

Головач І.Ю.

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Хворобомодифікуюча терапія остеоартриту в чинних рекомендаціях: уроки минулого та можливості для майбутнього

Резюме. У статті позначені сучасні погляди на лікування остеоартриту з позицій структурно-модифікуючої терапії. Подані останні рекомендації з нехірургічного лікування остеоартриту, вказано на їх неоднорідність і проаналізовано причини суперечливої позиції, особливо у питаннях використання симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії (глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату та гіалуронової кислоти). Гармонізація й узгодження останніх рекомендацій EULAR, OARSI, ACR, ESCO та створення єдиного покровоного алгоритму дозволить поліпшити наслідки та ефективність лікування остеоартриту, стане ключем до поліпшення управління цим захворюванням. В оновленому в 2016 році алгоритмі ESCO з лікування остеоартриту колінних суглобів викладена узгоджена думка експертів, що використання симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії (SYSADOAs) слід вважати безпечнішим і більш комплексним підходом до лікування остеоартриту, ніж безперервний прийом парацетамолу як перший крок менеджменту остеоартриту колінного суглоба. Сучасні зміни парадигми в лікуванні остеоартриту полягають насамперед у визнанні остеоартриту як складного гетерогенного захворювання з декількома фенотипами, кожен з яких вимагатиме різних підходів до оптимізації лікування. Так, згідно з останніми дослідженнями, виділяють запальний, травматичний, кістка-опосередкований та хрящ-опосередкований фенотипи остеоартриту. Головною метою спроб виділити фенотипові варіанти перебігу остеоартриту є перш за все індивідуалізація лікування, оскільки різні патогенетично-клінічні фенотипи хвороби вимагають різних терапевтичних стратегій. Потенційно кожний фенотип може лікуватися засобами таргетного (цілеспрямованого) впливу, що потребує ранньої стратифікації пацієнтів за фенотипами та відповідної стратифікації лікарських засобів для лікування остеоартриту. Список невдач, уроки минулих досліджень, обмежений успіх клінічного розвитку нових агентів для дієвого лікування остеоартриту може бути частково згладжений оптимістичними дослідними гіпотезами, однак результат їх застосування залежатиме від правильного відбору пацієнтів для випробувань та цілеспрямованого використання у пацієнтів із відповідними фенотипами хвороби.

Ключові слова: остеоартрит; лікування; хворобомодифікуюча терапія; симптом-модифікуючі препарати сповільненої дії; фенотипи остеоартриту; глюкозаміну сульфат; хондроїтину сульфат; рекомендації

Остеоартрит (ОА) є найбільш поширеним захворюванням суглобів і провідною причиною інвалідності серед дорослого населення. Прояви ОА добре охарактеризовані, вони проявляються, зокрема, прогресуючою втратою суглобового хряща, хрящовою кальцифікацією, формуванням остеофітів, порушенням ремоделювання субхондральної кістки та запаленням синовіальної оболонки [22]. Його розвиток характеризується клітинним стресом і деградацією екстрацелю-

лярного матриксу, що виникає при мікро- і макропшкодженні, які активують ненормальні (патологічні) адаптивні відновлювальні відповіді, включаючи прозапальні шляхи імунної системи. Спочатку відбуваються порушення на молекулярному рівні (анормальний метаболізм у тканинах суглобів) з подальшими анатомічними та фізіологічними порушеннями, що призводять до розвитку клінічно вираженого захворювання [33]. ОА не тільки впливає на якість життя та скорочує

функціонально активний період, але й збільшує смертність через прогресування супутніх захворювань, таких як депресія та серцево-судинні події [46].

Сьогодні фахівці все частіше приділяють увагу суглобу не як сукупності кісткових суглобових поверхонь, хрящових структур, синовіальної рідини, суглобової капсули і періартикулярного апарату, а як єдиному органу з властивими йому запальними, нейротрофічними, імунними, метаболічними і функціональними складовими [1]. Погляди на ОА як на дегенеративно-дистрофічне захворювання, як і термін «остеоартроз», залишилися в далекому минулому. Саме тому на сучасному етапі ОА розглядається як органне захворювання, а з урахуванням ураження різних суглобових груп — як поліорганне [7].

Цілком очевидно, що ОА є гетерогенним захворюванням з різними патофізіологічними механізмами, що ведуть до кількох фенотипів, які можуть поєднуватися й перехрещуватися у пацієнтів [16] (рис. 1).

Клінічне вираження певного фенотипу залежить від основного, базового патогенетичного шляху і переважаючого ураження певної суглобової тканини в даний момент, а також від варіанта ОА (генералізований або локалізований), швидкості прогресування, фенотипу больового синдрому [1]. Певні патологічні процеси, ураження окремих суглобових тканин, загострення супутніх захворювань можуть домінувати на певному етапі перебігу ОА, можуть перетинатися, поєднуватися, створюючи індивідуальний фенотиповий варіант перебігу ОА у конкретного пацієнта. Головною метою спроб виділити фенотипові варіанти перебігу ОА є перш за все індивідуалізація лікування ОА, оскільки різні патогенетично-клінічні фенотипи ОА вимагають різних терапевтичних стратегій. Потенційно кожний фенотип може лікуватися засобами таргетного (цілеспрямованого) впливу, що потребує ранньої стратифікації пацієнтів за фенотипами та відповідної стратифікації лікарських засобів для ОА [54]. Одні з цих фенотипів будуть потребувати фармакологічного лікування, інші, ймовірно, будуть менш чутливими до нього та вимагатимуть ортопедичної корекції. Тому ключовим завданням, що стоїть перед науковцями та організаціями, які вивчають ОА, є формулювання чітких визначень фенотипів ОА для розробки нових специфічних і чутливих кінцевих точок з метою оцінки дієвості препаратів, що здатні модифікувати перебіг ОА (DMOADs).

У наш час лікування ОА базується на симптоматичному лікуванні, насамперед на контролі болю, і залежить від комбінації нефармакологічних і фармакологічних підходів з урахуванням потреб пацієнта та факторів ризику [17]. На сьогодні кілька міжнародних професійних товариств опублікували рекомендації та керівні принципи щодо менеджменту ОА, натомість відсутній консенсус між цими рекомендаціями, що нерідко суперечать одна одній, особливо у питаннях використання симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії (SYSADOA). Гармонізація й узгодження останніх рекомендацій EULAR, OARSI, ACR, ESCO



Рисунок 1. Фенотипи остеоартриту. Адаптовано нами за А. Mobasheri зі співавт. (2017) [44]

та створення єдиного покрокового алгоритму дозволить поліпшити наслідки та ефективність лікування ОА і стане ключем до поліпшення управління цим захворюванням.

У табл. 1 подано заплутану історію різних рекомендацій щодо використання глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату при лікуванні ОА. EULAR [29] рекомендує як глюкозаміну сульфат, так і хондроїтину сульфат, для симптоматичного лікування ОА на підставі їх високого рівня доказовості (1A). До 2010 року різні версії рекомендацій OARSI також пропонують глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат не тільки для зміни симптомів, але й як препарати з визнаним структурно-модифікуючим ефектом при довгостроковому лікуванні ОА [60, 61]. Рекомендації ACR (2012) [26] не рекомендують глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат для лікування ОА колінних суглобів. В останніх керівних принципах OARSI [62] несподівано колишні рекомендації змінені з «рекомендується» на «невизначено» для контролю болю і «не підходить» для модифікації хвороби, незважаючи на те, що експертна група погодилася з хорошим профілем безпеки лікування цими SYSADOAs. Обґрунтування несприятливих рекомендацій ACR і зміни в нових рекомендаціях OARSI базуються, по-перше, на відсутності доступності оригінальних препаратів глюкозаміну сульфат та хондроїтину сульфат, що відпускаються за рецептом у США; по-друге, очевидна відсутність значного впливу на біль у дослідженнях високої якості [56]; по-третє, наявність великої неоднорідності у метааналізі, особливо для глюкозаміну сульфату; по-четверте, відсутність ефекту щодо болю в мережевому метааналізі [58]. Надалі відіграли певну роль негативні результати дослідження ефективності американських харчових добавок (дослідження GAIT) [14] та змішані результати для глюкозаміну і хондроїтину щодо структурно-мо-

дифікуючого ефекту [27]. При складанні рекомендацій враховувалися лише рандомізовані клінічні дослідження, проведені у США/Канаді, і не враховувалися європейські рекомендації (літературний пошук не поширювався на лікарські засоби, що не є комерційно доступними в США і Канаді).

Трактування наукових праць, що привело до вищезгаданих рекомендацій, проте, обумовлено різними факторами та, на думку деяких дослідників, є упередженим [17]. По-перше, не було виявлено жодних відмінностей між рецептурними препаратами і OTCs/харчовими добавками, що використовувалися в даних клінічних дослідженнях. По-друге, коли розглядалися тільки високоякісні дослідження з використанням глюкозаміну сульфату, клінічний вплив як на біль, так і на функцію був дійсно статистично значущим у Кокранівському огляді [56] і клінічно значущим, коли сила впливу/ефекту (ES) була належним чином розрахована [3] (відповідно 0,27 і 0,33 у довгострокових дослідженнях, тобто схожі на ES пероральних нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у короткострокових

випробуваннях [8]). По-третє, два з трьох високоякісних досліджень із використанням хондроїтину сульфату проводилися з метою оцінки його структурно-модифікуючого ефекту впродовж 24 місяців, тому не можна оцінювати вплив на симптоми ОА за результатами цих досліджень, оскільки в них були зовсім інші завдання й кінцеві точки [30, 43]. Однак оцінка впливу на біль через 6 та 9 місяців у цих дослідженнях продемонструвала позитивні результати. Крім того, в усіх дослідженнях із використанням рецептурного хондроїтину сульфату вплив на біль (ES) коливається в діапазоні від 0,50 до 1,01 із середнім значенням 0,75; висока гетерогенність може бути пояснена різними дизайнами досліджень і тривалістю. По-четверте, відомий мережевий метааналіз S. Wandel та співавт. (2010) [58] із негативними висновками щодо застосування глюкозаміну сульфату і хондроїтину сульфату зі симптом- і структурно-модифікуючою метою при ОА був підданий різкій критиці науковою спільнотою за серйозні методологічні недоліки [36]. По-п'яте, у дослідженні GAIT [14] був використаний препарат глюкозаміну гідрохлорид по

Таблиця 1. Рекомендації щодо застосування симптом-модифікуючих препаратів сповільненої дії (SYSADOAs) у лікуванні остеоартриту

Організація	SYSADOAs	Рівень доказовості	Остаточні рекомендації	Посилання
EULAR (2003)	Хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат	Найвищий рівень доказовості (1A), найвища сила рекомендацій (A)	Рекомендовано для симптоматичного ефекту та можливого структурного ефекту	[29]
OARSI (2007, 2008, 2010)	Хондроїтину сульфат Глюкозаміну сульфат Глюкозаміну гідрохлорид	ES біль = 0,75 (0,5–1,01) ES біль = 0,58 (0,3–0,87) ES біль = -0,02 (-0,15–0,11)	Рекомендовано для симптоматичного ефекту при ОА Рекомендовано для симптоматичного ефекту при ОА Не рекомендовано	[60, 61, 62]
ACR (2012)	Хондроїтину сульфат і глюкозамін		Умовно рекомендовано не використовувати	[26]
OARSI (2014)	Хондроїтину сульфат Глюкозамін	ES біль = 0,13 (0,00–0,27) до 0,75 (0,50–0,99) ES mJSW = 0,26 (0,14–0,38) до 0,30 (0,00–0,59) ES біль = -0,17 (0,05–0,28) до 0,47 (0,23–0,72) ES mJSW = 1 рік: 0,08 (-0,12–0,27); 3 роки: 0,43 (0,24–0,63)	Рекомендації щодо симптом-модифікації: не визначені Рекомендації щодо хворобомодифікації: не підходить Рекомендації щодо симптом-модифікації: не визначені Рекомендації щодо хворобомодифікації: не підходить	[42]
ESCEO (2014, 2016)	Глюкозаміну сульфат Хондроїтину сульфат	ES біль = 0,27; ES функція = 0,32 ES біль — від слабкого до середнього	Рекомендується як базове лікування при старті фармакологічного менеджменту (на етапі «Крок 1»)	[10, 11]

Примітки: EULAR — European League Against Rheumatism; OARSI — Osteoarthritis Research Society International; ACR — American College Rheumatology; ESCEO — European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases; ES — effect size — сила ефекту; mJSW — мінімальна радіологічна ширина суглобової щілини.

500 мг тричі на день, фармакокінетичний профіль якого суттєво відрізняється від рецептурного глюкозаміну сульфату 1500 мг 1 раз на день, що використовується у Європі [3]. Тому переносити клінічні ефекти однієї солі глюкозаміну на іншу сіль неприпустимо. Нарешті, у метааналізі Y.H. Lee і співавт. (2010) [36] при оцінці структурно-модифікуючого впливу глюкозаміну сульфат не продемонстрував значного ефекту порівняно з контролем на мінімальне звуження суглобової щілини (JSN) упродовж першого року лікування, натомість після трьох років лікування (довгостроковий ефект) очікуваний вплив на JSN (від невеликого до помірного) був виявлений, що підтвердило структурно-модифікуючий ефект даного агента. Подібні позитивні результати були отримані і для хондроїтину сульфату з контролем болю в межах від невеликого до помірного та структурним ефектом при довготривалих дослідженнях [25].

Тому в нещодавно опублікованому [10] та оновленому в 2016 році [11] алгоритмі ESCEO з лікування OA колінних суглобів викладена узгоджена думка експертів, що використання SYSADOAs слід вважати безпечнішим і комплексним підходом до лікування OA, ніж безперервний прийом парацетамолу як перший крок менеджменту OA колінного суглоба.

Як уже зазначалося, існуючі на фармацевтичному ринку препарати глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат (оригінальні препарати/генерики/OTCs/харчові добавки) істотно відрізняються між собою з точки зору хімічної будови, якості виробництва, фармакокінетичних показників, схеми і доз застосування. Щодо рецептурних препаратів глюкозаміну сульфат і хондроїтину сульфат, то їх ефекти на біль і функцію є клінічно вагомими та подібними до ефектів НПЗП, особливо при тривалому лікуванні [17].

Майже аналогічна ситуація склалася щодо препаратів гіалуронової кислоти. Гіалуронова кислота є природною біологічною речовиною, що являє собою високомолекулярні глікозаміноглікани та є основним компонентом синовіальної рідини, суглобового хряща, сухожилково-зв'язкових структур. Оскільки при OA відбувається деполімеризація гіалуронової кислоти, то її внутрішньосуглобове введення забезпечує

віскосуплементацию — збільшує мастило і відновлює захисні й амортизуючі функції гіалуронової кислоти. Саме короткотермінові ефекти гіалуронової кислоти пов'язані з ефектом віскосуплементации. Довгострокові ефекти ін'єкцій гіалуронової кислоти асоціюються з індукцією та відновленням фізіологічного синтезу гіалуронової кислоти, що продовжується після її внутрішньосуглобового введення — ефект віскоіндукції [12]. Доклінічні та клінічні дані підтверджують гіпотезу про те, що цей спосіб лікування може бути корисним. І справді, внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти здатні зменшити біль і поліпшити функцію суглобів [12, 32, 47]. У табл. 2 підсумовані дані рекомендацій щодо застосування гіалуронової кислоти в лікування OA. EULAR підтримує ефективність внутрішньосуглобових ін'єкцій гіалуронової кислоти на рівні 1B як для зменшення болю, так і функціонального поліпшення [29], до появи високоякісних метааналізів. У рекомендаціях EULAR також було відзначено, що полегшення болю може тривати й декілька місяців, що було пов'язано з більш повільним початком дії та необхідністю проведення повторних 3–5-тижневих уведень. Саме з повторними ін'єкціями були пов'язані також логістичні та вартісні питання. Мінімальні докази структурно-модифікуючого ефекту в одному з досліджень також були прийняті до уваги в рекомендаціях EULAR. Незважаючи на досить значну доказову базу і рекомендуючи введення гіалуронової кислоти у попередніх редакціях рекомендацій, у 2014 році в директивах OARSI дивно з'являється «невизначена» рекомендація щодо застосування внутрішньосуглобових уведень гіалуронової кислоти при OA колінних суглобів [42]. Необхідно зазначити, що в рекомендаціях ACR [26] і у більш пізньому терапевтичному алгоритмі ESCEO [11] лікування гіалуронової кислотою пропонується тільки у разі збереження симптомів після попереднього лікування пероральними НПЗП. Ця рекомендація заснована на двох проведених метааналізах [4, 50]. Вказується також на більш тривалий контроль болю порівняно з внутрішньосуглобовим застосуванням глюкокортикоїдів [5] та, можливо, відстрочення необхідності проведення тотального ендопротезування суглобів [57]. Жодних істотних від-

Таблиця 2. Рекомендації щодо внутрішньосуглобового застосування гіалуронової кислоти при остеоартриті колінного суглоба

Організації	Рекомендації	Посилання
EULAR	Докази підтверджують ефективність. Обмеження: логістика та питання, що стосуються витрат	[29]
ACR	Немає рекомендацій при початковому управлінні. Умовно рекомендується, у разі незадовільної відповіді на попереднє лікування	[26]
OARSI	Невизначений, але можливо тільки при OA колінного суглоба. Не підходить для генералізованого OA	[42]
ESCEO	Рекомендується для фармакологічного управління (на етапі «Крок 2») у пацієнтів зі збереженням симптомів, якщо симптоми не коригуються призначенням довгих циклів пероральних НПЗП	[10, 11]

мінностей щодо ефективності не було зареєстровано для перорального застосування НПЗП і внутрішньосуглобового введення препаратів гіалуронової кислоти [6]. Припускається, що гіалуронова кислота може бути хорошою альтернативою тривалому застосуванню пероральних НПЗП, особливо у коморбідних пацієнтів похилого віку, зважаючи на високий ризик розвитку НПЗП-обумовлених побічних реакцій. У клінічній практиці також існує клінічна установка на поєднане застосування глюкокортикоїдів та гіалуронової кислоти, заснована на різних механізмах дії та траєкторії спільного ефекту: швидкий протизапальний ефект глюкокортикоїдів і довгострокова дія гіалуронової кислоти. Натомість жодних клінічних досліджень, які б підтримували даний підхід, немає. Останні дослідження та мета-аналізи вказують на високу ефективність внутрішньосуглобових уведень гіалуронової кислоти при неоперабельних стадіях ОА колінних суглобів, утримання ефектів впродовж 26 тижнів, добрий профіль безпеки та рекомендацію використання у пацієнтів із раннім ОА колінних суглобів [12]. Водночас внутрішньосуглобові ін'єкції гіалуронової кислоти не генерують додаткової вартості лікування, що важливо для національного медичного страхування, навпаки, дозволяють зменшити потребу в НПЗП та підвищити коефіцієнт «користь/ризик» [53].

Отже, сучасні принципи лікування ОА полягають у поступовому (покроковому) застосуванні нефармакологічних методів (поведінкових втручань), SYSADOAs, простих анальгетиків (таких як парацетамол), НПЗП (локальних і пероральних форм), внутрішньосуглобовому введенні гіалуронової кислоти і глюкокортикоїдів і, нарешті, ортопедичному лікуванню — тотальному ендопротезуванню. Протибольові засоби включають використання слабких опіоїдів і препаратів центральної дії (дулоксетин), що мають побічні ефекти. Оскільки у наш час існує велика незадоволена медична потреба в дієвому лікуванні ОА, виникає нагальне питання про створення й упровадження складних методів лікування ОА, здатних довести свою ефективність у клінічних випробуваннях [23, 40].

Незважаючи на визначну роль прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкін-1 (ІЛ-1), у патогенезі ОА, що встановлено в численних експериментальних роботах, блокування якого було досить успішним у доклінічних дослідженнях на моделях тварин, у клінічних випробуваннях не виявилися достатньо ефективними [13, 20]. Доклінічні дослідження вказують на те, що матриксні металопротеїнази (ММП-13) є критичною мішенню для блокування ерозії хряща при ОА [59] і що низка інших молекулярних мішеней може бути придатною для терапевтичного впливу. Проте методи лікування, що безпосередньо інгібують катаболічні ферменти або сигнальні шляхи, мають недостатню ефективність або неприйнятні побічні ефекти в клінічних спостереженнях, навіть за умов високої специфічності. Отже, численні клінічні випробування таргетних препаратів при ОА були припинені через відсутність дієвості чи неприйнятні

побічні ефекти. Водночас це сприяло спрямуванню зусиль для пошуку новітніх стратегій [23].

Інгібітори ММП. Відкриття участі ММП у деградації суглобового хряща, посилення експресії певних ММП, у тому числі і ММП-13, вже давно сформувало сподівання, що модифікація перебігу ОА може бути досягнута шляхом їх селективного блокування. В одній із робіт повідомили про однорічне дослідження (доза/реакція) ефективності та безпеки перорального панспецифічного інгібітора ММП PG-116800 при ОА колінних суглобів легкого та помірного ступеня. Однак випробування найвищої дози були припинені через виражені побічні реакції, водночас жодних змін больового синдрому (за індексом WOMAC) і мінімальної JSW не було зафіксовано [37]. Інші дослідження селективних інгібіторів ММП-13 (BAY129566, CP-544439, AZD-8955, WAY-170523) також не були успішними. На сьогодні вивчається можливість внутрішньосуглобового введення інгібіторів ММП, і цей напрямок видається перспективним. Насамперед це пов'язано з мінімізацією системних побічних ефектів у разі використання інгібіторів ММП.

Бісфосфонати. Бісфосфонати є потужними антирезорбтивними препаратами і можуть бути потенційно корисними у певній субпопуляції пацієнтів з ОА, де рушійною силою прогресування захворювання є ураження кістки (так звані кістка-опосередковані фенотипи ОА) (рис. 1) [31]. Ефекти бісфосфонатів були ретельно протестовані в доклінічних моделях ОА, продемонстровані їх можливості щодо сповільнення структурної прогресії захворювання [52]. Так, пероральний бісфосфонат ризендронат виявив позитивний ефект у II фазі, але не в III фазі випробувань. Гальмування резорбції кістки і деградації хряща можливо оцінити за біохімічними маркерами, хоча ризендронату не вдалося продемонструвати перевагу в ослабленні зниження ширини суглобової щілини (JSN). При оцінці перехресно-зв'язаного С-телопептиду колагену II типу (СТХ II) встановлено його найвищі рівні при високій деградації хряща, тобто СТХ II може вказувати на високий ризик прогресування ОА. Ризендронат здійснює вплив на цей маркер, відтак його можна розглядати як потенційний біомаркер для ОА [41]. У наш час залишається нез'ясованим, чи здатні бісфосфонати уповільнювати прогресію ОА, особливо у пацієнтів із кістка-опосередкованим фенотипом, і чи можуть вони бути найкращим терапевтичним вибором у цієї когорти пацієнтів.

Стронцію ранелат. Препарат схвалений для лікування тяжкого остеопорозу у жінок постменопаузального віку з високим ризиком переломів. Субаналіз даних пацієнтів з остеопорозом встановив, що під впливом стронцію ранелату відбувається зниження маркерів ремоделювання хряща — перехресно-зв'язаного С-телопептиду колагену II типу (СТХ II) у пацієнтів з ОА та без нього [2]. Результати великомасштабного рандомізованого клінічного дослідження пацієнтів із ОА колінних суглобів з якісним рентгенологічним контролем показали сприятливий вплив

стронцію ранелату на рентгенологічне прогресування захворювання за основи оцінки JSN після 3 років безперервного лікування порівняно з плацебо [49]. Вплив на біль оцінювали за допомогою індексу WOMAC, відтак статистично значущі результати були досягнуті лише при дозі 2 г/добу. Ці дані дозволили говорити про стронцію ранелат як про препарат із хворобомодифікуючим потенціалом. Серйозні побічні реакції, насамперед з боку серцево-судинної системи, обмежили широке використання та подальші дослідження цього препарату. Проте отримані результати є цікавими з позицій можливого ефективного застосування у пацієнтів із високим кістковим оборотом, ураженням субхондральної кістки та провідним кістковим механізмом прогресування OA.

Інгібітори індукованої ізоформи синтази оксиду азоту (iNOS). Серед численних ефектів NO описано збільшення активності ММП, пригнічення синтезу матриксу, індукція апоптозу суглобових хондроцитів. Нещодавно інгібітор індукцйбельної NO-синтази — циндуністат гідрохлориду малеат (C₂₀H₃₉CIN₆O₈S₂) був випробуваний у дворічному багатонаціональному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні у пацієнтів із симптоматичним OA колінного суглоба [24]. Однак з'єднання не впливало на біль у суглобах, функціональну активність і не поліпшувало показник JSN. Тому подальші спроби розробки даного клану препаратів були припинені. Залишається тільки дискутувати, чи могли б інгібітори iNOS бути корисними при запальному фенотипі OA.

Доксициклін. Доксициклін є відомим антибіотиком широкого спектра дії тетрациклінової групи, що використовується в лікуванні низки інфекційних захворювань. Водночас він є неспецифічним інгібітором ММП. Доклінічні випробування продемонстрували позитивний вплив на суглобову структуру в експериментальних моделях OA [48]. Клінічне дослідження доксицикліну у жінок з ожирінням та OA повідомило про вірогідне сповільнення зниження JSN на 33 % після 30 місяців лікування [9]. Відсутність впливу на JSN у контралатеральному коліні засвідчила, що патогенетичні механізми в цьому суглобі відрізняються від таких у цільовому суглобі. Кілька обмежень, зокрема відносно невеликий розмір вибірки і недосконалий відбір пацієнтів, зробили малоімовірним той факт, що доксициклін відповідатиме вимогам FDA для затвердження його як хондропротекторного препарату. Останнім часом автори Кокранівського систематичного огляду щодо доксицикліну висновували, що симптоматична перевага доксицикліну коливається від мінімальної до неіснуючої, в той час як незначні вигоди з точки зору впливу на JSN мають сумнівну клінічну значущість із переважанням проблем безпеки [18].

Інгібітори агреканазу (ADAMTS-4, ADAMTS-5 інгібітори). Спроби загальмувати активність агреканаз в ураженій хрящовій тканині беруть свої витоки з моменту відкриття ADAMTS наприкінці 90-х років [55]. З того часу інгібування агреканаз розглядається як дієвий терапевтичний підхід. Були синтезовані й апробовані

при OA різні малі молекули. Одна молекула, AGG-523, була випробувана в I фазі дослідження (clinicaltrials.gov NCT00454298). Утім жодного результату не було повідомлено та жодна мала молекула інгібіторів агреканаз не отримала подальшого впровадження в лікування OA. Останнім часом антитіла проти ADAMTS-5 були отримані й успішно апробовані в фармакологічних моделях [34] та вперше досліджені (CRB0017) у пацієнтів з OA колінного суглоба з використанням внутрішньосуглобових уведень (<http://www.gottapharmbiotech.com/crb0017/>). На сьогодні ADAMTS та їх інгібітори дуже активно вивчаються як біомаркери раннього руйнування хряща й активності OA, а також як потенційно ефективний засіб лікування.

Кісткові морфогенетичні білки (BMPs). Перші доклінічні дослідження вказали на потенційні терапевтичні переваги групи кісткових морфогенетичних білків при OA, а саме BMP-2 і BMP-7 [21]. Обидва ці фактори розглядаються як потенційні терапевтичні засоби на основі аналізу перебігу OA та подальших досліджень на моделях *in vitro* та *in vivo*. Однак BMP-2 жодного разу не використовувався в рандомізованих клінічних випробуваннях при OA, утім він схвалений для використання щодо покращення кісткової репарації [38]. Щодо BMP-7, то подані результати I фази досліджень засвідчили модулюючий вплив на симптоматичну і структурну прогресію при OA [28]. Подальші дослідження II фази були проведені (clinicaltrials.gov NCT01111045), але результати не опубліковані.

Сприфермін (rhFGF18). Сприфермін являє іноваційний хондроцит-орієнтований внутрішньосуглобовий підхід до лікування OA. Це рекомбінантний і усічений варіант людського фактора росту фібробластів-18 (FGF-18), що індукує проліферацію хондроцитів і збільшує вироблення хрящового матриксу. FGF-18, як повідомляється, має потужний терапевтичний потенціал у різних тваринних моделях OA і при пошкодженні хряща [45]. Результати Ib фази дослідження внутрішньосуглобового введення сприферміну у пацієнтів із симптоматичним OA колінного суглоба не виявили статистично значущої різниці в досягненні первинної кінцевої точки: зміни товщини хряща в центральній частині медіального феморотибiального відділу через 6 і 12 місяців з використанням кількісної магнітно-резонансної терапії (МРТ, qMRI) порівняно з плацебо. Натомість виявлено значні ефекти в досягненні вторинних кінцевих точок, наприклад встановлено статистично значущу залежність дози сприферміну та зменшення втрати загальної товщини феморотибiального хряща [39]. У наш час ефективність сприферміну вивчається в клінічному дослідженні II фази (clinicaltrials.gov NCT01919164).

Паратиреоїдний гормон (ПТГ) та його аналоги. ПТГ, що у своїй рекомбінантній формі більш відомий як терипаратид 1-34, схвалений до застосування FDA в США та ЕМА в Європі тільки як препарат кісткової анаболічної дії. ПТГ має стимулюючий вплив на остеобласти щодо їх біосинтетичної активності. Цікаво, що остеобласти та хондроцити походять з однієї лінії

мезенхімальних клітин, а це передбачає, що ПТГ може мати анаболічний вплив і на хондроцити. Найбільш переконливі докази потенційного анаболічного ефекту ПТГ і його аналога — ПТГ-спорідненого пептиду (PTHrP) — продемонстровані ще в 1996 році: PTHrP блокує утворення гіпертрофованих хондроцитів, що є важливим для нормального стану суглобового хряща [35]. Численні дослідження *in vitro* та *in vivo* засвідчили вплив ПТГ на хрящовий гомеостаз. Так, E.R. Sampson із співавт. (2011) [51] показали, що ПТГ1-34 захищає хрящ від деградації в експериментальних моделях на мишах. Водночас продемонстровано, що ПТГ1-34 пригнічує кінцеве диференціювання хондроцитів людини і прогресування ОА у шурів. Клінічна оцінка потенційних вигод застосування ПТГ у лікуванні ОА до цього часу не проводилася, утім такі дослідження можуть бути цікавими у пацієнтів із хрящ- та кістка-опосередкованими фенотипами ОА.

Проти запальні агенти (інтерлейкін-1, -6 (ІЛ-1, -6), фактор некрозу пухлини α (ФНП- α)). Запалення може спостерігатися на макроскопічному рівні у вигляді синовіту та синовіального випоту, а також візуалізуватися за допомогою МРТ або під час оперативних процедур, таких як артроскопія, й асоціюватися з більш швидким прогресуванням ОА [19]. Недавні дослідження підкреслили роль хронічного «низькорівневого» запалення, названого *microinflammation* («мікрозапалення»), що часто асоціюється зі старінням, метаболічним синдромом, ендокринними розладами та може порушувати гомеостаз у суглобових

тканинах. Вважається, що прозапальним цитокінам, таким як інтерлейкін-1 α і - β (ІЛ-1 α та ІЛ-1 β), ІЛ-6 і ФНП- α належить провідна роль у розвитку симптомів запалення, а також у руйнуванні суглобового хряща при ОА. Це положення автоматично наділяє лікарські препарати, що блокують ці цитокіни, хворобомодифікуючим ефектом (DMOAD). AMG-108 (антитіла до ІЛ-1R1) зумовлює зниження рівня С-реактивного білка у 12-тижневому дослідженні. При застосуванні інгібітора ФНП- α адалімумабу у пацієнтів із ОА суглобів кистей не було виявлено будь-яких статистичних відмінностей порівняно з плацебо при оцінці болю, прогресування, ерозивного процесу, числа болючих і припухлих суглобів [15]. Утім, незважаючи на неоднорідні результати, багато терапевтичних агентів з цієї групи знаходяться на стадії розробки. Саме ця група препаратів могла би бути корисною у пацієнтів із запальним фенотипом ОА.

Загалом новітні дослідження та розробка нових лікарських препаратів із хворобомодифікуючим ефектом для нехірургічного лікування ОА узагальнені на рис. 2.

Незважаючи на відновлення інтересу до пошуку нових сполук для лікування ОА, результати на сьогодні є обмеженими. Список невдач, уроки минулих досліджень, обмежений успіх клінічного розвитку нових агентів для дієвого лікування ОА може бути частково згладжений оптимістичними дослідними гіпотезами, що активно розвиваються, однак результат їх застосування залежатиме від правильного відбору пацієнтів для випробувань та цілеспрямованого використання у



Рисунок 2. Потенційні мішені та потенційні нові варіанти нехірургічного лікування ОА відповідно до фенотипів перебігу

пацієнтів із відповідними фенотипами ОА. Нині активно розвиваються нові системні та внутрішньосуглобові агенти. Уведення лікарського засобу внутрішньосуглобово є особливо привабливим підходом, оскільки може зменшити деякі серйозні побічні ефекти, пов'язані з системним застосуванням. Дійсно, однією з найбільш перспективних галузей для фармакологічного нововведення при ОА є ін'єкційна терапія з використанням rhFGF-18, мезенхімальних стовбурових клітин або TGF- β 1 трансдукованих аlogenних хондроцитів. Вважається, що саме ці засоби можуть посісти місце хворобомодифікуючих агентів у лікуванні ОА. Зміни парадигми в лікуванні ОА полягають, насамперед, у визнанні ОА як складного гетерогенного захворювання з декількома фенотипами, кожен з яких вимагатиме різних підходів до оптимізації лікування [31]. Отже, зусилля з розробки нових ліків повинні супроводжуватися інтересом до встановлення чітко визначених фенотипів, і тільки після цього слід практикувати більш адаптовану терапію ОА.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Головач И.Ю. *Остеоартрит: современные фундаментальные и прикладные аспекты патогенеза заболевания. Боль. Суставы. Позвоночник.* 2014; 3(15): 54-58.
2. Alexandersen P., Karsdal M.A., Qvist P., Reginster J.Y., Christiansen C. *Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women. Bone.* 2007; 40(1): 218-222. doi: 10.1016/j.bone.2006.07.028.
3. Altman R.D. *Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, 2009; 2: 359-371. doi: 10.1586/ecp.09.17.
4. Bannuru R.R., Natov N.S., Dasi U.R., Schmid C.H., McAlindon T.E. *Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis — meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage.* 2011; 19: 611-619. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014.
5. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E., Price L.L., Schmid C.H., McAlindon T.E. *Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum.*, 2009; 61: 1704-1711. doi: 10.1002/art.24925.
6. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. *Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum.*, 2014; 43: 593-599. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002.
7. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lafeber F.P. *Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet.* 2011; 377: 2115-2126. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
8. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. *Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: A metaanalysis of randomised placebo-controlled trials. Eur J Pain.* 2007; 11: 125-138. doi: 10.1016/j.ejpain.2006.02.013.
9. Brandt K.D., Mazzuca S.A., Katz B.P., et al. *Effects of doxycycline on progression of osteoarthritis: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arthritis Rheum.* 2005; 52(7): 2015-25. doi: 10.1002/art.21122.
10. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. *An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum.* 2014; 44: 253-263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
11. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J-P., 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; 45(4): S3-S11. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010.
12. Cambell K.A., Erickson B.J., Saltzman B.M. et al. *Is Local Viscosupplementation Injection Clinically Superior to Other Therapies in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of Overlapping Meta-analyses. Arthroscopy.* 2015; 31(10): 2036-2045. doi: 10.1016/j.arthro.2015.03.030.
13. Chevalier X., Eymard F., Richette P. *Biologic agents in osteoarthritis: hopes and disappointments. Nat Rev Rheumatol.*, 2013; 9: 400-410. doi: 10.1038/nrrheum.2013.44.
14. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., et al. *Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N. Engl. J. Med.*, 2006; 354: 795-808. doi: 10.1056/NEJMoa052771.
15. Cohen S.B., Proudman S., Kivitz A.J., et al. *A randomized, double-blind study of AMG 108 (a fully human monoclonal antibody to IL-1R1) in patients with osteoarthritis of the knee. Arthritis Res Ther.*, 2011; 3(4): R125. doi: 10.1186/ar3430.
16. Coaghan P.G. *Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies. Nat Rev Rheumatol* 2013; 9(2): 68-70. <http://dx.doi.org/10.1038/nrrheum.2012.225>.
17. Cutolo M., Berenbaum F., Hochberg M. et al. *Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. Semin Arthritis Rheum.*, 2015; 44(6): 611-617. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.003.
18. da Costa B.R., Nuesch E., Reichenbach S., Juni P., Rutjes A.W. *Doxycycline for osteoarthritis of the knee or hip. Cochrane Database Syst Rev.*, 2012; 11: CD007323. doi: 10.1002/14651858.CD007323.pub3.
19. de Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J. et al. *Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review. Osteoarthritis Cartilage.* 2012; 20:1484-1499. doi: 10.1016/j.joca.2012.08.027.
20. Dinarello C.A., Simon A., van der Meer J.W. *Treating inflammation by blocking interleukin-1 in a broad spectrum of diseases. Nat. Rev. Drug Discov.*, 2012; 11: 633-652. doi: 10.1038/nrd3800.
21. Elder B.D., Athanasiou K.A. *Systematic assessment of growth factor treatment on biochemical and biomechanical properties of engineered articular cartilage constructs. Osteoarthritis Cartilage.* 2009; 17(1): 114-23. doi: 10.1016/j.joca.2008.05.006.
22. Felson D.T., Neogi T. *Osteoarthritis: is it a disease of cartilage or of bone? Arthritis Rheum.* 2004; 50(2): 341-344. doi: 10.1002/art.20051.

23. Goldring M.B., Berenbaum F. Emerging Targets in Osteoarthritis Therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2015; 22: 51-63. doi:10.1016/j.coph.2015.03.004.
24. Hellio le Graverand M.P., Clemmer R.S., Redifer P. et al. A 2-year randomised, doubleblind, placebo-controlled, multicentre study of oral selective iNOS inhibitor, cindunostat (SD-6010), in patients with symptomatic osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72(2): 187-95. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202239.
25. Henrotin Y., Marty M., Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*, 2014; 78: 184-187. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015.
26. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*, 2012; 64: 465-474.
27. Hochberg M.C., Zhan M., Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2008; 24: 3029-3035. doi: 10.1185/03007990802434932.
28. Hunter D.J., Pike M.C., Jonas B.L., Kissin E., Krop J., McAlindon T. Phase I safety and tolerability study of BMP-7 in symptomatic knee osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord.*, 2010; 11: 232-236. doi: 10.1186/1471-2474-11-232.
29. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 1145-1155.
30. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaire F., Delmas P.D., Reginster J.Y. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2009; 60: 524-533. doi: 10.1002/art.24255.
31. Karsdal M.A., Michaelis M., Ladel C. et al. Disease-modifying treatments for osteoarthritis (DMOADs) of the knee and hip: lessons learned from failures and opportunities for the future. *Osteoarthritis Cartilage*, 2016; 24: 2013-2021. doi: 10.1016/j.joca.2016.07.017.
32. Kotevoglou N., Iyibozkurt P.C., Hiz O., Toktas H., Kuran B. A prospective randomised controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis. *Rheumatol. Int.*, 2006; 26: 325-330. DOI: 10.1007/s00296-005-0611-0.
33. Kraus V. et al. Call for Standardized Definitions of Osteoarthritis and Risk Stratification for Clinical Trials and Clinical Use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015; 23(8): 1238-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
34. Larkin J., Lohr T.A., Elefante L. et al. Translational development of an ADAMTS-5 antibody for osteoarthritis disease modification. *Osteoarthritis Cartilage*, 2015; 23(8): 1254-66. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.778.
35. Lee K., Lanske B., Karaplis A.C. et al. Parathyroid hormone-related peptide delays terminal differentiation of chondrocytes during endochondral bone development. *Endocrinology* 1996; 137(11): 5109-5118. doi: 10.1210/endo.137.11.8895385.
36. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J., Ji J.D., Song G.G. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.*, 2010; 30: 357-363. doi: 10.1007/s00296-009-0969-5.
37. Leff R.L., Elias I., Ionescu M., Reiner A., Poole A.R. Molecular changes in human osteoarthritic cartilage after 3 weeks of oral administration of BAY 12-9566, a matrix metalloproteinase inhibitor. *J Rheumatol* 2003; 30(3): 544-549. PMID: 12610815.
38. Lo K.W., Ulery B.D., Ashe K.M., Laurencin C.T. Studies of bone morphogenetic protein-based surgical repair. *Adv Drug Deliv Rev.*, 2012; 64(12): 1277-91. doi: 10.1016/j.addr.2012.03.014.
39. Lohmander L.S., Hellot S., Dreher D. et al. Intraarticular sprifermin (recombinant human fibroblast growth factor 18) in knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66(7): 1820-31. doi: 10.1002/art.38614.
40. Matthews G.L., Hunter D.J. Emerging drugs for osteoarthritis. *Expert Opin. Emerg. Drugs.*, 2011; 16: 479-491. doi: 10.1517/14728214.2011.576670.
41. Mazzuca S.A., Brandt K.D., Eyre D.R. et al. Urinary levels of type II collagen C-telopeptide crosslink are unrelated to joint space narrowing in patients with knee osteoarthritis / *An. Rheum Dis.*, 2006; 65(8): 1055-1059. doi: 10.1136/ard.2005.041582.
42. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014; 22: 363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
43. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2005; 52: 779-786. doi: 10.1002/art.20867.
44. Mobasheri A., Bay-Jensen A.-C., van Spil W.E., Larkin J., Levesque M.C. Osteoarthritis Year in Review 2016: biomarkers (biochemical markers). *Osteoarthritis Cartilage*, 2017; 25: 199-208. doi: 10.1016/j.joca.2016.12.016.
45. Moore E.E., Bendele A.M., Thompson D.L. et al. Fibroblast growth factor-18 stimulates chondrogenesis and cartilage repair in a rat model of injury-induced osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2005; 13(7): 623-631. doi:10.1016/j.joca.2005.03.003.
46. Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S. et al. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ*, 2011; 342: d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
47. Petrella R.J., DiSilvestro M.D., Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch. Intern. Med.*, 2002; 162: 292-298.
48. Pinney J.R., Taylor C., Doan R. et al. Imaging longitudinal changes in articular cartilage and bone following doxycycline treatment in a rabbit anterior cruciate ligament transection model of osteoarthritis. *Magn. Reson. Imaging*, 2012; 30(2): 271-82. doi: 10.1016/j.mri.2011.09.025.

49. Reginster J.Y., Badurski J., Bellamy N. et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.*, 2013; 72(2): 179-86. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-202231.
50. Rutjes A.W., Juni P., da Costa B.R. et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med.*, 2012; 157: 180-191. doi: 10.7326/0003-4819-157-3-201208070-00473.
51. Sampson E.R., Hilton M.J., Tian Y. et al. Teriparatide as a chondroregenerative therapy for injury-induced osteoarthritis. *Sci Transl Med* 2011; 3(101): 101ra93. doi: 10.1126/scitranslmed.3002214.
52. Strassle B.W., Mark L., Leventhal L. et al. Inhibition of osteoclasts prevents cartilage loss and pain in a rat model of degenerative joint disease. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18(10): 1319-1328. doi: 10.1016/j.joca.2010.06.007.
53. Thomas T., Amouroux F., Vincent P. Intra articular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis: Pharmacoeconomic study from the perspective of the national health insurance system. *PLoS One*, 2017; 12(3): e0173683. doi: 10.1371/journal.pone.0173683.
54. Tonge D.P., Pearson M.J., Jones S.W. The hallmarks of osteoarthritis and the potential to develop personalised disease-modifying pharmacological therapeutics. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014; 22(5): 609-621. <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2014.03.004>.
55. Tortorella M.D., Burn T.C., Pratta M.A. et al. Purification and cloning of aggrecanase-1: a member of the ADAMTS family of proteins. *Science*, 1999; 284 (5420): 1664-1666.
56. Towheed T., Maxwell L., Anastassiades T., Shea B., Houpt J., Robinson V. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2009 (CD002646). doi: 10.1002/14651858.CD002946.pub2.
57. Waddell D.D., Bricker D.C. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm.*, 2007; 13: 113-121. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.2.113.
58. Wandel S., Juni P., Tendal B. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J.*, 2010; 341: c4675.
59. Wang M., Sampson E.R., Jin H. et al. MMP13 is a critical target gene during the progression of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15: R5. doi: 10.1186/ar4133.
60. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007; 15: 981-1000. DOI:10.1016/j.joca.2007.06.014
61. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008; 16: 137-162. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
62. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*, 2010; 18: 476-499. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013.

Отримано 27.04.2017 ■

Головач И.Ю.

Клиническая больница «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Болезнь-модифицирующая терапия остеоартрита в действующих рекомендациях: уроки прошлого и возможности для будущего

Резюме. В статье обозначены современные взгляды на лечение остеоартрита с позиций структурно-модифицирующей терапии. Представлены последние рекомендации по нехирургическому лечению остеоартрита, указано на их неоднородность и проанализированы причины противоречивой позиции, особенно в вопросах использования симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата и гиалуроновой кислоты). Гармонизация и согласования последних рекомендаций EULAR, OARSI, ACR, ESCO и создание единого пошагового алгоритма позволят улучшить последствия и эффективность лечения остеоартрита, что станет ключом к улучшению управления этим заболеванием. В обновленном в 2016 году алгоритме ESCO по лечению остеоартрита коленных суставов изложено согласованное мнение экспертов, что использование симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOAs) следует считать безопасным и более комплексным подходом к лечению остеоартрита, чем непрерывный прием парацетамола как первый шаг менеджмента остеоартрита коленного сустава. Современные изменения парадигмы в лечении остеоартрита заключаются прежде всего в признании остеоартрита как сложного гетерогенного заболевания с несколькими фенотипами, каждый из которых требует различ-

ных подходов к оптимизации лечения. Так, согласно последним исследованиям, выделяют воспалительный, травматический, кость-опосредованный и хрящ-опосредованный фенотипы остеоартрита. Главной целью попыток выделить фенотипические варианты течения заболевания является прежде всего индивидуализация лечения, поскольку патогенетически различные клинические фенотипы болезни требуют различных терапевтических стратегий. Потенциально каждый фенотип может лечиться средствами таргетного (целенаправленного) действия, что требует ранней стратификации пациентов с фенотипами и соответствующей стратификации лекарственных средств для лечения остеоартрита. Список неудач, уроки прошлых исследований, ограниченный успех клинического развития новых агентов для эффективного лечения остеоартрита может быть частично сглажен оптимистическими исследовательскими гипотезами, однако результат их применения будет зависеть от правильного отбора пациентов для испытаний и целенаправленного использования у больных с соответствующими фенотипами болезни.

Ключевые слова: остеоартрит; лечение; болезнь-модифицирующая терапия; симптом-модифицирующие препараты замедленного действия; фенотип остеоартрита; глюкозамина сульфат; хондроитина сульфат; рекомендации

I.Yu. Golovach

Clinical hospital "Feofaniya" of Agency of State Affairs, Kyiv, Ukraine

Disease-modifying treatment of osteoarthritis in current recommendations: lessons of the past and opportunities for the future

Abstract. The modern views on the treatment of osteoarthritis from the perspective of structural-modifying therapy are defined in the article. The latest recommendations on the non-surgical treatment of osteoarthritis are presented; their heterogeneity is indicated, and the causes of the conflicting position, especially in the use of symptom-modifying slow-acting drugs (SYSADOAs) (glucosamine sulfate, chondroitin sulfate and hyaluronic acid), are analyzed. Harmonization and coordination of the latest EULAR, OARSI, ACR, ESCEO recommendations and creation of a single step-by-step algorithm will improve the effects and effectiveness of the osteoarthritis treatment and will be the key to the improvement of the disease management. The ESCEO algorithm for the treatment of osteoarthritis of the knee joints, updated in 2016, outlines the shared opinion of experts according to which the use of SYSADOAs should be considered a safer and more comprehensive approach to the treatment of osteoarthritis than the continuous use of paracetamol as the first step in the management of knee osteoarthritis. Modern paradigm changes in the treatment of osteoarthritis mostly involve the recognition of osteoarthritis as a complex heterogeneous disease with several

phenotypes, each of which requires different approaches to the optimization of treatment. So, according to the latest studies, the inflammatory, traumatic, bone-mediated and cartilage-mediated phenotypes of osteoarthritis are distinguished. The main goal of attempts to distinguish phenotypic variants of the course of the disease is, first of all, the individualization of treatment, because pathogenetically different clinical phenotypes of the disease require different therapeutic strategies. Potentially, each phenotype needs and can be treated with target (well-targeted) action, which requires early stratification of patients by phenotypes and appropriate stratification of drugs for osteoarthritis. The list of failures, the lessons of past researches, the limited success of the clinical development of new agents for the effective treatment of osteoarthritis can be partially mitigated by optimistic research hypotheses, but the result of their application will depend on the correct selection of patients for testing and well-targeted use in patients with the corresponding phenotypes of the disease.

Keywords: osteoarthritis; treatment; disease-modifying therapy; symptom-modifying slow-acting drugs; phenotype of osteoarthritis; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; recommendations