

Пацієнт-орієнтований підхід у лікуванні остеоартрозу колінного суглоба. Оновлений алгоритм ESCEO 2019

Цього року Європейським товариством з вивчення клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартрозу та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) опубліковано оновлені настанови щодо ведення пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба (ОАКС) (Bruyère O. et al., 2019).

Алгоритм містить 15 рекомендацій, кожне втручання віднесене до категорії рекомендації «сильна» або «слабка». Категорія визначалася шляхом консенсусу між експертами міждисциплінарної робочої групи з урахуванням якості доказів, величини ефекту, відношення користь/шкода для важливих клінічних результатів, цінності та переваг для пацієнтів, вартості та позиції втручання в алгоритмі (рис.).

Нефармакологічне лікування: базові принципи та ключовий набір

Ключовий набір рекомендовано застосовувати впродовж усього періоду лікування і віднесено до сильних рекомендацій; його практичні недоліки підсумовано в таблиці.

Фармакотерапія. Етап 1: базисне лікування

Парацетамол (ацетамінофен) можна призначати лише для короточасного знеболення в режимі «на вимогу» в дозах <3 г/добу (слабка рекомендація) на фоні постійного прийому симптоматичних препаратів сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби (SYSADOA), які рекомендовано як базисну терапію.

До класу SYSADOA віднесено багато різних препаратів, як-от глюкозамін, хондроїтин, діасереїн, неомілювані сполуки авокадо та сої. З-поміж них найчастіше застосовуються глюкозамін і хондроїтин. Також є рецептурні і найрізноманітніші безрецептурні харчові добавки. Хоча виробники всіх цих засобів заявляють, що їхні продукти містять терапевтичну дозу глюкозаміну або хондроїтину, не завжди це підтверджується клінічними даними.

Глюкозаміну сульфат (ГС) – складна напівсинтетична сполука, яка міститься лише в рецептурному кристалічному глюкозаміну сульфаті (pKGS) (De Wan M.

et al., 2019). Тільки pKGS характеризується стабільно високою біодоступністю глюкозаміну та має необхідну для забезпечення клінічної ефективності плазмову концентрацію (Bruyère O. et al., 2016; Kucharz E., 2016). Ефективність інших препаратів глюкозаміну не підтверджена дослідженнями високої якості та нещодавнім метааналізом індивідуальних даних пацієнтів (Eriksen P. et al., 2014; Runhaar J. et al., 2017).

Величина знеболювального ефекту pKGS становить 0,27, тобто наближена до відповідного показника нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) (0,32), але вища, ніж у парацетамолу (0,14) (Reginster J., 2007; Zhang W. et al., 2010). Крім того, pKGS значно покращує функцію суглоба, має хворобомодифікуючий ефект, знижує потребу в додаткових препаратах і суттєво відтерміновує потребу в ендопротезуванні (Rovati L. et al., 2016). Це єдиний глюкозамін, доведено ефективний у зменшенні болю

(Towheed T. et al., 2009). За результатами дослідження PEGASus, препарат дозволяє зменшити потребу в НПЗП на 48% (Rovati L. et al., 2016). Результати 8-річного спостереження за учасниками двох 3-річних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) продемонстрували, що pKGS знижує витрати, пов'язані з прийомом анальгетиків, НПЗП, проведенням медичних консультацій та обстежень на 50%, потребу в повній заміні суглоба – на 57% (Bruyère O. et al., 2008).

До препаратів pKGS, зареєстрованих на вітчизняному ринку, належить лікарський засіб Дона® компанії MEDA Pharmaceuticals Switzerland GmbH, що випускається у двох лікарських формах – ін'єкційній (6 ампул по 2 мл в упаковці) та оральній (по 20 саше в упаковці). Порошок для орального розчину містить 1884 мг кристалічного ГС, еквівалентного 1500 мг ГС, розчин для

ін'єкцій – 400 мг ГС. Препарат чудово переноситься пацієнтами; протипоказаннями до його використання є підвищена чутливість до глюкозаміну чи компонентів препарату або алергія на молюсків, із панцирів яких одержують діючу речовину.

Препарати глюкозаміну вважаються безпечними і такими, що не збільшують ризик побічних ефектів у порівнянні з плацебо (Hathcock J., Shao A., 2007; Wandel S. et al., 2010; Honvo G. et al., 2019). У зв'язку із цим Робоча група ESCEO надала категорію сильної рекомендації використанню виключно pKGS як тривалої фонові терапії на етапі 1 лікування ОАКС, акцентуючи на відмові від інших форм глюкозаміну.

Хондроїтин-4,6-сульфат (ХС) міститься лише в рецептурних препаратах, якість яких перевіряється на чистоту, склад і фізико-хімічні параметри, з доведеною клінічною ефективністю. Безрецептурні препарати, які часто містять глюкозаміну гідрохлорид із додаванням сульфату натрію для отримання позначки «сульфат», неодноразово виявлялися неефективними (Runhaar J. et al., 2017; Reginster J. et al., 2017). За результатами різних досліджень, вплив ХС при ОА варіабельний, а дані щодо впливу на функцію суглоба при ОАКС суперечливі (Singh J. et al., 2015; Honvo G. et al., 2019). У дозах до 1200 мг/добу ХС має сприятливий профіль безпеки без значного підвищення ризику побічних ефектів у порівнянні з плацебо (Wandel S. et al., 2010). Відтак, використання в опції тривалої фонові терапії на етапі 1 рецептурного ХС як альтернативи pKGS віднесено до сильних рекомендацій.

Комбінації глюкозаміну і хондроїтину часто використовують у вигляді харчових добавок з різною фармацевтичною якістю компонентів. Нещодавнє РКД не виявило переваг комбінації глюкозамін/хондроїтин (1200/1500 мг/добу) упродовж 6 міс порівняно з плацебо в зменшенні болю або функціональних порушень у 164 пацієнтів з ОАКС 2-3 рентгенологічної стадії та болем середньої/високої інтенсивності (Roman-Blas J. et al., 2017). Такий результат пояснюється тим, що ХС перешкоджає адсорбції глюкозаміну, знижуючи його біодоступність на 50-75% (Altman R., 2009; Jackson C. et al., 2010). Тому зазначена комбінація не повинна застосовуватися через відсутність препаратів, які містять обидва компоненти рецептурної якості, та непереконливі докази щодо користі наявних безрецептурних засобів. Використання будь-яких інших SYSADOA також віднесено до слабких рекомендацій.

Топічні НПЗП можна додати на етапі 1, якщо на фоні базисної терапії SYSADOA зберігаються симптоми. Їх короточасна ефективність при ОАКС встановлена в кількох РКД, метааналізах і дослідженнях з реальної клінічної практики. У нещодавньому метааналізі найефективнішими виявилися пластери з диклофенаком (Zeng C. et al., 2018). Прямі порівняння показують, що за ефективністю знеболення топічні НПЗП не поступаються пероральним і при цьому асоціюються з нижчим ризиком системних побічних ефектів (Lin J. et al., 2004; Chou R. et al., 2018). Ризик місцевих реакцій шкіри та підшкірних тканин залежить від препарату і є помітно вищим для диклофенаку (Honvo G. et al., 2019). З огляду на безпеку топічним НПЗП варто надавати перевагу над пероральними НПЗП, особливо в пацієнтів віком ≥75 років, за наявності супутньої патології або підвищеного ризику шлунково-кишкових, серцево-судинних чи ниркових

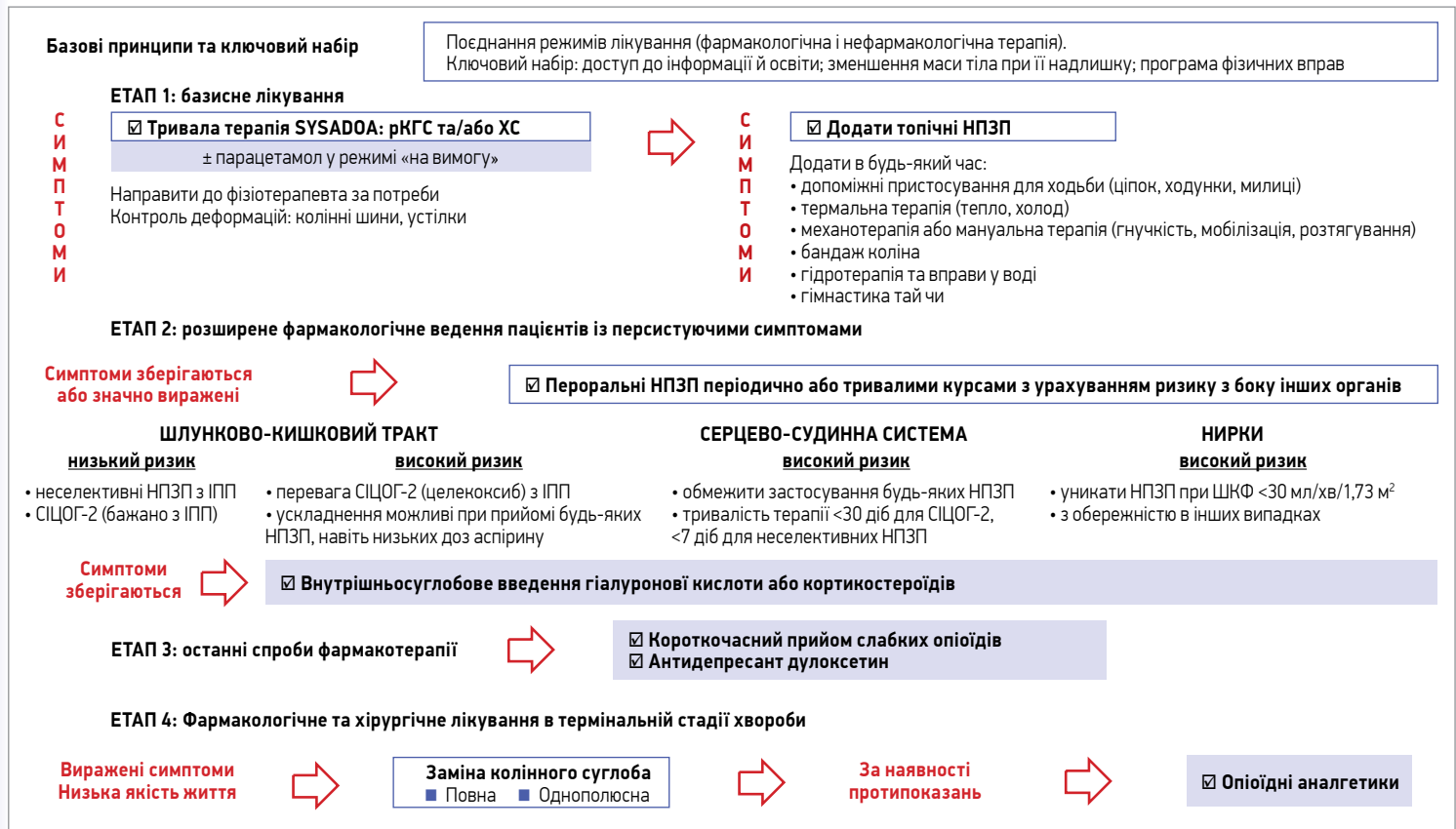


Рис. Оновлений алгоритм поетапного лікування пацієнтів із ОАКС

Примітки: □ – сильна рекомендація; ■ – слабка рекомендація; pKGS – рецептурний кристалічний глюкозаміну сульфат; НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати; ІПП – інгібітори протонної помпи; СІЦОГ-2 – селективні інгібітори циклооксигенази-2; SYSADOA – симптоматичні препарати сповільненої дії, що модифікують перебіг хвороби; ШКФ – швидкість клуб очкової фільтрації.

побічних ефектів. Тому топічні НПЗП рекомендовано на етапі 1 у пацієнтів із симптомами, що персистують на фоні базисної терапії, до призначення пероральних НПЗП (**сильна рекомендація**).

Етап 2: розширене фармакологічне лікування

За відсутності ефекту від лікування на етапі 1 або в пацієнтів із болем середньої чи високої інтенсивності переходять до етапу 2.

Пероральні НПЗП

Знеболювальний ефект при ОА перебуває в діапазоні між 0,35 для целекоксибу в дозі 200 мг/добу до 0,57 та 0,58 для диклофенаку 150 мг/добу й еторикоксибу 60 мг/добу відповідно. Вплив селективних інгібіторів циклооксигенази-2 (СЦОГ-2), частково селективних і неселективних НПЗП на контроль болю зіставний і схожий на ефект опіоїдів (da Costa B. et al., 2017; Jung S. et al., 2018; Stewart M. et al., 2018). У Кокранівському огляді відзначено, що целекоксиб кращий за плацебо та деякі неселективні НПЗП у зменшенні болю та поліпшенні функцій при ОА з високим рівнем доказовості (Puljak L. et al., 2017).

Усі НПЗП, включно із СЦОГ-2, мають потенціал шлунково-кишкової та серцево-судинної токсичності. Ризик побічних ефектів СЦОГ-2 з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ) та серцево-судинної системи наближений до такого неселективних НПЗП у комбінації з інгібіторами протонної помпи. Вплив целекоксибу на ШКТ менший, ніж у напроксену, ібупрофену, диклофенаку. Якщо раніше вважалося, що кардіоваскулярна токсичність СЦОГ-2 вища, то останні дослідження вказують, що цей ризик є препаратспецифічним (Ungerprasert P. et al., 2016; Gunter B. et al., 2017). Усі НПЗП значно збільшують частоту артеріальної гіпертензії, набряків і застійної серцевої недостатності, а також ризик гострого ураження нирок, особливо в перші 30 діб від початку терапії в осіб із коморбідністю (Curtis E. et al., 2019).

Отже, пероральні НПЗП призначають лише за умов урахування факторів ризику конкретного пацієнта (**сильна рекомендація**).

Внутрішньосуглобові ін'єкції: гіалуронова кислота і кортикостероїди

У пацієнтів із протипоказаннями до НПЗП або при збереженні симптомів, незважаючи на їх застосування, можна розглядати внутрішньосуглобові (ВС) ін'єкції гіалуронової кислоти (ГК). Різні препарати демонструють різну клінічну ефективність: ті, що містять ГК середньої і високої молекулярної маси, більш ефективні, ніж засоби з низькомолекулярною ГК (Zhao H. et al., 2016; Altman R. et al., 2016). Загалом ризик побічних ефектів ВС ГК незначний, хоча необхідні подальші тривалі дослідження. Зменшення болю при ВС ГК виникає на 4-му тижні та зберігається до 24-26 тиж. Одна ВС ін'єкція ГК не має переваг над плацебо, максимальний ефект тривалістю кілька років забезпечують 2-4 ін'єкції. Цей вид терапії зменшує потребу в інших знеболювальних препаратах у пацієнтів з ОАКС та відтерміновує повну хірургічну заміну суглоба приблизно на 2 роки (Delbarre A. et al., 2017; Shewale A. et al., 2017).

Утім, через потребу багаторазових ін'єкцій, які має виконувати кваліфікований лікар, і високу вартість ВС ГК рекомендовано на пізніх етапах лікування (крім випадків, коли НПЗП протипоказані). Цей вид терапії небажаний у фазі загострення запального процесу. У таких випадках, особливо за наявності випоту, а також при інтенсивному больовому синдромі краще застосовувати ВС кортикостероїди (КС) упродовж 2-4 тиж. Разом із тим у 2 дослідженнях

з періодом спостереження 2 роки повторювані курси ВС КС продемонстрували обмежену ефективність у контролі симптомів і відсутність позитивного впливу на структуру суглоба (McAlindon T. et al., 2017). ВС введення обох препаратів віднесено до **слабких рекомендацій**.

Етап 3: останні спроби фармакотерапії перед хірургічним втручанням

При тяжких симптомах показане короточасне призначення слабких опіоїдів із доведеним знеболювальним ефектом при ОАКС, зокрема трамадолу. Незважаючи на значне зменшення інтенсивності болю та незначний позитивний вплив на функції суглоба, індекс потенційної шкоди такого лікування упрітьєро вищий від плацебо. Для зниження ризику побічної дії краще призначати трамадол з уповільненим вивільненням, поступово титруючи дозу від 50 до 100 мг.

Антидепресант дулоксетин використовувався при синдромах хронічного болю, отримано також певні докази його ефективності при ОА. Застосування обох препаратів віднесено до **слабких рекомендацій**.

Етап 4: фармакологічне та хірургічне лікування в термінальній стадії

За відсутності ефекту від усіх попередніх методів лікування доцільно проводити повну або часткову заміну колінного суглоба чи остеотомію. Однополюсна заміна суглоба частіше потребує повторних втручань, але має нижчий ризик ускладнень. Повна заміна суглоба є високоселективною й економічно ефективною процедурою на термінальній стадії ОАКС, хоча й не позбавлена небажаних результатів (**сильна рекомендація**). Для пацієнтів з тяжкими симптомами та протипоказаннями чи в разі відмови від операції останнім варіантом фармакотерапії можуть

бути класичні пероральні або трансдермальні опіоїди (**слабка рекомендація**).

З-поміж терапевтичних методів з категорії сильних втручань лише використання рКТС позбавлене недоліків.

Отже, патогенетично обґрунтованою терапією ОАКС на етапі 1 є тривалі курси SYSADOA фармацевтичної якості, причому однозначні докази ефективності за відсутності недоліків є лише в рКТС. При потребі переходять до наступних етапів. Повна заміна суглоба доцільна, коли на фоні всіх видів терапії в пацієнта зберігаються тяжкі симптоми та погана якість життя. Нещодавно Робочою групою ESCO-EUGMS виділено 4 фенотипи ОА: біомеханічний, остеопорозний, метаболічний і запальний, – подальше вивчення яких дозволить покращити персоналізоване лікування.

Підготувала **Ольга Королюк**



МЕДА

Дона®

Глюкозамин сульфат

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартрита доказана клиническими исследованиями¹

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

1500 мг

Глюкозамин сульфат нестабильное соединение

1500 мг

Пик концентрации в плазме 8,9 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости 4,34 мМ

T_{1/2} 15ч

Пик концентрации в плазме 2,7 мМ

Концентрация в синовиальной жидкости нет данных

T_{1/2} 2,5ч

Только пКГС достигает эффективной концентрации и имеет необходимый период полувыведения

DONA® Глюкозамин сульфат Порошок для орального раствора 1500 мг 20 пакетиков

DONA® Глюкозамин сульфат 1500 мг 20 капсулы

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

Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічного глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; **Лікарська форма.** Порошок для орального розчину. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. РП № UA/0878/01/01 від 03.07.2014

Склад: 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. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біологічні Італія Лабораторії С.р.Л. РП №UA/4178/01/01 від 04.12.2015

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Литература. 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., Giacomelli 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., Plaas 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.

Представництво «МЕДА Фармасьютікалз Світселенд ГмбХ» в Україні
01054, м. Київ, вул. О. Гончара, 57-Б, поверх 6. Тел. +380 (044) 482 15 51
www.meda.ua
МЕДА (A Mylan company)