

Современная терапия остеоартроза на основании новых рекомендаций и доказательств: новые подходы и перспективы

VI Национальный конгресс ревматологов, организованный Ассоциацией ревматологов Украины объединил ведущих отечественных специалистов в области ревматологии, кардиологии, ортопедии, травматологии и педиатрии, а также практикующих врачей из разных уголков нашей страны. В рамках мероприятия были рассмотрены современные подходы к диагностике и лечению всего спектра ревматических заболеваний, однако особое внимание уделили проблеме остеоартроза крупных суставов, на долю которого сегодня приходится до 40-50% всех лиц с ревматической патологией. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, в ближайшие 10-15 лет остеоартроз станет четвертой по значимости причиной инвалидности у женщин и восьмой – у мужчин. Основная проблема заключается в том, что в большинстве случаев лечение остеоартроза носит симптоматический характер. К сожалению, применявшиеся ранее препараты с предположительно хондропротекторным действием не оправдали возлагавшихся на них надежд. Однако наука не стоит на месте, открывая дорогу новым классам препаратов – болезнь-модифицирующим, которые влияют как на симптомы, так и на структуру суставных тканей, вовлеченных в патогенез заболевания. Эти лекарственные средства способны воздействовать не только на болевой синдром при остеоартрозе, но и замедлять прогрессирование заболевания. С учетом тесной биомеханической и биохимической взаимосвязи суставного хряща и субхондральной кости, одной из предпосылок эффективности терапии остеоартроза в последние годы считается ее влияние на состояние субхондральной кости. Одновременное медикаментозное воздействие на хрящ и субхондральную кость признано на сегодняшний день новым стандартом лечения данной патологии. Об этом направлении лечения остеоартроза участникам VI Национального конгресса ревматологов рассказал доктор медицинских наук, профессор Олег Борисович Яременко.



О.Б. Яременко

Сужение суставной щели является маркером прогрессирования дегенерации суставного хряща и основным критерием эффективности терапии остеоартроза. Однако еще несколько лет назад для оценки этого параметра в клинических исследованиях использовали разные методы, что не только затрудняло сопоставление полученных результатов, но даже ставило их под сомнение. Поэтому в 2010 г. с целью стандартизации оценки эффективности терапии при остеоартрозе Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) утвердило единую методологию проведения клинических испытаний.

Согласно рекомендациям EMA, для достоверной оценки эффективности терапии остеоартроза необходимо проведение клинических исследований, которые бы соответствовали следующим требованиям:

- рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с дизайном параллельных групп;
- фокус на один сустав;
- стандартная рентгенологическая техника измерения ширины суставной щели (ШСЩ) как основного рентгенологического критерия прогрессирования заболевания;
- разница ШСЩ между группами активного лечения и плацебо должна быть предопределенной и точно заданной;
- выраженность боли как первичной точки должна измеряться только с помощью шкалы остеоартроза университетов Западного Онтарио и Мак-Мастера (WOMAC);
- оценка функциональной трудоспособности пациента.

Стандартная рентгенологическая техника измерения ШСЩ предполагает выполнение рентгенограммы коленного сустава в переднезадней проекции при фиксированном положении стопы (с помощью фиксирующего устройства) и небольшим сгибанием в коленном суставе. Угол наклона рентгеновского луча по отношению к горизонтальной плоскости должен составлять 10%, что обеспечивает его прохождение параллельно плоскости суставной щели. Заключение по снимкам

каждого коленного сустава необходимо делать с использованием валидного полуавтоматического устройства для оценки рентгенограмм (Gensburger et al., 2009). Для измерения ШСЩ рекомендуется выбирать участок протяженностью 15 мм, отстоящий на 15 мм от края суставной щели (медиальный отдел коленного сустава). Применение этой стандартной методики является необходимым условием для сравнения результатов как в разных клинических испытаниях, так и в рамках одного исследования.

Глюкозамин и хондроитин сульфат традиционно относят к симптом-модифицирующим препаратам медленного действия для лечения остеоартроза (Symptomatic Slow Acting Drugs for treatment of OsteoArthritis – SYSADOA). В некоторых клинических исследованиях данные препараты продемонстрировали способность замедлять сужение суставной щели. Однако дизайн этих испытаний ставит под сомнение достоверность полученных результатов.

Действительно, по данным двух рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых исследований, глюкозамин сульфат замедлял сужение ШСЩ у лиц с остеоартрозом коленного сустава. В испытании Reginster et al. (2001) по окончании трехлетнего периода наблюдения среднее уменьшение ШСЩ в группе плацебо составило 0,31 мм, а у пациентов при приеме глюкозамина сульфата – 0,06 мм (разница – 0,24 мм, $p=0,043$). В сходном по дизайну исследовании Pavelka et al. (2002) разница в уменьшении ШСЩ между группами плацебо и глюкозамина сульфата составила 0,23 мм при ожидаемой разнице $\geq 0,33$ мм. Однако сегодня сложно судить о достоверности полученных данных, ведь ни одно из представленных испытаний не соответствовало требованиям EMA. Исследования проводились в одном центре, включали небольшую выборку пациентов, а также не предусматривали использование валидированной методики оценки ШСЩ.

Десять рандомизированных исследований были посвящены оценке

эффективности хондроитина сульфата у пациентов с остеоартрозом коленного сустава, при этом три из них спланированы для определения его структурно-модифицирующего действия. Только в одном испытании было продемонстрировано замедление прогрессирования остеоартроза на фоне длительного применения хондроитина сульфата. Однако и оно являлось моноцентровым, включало небольшое количество участников, а также нестандартизированную методику оценки рентгенограмм, что не соответствует требованиям EMA. Кроме того, в этом исследовании не отмечено преимущество хондроитина сульфата по сравнению с плацебо по влиянию на симптомы – динамика показателей по шкале WOMAC была сопоставима в обеих группах пациентов (Mitchel et al., 2005).

С учетом недостаточной достоверности полученных результатов, для оценки влияния монотерапии глюкозамина и хондроитина сульфата, а также комбинации этих препаратов на прогрессирование остеоартроза коленного сустава в США было инициировано многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial). В этом исследовании приняли участие 572 пациента с остеоартрозом коленного сустава II-III стадии по критериям Келлгрена – Лоуренса, а также с исходной шириной суставной щели ≥ 2 мм. Больные были рандомизированы на пять групп: глюкозамина в дозе 500 мг три раза в день, хондроитина сульфата в дозе 400 мг трижды в день, комбинации глюкозамина и хондроитина сульфата, целекоксиба в дозе 200 мг ежедневно и плацебо. Терапию проводили в течение 24 месяцев. Первичной конечной точкой испытания являлось среднее изменение ШСЩ по сравнению с исходным показателем. Спустя 2 года терапии ни в одной лечебной группе не было выявлено статистически и клинически значимого замедления сужения ШСЩ по сравнению с плацебо. Результаты исследования GAIT пошатнули уверенность в симптоматической и

структурно-модифицирующей эффективности хондропротекторов при остеоартрозе.

Точки над «i» окончательно расставил метаанализ 10 исследований по изучению болезнь-модифицирующего действия глюкозамина и хондроитина сульфата, результаты которого были опубликованы в 2010 г. Он подтвердил, что указанные препараты не только не обеспечивают замедления прогрессирования остеоартроза, но и не оказывают достоверного влияния на выраженность болевого синдрома.

Полученные данные привели к пересмотру современных стандартов терапии остеоартроза, и уже в 2012 г. эксперты Американской коллегии ревматологов в своих рекомендациях по лечению остеоартроза указали следующее: «В сравнении с плацебо хондроитин, глюкозамин и их комбинация не оказывают клинически значимого влияния на суставную боль и сужение суставной щели. Специалистам в области здравоохранения и страховым компаниям не следует покрывать расходы на эти препараты, а также назначать их пациентам, еще не получающим лечение».

После разочарования в так называемых хондропротекторах поиск препаратов, способных замедлить прогрессирование остеоартроза, продолжился. Следующим кандидатом на звание структурно-модифицирующего препарата при остеоартрозе стал стронция ранелат*. Поскольку развитие хондроцита и остеокита происходит из общей клетки-предшественницы, было выдвинуто предположение, что стронция ранелат, обладающий двойным механизмом действия, увеличивает формирование костной ткани и уменьшает костную резорбцию, а также может оказывать положительное модифицирующее влияние на хондроциты.

В исследованиях *in vitro* было показано, что стронция ранелат влияет на хрящ. Он стимулирует формирование хрящевого матрикса, не оказывая отрицательного воздействия на резорбцию хряща, стимулирует продукцию

* В Украине стронция ранелат зарегистрирован под торговым названием Стромос.

инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и усиливает синтез протеогликанов в хондроцитах (Gulhan et al., 2008 год; Register et al., 2001).

Кроме того, стронция ранелат влияет на субхондральную кость — ингибирует ее резорбцию, что сопровождается снижением экспрессии матриксных металлопротеиназ в субхондральных остеобластах, стимуляцией синтеза остеопротегерина и уменьшением экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора κB (RANKL) (Tat et al., 2011). Также стронция ранелат уменьшает макроскопические повреждения и склероз субхондральной кости при индуцированном остеоартрозе, а также улучшает микроархитектонику субхондральной кости.

Интерес представляют данные субанализа клинических исследований SOTI и TROPIS, в которых была продемонстрирована высокая эффективность стронция ранелата в профилактике переломов позвоночника и переломов других локализаций у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Поскольку для оценки терапии выполняли рентгенографию позвоночника, появилась возможность определить влияние терапии на течение остеоартроза позвоночника. Согласно результатам субанализа, на фоне длительной терапии стронция ранелатом было отмечено снижение скорости рентгенологического прогрессирования остеоартроза позвоночника на 42%, предотвращение уменьшения межпозвоночного пространства на 33% и увеличение доли пациентов без боли в спине на 34%. Кроме того, в исследованиях определяли уровень маркера резорбции суставного хряща — С-телопептида коллагена II типа. В группе стронция ранелата было показано снижение среднего уровня данного маркера на 15–20% по сравнению с группой плацебо, что является наглядным биохимическим подтверждением положительного влияния стронция ранелата на хрящевую ткань.

Полученные данные послужили предпосылкой для проведения соответствующего современного требованиям многоцентрового рандомизированного клинического исследования по изучению эффективности стронция ранелата при остеоартрозе (Reginster et al., 2012). В него было включено 1683 пациента с первичным остеоартрозом коленного сустава II–III стадии по Келлгрэну-Лоуренсу. Дизайн испытания соответствовал рекомендациям ЕМА. Анализ полученных результатов проводился в двух независимых исследовательских центрах Франции и Бельгии. Для оценки рентгенограмм применяли компьютерный полуавтоматический стандартизированный метод определения ШСЦ.

Исходные характеристики участников различных терапевтических групп оказались сходными. Средний возраст пациентов составил $62,9 \pm 7,5$ года, количество женщин — 70%, индекс массы тела — $29,9 \pm 5,0$ кг/м². Исходный показатель ШСЦ в исследуемом коленном суставе составил $3,50 \pm 0,84$ мм, суммарный показатель по индексу WOMAC — $132,4 \pm 62,4$ мм, количество пациентов со 2-й и 3-й стадией остеоартроза по шкале Келлгрэна-Лоуренса — 62 и 38% соответственно. Средняя длительность заболевания составила

$76,7 \pm 77,7$ месяца (около 6,4 года). О наличии в анамнезе заболеваний опорно-двигательного аппарата или соединительной ткани сообщили 1304 (76%) пациента, основными из которых были жалобы на боли в спине (9%), артралгия (8%), остеопения (5%) и остеопороз (5%). На момент включения в исследование 1148 (68%) человек принимали препараты для лечения остеоартроза, из них большинство составляли производные пропионовой (18%) и уксусной (12%) кислот и анилиды (32%). Лишь 7 пациентов принимали глюкозамин и один — хондроитина сульфат. В целом 39% участников находились на терапии анальгетиками и три пациента для лечения остеоартроза получали системные кортикостероиды. Статистически значимых различий исходных характеристик пациентов, полностью и досрочно завершивших участие в исследовании, рандомизированных и вошедших в ИТТ-популяцию, и участников разных терапевтических групп в пределах ИТТ-популяции обнаружено не было. Средняя приверженность пациентов к лечению в ИТТ-популяции составила $93,3 \pm 9,3\%$. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали.

За время проведения исследования динамика показателя ШСЦ в группе плацебо составила $-0,37 \pm 0,59$ мм. На фоне приема стронция ранелата было отмечено значительное замедление сужения ШСЦ по сравнению с плацебо, составившее $-0,27 \pm 0,63$ мм относительно исходного уровня. Зафиксированные различия между группой стронция ранелата и плацебо оказались статистически значимыми ($p=0,018$). Как показали результаты исследования, уже через год между группами пациентов, получавших стронция ранелат в дозе 2 г/сут и плацебо, определялись достоверные различия по степени сужения ШСЦ. Эти различия продолжали нарастать в течение трех лет наблюдения (рис. 1).

Таким образом, проведенное исследование позволило получить убедительные и достоверные доказательства структурно-модифицирующего действия стронция ранелата.

Кроме того, применение стронция ранелата в дозе 2 г/сут сопровождалось уменьшением выраженности симптомов заболевания, о чем свидетельствует достоверное снижение выраженности боли по шкале WOMAC (рис. 2).

Прием стронция ранелата в дозировке 2 г/сут был сопряжен с достоверным уменьшением суммарной оценки по индексу WOMAC на 52 балла. Также показано снижение показателей по подшкале физической активности и общей оценке болевого синдрома в колене.

При терапии стронция ранелатом показано уменьшение количества пациентов с соответствующими проявлениями прогрессирования разрушения хряща на 23% в сравнении с группой плацебо.

Относительный риск рентгенологической и клинической прогрессии, который характеризовался проявлениями прогрессирования разрушения хряща (ширина сужения суставной щели 0,5 мм) и недостаточным снижением уровня боли в коленном суставе (20% по субшкалам боли WOMAC),

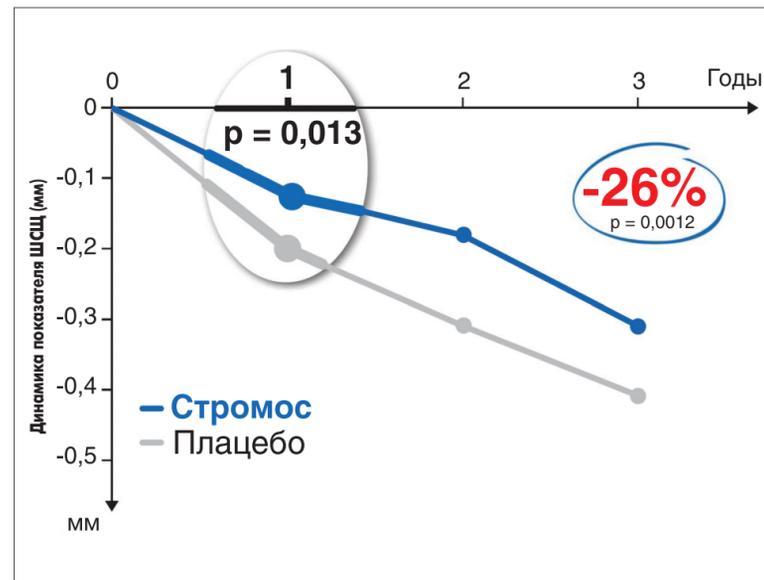


Рис. 1. Замедление сужения суставной щели на протяжении 3 лет исследования

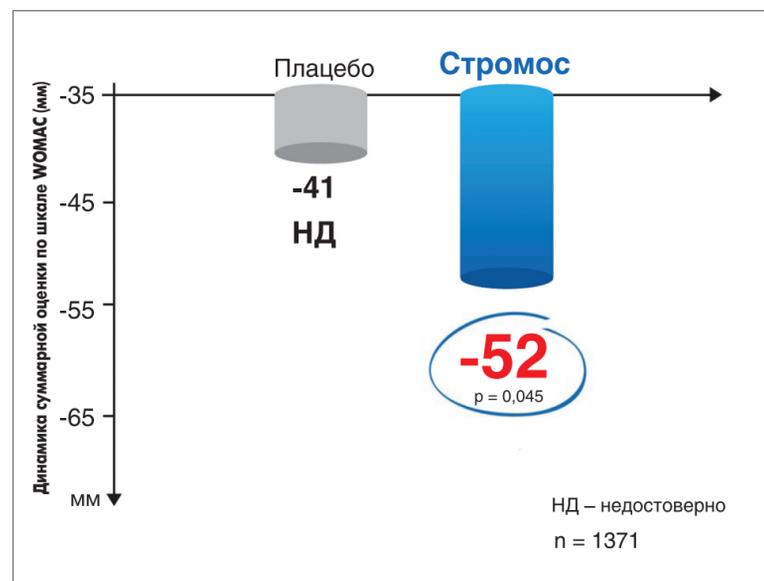


Рис. 2. Уменьшение боли и скованности в суставах по общей шкале WOMAC

достоверно уменьшился на 44% ($p=0,008$) в группе пациентов, получавших стронция ранелат.

Во всех группах было отмечено снижение уровня СТХ-II в моче, причем межгрупповые различия изменений относительно плацебо оказались статистически значимыми для обеих групп вмешательства.

При каждом визите в группах вмешательства отмечалось более значимое, чем в группе плацебо, снижение суммарного показателя по индексу WOMAC и его подшкале боли, с достижением статистически достоверного уменьшения оценки по подшкале боли через 36 месяцев лечения. У пациентов из групп приема стронция ранелата при каждом визите отмечались статистически значимые различия показателей рентгенологического и клинико-рентгенологического прогрессирования относительно плацебо.

Препарат стронция ранелата обладал хорошей переносимостью. Частота событий венозной тромбоэмболии во всех группах составила <1%. Случаев аллергических реакций на препарат с эозинофилией или развитием системных симптомов зафиксировано не было.

Полученные результаты свидетельствуют о наличии у стронция ранелата структурно-модифицирующего и симптом-модифицирующего эффектов при

его применении в лечении остеоартроза коленного сустава.

Данные выводы основываются на результатах одного исследования с большой выборкой пациентов. Достоверность утверждений о наличии у стронция ранелата структурно-модифицирующего эффекта подтверждается результатами серии анализов чувствительности и неукоснительным соблюдением методологии получения и расшифровки рентгенограмм. В этом плане исследование было выполнено в соответствии с современными требованиями европейских и американских регуляторных органов по дизайну исследования и оценке эффективности лечения.

Таким образом, на сегодняшний день стронция ранелат является единственным препаратом с доказанным как симптом-модифицирующим, так и структурно-модифицирующим действием у пациентов с остеоартрозом.**

** По данным исследования Reginster J., Badurski J. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial // Annals of the Rheumatic Diseases. – 2012. – № 1.