



Обновленные рекомендации ESCEO (2016)

по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) в 2014 году опубликовало рекомендации по лечению остеоартроза (ОА) коленного сустава, в которых определило приоритетность различных терапевтических вмешательств. Для это была проанализирована их эффективность с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функции сустава, сокращения риска нежелательных явлений, болезнь-модифицирующего действия, фармакоэкономики. Появление новых данных, в том числе полученных в условиях реальной клинической практики, стало основанием для обновления рекомендаций. Они были опубликованы онлайн в декабре прошлого года и в журнале *Seminars in Arthritis and Rheumatism* в феврале текущего года. С положениями этого клинического руководства и алгоритмом лечения, предложенным экспертами ESCEO (рис.), предлагаем ознакомиться нашим читателям.

Остеоартроз представляет собой прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, которое вызывает боль и ограничение функции, приводит к инвалидизации, ухудшению качества жизни и является значительным социально-экономическим бременем.

Коленный сустав — наиболее частая локализация ОА. Симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди людей в возрасте старше 50 лет. Им страдают более 250 миллионов человек во всем мире. В связи с постарением населения

ожидается, что к 2020 году ОА станет четвертой по значимости причиной инвалидности.

Целями лечения ОА являются снижение выраженности симптомов и замедление прогрессирования болезни, что может, в свою очередь, уменьшить негативное влияние ОА на мобильность и качество жизни пациента, привести к сокращению потребности в анальгезии и эндопротезировании суставов в долгосрочной перспективе с соответствующим сокращением использования ресурсов здравоохранения.

Шаг 1: Стартовое фармакологическое лечение Парацетамол

Парацетамол часто рекомендуют в качестве препарата первой линии для экстренной анальгезии, несмотря на то что его влияние на выраженность симптомов ОА незначительное. Так, величина обезболивающего эффекта парацетамола при ОА коленного сустава составляет 0,14 (95% ДИ 0,05-0,22), а влияние на скованность и нарушения функции вовсе отсутствует.

Широкое применение парацетамола, особенно на уровне первичного

звена здравоохранения, в значительной степени обусловлено его предполагаемой безопасностью и низкой стоимостью. Однако в последнее время актуализировались опасения по поводу его безопасности при рутинном длительном использовании. Накапливаются доказательства повышенного риска развития нежелательных явлений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также тяжелого поражения печени при применении высоких суточных доз этого препарата. Установлено, что лечение высокими дозами парацетамола (более 3 г/сут) ассоциируется с более высоким риском госпитализации в связи с формированием язвенного дефекта, перфорацией или кровотечением из ЖКТ по сравнению с меньшими суточными дозами (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03-1,40). Существуют также доказательства нарушения функции почек у женщин после долгосрочного приема высоких доз парацетамола (более 3 г/сут) (ОР 2,04; 95% ДИ 1,28-3,24) со снижением скорости клубочковой фильтрации более чем на 30 мл/мин, а также повышения риска артериальной гипертензии у мужчин (ОР 1,34; 95% ДИ 1,00-1,79) и женщин (2,00; 95% ДИ 1,52-2,62).

Согласно выводам экспертов ESCEO на уровне первичной медицинской помощи парацетамол по-прежнему может быть использован для лечения боли при легком или умеренном ОА в дозе до 3 г/сут. Если он оказывается неэффективным или недостаточно эффективным, врач должен рассмотреть вопрос о прекращении такого лечения с назначением других препаратов или же о добавлении других видов терапии.

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартроза (SYSADOAs)

В качестве предпочтительного подхода к лечению ОА коленного сустава на шаге 1 эксперты ESCEO рекомендуют постоянную терапию препаратами группы SYSADOAs с добавлением парацетамола для краткосрочного купирования боли по мере необходимости (рис.).

Среди SYSADOAs наибольшей доказательной базой обладают лекарственные препараты глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. В качестве потенциальных методов лечения ОА были предложены также другие SYSADOAs, в том числе диациреин, неомыляемые соединения авокадо и сои, фрагменты коллагена, экстракты растений. Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что диациреин может влиять на нарушенный метаболизм в суставной ткани при ОА. Клинические исследования указывают на то, что диациреин, возможно, обладает структурно-модифицирующим

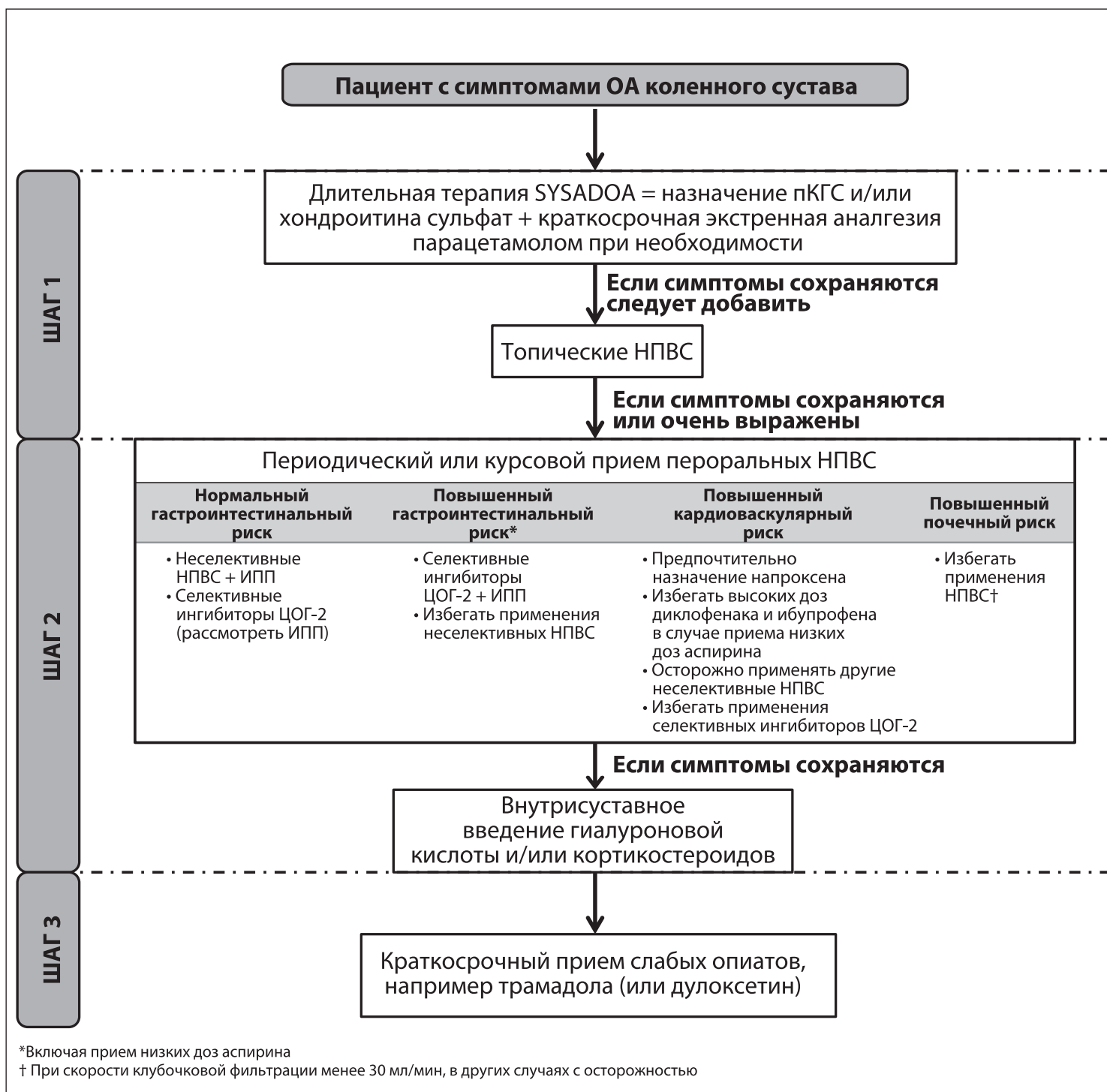


Рис. Обновленный алгоритм фармакологического лечения ОА коленного сустава, рекомендованный ESCEO (2016)

Продолжение на стр. 22.

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 21.

эффектом при ОА тазобедренного сустава, однако для его подтверждения требуются дальнейшие исследования, особенно при ОА коленного сустава, по которому данные отсутствуют. Доказательства доклинического или клинического эффекта других предполагаемых SYSADOAs весьма ограничены.

Глюкозамин сульфат. В большом количестве исследований изучена эффективность глюкозамина сульфата в купировании симптомов ОА и его потенциальные болезнью-модифицирующие эффекты, опосредованные замедлением структурных изменений сустава. На фармацевтическом рынке глюкозамин представлен в виде сульфата и гидрохлорида, а также в качестве рецептурных, безрецептурных препаратов и диетических добавок. Однако при тщательном изучении доказательной базы становится очевидным, что только патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (пКГС) компании Rottapharm доказал эффективность в лечении ОА.

Авторы коокрановского обзора рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) пришли к выводу, что «только те исследования, в которых оценивали препарат компании Rottapharm, показали, что глюкозамин превосходит плацебо в лечении боли и функциональных нарушений». При включении в метаанализ всех исследований с адекватным сокрытием (с любыми препаратами глюкозамина) не удалось показать преимуществ терапии в отношении уменьшения боли (стандартизированная средняя разница (SMD) составила $-0,16$; 95% ДИ от $-0,36$ до $0,04$). Подобный результат, то есть отсутствие достоверного эффекта в отношении боли, был получен при включении в анализ только тех РКИ, в которых использовали любые препараты глюкозамина за исключением пКГС (SMD = $-0,05$; 95% ДИ от $-0,15$ до $0,05$). Но когда были отдельно проанализированы исследования с использованием запатентованного препарата компании Rottapharm, глюкозамин сульфат оказался эффективнее плацебо не только в отношении выраженности боли (SMD = $-1,11$; 95% ДИ от $-1,66$ до $-0,57$), но и улучшения функции, которую оценивали по индексу Лекена (SMD = $-0,47$; 95% ДИ от $-0,82$ до $-0,12$), хотя и с высокой гетерогенностью между испытаниями ($I^2 = 92\%$).

Для преодоления проблемы гетерогенности можно рассмотреть результаты только трех ключевых исследований с пКГС, которые были оценены как имеющие самое высокое качество (оценка по шкале Jadad = 5) и низкий риск систематической ошибки. Эти исследования оценивали эффективность пКГС по влиянию на симптомы и функциональные исходы при ОА с длительностью наблюдения от 6 месяцев до 3 лет. Независимый метаанализ этих исследований показал величину эффекта препарата в отношении боли $0,27$ (95% ДИ $0,12-0,43$) без гетерогенности исследований. И хотя размер эффекта пКГС был умеренным,

он превосходит таковой парацетамола ($0,14$), что подтверждается результатами прямого сравнительного исследования, и сопоставим с показателем нестероидных противовоспалительных средств ($0,32$; 95% ДИ $0,24-0,39$). Кроме того, было продемонстрировано достоверное положительное влияние пКГС на функцию сустава с величиной эффекта $0,33$ (95% ДИ $0,17-0,48$) для индекса WOMAC и $0,38$ (95% ДИ $0,18-0,57$) для индекса Лекена.

В долгосрочных исследованиях показаны отдаленные преимущества длительного применения пКГС, в частности существенное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо через 3 года лечения. Сужение суставной щели по данным рентгенографии более чем на $0,5$ мм за 2-3 года считается надежным суррогатным маркером потребности в тотальном эндопротезировании сустава в будущем. В то же время в двух ключевых 3-летних исследованиях доля таких пациентов достоверно сокращалась при применении пКГС. Долгосрочный болезнью-модифицирующий эффект пКГС подтвержден и результатами последующего наблюдения за пациентами, принимавшими участие в этих исследованиях. Лечение пКГС как минимум в течение 12 месяцев достоверно уменьшало потребность в тотальном эндопротезировании ($p=0,026$); в течение 5 лет последующего наблюдения операцию перенесли в два раза больше пациентов в группе плацебо по сравнению с группой пКГС (ОР $0,43$; 95% ДИ $0,20-0,92$).

Фармакоэкономические преимущества терапии пКГС продемонстрированы в исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики. Они показали снижение потребности в применении нестероидных противовоспалительных средств на 36-50% и сокращение использования ресурсов системы здравоохранения, в том числе за счет уменьшения количества посещений врачей и обследований. Кроме того, фармакоэкономический анализ результатов 6-месячного исследования с использованием инкрементного коэффициента эффективности затрат (ICER) показал, что пКГС является экономически эффективной терапией по сравнению с парацетамолом и плацебо у пациентов с первичным ОА коленного сустава.

Экспертная группа ESCEO выступает за разграничение пКГС и других препаратов глюкозамина в качестве препаратов первой линии для среднего и долгосрочного контроля симптомов ОА коленного сустава (рис.). Только пКГС для применения один раз в сутки (1500 мг) признан препаратом с высокой биодоступностью и явной клинической эффективностью, доказанной в контролируемых испытаниях и исследованиях в условиях реальной клинической практики с участием пациентов с ОА коленного сустава.

Хондроитин сульфат и комбинации SYSADOAs. Исследования с использованием лекарственных препаратов

хондроитина сульфата показали, что они могут обеспечить сопоставимые результаты в отношении замедления структурных изменений суставов у больных с легким и умеренным ОА. Величина эффекта хондроитина сульфата в отношении боли варьирует. Более поздние исследования и систематические обзоры показывают, что лекарственные препараты хондроитина сульфата могут оказывать клинически значимое влияние на структурные изменения сустава, а их эффективность в отношении симптомов заболевания может быть сопоставима с глюкозамин сульфатом.

Глюкозамин и хондроитин сульфат часто используются в комбинации в виде пищевых добавок, что поднимает вопрос о наличии дополнительных преимуществ у такой комбинации. Однако в настоящее время нет исследований, в которых бы оценивали лекарственные препараты, включающие хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат, в сравнении с монотерапией этими препаратами, другими препаратами сравнения или плацебо. Хотя в исследовании GAIT глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат отдельно или в комбинации достоверно не уменьшали выраженность боли в общей группе пациентов с ОА коленного сустава, отмечена положительная тенденция симптоматического эффекта в подгруппе пациентов с умеренной и интенсивной болью в коленном суставе. Кроме того, есть данные о том, что по эффективности комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида не уступала целекоксибу, хотя они были получены в отсутствие плацебо-контроля. Поскольку в ряде исследований глюкозамин гидрохлорид при ОА демонстрирует симптоматический и структурно-модифицирующий эффект, эквивалентный плацебо, а комбинация с хондроитин сульфатом уменьшает биодоступность глюкозамина на 50-75%, любые преимущества комбинации хондроитина сульфата и глюкозамина гидрохлорида следует интерпретировать с большой осторожностью, поскольку они могут быть обусловлены в основном хондроитин сульфатом.

Доказательства болезнью-модифицирующего эффекта комбинации глюкозамина сульфата (1500 мг) и хондроитина сульфата (800 мг) для приема один раз в сутки были получены в недавнем исследовании, в котором такое лечение в течение 2 лет обеспечило достоверное замедление сужения суставной щели по сравнению с плацебо (средняя разница $0,1$ мм; 95% ДИ $0,002-0,20$ мм; $p=0,046$). Другое исследование с участниками когорты OAI (Osteoarthritis Initiative cohort) обнаружило снижение потери объема хрящевой ткани при применении в течение 2 лет диетической добавки, содержащей глюкозамин и хондроитин сульфат. Эти данные коррелируют с полученными ранее и более вескими доказательствами болезнью-модифицирующего эффекта пКГС в монотерапии либо препарата хондроитина сульфата в монотерапии.

Таким образом, нет надежных доказательств того, что комбинации глюкозамина (включая глюкозамина гидрохлорид) и хондроитина имеют преимущества перед монотерапией препаратами этого класса.

С другой стороны, пКГС и хондроитин сульфат рассматриваются как безопасные лекарственные средства с частотой нежелательных явлений, сопоставимой с плацебо, и оба показали долгосрочный симптом-модифицирующий эффект, защиту суставного хряща и замедление прогрессирования заболевания. Поэтому представляется целесообразным проведение плацебо-контролируемых РКИ по изучению эффективности комбинации этих двух лекарственных препаратов.

Топические НПВС

Топические нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) могут быть добавлены в схему лечения, если у пациента сохраняются симптомы на фоне адекватной базисной терапии препаратами SYSADOAs (с доказанной эффективностью) и применением парацетамола в качестве экстренной анальгезии.

Эффективность топических НПВС при ОА коленного сустава была изучена в ряде РКИ и метаанализов. Прямые сравнительные испытания показывают, что топические НПВС столь же эффективны, как пероральные НПВС, но с более низким риском развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ, хотя и с некоторым повышением частоты легких кожных реакций. Обобщенный размер эффекта в отношении облегчения боли при наружном применении НПВС оценен в $0,44$ (95% ДИ $0,27-0,62$), хотя имеется значительная гетерогенность между показателями разных препаратов ($I^2=69\%$). Для топического диклофенака количество пациентов, которых необходимо пролечить для уменьшения выраженности боли не менее чем на 50% в течение 8-12 недель (NNT), составляет 6 для раствора и 11 для гелевой формы. В то же время недавние исследования топического кетопрофена не смогли продемонстрировать преимуществ лечения по сравнению с плацебо.

Хорошее проникновение через кожу и накопление действующего вещества в тканях-мишенях являются важными факторами, определяющими эффективность топических НПВС, в то время как низкий уровень в плазме крови позволяет свести к минимуму системные нежелательные явления и улучшить переносимость препарата. Биодоступность разных форм НПВС для местного применения варьирует. Самый высокий показатель (21%) демонстрирует этофенамат, концентрация которого в воспаленных тканях-мишенях в 10 раз превышает таковую в плазме. Топические препараты диклофенака также показали способность накапливаться в синовиальной ткани.

В исследованиях, проведенных в условиях реальной клинической практики, топические НПВС продемонстрировали эквивалентное пероральным НПВС влияние на выраженность боли в коленном суставе в течение года лечения при меньшем количестве нежелательных явлений. Кроме того, использование топических НПВС при воспалительных ревматических заболеваниях приводило к снижению на 40% потребности

в сопутствующих пероральных НПВС с соответствующим сокращением частоты гастроинтестинальных побочных эффектов. Опрос пациентов показал, что 75% из них предпочтут топические НПВС пероральным.

Из соображений безопасности топические НПВС могут быть использованы в предпочтении к пероральным из-за их более низкой системной абсорбции и, как следствие, лучшей переносимости. Особенно это касается пациентов с ОА в возрасте 75 лет или старше, лиц с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском гастроинтестинальных, сердечно-сосудистых или почечных побочных эффектов.

Шаг 2: Расширенное фармакологическое лечение

Если вмешательства, предусмотренные шагом 1, показывают недостаточную эффективность, то есть у пациента сохраняются симптомы ОА, в частности умеренная или интенсивная боль, следует рассмотреть более расширенную схему терапии.

Пероральные НПВС

Пероральные НПВС традиционно играют ведущую роль в фармакологическом лечении ОА. Они оказывают умеренное воздействие на выраженность боли с величиной эффекта от 0,29 (95% ДИ 0,22-0,35), что больше, чем у парацетамола (0,14). Пероральные НПВС продемонстрировали большую эффективность по сравнению с парацетамолом у пациентов с более серьезными проявлениями ОА, вследствие чего именно этим препаратам большинство таких больных отдадут предпочтение. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), частично селективные и неселективные НПВС одинаково эффективны в купировании боли. Однако в последние годы целесообразность широкого применения НПВС при ОА была поставлена под сомнение в связи с данными о повышении частоты осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Пероральные НПВС ассоциируются с 3-5-кратным увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, в том числе перфорации пептической язвы, обструкции и кровотечения. Однако существуют значительные различия по частоте гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых нежелательных явлений у отдельных НПВС. Высокий риск осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в случае индометацина снижался примерно на треть при использовании ацетеметацина — пролекарства, которое менее активно в отношении ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка. Целекоксиб и ибупрофен ассоциируются с низкой частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими НПВС, а у мелоксикама такой риск в 10 раз ниже, чем у других препаратов класса. Использование гастропротекторных средств, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), может снизить риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ при приеме НПВС на 50-60%. И хотя селективные ингибиторы ЦОГ-2 ассоциируются с меньшей частотой осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВС, их применение все же

связано с достоверным повышением риска по сравнению с плацебо.

Экспертная группа ESCEO рекомендует пациентам с низким (нормальным) гастроинтестинальным риском назначать либо неселективные НПВС с/без ИПП, либо селективные ингибиторы ЦОГ-2 на усмотрение клинициста (рис.).

Выбор конкретного НПВС зависит от индивидуальных особенностей пациента и истории болезни. Эксперты ESCEO рекомендуют перед назначением лечения оценивать пациентов на предмет наличия факторов риска и соотношение польза-риск. Повышению риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ способствуют такие факторы, как пожилой возраст, пептическая язва в анамнезе, сопутствующее лечение кортикостероидами, аспирином или антикоагулянтами.

У пациентов с высоким гастроинтестинальным риском, в том числе у лиц, получающих низкие дозы аспирина, следует избегать назначения неселективных НПВС и отдавать предпочтение селективным ингибиторам ЦОГ-2 в комбинации с ИПП.

Предпочтения пациентов также являются важным критерием выбора, например, относительно режима дозирования (один раз в день или чаще).

Осталось мало сомнений в том, что все пероральные НПВС, селективные и неселективные, увеличивают риск серьезных сердечно-сосудистых событий, поэтому их следует избегать у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Ибупрофен не следует применять одновременно с низкими дозами аспирина в связи с клинически значимым фармакологическим взаимодействием. Исключением является напроксен, который характеризуется более низким риском сердечно-сосудистых событий, вероятно из-за устойчивого подавления агрегации тромбоцитов. Напроксен может быть препаратом выбора у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском и потребностью в назначении НПВС.

У пациентов с повышенным риском почечных нежелательных явлений, например с хронической болезнью почек и скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин, экспертная группа ESCEO рекомендует избегать применения пероральных НПВС.

Экспертная группа ESCEO из соображений безопасности и в связи с отсутствием долгосрочных исследований рекомендует использовать пероральные НПВС эпизодически или курсами, но не постоянно, в минимальной эффективной дозе и в течение как можно более короткого времени, необходимого для достижения контроля симптомов.

При недостаточной эффективности эксперты ESCEO не рекомендуют использовать комбинацию НПВС из-за того, что дополнительные преимущества такой терапии не доказаны, но в то же время повышается риск развития нежелательных явлений и стоимости лечения. Некоторые преимущества может обеспечить перевод пациента на другой НПВС, однако рабочая группа ESCEO не рекомендует проводить несколько последовательных курсов приема разных НПВС прежде, чем рассматривать другие варианты лечения.

В случае противопоказаний к НПВС или при сохранении симптомов, несмотря на их использование, следует рассмотреть применение внутрисуставных препаратов (рис.).

Гиалуроновая кислота

Вискоэластичная терапия, заключающаяся во внутрисуставном введении гиалуроновой кислоты (ГК), является эффективным средством для лечения ОА коленного сустава с точки зрения уменьшения выраженности боли, улучшения функции сустава и общей оценки эффективности лечения пациентами. Недавний метаанализ показал наличие надежных доказательств эффективности ГК с высоким показателем величины эффекта (0,63) по сравнению с пероральным плацебо. Среди всех методов лечения ОА внутрисуставное введение ГК наиболее эффективно в отношении уменьшения выраженности боли.

Важно отметить, что само по себе интраартикулярное введение жидкости демонстрирует значимую величину эффекта (0,29) по сравнению с пероральным плацебо, вероятно, за счет уменьшения раздражающего действия на ноцицепторы. Что еще более важно, аспирация некоторого количества синовиальной жидкости перед инъекцией гиалуроновой кислоты может оказывать самостоятельное умеренное противовоспалительное действие за счет удаления воспалительных цитокинов, болевых модулирующих нейрорепептидов и других медиаторов. Но несмотря на все это, интраартикулярное введение ГК показало достоверную эффективность в уменьшении боли через 3 мес по сравнению с внутрисуставным плацебо с размером эффекта 0,34 (95% ДИ 0,26-0,42).

В ходе исследований, непосредственно сравнивавших внутрисуставное введение ГК с продолжительной пероральной терапией НПВС, величина эффекта ГК существенно не отличалась от таковой НПВС в течение 12 недель. При этом ГК продемонстрировала более высокий профиль безопасности; наиболее распространенным побочным эффектом ГК являлась боль в месте инъекции по сравнению с более частыми гастроинтестинальными нежелательными явлениями при терапии НПВС. В связи с этим, внутрисуставное введение ГК может быть хорошей альтернативой НПВС при ОА коленного сустава, особенно у пациентов пожилого возраста или у лиц с высоким риском НПВС-индуцированных нежелательных явлений.

ГК не является быстродействующим средством, ее эффект обычно отмечается к 4-й неделе, достигает пика к 8-й неделе и сохраняется до 6 месяцев. Для сравнения, внутрисуставное введение кортикостероидов обеспечивает большее облегчение боли в краткосрочной перспективе (до 4 нед), в то время как через 8 нед ГК демонстрирует более выраженный и длительный эффект.

Доказательства долгосрочной эффективности внутрисуставного введения ГК в условиях реальной клинической практики получены в исследовании с участием более 300 пациентов с ОА коленного сустава, которые получали 4 курса по 5 еженедельных инъекций ГК. Через 40 месяцев (12 месяцев после последнего курса лечения) отмечена достоверно

более высокая эффективность лечения в группе ГК по сравнению с плацебо в соответствии с критериями OARSI-2004 (количество пациентов, ответивших на терапию, составило 80,5% vs 65,8%; $p=0,004$). Следует отметить, что количество пациентов, ответивших на лечение ГК, увеличилось постепенно после каждого курса терапии, в то время как ответ на плацебо оставался практически неизменным. В других наблюдательных исследованиях внутривенное применение ГК при ОА коленного сустава было высокоэффективным в плане уменьшения выраженности боли в покое и при ходьбе с продолжительностью контроля симптомов до 6 месяцев, а также сокращением сопутствующего использования обезболивающих препаратов на 30-50%. Сообщается о низкой частоте нежелательных явлений ГК, которые в основном сводились к легким или умеренным местным реакциям в виде транзиторной болезненности и отека. Также показано, что внутрисуставное введение ГК отсрочивает необходимость тотального эндопротезирования коленного сустава примерно на 2 года.

Большинство прямых сравнительных клинических исследований до сих пор не обнаружили различий по симптоматической эффективности между препаратами ГК разной молекулярной массы. В одном сравнительном исследовании ГК со средней молекулярной массой была достоверно эффективнее ГК с низкой молекулярной массой в отношении уменьшения выраженности боли через 6 месяцев ($p=0,021$). Высокомолекулярные препараты перекрестно-сшитой ГК (гиланы) имеют сравнимую с ГК средней молекулярной массы эффективность, но связаны с повышением риска несептических постинъекционных артритов. Гиланы в два раза чаще вызывают местные побочные реакции (ОР=1,91; 95% ДИ 1,04-3,49; $I^2=28\%$) и воспаление (ОР=2,04; 95% ДИ 1,18-3,53; $I^2=0\%$) по сравнению с ГК средней или низкой молекулярной массы.

Хотя точный механизм действия экзогенной ГК неизвестен, предполагается, что ее эффект реализуется в 2 этапа — механический и фармакологический. Инъекция высококонцентрированного раствора ГК восстанавливает вязкость синовиальной жидкости и улучшает скольжение суставных поверхностей. Кроме того, она может индуцировать биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса, что уменьшает потерю протеогликанов хрящом и апоптоз хондроцитов. Степень стимуляции эндогенного синтеза ГК синовиальными фибробластами зависит от концентрации и молекулярной массы вводимой внутрисуставно ГК, которая соединяется с рецепторами указанных клеток. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК наблюдается при применении препаратов ГК средней молекулярной массы, так как предполагается, что соединению высокомолекулярной ГК с рецепторами мешают пространственные размеры молекул, а низкомолекулярная ГК слабо связывается с рецепторами. Восстановление суставного гомеостаза, опосредованное индукцией эндогенного синтеза ГК, продолжается еще долго после исчезновения экзогенной ГК из синовиальной жидкости.

Продолжение на стр. 24.

Обновленные рекомендации ESCEO (2016) по фармакотерапии остеоартроза коленного сустава: от научных доказательств к результатам в реальной клинической практике

Продолжение. Начало на стр. 21.

! Дальнейшие исследования помогут идентифицировать подгруппы пациентов с ОА, которые смогут получить наибольшую выгоду от внутрисуставного введения ГК, а пока экспертная группа ESCEO рекомендует использовать ГК у пациентов с ОА коленного сустава легкой или умеренной степени тяжести, а также у лиц с более тяжелым заболеванием, которым противопоказано проведение тотального эндопротезирования коленного сустава или которые хотят отсрочить операцию.

Препараты ГК для интраартикулярного применения следует использовать при ОА коленного сустава только при отсутствии признаков острого воспаления. При их наличии первой линией терапии является внутрисуставное введение кортикостероидов. Одновременное интраартикулярное введение ГК и кортикостероидов не рекомендовано из-за возможных взаимодействий между ними, пока не будет доказана их фармацевтическая совместимость.

Хотя эффективность внутрисуставного введения ГК сравнима с НПВС, эти препараты позиционируются в алгоритме как следующий этап лечения (когда НПВС противопоказаны или недостаточно эффективны), поскольку

интраартикулярная инъекция должна выполняться квалифицированным обученным специалистом (ревматологом или ортопедом).

Тем не менее ГК для внутрисуставного введения является эффективным и безопасным методом долгосрочной терапии ОА коленного сустава и может быть экономически эффективной, что предстоит изучить в дальнейших исследованиях.

Шаг 3: Терапия резерва

При тяжелых симптомах может понадобиться краткосрочное применение слабых опиоидов. Следует помнить, что в целом опиаты ассоциируются со значительной частотой нежелательных явлений. В частности, обычные наркотические анагетика могут вызывать угнетение дыхания и зависимость. В то же время слабые опиаты, такие как трамадол, обеспечивают хорошее обезболивание с улучшенным профилем безопасности.

Антидепрессанты, в том числе дулоксетин, также используют при хронических болевых синдромах. Они обладают центральным механизмом действия, влияя на болевые нейромедиаторы (серотонин и норадреналин).

Доказательства эффективности антидепрессантов при ОА ограничены, а частота нежелательных явлений достаточно высока.

Трамадол и дулоксетин не следует использовать в комбинации в связи с пересекающимися механизмами действия (на центральные болевые нейротрансмиттеры).

Трамадол

Трамадол является синтетическим опиоидным агонистом с центральным механизмом действия. Он реализует свое действие не только как слабый опиоид, но и за счет ненаркотических механизмов. Краткосрочные курсы лечения трамаделом продемонстрировали достоверное уменьшение выраженности боли и скованности, улучшение функции суставов, самочувствия и общей оценки лечения пациентами в сравнении с плацебо.

Трамадол редко вызывает угнетение дыхания и зависимость, характерные для обычных опиатов. Кроме того, использование трамадела не ассоциируется с повышением риска гастроинтестинальных и кардиоваскулярных осложнений, характерных для НПВС. Наиболее частыми побочными эффектами, связанными с приемом трамадела, являются тошнота и головная боль, которые иногда могут требовать

прекращения лечения либо быть причиной недостаточного обезболивания. Использование лекарственных форм трамадела с замедленным высвобождением может улучшить переносимость и уменьшить частоту нежелательных явлений. Кроме того, пролонгированные формы способствуют более длительному поддержанию терапевтической концентрации препарата в плазме крови без существенных пиков, характерных для обычных форм трамадела. Риск возникновения нежелательных явлений может быть дополнительно снижен посредством медленного титрования дозы трамадела длительного высвобождения (50 до 100 мг в сутки в течение 7 дней). Такая тактика характеризуется и снижением частоты досрочного прекращения приема препарата.

! Таким образом, по мнению экспертов ESCEO, кратковременное применение трамадела может быть рассмотрено у пациентов с ОА с очень выраженными симптомами. Лекарственные формы трамадела с замедленным высвобождением и медленное титрование дозы способствуют улучшению переносимости и сокращению риска развития нежелательных явлений.

Подготовила **Наталья Мищенко**

Источник: O. Bruyere, C. Cooper, J.-P. Pelletier et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. Semin Arthritis Rheum. 2016 Feb; 45(4 Suppl): S3-S11.



- відновлює хрящ
- усуває біль
- повертає рухливість суглобам

ХОНДРОКСИД®
ВІЛЬНИЙ РУХ ВАШИХ СУГЛОБІВ

Реклама лікарського засобу. Перед застосуванням обов'язково ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Дотримуйтесь рекомендованих доз. Зберігати у місці, недоступному для дітей. Препарат має протипоказання до застосування. Діюча речовина: 1 г мазі містить хондроїтину сульфат 0,05 г. 1 таблетка містить хондроїтину сульфат 0,25 г. Виробник АТ "Нижфарм". Р.П. № UA/6334/01/01 від 28.04.2012 (мазь), Р.П. № UA/6334/02/01 від 05.03.2014 (мазь), Р.П. № UA/6334/03/01 від 30.05.2014 (таблетки), МОЗ України.