

# Остеоартроз: имплементация новых направлений и международных рекомендаций профилактики и лечения

12 февраля 2016 г. в Киеве состоялась Научно-образовательная школа с международным участием «Остеоартроз: имплементация новых направлений и международных рекомендаций профилактики и лечения», организованная Ассоциацией ревматологов Украины, Национальной академией медицинских наук Украины, Министерством здравоохранения Украины и ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» при поддержке компании «MEDA». В мероприятии приняли участие семейные врачи, ревматологи и ортопеды-травматологи из Украины и Европы.



Открыл мероприятие вступительным словом профессор **Владимир Коваленко**, вице-президент Национальной академии медицинских наук (НАМН) Украины, президент Ассоциации ревматологов Украины, академик НАМН Украины.

Он подчеркнул, что сегодня заболевания опорно-двигательного аппарата являются важной междисциплинарной проблемой, которую нельзя решать в рамках только одной специальности. К этому процессу должны быть привлечены специалисты всех звеньев медицинской помощи — от первичной до высокоспециализированной третичной. Именно поэтому мероприятие собрало врачей первичного звена, ревматологов и ортопедов-травматологов. В. Коваленко отметил, что школа с международным участием является отличной возможностью для интеграции в международное пространство и обмена знаниями, и выразил надежду на то, что в будущем такие международные контакты будут происходить чаще и поспособствуют улучшению системы здравоохранения нашей страны.

Далее В. Коваленко представил доклад «Остеоартроз: актуальные вопросы обеспечения профилактики и преемственности лечения на этапах оказания специализированной медицинской помощи». Остеоартроз (ОА) — многокомпонентная проблема, требующая системного подхода, формирования специального отношения пациента к болезни, организации первичной профилактики, которая невозможна без достижения комплаенса между пациентом и врачом.

Докладчик напомнил, что существуют модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ОА. Так, локальными модифицируемыми являются сила мышц, физическая активность/занятость, поражения сустава и др. Индивидуальную предрасположенность к развитию заболевания также формируют такие системные

факторы, поддающиеся модификации, как ожирение, диета, метаболизм костной ткани. Наряду с ними существуют системные факторы риска, которые не поддаются модификации: возраст, пол, генетические признаки, этничность.

В унифицированный клинический протокол по лечению пациентов с ОА заложена следующая этапность: первичное, вторичное/третичное звено (консервативное или хирургическое лечение), реабилитация и дальнейшее наблюдение больного.

В. Коваленко подчеркнул, что при лечении пациентов с ОА важно сфокусировать внимание на состоянии костной и хрящевой ткани. В последние годы значительное место в терапии ОА отводили нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП), которые в определенной степени влияют на воспаление и боль, но не воздействуют на основной патогенетический механизм заболевания — состояние хрящевой и костной ткани. Большую фармакотерапевтическую ценность при ОА представляет применение глюкозамина сульфата, способствующего улучшению состояния хрящевой ткани.

Терапия больных ОА предполагает нефармакологическое, фармакотерапевтическое и оперативное лечение, аутотрансплантацию хондроцитов и аллотрансплантацию хряща. Основные мероприятия фармакотерапии ОА направлены на уменьшение количества воспалительных факторов, подавление деструктивных факторов и процессов (снижение синтеза металлопротеиназ и гликозаминогликанов, торможение деградации коллагеновых волокон и уменьшение протеолитической активности), снижение ригидности субхондральной кости и улучшение лубрикации сустава (при ОА уменьшается вязкость синовиальной жидкости, которая играет не только роль «смазки», но и обеспечивает метаболизм хряща, поскольку хрящ — бессосудистая ткань).

Фармакологические средства, применяемые при ОА, делятся на быстродействующие, то есть симптом-модифицирующие (disease modifying osteoarthritis drugs — DMOAD), такие как НПВП и глюко-

кортикостероиды, анальгетики, а также медленнодействующие препараты (symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis — SYSADOA), структурно модифицирующие хрящ, баланс применения которых сегодня обеспечивает эффективное лечение больных ОА.

В. Коваленко также привел статистику назначений лекарственных средств при ОА среди врачей различных специальностей. Так, по данным исследования назначений врачей в 25 крупнейших городах Украины (проект «Rx test — мониторинг назначений лекарственных средств» системы исследования рынка «PharmXploreГ»/«Фармстандарт»), в 2015 г. зарегистрировано около 140 тыс. врачебных предписаний по нозологической единице ОА, из них 42% среди врачей первичного, 58% — вторичного (специализированного) и третичного (высокоспециализированного) звеньев медицинской помощи. В структуре назначений лекарственных средств для лечения ОА в разрезе терапевтических классов преобладают НПВП, аккумулируя >52% назначений, из них 30,7% приходится на селективные НПВП. При этом на долю SYSADOA, препаратов, влияющих на симптомы путем способствования прекращению или уменьшению разрушения хряща, — 48%. Таким образом, уровень применения НПВП и SYSADOA примерно сопоставим, при этом следует учитывать, что их часто назначают в комплексе.

Другая важная проблема состоит в том, какие SYSADOA применяются. Процент комбинированных препаратов глюкозамина с хондроитин сульфатом очень высок, а этот класс препаратов не имеет достаточного уровня доказательности своей эффективности. Так, на их долю приходится 53% в структуре розничных продаж лекарственных средств для лечения ОА в натуральном выражении. Аналогичный показатель для хондроитин сульфата составляет 27%, а для глюкозамина сульфата — 14%.

Следует отметить, что в 2015 г. врачи сделали 140 тыс. назначений лекарственных средств для лечения ОА, при этом посетителями аптек было приобретено 867 тыс. упаковок лекарственных средств.

Также В. Коваленко привел данные относительно структуры назначения упомянутых групп препаратов при ОА среди врачей разных специальностей — семейных врачей, ревматологов и ортопедо-травматологов. Данные значительно варьируются, что свидетельствует об отсутствии сбалансированности во взглядах врачей различных специальностей относительно подходов к лечению пациентов с ОА.

В. Коваленко кратко остановился на основных стратегиях лечения пациентов с ОА, включенных в международные клинические рекомендации, отметив, что первичной профилактики и немедикаментозной терапии в них отводится 80–90% внимания. Однако, как правило, пациентам трудно следовать этим рекомендациям в реальной жизни и многие из них отдают предпочтение медикаментозной терапии. Поэтому врачам в основном приходится прибегать к фармакологическому вмешательству, которое составляет всего 10–15%, а затем в ряде случаев — к хирургическому, на долю которого приходится 5%.

Среди наиболее важных рекомендаций по ведению пациентов с ОА В. Коваленко выделил OARSI, EULAR, ACR и AAOS, которые, однако, имеют незначительную связь с реальной клинической практикой терапии при ОА. Поэтому Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCCEO) разработаны алгоритмы по ведению больных ОА, максимально приближенные к клинической практике. Именно этот положительный опыт будет целесообразно учесть при работе над проектом адаптированного клинического руководства «Остеоартроз».



О новых рекомендациях по ведению пациентов с ОА, разработанных ESCCEO, подробно рассказал профессор **Жан-Ив Реджинстер**, президент ESCCEO, сотрудник отдела здравоохранения, эпидемиологии и экономики здоровья, профессор биологии и социальной медицины Льежского государственного университета, Бельгия, представивший доклад «Новое понимание лечения остеоартроза: симптоматические медленнее действующие препараты для остеоартроза как базисная терапия». В нем он подробно остановился на проблеме ОА и разработанном ESCCEO алгоритме лечения при этом заболевании, а также представил доказательную базу относительно рекомендованных к применению лекарственных средств.

Во всем мире происходит старение населения, в связи с чем распространенность хронических заболеваний, связан-

ных с возрастом, также значительно возрастает. Докладчик напомнил, что ОА является наиболее распространенной формой артрита, что составляет во всем мире 3,8%, или 250 млн человек. Заболевание характеризуется болью и ограниченностью движений в суставе, что приводит к снижению его функции и, соответственно, качества жизни пациента. ОА бедренного и коленного суставов является 11-й причиной нетрудоспособности в мире. При этом за период 1990–2010 гг. этот показатель возрос на 64%. Известно, что смертность пациентов с ОА примерно на 50% выше по сравнению с общей популяцией.

Докладчик еще раз напомнил о связи ОА с некоторыми коморбидными состояниями. Так, метаболический синдром, сахарный диабет и повышенный кардиоваскулярный риск чаще отмечают именно у больных ОА, что является одной из причин более высокого риска развития у них побочных эффектов при применении лекарственных средств. Поэтому при выборе препаратов следует уделять особое внимание их профилю безопасности и индивидуальному соотношению польза/риск, а также особенностям межлекарственных взаимодействий.

Одними из основных факторов риска развития ОА являются ожирение или избыточная масса тела, повреждение коленного сустава, пожилой возраст и принадлежность к женскому полу. У лиц, составляющих группу риска развития ОА, важно проводить профилактические мероприятия.

Далее Ж.-И. Реджинстер представил алгоритм ведения больных ОА, разработанный ESCCEO. При работе над ним проанализированы различные рекомендации по ведению пациентов с ОА — EULAR, ACR, OARSI, NICE и AAOS. При этом была поставлена задача создать пошаговое руководство, учитывающее практически особенности лечения при ОА и предоставляющее готовое решение для врача, а не только лишь констатирующее уровень доказательности того или иного метода лечения. В отношении многих позиций рассмотренные руководства отображали одинаковые взгляды, однако были вопросы, по которым не достигнуто консенсуса, поэтому заданием ESCCEO было установить причину этого.

В продолжение доклада Ж.-И. Реджинстер репрезентировал разработанный ESCCEO алгоритм. Все изученные руководства сходятся во мнении, что терапия ОА должна базироваться на немедикаментозных и медикаментозных методах лечения. Однако, к сожалению, пациенты не всегда придерживаются рекомендаций относительно немедикаментозной терапии, поэтому они часто нуждаются в последующем медикаментозном лечении, пошаговый алгоритм обоснованного проведения которого представляют собой рекомендации ESCCEO.

**Шаг 1.** На I этапе широко применяют нефармакологические методы лечения, такие как физиотерапия, мануальная те-

рапия, бальнеотерапия и физическая активность (например прогулки). Однако большинству пациентов, как правило, недостаточно упомянутых мер. В преобладающем количестве случаев на этом этапе рекомендуется применять парацетамол, несмотря на минимальный эффект, оказываемый им на симптомы ОА (размер эффекта — effect size — ES < 0,20). Это связано с приемлемым профилем безопасности и доступной ценой данного лекарственного средства. При этом есть сомнения в его долгосрочной (>6 мес) эффективности, а также увеличивается пул данных о повышенном риске развития гастроинтестинальных побочных эффектов и возрастании уровня печеночных энзимов, связанных с применением парацетамола. Поэтому в алгоритме лечения, разработанном ESCCEO, приведен альтернативный подход к медикаментозному лечению на I этапе — применение SYSADOA в сочетании с краткосрочным приемом парацетамола по запросу пациента.

Применение SYSADOA представляет более безопасный и комплексный подход к терапии ОА. В данном случае ключевое значение для эффективности лечения приобретает выбор конкретного препарата. К препаратам SYSADOA принадлежат глюкозамина сульфат, хондроитин сульфат, стронция ранелат, диациреин и пр. Так, важно, чтобы препараты SYSADOA соответствовали требованиям, предъявляемым к рецептурным лекарственным средствам.

Для получения эффекта при применении SYSADOA важно обоснованно подойти к выбору конкретного препарата. Так, среди SYSADOA препаратом с доказанной эффективностью является патентованный кристаллический глюкозамина сульфат. Согласно результатам исследований кристаллический глюкозамина сульфат, выпускаемый как рецептурное лекарственное средство, единственный имел высокий уровень эффективности относительно устранения боли (ES=0,27) и восстановления функциональности (ES=0,33) по сравнению с плацебо. В противовес этому применение нерецептурных форм глюкозамина сульфата или глюкозамина гидрохлорида, согласно результатам исследований, оказалось неэффективно как в отношении боли, так и восстановления функции. Кроме того, применение рецептурного глюкозамина сульфата позволяет достичь отсрочки развития ОА в случае раннего начала приема.

Также на I этапе лечения в случае, если после указанных мер симптомы ОА все еще отмечаются, рекомендуется применение наряду с SYSADOA еще и местных НПВП или капсаицина. Следует отметить, что местные НПВП, согласно результатам исследований, имеют такой же уровень эффективности, как и НПВП для системного применения, при более благоприятном профиле гастроинтестинальной безопасности. При выборе местных НПВП важен уровень биодоступности действующих веществ в составе данных препаратов,



поскольку именно от этого показателя зависит концентрация действующего вещества в зоне воспаления и, соответственно, эффективность лечения. В случае, если симптомы у пациента не исчезают, необходимо переходить к следующему этапу лечения.

**Шаг 2.** На II этапе рекомендовано назначение системных НПВП для перорального или внутримышечного применения. Все руководства сходятся к необходимости избегать длительного применения системных НПВП, преимущества назначения их циклами, длина которых зависит от индивидуальных особенностей пациента. Системные НПВП характеризуются гораздо более высокой эффективностью ( $ES=0,29$ ) в отношении устранения болевого синдрома по сравнению с парацетамолом. Такой же эффективностью относительно купирования боли обладают и SYSADOA. При этом прием последних может помочь снизить уровень применения НПВП.

Ж.-И. Реджинстер отметил, что в контексте уменьшения выраженности боли практически все НПВП являются одинаково эффективными. С другой стороны, они характеризуются различными особенностями профиля безопасности. Поэтому, как подчеркнул докладчик, выбор конкретного НПВП должен базироваться на анализе его профиля безопасности в контексте риска развития тех или иных побочных реакций, а также с учетом индивидуальных особенностей состояния пациента.

Если пациент продолжает испытывать симптомы ОА, следует рассмотреть возможность проведения внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты или глюкокортикостероидов. Применение гиалуроновой кислоты характеризуется достаточно высокой эффективностью ( $ES=0,3-0,4$ ).

Что необходимо учитывать при выборе конкретного препарата гиалуроновой кислоты? В этом случае фактором, определяющим выбор, является его молекулярная масса. Так, наиболее эффективными являются препараты с молекулярной массой в пределах 500 тыс.–4 млн Да, которая обладает высоким уровнем связывания и поэтому обеспечивает оптимальную стимуляцию биосинтеза компонентов хряща.

**Шаг 3.** Этот этап предполагает назначение лекарственных средств пациентам, ожидающим операции. В данном случае рекомендуют краткосрочное применение опиоидных препаратов (например трамадол) и антидепрессантов.

**Шаг 4** предполагает проведение полной замены сустава и других хирургических процедур. В качестве альтернативы хирургическому вмешательству на этом этапе предлагается назначение опиоидных анальгетиков для перорального или трансдермального применения.

Ж.-И. Реджинстер более подробно остановился на различиях между молекулами глюкозамина, применяемыми в терапии ОА. Молекула глюкозамина может



быть ацетилирована, сульфатирована или образовывать соль (например глюкозамина гидрохлорид). При этом для оказания эффекта глюкозамин должен быть стабильным достаточное время. В ряде случаев вместо истинного глюкозамина сульфата присутствует по сути комбинация глюкозамина гидрохлорида и сульфата натрия, которые не оказывают фармакологического действия. Стабилизированным глюкозамина сульфатом является патентованный кристаллический глюкозамина сульфат (patented crystalline glucosamine sulfate — pCGS). Недавно был установлен еще один механизм обеспечения положительного эффекта от применения глюкозамина сульфата. Он заключается в том, что глюкозамина сульфат ингибирует внутриклеточный сигнальный путь, запускаемый интерлейкином-1 $\beta$ , и связанную с ним экспрессию генов. Данный сигнальный путь активирует продукцию циклооксигеназы-2, индуцибельной NO-синтазы, цитокинов, молекул адгезии и матричных металлопротеиназ — молекул, задействованных в воспалении и дегенерации хрящевой ткани. Таким образом, глюкозамина сульфат ингибирует синтез указанных молекул и блокирует развитие воспаления и деградацию хрящевой ткани.

Важно, что глюкозамина сульфат оказывает дозозависимый эффект в отношении интерлейкин-1 $\beta$  индуцированной экспрессии медиаторов деградации хряща. Так, по данным исследований, необходимым для осуществления клинического эффекта концентрацией глюкозамина сульфата является 10  $\mu$ M. При этом применение pCGS позволяет достичь концентрации в области воспаления, приближенной к необходимой, тогда как этот показатель, например для глюкозамина хлорида, в несколько раз ниже.

Эти данные подтверждаются результатами клинических исследований. Так,

Ж.-И. Реджинстер привел результаты Кокрановского обзора, согласно которым глюкозамина сульфат производства компании «MEDA» («Rottapharm») был более эффективен по сравнению с плацебо в отношении уменьшения выраженности боли и улучшения функции коленного сустава у пациентов с ОА. Эффективность pCGS подтверждена и в ходе стратифицированного метаанализа.

Таким образом, базируясь на данных исследований, применение глюкозамина сульфата (pCGS) производства компании «MEDA» («Rottapharm») позволяет достичь лучших результатов в отношении устранения боли по сравнению с другими формами данного вещества ( $p=0,0023$ ). При этом эффективность глюкозамина сульфата компании «MEDA» («Rottapharm») в отношении купирования боли при ОА выше, чем у парацетамола ( $ES=0,14$ ). Важно то, что формула pCGS указанной компании защищена патентом. Это означает, что генерические препараты не имеют право повторять метод синтеза pCGS и, как следствие, гарантировать схожий эффект.

Далее Ж.-И. Реджинстер подробно остановился на структурных эффектах применения pCGS. Так, согласно данным ряда рандомизированных клинических исследований, его применение в течение 2–3 лет предупреждает сужение межсуставного пространства при ОА коленного сустава. Аналогичные результаты получены в исследовании PROOF, в котором сравнивали эффективность применения pCGS в дозе 1500 мг 1 раз в сутки и плацебо у пациентов, придерживавшихся диеты и выполнявших/не выполнявших физические упражнения. В исследовании приняли участие женщины в возрасте 50–60 лет с индексом массы тела  $\geq 27$  без клинических или радиологических признаков ОА коленного сустава. Через 2,5 года проведено радиологическое определение раз-

мера межсуставного пространства. Сузужение последнего до  $\geq 1$  мм отмечено у 12,6% пациентов, не получавших rCGS, и лишь у 5,6% больных, получавших это лекарственное средство. Таким образом, соблюдение диеты и прием rCGS позволяют достичь лучшего результата в сохранении структуры хряща по сравнению с только соблюдением диеты.

Кроме того, показано, что применение rCGS при ОА коленного сустава в течение от 12 мес до 3 лет позволяет предупредить замену сустава в последующие 5 лет после прекращения применения препарата.

Важно подчеркнуть, что применение rCGS позволяет снизить частоту назначения НПВП в отличие от других SYSADOA. Это подтверждают результаты исследования PEGASus (Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis and coxarthrosis), в ходе которого изучали влияние приема различных SYSADOA на применение НПВП. Исследование PEGASus показало, что применение rCGS позволяет снизить риск приема НПВП практически на 36% (отношение шансов 0,64; 95% доверительный интервал 0,45–0,92). Тогда как для других SYSADOA, которые изучались, не было показано снижения риска применения НПВП.

Что касается профиля безопасности, то, согласно данным исследований, прием глюкозамина сульфата не повышает риск развития любых побочных реакций. Препарат также обладает низким потенциалом межлекарственного взаимодействия. Ретроспективный анализ кардиоваскулярной безопасности и кардиометаболических параметров при длительном применении глюкозамина сульфата не показал каких-либо изменений, указывающих на нарушения.

Таким образом, алгоритм, разработанный ESCO, рекомендует применять рецептурный патентованный кристаллический глюкозамина сульфат (rCGS, «MEDA» («Rottapharm»)) в качестве 1-й линии лечения, четко проводя границу между клинически подтвержденным эффектом rCGS

и другими формами глюкозамина, эффективность которых не доказана.



и другими формами глюкозамина, эффективность которых не доказана. Тему применения SYSADOA продолжил профессор **Олег Яременко**, главный внештатный специалист Министерства здравоохранения Украины по специальности «Ревматология», заведующий кафедрой внутренних болезней стоматологического факультета Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца. Он представил синусоидальную траекторию развития приверженности врачей назначению данных препаратов. В частности, в период 2003–2015 гг. отмечена эволюция взглядов на применение SYSADOA в рамках терапии ОА. При этом в 2008–2010 гг. их эффективность вследствие различных методологических недочетов в ходе проведения исследований и метаанализов была незаслуженно поставлена под сомнение, что, к сожалению, нашло отражение во многих рекомендациях по лечению ОА. Однако в последние годы отмечен настоящий ренессанс применения SYSADOA при ОА, что подтверждают последние международные рекомендации.

Сегодня медицинское научное сообщество имеет в своем арсенале целый ряд исследований, подтверждающих эффективность SYSADOA. О. Яременко привел в качестве примера несколько последних исследований в данной сфере, свидетельствующих об эффективности SYSADOA в отношении уменьшения выраженности боли, скованности, функциональных ограничений, отечности и др. Кроме того, при их применении отмечают уменьшение потери объема хряща в отдельных регионах. При этом эффективность указанных препаратов сопоставима с таковой НПВП. Данные эффекты применения SYSADOA опосредованы их

влиянием на биомаркеры воспаления и оксидативного стресса.

О. Яременко также поддержал мнение о том, что значение парацетамола в лечении ОА сильно переоценено, подтвердив свою позицию данными ряда исследований.

Вторую часть своего доклада О. Яременко посвятил презентации Проекта унифицированного клинического протокола первичной, вторичной (специализированной) медицинской помощи и медицинской реабилитации при остеоартрозе. В обсуждении проекта протокола приняли участие **В. Коваленко**, **Сергей Герасименко**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела заболелых суставов у взрослых Института травматологии и ортопедии НАМН Украины, **Елена Лищишина**, директор департамента стандартизации медицинских услуг Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины, **Ирина Рой**, доктор медицинских наук, профессор кафедры физической реабилитации Национального университета физического воспитания и спорта Украины, **Олег Борткевич**, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», **Галина Проценко**, ведущий научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», **Елена Гармиш**, старший научный сотрудник отдела некоронарогенных болезней сердца и клинической ревматологии ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии имени Н.Д. Стражеско» НАМН Украины» и др. В ходе обсуждения внесен ряд конструктивных предложений и замечаний, а также намечен план по дальнейшей работе над проектом протокола.

*Евгения Лукьянчук,  
фото Сергея Бека*

