



# Пацієнт-орієнтований підхід до ведення остеоартриту:

## цінності пацієнтів як компас для клінічних рішень



### Вебінар Mylan на віртуальному Всесвітньому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та кістково-м'язових захворювань (WCO-IOF-ESCEO), 20 серпня 2020 року

Учасників вебінару привітав президент Європейського товариства клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та кістково-м'язових захворювань (ESCEO), директор Центру співпраці з кістково-м'язового здоров'я та старіння Всесвітньої організації охорони здоров'я, професор Льежського університету (Бельгія) Жан-Ів Режинстер. Він зазначив, що попри віртуальний формат – уперше за історію WCO – цього річного конгресу мав неабияких успіхів, у ньому взяла участь 7,5 тис. учасників зі всього світу.



**Мікаель Гілінгсман, професор Маастрихтського університету (Нідерланди),** розповів про значущість вивчення потреб пацієнтів для покращення ведення остеоартриту (ОА).

Останніми роками відзначається тенденція до залучення пацієнта в прийняття рішень на всіх етапах надання медичної допомоги – від визначення незадоволених потреб, дизайну та проведення клінічних досліджень і наступного регуляторного схвалення до постмаркетингового нагляду, збирання даних і розроблення клінічних настанов. Цей підхід був покладений в основу оновлених рекомендацій ESCEO з ведення ОА.

Пацієнти обирають лікарські засоби на підставі переваг – ментального процесу, що використовується для порівняння й віддання переваги одному препарату шляхом оцінки «добрих» і «поганих» характеристик. Визначення переваг пацієнтів допомагає лікарям покращити ведення захворювання, полегшити спільне прийняття рішень і підвищити прихильність до лікування.

Існують два основні методи для оцінки переваг. Перший ґрунтується на простому визначенні того, який продукт на ринку є найпопулярнішим серед споживачів. Цей метод є високовалідним, але має серйозні методологічні недоліки й не є надто корисним у галузі охорони здоров'я.

Другий підхід, який часто використовується при впровадженні нових послуг або продуктів, полягає в спостереженні гіпотетичного вибору, коли респондентів запитують стосовно їхніх переваг. Для цього можуть застосовуватися розвідувальні методи (фокус-групи, структуровані інтерв'ю) чи так звані методи вилучення (експерименти з дискретним вибором – DCE). Зокрема, DCE дають змогу кількісно оцінити, завдяки яким характеристикам споживачі віддають перевагу певному продукту, цей метод є добре адаптованим у разі неургентних, нефатальних хвороб, до котрих належить ОА.

Робоча група ESCEO під керівництвом професора Гілінгсмана провела дослідження з використанням DCE для визначення потреб пацієнтів з ОА. Загалом участь узяли 253 хворі на ОА із 7 європейських країн. Кожний із пацієнтів отримав 12 різних карток із вибором між двома варіантами лікування (А та Б), які характеризувалися 7 параметрами. Аналіз показав, що всі 7 параметрів були важливими для вибору лікування. Параметром із найбільшою вагою був вплив на прогресування захворювання (29,5%), за ним слідували покращення ходи (17,1%), зменшення болю (16,3%), здатність виконувати домашні справи (11,5%), покращення рівня енергії й загального самопочуття (10,2%),

здатність здійснювати соціальну активність (8,2%) і ризик тяжких побічних ефектів (7,4%).

В іншому дослідженні, виконаному також із застосуванням методу DCE, вивчали переваги не тільки пацієнтів з ОА, а й провайдерів медичної допомоги та працівників страхових компаній (Arslan I. et al., 2020). Респонденти обирали між варіантами лікування на підставі 6 параметрів: час очікування, кінцева вартість для споживача, відстань до місця надання медичної допомоги, залучення провайдерів охорони здоров'я (лікар загальної практики, ортопед або спільна консультація двома спеціалістами), тривалість консультації та доступ до спеціалізованого обладнання. У результаті всі три групи респондентів безумовно віддали перевагу спільній консультації лікарем загальної практики й ортопедом і низькій кінцевій вартості лікування. Це свідчить, що вартість лікування ОА залишається проблемою. Водночас серед пацієнтів спостерігалася значна гетерогенність стосовно найважливішого параметра, що демонструє необхідність індивідуалізованої оцінки переваг у кожного пацієнта.

Ще одне цікаве дослідження за методом DCE було проведено в США для визначення переваг пацієнтів з остеоартритичним болем і хронічним болем у нижній частині спини (Turk D. et al., 2020). Пацієнти обирали між двома гіпотетичними варіантами лікування залежно від 6 параметрів, пов'язаних із контролем симптомів і потенційними ризиками. Двома найважливішими параметрами були покращення симптомів і зменшення ризику фізичної залежності. Респонденти згоджувалися на пов'язане з лікуванням >4% підвищення ризику тяжких подій (інсульту, інфаркту міокарда) навіть за помірною покращення симптомів.

Отже, визначення та врахування переваг пацієнтів є важливими для вибору відповідного препарату для конкретного хворого на ОА. Усіх пацієнтів слід інформувати про характеристики й очікувані наслідки застосування кожного варіанта лікування.



**Науковий директор геріатричного відділу Інституту нейронаук Національної дослідницької ради Італії, професор Стефанія Маджі** представила останні дані щодо безпеки лікарських препаратів, які застосовуються при ОА.

Оновлені рекомендації ESCEO з ведення ОА (2019) значно більше уваги приділяють безпеці лікування, що вплинуло на вибір препаратів на різних етапах. Застосування рецептурного кристалічного глюкозаміну

сульфату (pKGS) розглядають як перший крок довготривалої базисної терапії ОА колінного суглоба, при цьому не рекомендується використання інших глюкозамінів. Ця рекомендація враховує, зокрема, високу якість і безпеку pKGS. При клінічному застосуванні продуктів біологічного походження, як-от глюкозамін і хондроїтин-сульфат (ХС), доведена безпека має велике значення, оскільки їх природна контамінація пріонами, вірусами, білками чи іншими полімерами може негативно впливати на ефективність і підвищувати ризик небажаних явищ.

Минулі побоювання щодо можливих побічних ефектів глюкозаміну стосовно артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2 типу та глаукоми на сьогодні спростовані, принаймні для pKGS. У численних клінічних дослідженнях доведено, що довготривале лікування pKGS не впливає на систолічний і діастолічний артеріальний тиск, глікемію та внутрішньоочний тиск. Окрім того, нещодавній огляд і метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень показали, що pKGS має таку саму безпеку, як і плацебо, щодо шлунково-кишкових, судинних, нервових, ниркових, шкірних, кістково-скелетних та інших проявів (Honvo G. et al., 2019). Частота серйозних небажаних подій і припинення лікування через небажані події при лікуванні pKGS не відрізнялася від такої при застосуванні плацебо.

Згідно з даними цього самого метааналізу діасерейн, інший представник симптоматичних препаратів повільної дії для лікування ОА (SYSADOA), асоціювався зі значним підвищенням частоти шлунково-кишкових розладів (діареї, болю в животі, коліту) та порушень із боку шкіри й підшкірної тканини (екземи, висипу, свербіж та кропив'янки) порівняно з плацебо. Специфічними небажаними подіями, пов'язаними з діасерейном, також є зміна забарвлення сечі й інфекції сечових шляхів. Окрім того, при одночасному застосуванні з іншими препаратами для лікування ОА діасерейн підвищував частоту розладів із боку нервової системи.

Раніше для зменшення болю при ОА широко застосовувався парацетамол. Цей препарат має низьку ефективність, але його вважали відносно безпечним. Сьогодні з'являється дедалі більше доказів, що парацетамол асоціюється з гастроінтестинальною, кардіоваскулярною, печінковою й нирковою токсичністю (Conaghan P. et al., 2019). Отже, парацетамол слід застосовувати з обережністю, особливо при хронічних захворюваннях, як-от ОА.

Топічні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є досить безпечними для ранньої терапії ОА. У рандомізованих контрольованих дослідженнях їхній профіль побічних ефектів був подібним до такого плацебо, тож їх можна безпечно поєднувати з іншими препаратами для лікування ОА.

На другому кроці терапії ОА у пацієнтів із симптомами застосовують пероральні НПЗП. При цьому варто зважати на гастроінтестинальний, кардіоваскулярний і нирковий ризики в конкретного пацієнта. Хоча селективні інгібітори циклооксигенази-2 (ЦОГ-2) створювалися для запобігання гастроінтестинальним побічним

ефектам традиційних НПЗП, у пацієнтів з ОА вони також асоціюються з підвищеним ризиком небажаних подій із боку верхніх відділів травного тракту, зокрема диспепсії та болю в животі. Крім того, інгібітори ЦОГ-2 підвищують ризик серцевої недостатності й набряків (Curtis E. et al., 2019).

За даними метааналізу, ін'єкційна гіалуронова кислота для внутрішньосуглобового введення в монотерапії не має проблем із безпекою, але докази на користь цього не є надійними, тож необхідні подальші дослідження (Curtis E. et al., 2019).

На третьому, останньому фармакологічному кроці ведення ОА ESCEO рекомендує короточасні курси слабких опіоїдів і дулоксетину. У пацієнтів з ОА пероральні опіоїди асоціюються з підвищеним ризиком побічних подій із боку шкіри, гастроінтестинальної та центральної нервової системи порівняно з плацебо незалежно від застосування лікарських форм зі звичайним або пролонгованим вивільненням (Fuggle N. et al., 2019). Щодо дулоксетину, то його найчастішими побічними ефектами є нудота, закреп, сухість у роті, діарея, патологічна втома, запам'ятовування та безсоння.



**Професор Жан-Ів Режинстер** розповів про те, як між собою порівнюються різні SYSADOA.

Відповідно до оновлених настанов ESCEO з ведення ОА, що були опублі-

ковані торік, pKGS, але не будь-які інші глюкозаміни, рекомендовано застосовувати як довготривалу базисну терапію ОА. Так само для базисної терапії рекомендовано використовувати рецептурний ХС. Водночас ESCEO вважає недоцільним поєднане призначення ГС і ХС через відсутність комбінованих препаратів рецептурної якості та брак доказів стосовно наявних безрецептурних засобів. Інші SYSADOA, як-от неомілювані сполуки авокадо та сої (HCAC) або діасерейн, можуть використовуватися як альтернативна базисна терапія, але доказова база щодо їх ефективності та безпеки є слабкою порівняно з pKGS і рецептурним ХС.

Варто зазначити, що застосування саме pKGS для базисного лікування ОА є, за визначенням ESCEO, «сильною рекомендацією», тобто має надійне наукове обґрунтування. Щоб це проілюструвати, професор обрав виключно дослідження, котрі проводилися незалежно від фармацевтичної індустрії.

Визначення є дані метааналізу плацебо-контрольованих досліджень різних глюкозамінів при ОА (Eriksen P. et al., 2014). Виявилось, що здатність глюкозаміну полегшувати біль достовірно залежить від бренду: ефективність, яка перевищує плацебо, продемонстрував тільки pKGS, на відміну від усіх інших глюкозамінів – безрецептурних, генеричних, ГС-умісних нутрицевтиків і дієтичних добавок, а також глюкозаміну гідрохлориду.

Продовження на стор. 6.

# Пацієнт-орієнтований підхід до ведення остеоартриту: цінності пацієнтів як компас для клінічних рішень

Вебінар Mylan на віртуальному Всесвітньому конгресі з остеопорозу, остеоартриту та кістково-м'язових захворювань (WCO-IOF-ESCEO), 20 серпня 2020 року

## Продовження. Початок на стор. 3.

У дослідженні PEGASus, проведеного за підтримки Міністерства охорони здоров'я Франції, оцінювали вплив різних SYSADOA на використання НПЗП у пацієнтів з ОА колінного чи кульшового суглоба. Результати показали, що діасереїн, НСАС, глюкозаміну гідрохлорид і безрецептурний ГС не змінювали потребу в НПЗП, тобто на впливали на біль і функцію суглобів. Єдиним SYSADOA, що значно зменшував уживання НПЗП, був рКГС: за умови застосування рКГС протягом принаймні 4 міс потреба в НПЗП зменшувалася на 48%.

У 2018 р. D. Gregori і співавт. виконали систематичний пошук і огляд рандомізованих контрольованих досліджень для кількісної оцінки довготривалої ефективності фармакотерапії ОА колінного суглоба. Тривалість досліджень мала становити щонайменше 1 рік, що згідно з науковими та регуляторними критеріями відповідає поняттю «довгострокове лікування». рКГС оцінювали окремо від інших глюкозамінів (глюкозаміну гідрохлориду з/без сульфату натрію, зокрема у формі дієтичних добавок). Як зазначили автори, це було необхідно з огляду на важливі молекулярні відмінності, а також різну клінічну ефективність відповідно до попередніх метааналізів. Результати показали, що серед 33 фармакологічних втручань лише рКГС послідовно асоціювався зі статистично та клінічно значущим зменшенням болю, поліпшенням фізичної функції та сповільненням звуження суглобової щілини, натомість інші SYSADOA, зокрема безрецептурні глюкозаміни й комбінація

глюкозаміну з ХС, не продемонстрували таких корисних ефектів.

Додаткові докази недоцільності поєднаного застосування ГС і ХС отримано в дослідженні іспанських учених (Roman-Blas J. et al., 2017). Після 6 міс лікування пацієнтів з ОА колінного суглоба ця комбінація не спромоглася перевершити плацебо в зменшенні болю й покращенні функції. Такий результат, імовірно, зумовлений тим, що ХС при одночасному прийомі на 50-75% зменшує біодоступність ГС. До того ж у дослідженні використовувався не рКГС, який має доведені біодоступність та ефективність, а інший ГС.

Відмінність у клінічній ефективності рКГС та інших глюкозамінів має чітке біологічне пояснення. Щоби глюкозамін можна було застосовувати для лікування, його молекулу необхідно ацетилувати (N-ацетилглюкозамін; використовується у ветеринарії), сульфатувати (глюкозаміну 6-сульфат) або перетворити на сіль (глюкозаміну гідрохлорид і глюкозаміну сульфат). Протягом останніх 20 років у жодному дослідженні у світі не було продемонстровано ефективність глюкозаміну гідрохлориду в лікуванні ОА. Більшість продуктів глюкозаміну, наявних сьогодні на ринку, є нестабільною сумішшю глюкозаміну гідрохлориду й сульфату натрію – це так званий фейковий (несправжній) глюкозамін. Єдиною молекулою глюкозаміну з клінічно доведеними ефективністю й безпекою є патентований кристалічний (стабілізований) глюкозаміну сульфат рецептурної якості – рКГС.

Протягом багатьох років вважали, що глюкозамін при ОА діє шляхом підвищення синтезу глікозаміногліканів, одного з найважливіших компонентів матриксу хряща. Утім, в останніх

дослідженнях було доведено, що кількість глюкозаміну, необхідна для досягнення такого ефекту, є значно більшою, як порівняти з дозами глюкозаміну в препаратах для лікування ОА. Також було встановлено, що головним механізмом дії рКГС є інгібування внутрішньоклітинного сигнального шляху інтерлейкіну-1β й експресії відповідних генів. Завдяки пригніченню інтерлейкіну-1β і транскрипційного ядерного фактора κВ рКГС зменшує синтез і вивільнення низки медіаторів (ЦОГ-2, індукцельної синтази оксиду азоту, молекул адгезії, матричних металопротеїназ тощо), котрі є причиною запалення й дегенерації суглобового хряща. Цей ефект рКГС є дозозалежним і спостерігається при концентрації приблизно 10 мкмоль. Така клінічно значуща концентрація в біологічних рідинах (плазмі крові, синовіальній рідині) досягається тільки при багаторазовому прийомі рКГС у терапевтичній дозі (1500 мг 1 р/добу).

Нещодавно було встановлено нові молекулярні механізми дії рКГС при ОА. У дослідженні Y. Sun і співавт. (2020) пацієнтів з ОА колінного суглоба рандомізували на дві групи для лікування еторикоксибом у монотерапії чи в комбінації з рКГС. Після лікування в групі комбінованої терапії значно зменшувалася експресія JNK та Wnt5a з відповідним пригніченням матричних металопротеїназ. Окрім того, рКГС завдяки підвищенню синтезу супероксиддисмутази пригнічував індукований оксидом азоту апоптоз хондроцитів.

Важливо, що рКГС є дуже безпечним препаратом. Огляд і метааналіз рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень не виявили жодних проблем із безпекою рКГС, застосованого в монотерапії чи в комбінації з іншими препаратами для лікування ОА (Honvo G. et al., 2019). Ба більше, аналіз даних британського біобанку засвідчив, що пацієнти, котрі приймають рКГС, мають значно нижчий

ризик кардіоваскулярних подій (фатальних і нефатальних інфаркту міокарда й інсульту) та кардіоваскулярної смерті (Ma H. et al., 2019). Звісно, це не означає, що рКГС слід використовувати для профілактики кардіоваскулярних подій, але підтверджує надзвичайно високу безпеку препарату.

Довготривале лікування рКГС також є метаболічно безпечним. У дослідженні Y. Gommans і співавт. (2017) після 2,5 років терапії рКГС не впливав на середні рівні глікованого гемоглобіну та не підвищував ризику розвитку цукрового діабету 2 типу.

Призначаючи будь-яке лікування, варто бути впевненим, що гроші пацієнта витрачені не даремно. І в цьому аспекті застосування рКГС є фармакоеконімічно вигідним. У нещодавньому дослідженні моделювання індивідуальних даних пацієнтів 10 рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень дало змогу розрахувати ICER (інкрементальний коефіцієнт «витрати/ефективність», який характеризує зростання витрат, пов'язане з однією додатковою одиницею корисного ефекту, в цьому випадку – набуттям 1 року життя, стандартизованого за його якістю. – Прим. авт.) для різних форм глюкозаміну (Brucye O. et al., 2019). І вкотре була підтверджена відмінність в ефективності (клінічній і фармакоеконімічній) між різними препаратами глюкозаміну: розрахунок ICER показав, що застосування тільки рКГС, але не інших глюкозамінів, є фармакоеконімічно високоефективним порівняно з плацебо незалежно від вартості лікування. Показово, що фармакоеконімічна ефективність рКГС досягалася вже після 3 міс лікування та зберігалася до 3 років від початку терапії.

Отже, завдяки поєднанню ефективності, безпеки та фармакоеконімічності користі рКГС може застосовуватись як базисна терапія першої лінії при ОА, як це рекомендовано ESCEO.

Після доповідей експерти дали відповіді на найпоширеніші запитання, котрі надійшли від аудиторії під час вебінару.

**?** Чи є сенс у поєднаному призначенні ХС і ГС?

**Ж.-І. Режинстер:** на сьогодні немає досліджень, які свідчили би про користь від додавання ХС до рКГС. Можливо, це питання буде вивчено в майбутніх дослідженнях комбінації цих двох препаратів рецептурної якості.

**?** Чи є селективні інгібітори ЦОГ-2 загалом безпечнішими за неселективні НПЗП з огляду на потенційну кардіотоксичність перших?

**С. Маджі:** як відомо, рофекоксиб був вилучений із ринку через кардіотоксичність. В останньому аналізі, котрий не враховує дані рофекоксибу, підвищення ризику артеріальної гіпертензії при застосуванні целекоксибу або еторикоксибу було незначним, але залишився значно підвищеним ризик серцевої недостатності й набряків. Отже, ці препарати не можна вважати абсолютно безпечними.

**?** Як було зазначено, пацієнтів з ОА слід інформувати стосовно характеристик і очікуваних наслідків від застосування кожного варіанта лікування. Водночас багато хворих приймають препарати чи дієтичні добавки без призначення лікаря...

**С. Маджі:** пацієнт має отримати інформацію стосовно всіх продуктів, наявних на ринку. Також важливо інформувати лікарів загальної практики стосовно відмінностей і доказової бази препаратів для лікування ОА.

**Ж.-І. Режинстер:** навчати потрібно не тільки лікарів, а й фармацевтів, до котрих пацієнти часто звертаються за порадою. Фармацевт може пояснити пацієнтові: так, рКГС коштує на 10% більше, але має доведені ефективність і безпеку, на відміну від безрецептурних SYSADOA, котрі не працюють.

**?** Як довго варто приймати рКГС?

**Ж.-І. Режинстер:** рКГС належить до SYSADOA – препаратів повільної дії (й це необхідно роз'яснити пацієнту), тому мінімальна тривалість лікування має становити 6-8 тиж. Воднораз рКГС є доволі безпечним препаратом і може застосовуватись довготривало. Дослідження свідчать, що для отримання користі стосовно прогресування захворювання рКГС слід приймати протягом 2,5-3 років. Знеболюваний ефект проявляється значно швидше, після перших тижнів лікування. Для тривалої терапії ОА рКГС можна застосовувати 6-місячними курсами з нетривалими перервами, наприклад 6 тиж; такі перерви можливі завдяки тому, що препарат продовжує діяти ще протягом певного часу після відміни. Проте слід пам'ятати: якщо стан пацієнта покращується й він бажає продовжувати приймати рКГС, то немає жодних застережень стосовно безпеки, щоб переривати лікування. Моя мама є лікарем, їй 89 років. Вона почала приймати рКГС 20 років тому в рамках клінічного дослідження й відтоді ніколи не згоджувалася на припинення лікування.

Підготувала Ольга Головно



**ДОНА®**  
кристалічний  
глюкозамін  
сульфат

**Базисна терапія  
1-ї лінії в лікуванні  
остеоартриту  
колінного суглоба<sup>1</sup>**

- 0,29** Найбільш ефективний в довгостроковому зниженні болю<sup>2</sup>
- 0,32** Єдиний покращує функцію в довгостроковому періоді<sup>2</sup>
- 0,42** В 2 рази більш ефективний ніж хондрітин сульфат в сповільненні звуження суглобової щілини<sup>2</sup>
- 48%** Зменшення необхідності в анальгетиках та НПЗП<sup>3</sup>
- 57%** Зниження необхідності в повній заміні суглоба<sup>4</sup>

1. Study by Roman-Blas J. et al. (2017) comparing the efficacy of Glucosamine Hydrochloride (GH) and Glucosamine Sulfate (GS) in the treatment of Osteoarthritis (OA). 2. Study by Brucye O. et al. (2019) comparing the efficacy of Glucosamine Sulfate (GS) and Glucosamine Hydrochloride (GH) in the treatment of Osteoarthritis (OA). 3. Study by Y. Gommans et al. (2017) comparing the efficacy of Glucosamine Sulfate (GS) and Glucosamine Hydrochloride (GH) in the treatment of Osteoarthritis (OA). 4. Study by Y. Gommans et al. (2017) comparing the efficacy of Glucosamine Sulfate (GS) and Glucosamine Hydrochloride (GH) in the treatment of Osteoarthritis (OA).

**Mylan**  
Better Health  
for a Better World