

Базисная терапия остеоартрита: от исследований к практическим рекомендациям

По материалам научно-практической конференции Ассоциации ревматологов Украины
«Родственные группы системных заболеваний соединительной ткани: определение статуса и менеджмент
на основе международных стандартов» (22-23 марта, г. Киев)

Одной из важных тем конференции стали стандарты лечения остеоартрита (ОА) – самого распространенного заболевания суставов в стареющей популяции.



Руководитель центра ревматологии клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Ирина Юрьевна Головач представила современный взгляд на применение симптоматических препаратов медленного действия (SYSADOA) при ОА с позиций доказательной медицины.

Взгляды на патогенез ОА претерпели эволюцию от упрощенного представления о дегенеративно-дистрофическом заболевании суставов в 1980-х гг. («остеоартроз») до окончательного перехода к термину «остеоартрит» на рубеже тысячелетий и формирования концепции гетерогенного заболевания с различными патогенетическими путями и клиническими фенотипами. В зависимости от преобладающего поражения определенных тканей – костной, хрящевой, синовиальной оболочки, связок и мышц – выделяют воспалительный, кость-опосредованный, хрящ-опосредованный, травматический фенотипы ОА, на основании которых предлагается персонализировать терапию (S. Castaneda et al., 2013; A. Mobasher et al., 2016; M.A. Carsdal et al., 2016). Вместе с тем врачи по-прежнему нуждаются в четких рекомендациях, основанных на данных доказательной медицины.

Наиболее влиятельные рекомендации по лечению пациентов с ОА на основе анализа доказательной базы составлены экспертами Европейской противоревматической лиги (EULAR), Американской коллегии ревматологов (ACR), Международного общества по изучению ОА (OARSI), Национального института совершенствования клинической практики Великобритании (NICE). Их общим недостатком является отсутствие однозначности в оценке клинической пользы и приоритетности применения тех или иных средств терапии. С учетом предыдущего опыта экспертами Европейского общества по изучению клинических и экономических аспектов остеопороза и ОА (ESCEO) был разработан алгоритм последовательного наращивания интенсивности консервативной терапии коленного ОА с обоснованием выбора конкретных средств и препаратов на каждом из шагов ведения пациента (O. Bruyere et al., 2014). В 2016 г. алгоритм был обновлен и еще больше упрощен.

Алгоритм ESCEO для пациентов с ОА коленного сустава на первом этапе рекомендует раннее и постоянное использование SYSADOA с присоединением краткосрочного обезболивания парацетамолом по мере необходимости. При недостаточной эффективности следует применить сначала топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), и только на втором этапе терапии эксперты ESCEO рекомендуют начинать интермиттирующий прием пероральных НПВП.

Отношение профильных ревматологических ассоциаций к SYSADOA неоднозначно: от одобрения их применения у всех пациентов (EULAR, 2003) до условной рекомендации не использовать их для терапии ОА (ACR, 2012). Решение экспертов ESCEO поставить SYSADOA в основу фармакотерапии ОА коленных суставов впервые получило подробное обоснование. Из всех SYSADOA эксперты рекомендуют патентованный кристаллический глюкозамин сульфат (КГС) и рецептурный хондроитин-сульфат для средне- и долгосрочного контроля медленно прогрессирующих симптомов ОА. Выбор в пользу этих молекул не случаен. Эксперты ESCEO настаивают на том, что не все формы глюкозамина обеспечивают эквивалентный терапевтический эффект. Компанией «Роттафарм» была разработана и запатентована технология получения КГС, который характеризуется высокой стабильностью. КГС создает терапевтическую концентрацию глюкозамина в плазме крови (8,9 мкмоль) и в синовиальной жидкости (4,34 мкмоль) при пероральном приеме в дозе 1500 мг, а также обладает достаточным для терапевтического действия периодом полувыведения – 15 ч. На сегодня это единственная форма глюкозамина с точно установленными параметрами фармакокинетики. Клинические исследования и метаанализы высокого методологического

качества подтвердили эффективность КГС в отношении боли, функции суставов, потребности в хирургическом лечении. Лектор подчеркнула, что эти данные нельзя экстраполировать на гидрохлоридную соль глюкозамина и пищевые добавки с глюкозамином.

Первое, что ожидает пациент от врача, – это облегчение болевого синдрома. В качестве доказательств симптоматического эффекта КГС профессор И.Ю. Головач представила данные систематических обзоров и метаанализов, в которых авторы сравнивали влияние на симптомы ОА различных препаратов глюкозамина. P. Eriksen и соавт. (2014), проанализировав исследования симптоматического эффекта разных препаратов глюкозамина, пришли к заключению, что в тех исследованиях, в которых применялся патентованный КГС, результаты терапии в отношении влияния на боль превосходили результаты исследований с другими препаратами ($p=0,0023$), хотя эффект глюкозамина авторы назвали «скромным» (6,68). Однако ранее W. Zhang и соавт. по результатам своего метаанализа (2010) отметили, что обезболивающий эффект КГС почти в 2 раза выше, чем у парацетамола: 0,27 против 0,14 соответственно. Это имеет большое практическое значение, так как облегчение боли позволяет отказаться от постоянного приема НПВП, что положительно сказывается на безопасности терапии ОА. В фармакоэпидемиологическом исследовании остеоартроза PEGASUS показано, что на фоне терапии КГС достоверно снижалась потребность в применении НПВП (L.C. Rovati et al., 2015).

КГС обеспечивает не только симптоматический, но и болезнью-модифицирующий эффект. В двух плацебо-контролируемых исследованиях с длительностью терапии до 3 лет на фоне приема КГС отмечалось сохранение ширины суставной щели коленного сустава по сравнению с негативной динамикой в группах плацебо (J.-Y. Reginster et al., 2001; Pavelka et al., 2002). Это закономерно приводит к улучшению отдаленных исходов. По данным рандомизированного контролируемого исследования у пациентов, которые принимали КГС в течение 1-3 лет, на 57% снижалась потребность в тотальном эндопротезировании коленных суставов в последующие 5 лет (O. Bruyere et al., 2008).

На основании убедительных различий доказательной базы целевая группа ESCEO выступает за дифференциацию и отмежевание рецептурного КГС от других препаратов глюкозамина (O. Bruyere, R.D. Altman, J.-Y. Reginster, 2016). Рецептурный КГС одобрен в 60 странах мира. За 15 лет (с 1995 по 2010 г.) постмаркетингового наблюдения около 29 млн пациентов отметили превосходные показатели безопасности (L. Rovati et al., 2012). Именно применение патентованного КГС (в Украине – препарат Дона) позволяет добиваться тех максимальных клинических результатов терапии ОА, которые были показаны в исследованиях.



Дискуссионные вопросы терапии ОА прокомментировала доцент кафедры терапии, ревматологии и клинической фармакологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, кандидат медицинских наук Светлана Анатольевна Триполка. Лектор отметила, что врачам все труднее ориентироваться в потоке быстро обновляемой информации, и это не лучшим образом сказывается

на выборе препаратов базисной терапии ОА. Для того чтобы сделать правильные практические выводы, необходима критическая оценка качества публикаций результатов исследований. Этот интеллектуальный труд берут на себя профессиональные общества ревматологии.

Одним из самых спорных остается вопрос применения хондропротекторов. В соответствии с экспертными рекомендациями к пероральным SYSADOA с доказательной базой относятся глюкозамин, хондроитин сульфат, диациреин и неомыляемые соединения авокадо и сои. Прочие средства, которые позиционируются производителями для лечения патологии опорно-двигательного аппарата, включая гомеопатические, не упоминаются в рекомендациях, а поэтому не должны использоваться для лечения ОА.

В августе 2017 г. был опубликован метаанализ, который вновь поставил под сомнение целесообразность применения SYSADOA. Анализ эффективности препаратов орального глюкозамина при ОА коленных и тазобедренных суставов по индивидуальным данным пациентов из 6 исследований (1625 участников) не подтвердил положительного влияния по сравнению с плацебо в отношении боли либо функции суставов. Однако если внимательно прочесть разделы «Методы» и «Результаты», то можно увидеть, что за рамками метаанализа осталось много найденных исследований, для которых не были доступны первичные данные. В частности, в общий банк данных не были предоставлены результаты четырех исследований, спонсированных компанией «Роттафарм», в которых изучался КГС. Поэтому нейтральные результаты метаанализа нельзя переносить на оригинальный глюкозамин.

В соответствии с последними рекомендациями ESCEO (2016) КГС и хондроитин сульфат являются препаратами базисной терапии ОА коленных суставов и могут быть назначены на начальном этапе. Только назначение оригинального рецептурного КГС или хондроитинсульфата рекомендовано для получения максимальных клинических результатов. В позиционном документе ESCEO, опубликованном в октябре 2017 г. (O. Bruyere, C. Cooreg, N.M. Al-Daghri et al., 2017), эксперты обращают внимание на важность понимания вопроса, что эффекты препарата связаны только с теми молекулами, лечебные свойства которых доказаны в серьезных клинических исследованиях высокого методологического качества. Все другие аналоги или дженерики требуют как минимум проведения тестирования на биоэквивалентность оригинальному препарату. В противном случае претензии к качеству и безопасности препаратов для лечения ОА не обоснованы. Также эксперты подчеркивают необходимость внедрения понятия «биосимиляр» не только в отношении биологических генно-инженерных препаратов, но и для молекул со сложной биологической активностью, таких как pCS или pCGS, которые должны демонстрировать сопоставимость с точки зрения физико-химических, неклинических и клинических характеристик. В будущем ESCEO рекомендует, чтобы молекулы со сложной биологической активностью, такие как хондроитин и КГС, рассматривались как «биосимиляры» согласно руководству Европейского агентства лекарственных средств по биологическим препаратам, для которых любые другие препараты должны демонстрировать сопоставимые физико-химические, неклинические и клинические характеристики.

В ревматологии также имеет большое значение путь введения препаратов. На конгрессе EULAR в 2016 г. были представлены интересные данные относительно эффекта плацебо при ОА (W. Zhang, M. Doherty). Оказалось, что внутрисуставное введение плацебо оказывает более выраженный эффект, чем пероральное, а пероральное – более выраженный, чем местное. То есть путь введения влияет на терапевтический эффект препарата. На практике следует учитывать мнение пациентов. Лица пожилого возраста обычно предпочитают стационарное лечение и инъекции, а молодым важно сохранять трудоспособность и активность, поэтому им больше подходят пероральный или чрескожный (пластыри) пути введения лекарств. В связи с этим определенные преимущества имеют препараты базисной терапии с разными лекарственными формами. Например, препарат Дона (патентованный КГС) выпускается в саше и ампулах, что позволяет сочетать дополнительный психологический эффект инъекций с удобством перорального приема.

Выводы для практического врача:

- Любое вмешательство (диагностическое и лечебное) должно быть основано на прозрачной доказательной базе.
- Никакую информацию нельзя принимать на веру.
- Наиболее доступным и надежным источником информации служат клинические рекомендации врачебных профессиональных обществ, основанные на данных доказательной медицины.

Подготовил Дмитрий Молчанов



Дона[®]
Глюкозамин сульфат

Єдинственный глюкозамин, ефективність якого в ліченні остеоартриту доказана клінічними дослідженнями¹

Дона – патентований кристалічний глюкозамин сульфат (пКГС), стабільне сполучення²



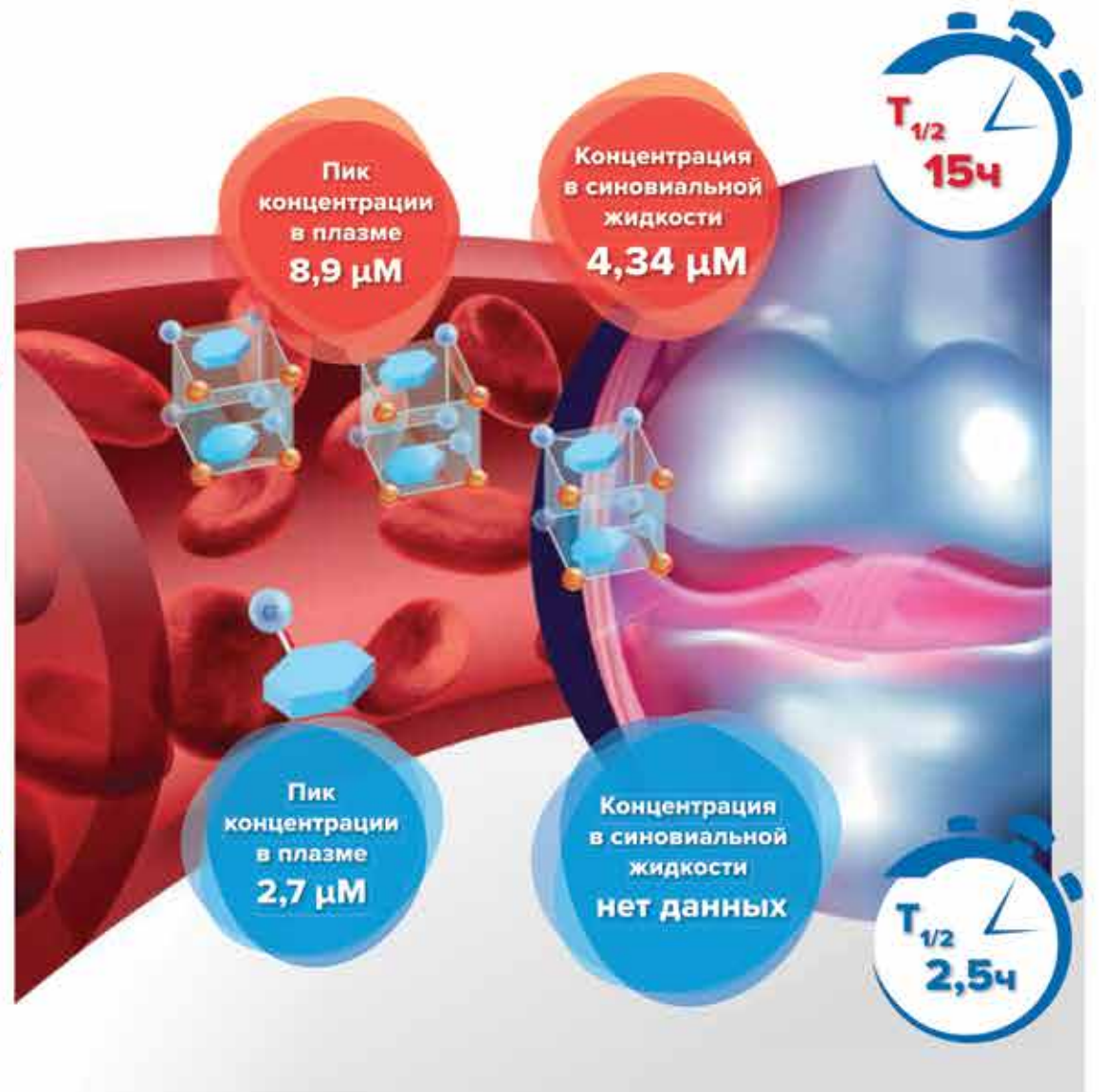
1500 мг



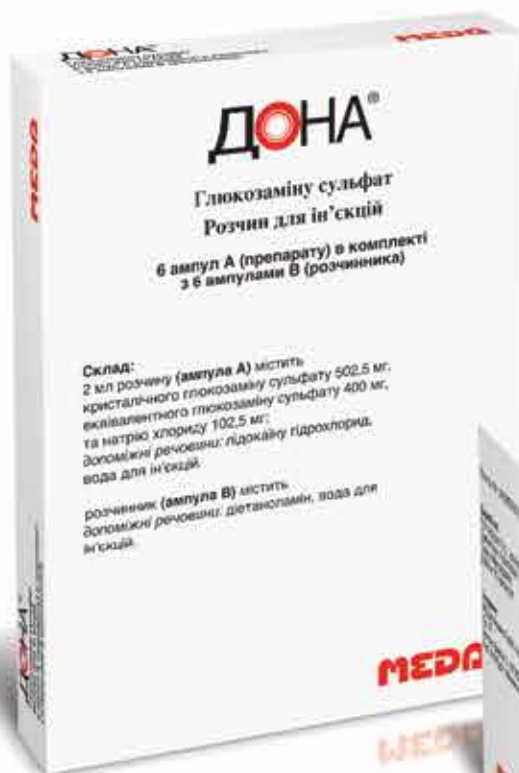
Глюкозамин сульфат нестабільне сполучення

1500 мг

Глюкозамин гідрохлорид³



Тільки пКГС досягає ефективної концентрації і має необхідний період полувиведення



ІНСТРУКЦІЯ ДЛЯ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДОНА[®] (DONA[®])

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

Склад: діюча речовина: 2 мл розчину (ампула А) містить кристалічного глюкозаміну сульфату 502,5 мг; еквівалентного глюкозаміну сульфату 400 мг, та натрію хлориду 102,5 мг. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X05. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Біологічі Італія Лабораторіс С.р.л. Р.П №UA/4178/01/01 від 04.12.2015

Для докладної інформації дивись інструкцію для медичного застосування

ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МЕДИЧНИХ І ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ.

Литература. 1. Roman-Bias J.A., Castaneda S., Largo R., Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. Therapy. 2010, Nov;7(6):591-604. 2. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., 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., Pivaas 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.