

Базисная терапия остеоартроза в современных рекомендациях: переоценка роли симптоматических препаратов медленного действия

12 февраля в г. Киеве прошла научно-образовательная школа Ассоциации ревматологов Украины «Остеоартроз: имплементация новых направлений и международных рекомендаций профилактики и лечения». Ведущие специалисты собрались для обсуждения проекта национальных стандартов диагностики и лечения остеоартроза (ОА), а также дискуссионных вопросов медикаментозной терапии, в частности роли симптоматических препаратов медленного действия. Центральным событием стала лекция зарубежного эксперта – президента Европейского общества клинических и экономических аспектов остеоартроза (ESCEO), профессора Ж.-И. Реджинстера.



Открывая работу школы, вице-президент НАМН Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, академик НАМН Украины, профессор Владимир Николаевич Коваленко охарактеризовал ОА как междисциплинарную проблему, для решения которой необходимо объединить усилия специалистов, обладающих специфическим опытом на разных уровнях медицинской помощи, начиная с первичного звена и заканчивая этапом высокотехнологичного хирургического лечения. Базовые принципы ведения пациентов с ОА заключаются в оценке и контроле локальных и системных факторов риска дегенерации суставных структур, которые поддаются модификации немедикаментозными методами или фармакотерапией. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) позволяет контролировать боль и воспаление, но не влияет на состояние костной и хрящевой ткани. Поэтому особого внимания заслуживает направление болезнью-модифицирующей терапии препаратами медленного действия. Баланс между применением указанных групп препаратов, по мнению профессора В.Н. Коваленко, на сегодняшний день может обеспечить эффективное лечение ОА.

Современные подходы к ведению пациентов с ОА изложены в ряде клинических рекомендаций ревматологических обществ – Европейской противоревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR), Международного общества изучения ОА (OARSI) и др. В большинстве из них до 90% внимания уделено первичной профилактике и рекомендациям немедикаментозного плана – информированию пациентов, обучению самоухода, контролю массы тела, ортопедической коррекции, физкультуре, физиотерапии. Но приверженность пациентов к рекомендациям по изменению образа жизни остается низкой, а заболевание

продолжает прогрессировать. Потребность в оперативном лечении растет, период времени от начала болезни до протезирования суставов сокращается. Поэтому актуальной задачей является разработка доказательно обоснованных алгоритмов лечения ОА с учетом неудовлетворенных потребностей и реалий клинической практики.



Президент Европейского общества клинических и экономических аспектов остеоартроза (ESCEO), профессор биотехники и социальной медицины Льежского государственного университета (Льеж, Бельгия) Жан-Ив Реджинстер

ознакомил врачей с алгоритмом терапии ОА коленных суставов, который был разработан при его участии экспертами ESCEO (O. Bruyere et al. Seminars in Arthritis and Rheumatism 2014; 44: 253-263). Лектор отметил, что в большинстве изданных ранее практических рекомендаций по ведению пациентов с ОА представлена градация уровней доказательности различных подходов, но не регламентируется приоритетность их применения (EULAR, 2003; ACR, 2012; OARSI, 2007, 2008, 2010, 2014; NICE, 2008, 2014). На основании консенсуса международной группы экспертов ESCEO, с учетом опыта составления предыдущих рекомендаций, была разработана первая в своем роде схема последовательного наращивания интенсивности консервативной терапии коленного ОА с обоснованием выбора конкретных средств и препаратов на каждом из шагов ведения пациента (рис).

Первый шаг алгоритма акцентирует внимание на общих немедикаментозных рекомендациях: информирование пациента о природе заболевания и методах лечения, щадящий двигательный режим, нормализация массы тела, лечебная физкультура, физиотерапия,

ортопедическая коррекция варусного/вальгусного положения коленного сустава. Парацетамол включен в алгоритм как средство симптоматической терапии боли, поскольку во многих странах он остается анальгетиком первой линии, хотя при лечении ОА его эффективность минимальна. Симптоматические препараты медленного действия (СПМД), а именно глюкозамин сульфат и/или хондроитина сульфат, рекомендуются на первом шаге в качестве базисной терапии, при этом очень важен выбор молекулы. Клинические рандомизированные исследования подтвердили эффективность кристаллического глюкозамина сульфата в отношении боли и функции суставов, но это не относится к глюкозамину гидрохлориду и пищевым добавкам глюкозамина, а также к псевдо-глюкозамина сульфату (лектор назвал его «фейковым»), который на самом деле является сульфатированным глюкозамину гидрохлоридом. Другие СПМД не имеют убедительной доказательной базы (неомыляемые масла сои и авокадо) или вызывают неприемлемые побочные эффекты (диарея, стронция реланет). При выборе НПВП местного действия (кремы, гели и др.) в дополнение к базисной терапии первого шага важнейшей характеристикой препарата является способность проникать через кожу в суставные структуры.

На втором шаге усиление симптоматической терапии достигается назначением пероральных НПВП, анальгетический эффект которых превосходит эффект парацетамола и сопоставим по силе с СПМД. Критериями выбора препарата являются не столько терапевтические эффекты молекул НПВП (по данным многочисленных анализов доказательной базы они сопоставимы), сколько профиль побочных эффектов. Его необходимо соотносить с индивидуальными рисками пациента (коморбидность, предрасположенность к побочным реакциям) для оценки соотношения риск/польза. Принцип безопасной терапии НПВП – избегать постоянного приема в пользу курсового.

Если симптомы сохраняются или усиливаются на фоне системной терапии НПВП, на втором шаге рекомендуются два класса препаратов для внутрисуставных инъекций – гиалуроновая кислота (ГК) и кортикостероиды. Последние предпочтительны при наличии отека и выпота в суставах, так как их противовоспалительный эффект развивается быстрее. Инъекции ГК преследуют две цели: 1) быстрый эффект облегчения боли за счет «смазывания» суставных поверхностей; 2) длительная стимуляция продукции собственной ГК. Эффективность препарата ГК определяется молекулярным весом. Молекулы с массой больше 500 тыс. дальтон, но меньше 4 млн дальтон являются оптимальными стимуляторами биосинтеза собственной ГК, что объясняется лучшей аффинностью к рецепторам на синовиальных клетках.

Последняя попытка терапии боли перед направлением пациента на хирургический этап – это слабые опии (трамадол с предпочтением препаратов пролонгированного высвобождения) и антидепрессанты-модуляторы центральных механизмов восприятия боли (при ОА эффективность продемонстрировал дулоксетин).

Во второй части лекции профессор Реджинстер представил обоснование симптоматических и болезнью-модифицирующих эффектов

кристаллического глюкозамина сульфата в сравнении с другими молекулами глюкозамина. Глюкозамин по химической структуре является нестабильным аминмоносахаридом, который в биологической среде существует преимущественно в форме гидрохлорида и быстро метаболизируется. Фармакологические эффекты глюкозамина гидрохлорида сомнительны и никогда не изучались в клинических исследованиях, несмотря на массовое производство препаратов и биодобавок на основе этой молекулы. Глюкозамин сульфат также является нестабильной солью глюкозамина и характеризуется высокой гигроскопичностью, что ограничивает его фармацевтическое применение. На фармацевтическом рынке представлено большое количество продуктов «глюкозамина сульфата», который на самом деле является глюкозамину гидрохлоридом с добавкой натрия сульфата для повышения стабильности. Вместе с тем биодоступность глюкозамина играет решающую роль в реализации его терапевтических эффектов.

Компанией МЕДА (Rottapharm) была разработана и запатентована технология получения кристаллического глюкозамина сульфата, который характеризуется высокой стабильностью и позволяет создавать достаточные концентрации глюкозамина в хрящевой ткани суставов. Кристаллический глюкозамин сульфат (КГС) зарегистрирован как рецептурный препарат в Европейском Союзе и 60 других странах на основании результатов оригинальных доклинических и клинических исследований, которые нельзя экстраполировать на другие соли глюкозамина.

Что касается механизмов терапевтического действия глюкозамина сульфата при ОА, то известно, что при поступлении в организм он стимулирует синтез эндогенных протеогликанов как их предшественник. Доклинические исследования с использованием КГС позволили расшифровать внутриклеточный механизм действия глюкозамина. Он заключается в подавлении сигнального каскада, запускаемого интерлейкином-1 в хондроцитах и синовиальных клетках. Прерывая этот сигнальный путь, КГС подавляет экспрессию генов, ответственных за синтез молекул-промоуторов процессов воспаления и дегенерации хряща – циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), NO-синтазы, цитокинов, молекул адгезии, матриксных металлопротеиназ (R. Chiusaroli, et al., 2011).

В качестве доказательств симптоматического эффекта КГС профессор Реджинстер привел данные независимых от фарминдустрии систематических обзоров и метаанализов, в которых авторы сравнили влияние на симптомы ОА различных препаратов глюкозамина. Систематический обзор в рамках Кокрановского сотрудничества (T.E. Towheed et al. Cochrane Database Syst Rev 2009; CD002949) показал, что из всех препаратов, изучавшихся в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), только КГС производства Rottapharm обеспечивал статистически достоверное влияние на боль и функцию коленных суставов при оценке по шкале WOMAC в сравнении с плацебо. В более позднем метаанализе P. Eriksen и соавт. (Arthritis Care Res 2014; 66: 1844-55) авторы дополнительно учитывали степень предвзятости при планировании и проведении включенных в анализ исследований разных форм глюкозамина и, несмотря на гетерогенность данных, сделали следующий вывод: «в исследованиях, в которых назначался препарат глюкозамина, созданный по технологии Rottapharm/Madaus, результаты терапии в отношении влияния на боль были достоверно лучше, чем в исследованиях с другими препаратами (p=0,0023), с умеренным терапевтическим эффектом». Комментируя величину «умеренного» эффекта

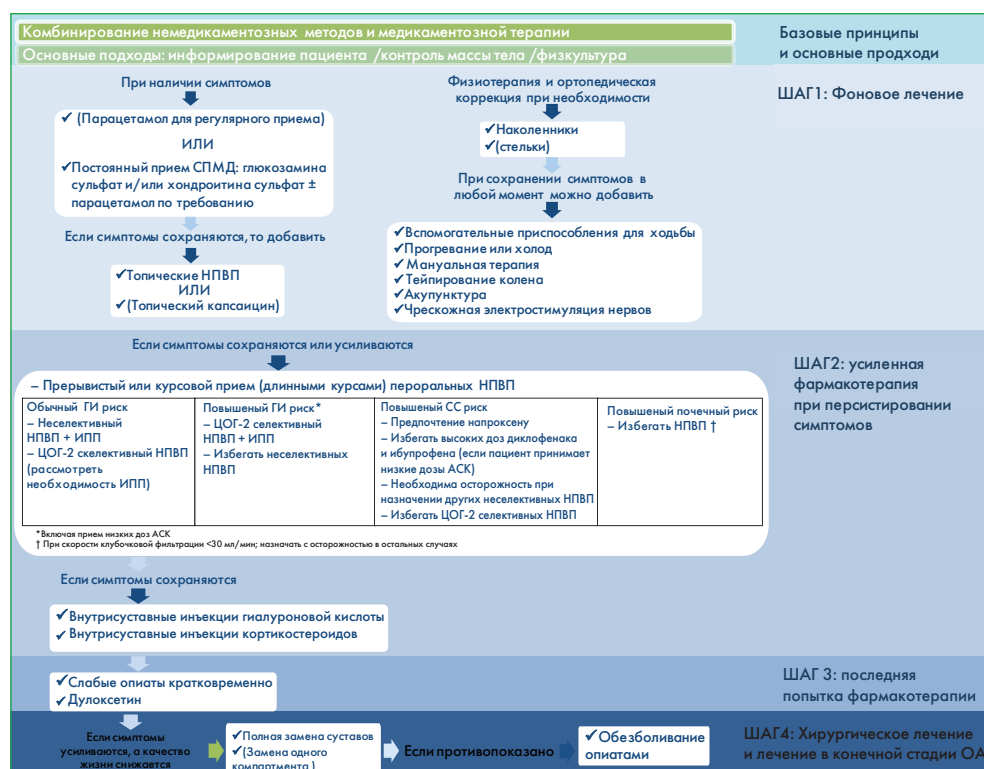


Рис. Алгоритм ESCEO для выбора терапии коленного ОА

КГС в отношении боли, профессор Реджинстер отметил, что он почти в 2 раза выше, чем у парацетамола: 0,27 против 0,14 соответственно (W. Zhang, et al. Osteoarthritis Cart 2010; 18: 476-99).

Далее лектор представил результаты исследований симптоматических эффектов КГС, выполненных в разное время с его участием (G. Herrero-Beaumont et al. Arthritis Rheum 2007; 56: 555-67; J.Y. Reginster et al. Lancet 2001; 357: 251-6; K. Pavelka et al. Arch Intern Med 2002; 162: 2113-23). Установлено, что на фоне приема препарата КГС в дозе 1500 мг/сут при оценке эффективности лечения по шкале WOMAC пациенты с ОА отмечали уменьшение боли со средней величиной эффекта 0,27 (95% доверительный интервал 0,12-0,43) и улучшение функции коленных суставов со средним эффектом 0,33 (95% ДИ 0,17-0,48).

Помимо симптоматического эффекта доказано болезнью-модифицирующее действие КГС при ОА (в качестве суррогатного маркера состояния суставного хряща используется минимальная ширина суставной щели коленного сустава по данным рентгенографии). В двух плацебо-контролируемых исследованиях с длительностью наблюдения до 3 лет на фоне приема препарата КГС отмечалось сохранение постоянной минимальной ширины суставной щели коленного сустава, в то время как в группах плацебо наблюдалась негативная динамика данного показателя (Reginster et al. Lancet 2001; 357: 251-6; Pavelka et al. Arch Intern Med 2002; 162: 2113-23).

Также профессор Реджинстер представил недавно опубликованные результаты исследования PROOF (Prevention of knee Osteoarthritis in Overweight Females), выполненного в медицинском центре Эрасмуса (Роттердам, Нидерланды). В нем участвовали женщины в возрасте 50-60 лет с избыточной массой тела (важный фактор риска развития ОА!), но без признаков патологии суставов на момент включения. На фоне приема КГС в дозе 1500 мг/сут в сочетании с модификацией образа жизни или без отмечалось достоверно меньшая частота развития ОА: 5,6 против 12,6% в группе плацебо в течение 2,5 лет наблюдения ($p=0,026$).

В долгосрочной перспективе для пациентов с ОА важно не столько влияние терапии на структуру суставного хряща, сколько клинические исходы. По данным 5-летнего наблюдения за пациентами, которые принимали КГС или плацебо в рамках двух РКИ, показано, что прием КГС достоверно продлевает время до наступления потребности в тотальном эндопротезировании коленных суставов (O. Bruyere, et al. Osteoarthritis Cart 2008; 16: 254-60).

Завершая обзор доказательной базы КГС, профессор Реджинстер также обратил внимание на возможность снижения дозы параллельно принимаемых НПВП на фоне терапии КГС. В ряде независимых исследований подтверждены фармакоэкономическая эффективность и высокая безопасность КГС в терапии ОА.

В отличие от рекомендаций EULAR алгоритм выбора терапии ESCEO четко выделяет КГС с убедительными доказательствами эффективности среди других молекул глюкозамина, эффективность которых не доказана и рекомендует именно КГС в качестве терапии первой линии уже с первого шага ведения пациентов с ОА коленных суставов.



Главный внештатный ревматолог МЗ Украины, заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, профессор Олег Борисович Яременко про-

комментировал эволюцию взглядов на роль СПМД в терапии ОА и их позиции в экспертных рекомендациях. После длительного периода благосклонного отношения экспертов EULAR к СПМД, отраженного в серии клинических рекомендаций (2003-2007), последовала критика доказательной базы. На основании результатов некоторых исследований (ключевым из которых стало американское исследование GAIT) было сформировано

мнение о неэффективности данной группы препаратов (2008-2012). Однако после пересмотра доказательных данных и критики методологии исследований позиции СПМД снова укрепились в рекомендациях ESCEO 2014. А в исследованиях, проведенных после опубликования алгоритма ESCEO, получены новые обнадеживающие результаты. Так, показано, что симптоматические эффекты глюкозамина и хондроитина сульфата сопоставимы с эффектом цефекосиба в дозе 200 мг (M.C. Hochberg et al., 2015).

Исследования по оценке болезнью-модифицирующего действия СПМД вышли на новый методологический уровень после того как рабочая группа OARSI в 2011 г. рекомендовала использовать MPT для оценки структурных изменений суставов при ОА. Как показал анализ результатов канадско-американского наблюдательного исследования эффектов глюкозамина и хондроитина при ОА коленного сустава, рентгенография не выявляла

положительного влияния на объем хрящевой ткани, который присутствовал по данным MPT (J. Martel-Pelletier et al., 2015). Таким образом, в свете новых данных интерес к СПМД возрождается.

Во второй части доклада профессор Яременко ознакомил слушателей с проектом национального унифицированного клинического протокола первичной, вторичной и высокоспециализированной медицинской помощи «Остеоартроз». Документ разработан междисциплинарной группой ревматологов и ортопедов-травматологов на основе пяти зарубежных прототипов – рекомендаций ESCEO (2014), EULAR (2005, 2007) и Национального института совершенствования клинической практики Великобритании – NICE (2008, 2014).

Протокол регламентирует действия врачей на каждом из этапов оказания помощи пациентам с ОА. Положения протокола по диагностике и лечению ОА соответствуют

лучшему мировому опыту, но адаптированы к условиям нашей страны. Необходимыми действиями врача на вторичном и третичном этапах помощи в разделе «консервативная терапия» являются следующие: предоставление пациенту рекомендаций по коррекции образа жизни и контролю факторов риска, назначение лечебной физкультуры, физиотерапии, местных и пероральных НПВП, внутрисуставных инъекций кортикостероидов при синовите. Назначение СПМД или внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты отнесено к желательным действиям врача.

В настоящее время проект УКММП «Остеоартроз» размещен на официальном сайте Министерства здравоохранения Украины для общественного обсуждения перед утверждением в качестве национальных стандартов.

Подготовил Дмитрий Молчанов



МЕДА

Дона®

Глюкозамина сульфат

Единственный глюкозамин, эффективность которого в лечении остеоартроза доказана клиническими исследованиями¹

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

1500 мг

Глюкозамина сульфат
нестабильное соединение

1500 мг

Глюкозамина гидрохлорид³

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

ИНСТРУКЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИННОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА® (DONA®)
Склад: діюча речовина: 1 саше містить кристалічний глюкозаміну сульфату 1884 мг, еквівалентного 1500 мг глюкозаміну сульфату та натрію хлориду 384 мг; допоміжні речовини: аспартам (E 951), сорбіт (E 420), кислота лимонна безводна, макрогол 4000. **Лікарська форма:** Порошок для орального розчину. **Основні фізико-хімічні властивості:** білий кристалічний порошок без запаху. **Фармакогравітаційна група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Показання.** Лікування симптомів остеоартриту, тобто болі і функціонального обмеження. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до глюкозаміну або до будь-якої із допоміжних речовин; порушення функцій печінки та нирок у стадії декомпенсації, схильність до кровотеч. Порошок для орального розчину містить аспартам і тому протипоказаний пацієнтам із фенілкетонуриєю. **Препарат ДОНА® не можна застосовувати пацієнтам з алергією на молоски, оскільки діюча речовина отримана із молосків.** **Побічні реакції.** Критерії 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 доступних даних. **З боку травної системи:** часто – біль у животі, метеоризм, диспепсія, діарея, запор, нудота; з боку нервової системи: часто – головний біль, сонливість, втомлюваність; невідомої частоти – запаморочення; з боку імунної системи: невідомої частоти – алергічні реакції; з боку органів зору: невідомої частоти – розлади зору; з боку шкіри та її структур: нечасто – еритема, свербіж, висипання; невідомої частоти – ангіоневротичний набряк, кропив'янка, випадання волосся. **Термін придатності.** 3 роки. Дата закінчення терміну дії дійсна тільки для продукції у нешкодженій заводській упаковці у випадку її правильного зберігання. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 30 °С. **Упаковка.** Саше з тришарового матеріалу, який складається з паперу/алюмінію/поліетилену, сплавлених разом нагріванням з чотирьох сторін. По 20 або 30 саше у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Роттафарм Лтд., Ірландія. Р.П. UA/0878/01/01 до 03.07.2019, UA/4178/01/01 до 22.11.2015.
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Література. 1. Roman-Blas 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., Plias 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 Фармасьютикалз Світселенд ГмбХ
Представительство в Украине и странах СНГ
 01054, г. Киев, ул. О. Гончара, 57-Б, этаж 6.
www.meda.ua