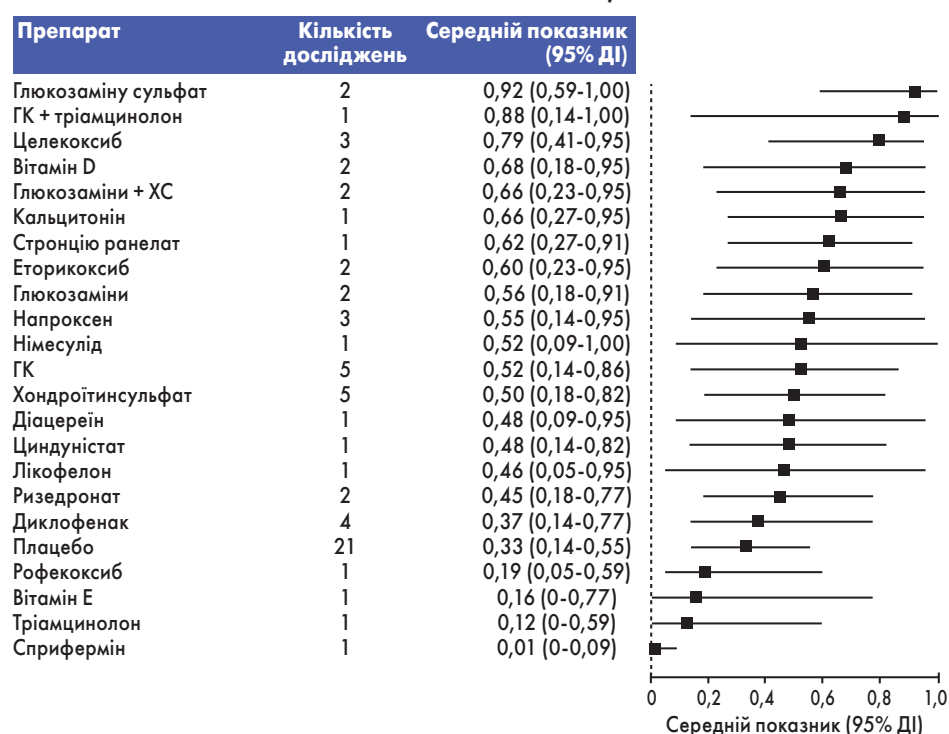


Рис. 2. Поверхня під кумулятивною кривою розподілення (SUCRA) щодо впливу на біль у колінному суглобі (дослідження з високим ризиком похибки виключені)



Примітка: SUCRA=0 – лікування вочевидь є найгіршим, SUCRA=1 – лікування вочевидь є найкращим.

Стосовно впливу на звуження суглобової щілини, найвищу ефективність порівняно з плацебо продемонстрував глюкозаміну сульфат (SMD -0,42). Менш виражений, хоча й статистично значимий вплив на цей параметр було відзначено для хондроїтинсульфату та стронцію ранелату (SMD -0,20).

Глюкозаміну сульфат знову мав найвищу ймовірність бути найкращим лікуванням для поліпшення фізичної функції на підставі значень SUCRA. Крім того, глюкозаміну сульфат значно поліпшував фізичну функцію в парних порівняннях з багатьма іншими препаратами, зокрема глюкозамінами та їх комбінацією з хондроїтинсульфатом. Вітамін D мав другий найвищий показник SUCRA, проте значення SMD було низьким.

Щодо показника SUCRA для звуження суглобової щілини, найефективнішим виявився глюкозаміну сульфат, він також асоціювався з поліпшенням структури суглобів порівняно з більшістю інших втручань. Наступними після глюкозаміну сульфату за ефективністю були хондроїтинсульфат і стронцію ранелат.

Аналізи чутливості, в яких оцінювання даних обмежувалося певними дослідженнями (лише пероральне або ін'єкційне плацебо, сліпі дослідження, РКД з альтернативними статистичними методами тощо), повністю підтвердили перевагу глюкозаміну сульфату щодо всіх кінцевих точок.

Обговорення

Систематичний огляд з мережевим метааналізом довготривалих (≥ 12 міс) досліджень продемонстрував, що в пацієнтів з ОА колінного суглоба зі зменшенням болю асоціювалися celecoxib (НПЗП) та глюкозаміну сульфат (SYSADOA), проте зв'язок для celecoxibu був слабким і втрачав достовірність, якщо зважати лише на дослідження з високою методологічною якістю. Глюкозаміну сульфат також асоціювався з поліпшенням фізичної функції та структури суглобів.

НПЗП залишаються найбільш застосовуваними засобами для лікування ОА. У РКД тривалістю ≤ 12 тиж вони асоціювалися з помірним впливом на біль порівняно з плацебо або парацетамолом і рекомендуються для використання міжнародними настановами. Проте з міркувань безпеки ці препарати можна призначити лише короткочасно або в інтермітуючому режимі. У проведеному метааналізі celecoxib був єдиним НПЗП, який асоціювався з довгостроковим зменшенням болю, проте цей ефект був слабким і не спостерігався в дослідженнях з високою методологічною якістю (або якщо результати представити на шкалі від 0 до 100). Фізична функція на тлі лікування celecoxibом не поліпшувалася.

Вважається, що celecoxib має кращу довготривалу гастроінтестинальну переносимість і не асоціюється з підвищеним кардіоваскулярним ризиком порівняно з неселективними НПЗП. Попри це, зважаючи на відому небезпеку порівняно з плацебо, слабкий зв'язок celecoxibu з поліпшенням симптомів ОА та відсутність такого зв'язку для інших НПЗП, було б зарано рекомендувати НПЗП для тривалого лікування ОА. До того ж жоден із НПЗП не поліпшував структуру суглобів.

Комбінація внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК і кортикостероїдів мала помірний та дуже варіабельний зв'язок з болем. У попередньому метааналізі було встановлено різноспрямований вплив цих препаратів на ОА колінного суглоба. Так, внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів асоціювалися з більшою користю в перші тижні лікування, натомість ін'єкції ГК демонстрували кращий ефект після 3–6 міс спостереження.

Утім, результати проведеного метааналізу не підтвердили довгостроковий знеболювальний ефект ГК. Внутрішньосуглобові ін'єкції кортикостероїдів

на сьогодні застосовують у разі загострення ОА колінного суглоба, проте наведені результати не показали користі від періодичних ін'єкцій цих препаратів у довгостроковій перспективі.

Парацетамол є доступним анальгетиком, але, як свідчить проведений метааналіз, він не асоціюється зі зменшенням болю в разі тривалого використання. Крім того, сучасні клінічні настанови піддають сумніву його довгострокову безпеку.

Метааналіз продемонстрував, що глюкозаміну сульфат сповільнює звуження суглобової щілини, тобто забезпечує хворобомодифікуючу дію; наступними за вираженістю цього ефекту були хондроїтинсульфат і стронцію ранелат. Міжнародна робоча група ESCO рекомендує призначати патентований кристалічний глюкозаміну сульфат або хондроїтинсульфат як перший крок у довгостроковому

фармакологічному веденні ОА колінного суглоба. Слід зауважити, що метааналіз не підтвердив зв'язку між застосуванням хондроїтинсульфату та довгостроковим поліпшенням симптомів.

Стронцію ранелат схвалений тільки у Європі та лише для лікування остеопорозу, і його використання є обмеженим через проблеми з кардіоваскулярною безпекою. Препарати, які діють на кісткову тканину, вивчалися у дослідженнях при ОА з огляду на їх здатність поліпшувати метаболізм субхондральної кістки. Проте жоден з цих препаратів не продемонстрував впливу на суглобову щілину. Те саме стосується й інших лікарських засобів, зокрема так званих препаратів з імовірним хворобомодифікуючим ефектом.

Результати першого метааналізу довгострокових досліджень ОА колінного суглоба

показали, що серед 33 фармакологічних втручань лише патентований кристалічний глюкозаміну сульфат послідовно асоціювався зі статистично й клінічно значимим зменшенням болю, поліпшенням фізичної функції та сповільненням звуження суглобової щілини, натомість інші глюкозаміни не продемонстрували подібних корисних ефектів. Ці результати добре узгоджуються з раніше опублікованими метааналізами, в які включали переважно короткострокові дослідження.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Gregori D., Giacovelli G., Minto C. et al. Association of Pharmacological Treatments With Long-term Pain Control in Patients With Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2018 Dec 25; 320 (24): 2564-2579.

Переклад з англ. Олексій Терещенко



Дона®

Глюкозаміна сульфат

Дона – патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС), стабильное соединение²

Глюкозамин сульфат
нестабильное соединение

Глюкозамин гидрохлорид³

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями¹

Пик концентрации в плазме

8,9 µM

Концентрация в синовиальной жидкости

4,34 µM

Пик концентрации в плазме

2,7 µM

Концентрация в синовиальной жидкости

нет данных

T_{1/2}

15ч

T_{1/2}

2,5ч

Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)

Склад: Порошок для орального розчину. Діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг; еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (Е 951), сорбіт (Е 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. Розчин для ін'єкцій. Діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг; та натрію хлориду 102,5 мг; допоміжні речовини: лідокаїн гідрохлорид, вода для ін'єкцій; розчинник (ампула В) містить допоміжні речовини: дігліцерин, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Порошок для орального розчину; розчин для ін'єкцій. **Основні фізико-хімічні властивості:** Порошок для орального розчину: білий кристалічний порошок без запаху. Розчин для ін'єкцій: ампула А з кристичного прозорого скла містить безбарвну чи світло-коричневого кольору прозору рідину без суспендованих часток; ампула В (розчинник) із безколірного прозорого скла містить безбарвну прозору рідину без суспендованих часток; ампула А+В (розчин для ін'єкцій) – світло-коричневого кольору прозорий розчин, що не містить суспендованих часток. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїди протизапальні та протирематичні засоби. Код АТХ М01А Х05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болю й функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну чи до будь-якого з допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетуриєю. Препарат DONA® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молоски, оскільки діюча речовина отримана з молосків. До складу ін'єкційної форми препарату входить допоміжна речовина лідокаїн, яка має такі протипоказання: кардіогенний шок, виражена артеріальна гіпотензія, тяжка форма хронічної серцевої недостатності, зникла функція лівого шлуночка, атриовентрикулярна блокада ІІ-ІІІ ступеня, тяжка брадикардія, розлади згортання крові, синдром Волфа-Паркінсона-Уайта, синдром Адамса-Токеса, судороги в анамнезі, спричинені застосуванням лідокаїну, синдром слабкості синусового вузла, тяжкі порушення функції печінки, гіпоксемія, міастенія, інфекції в місці ін'єкції, підвищена чутливість до інших анестетиків амідного типу. **Побічні реакції.** Кожної оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу: дуже часто – $\geq 1/10$, часто – від $\geq 1/100$ до $\leq 1/10$, нечасто – від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$, рідко – від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$, дуже рідко – $\leq 1/10000$, невідомої частоти – частота не може бути оцінена з достатніх даних. З боку травної системи: часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомированість, невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку організму зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадіння волосся. **Термін придатності.** Порошок для орального розчину – 3 роки. Розчин для ін'єкцій – 2 роки. Дата закінчення терміну дії діюча тільки для продукції в неухваленому заводській упаковці в разі правильного її зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С. **Упаковка.** Порошок для орального розчину. Саше з тришарового матеріалу, що складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням із чотирьох боків. По 20 або 30 саше в картонній коробці. Розчин для ін'єкцій. Ампула А: з кристичного прозорого скла містить 2 мл діючої речовини. Ампула В: з безбарвного прозорого скла містить 1 мл розчинника. 6 ампул А та 6 ампул В з розчинником упаковано у футляр із ПВХ і картонну коробку. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ізраїль. / Біологія Італія Лібораторі С.р.л., Італія. РТ. ЦА.0578101.01 до 03.07.2019. ЦА.0178101.01 до 04.12.2020.

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. Osteoarthritis Cartilage. 2005 Dec;13(12):1041-9. 3. Jackson C.G., Pias A.H., Sandy J.D., Hua C., Kim-Rolands S., Barnhill J.G., Harris C.L., Clegg D.O. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. Osteoarthritis Cartilage. 2010 Mar;18(3):297-302.

МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ (A Mylan company)
Представительство в Украине и странах СНГ
01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua