

Остеоартроз: оптимальний вибір для успішного лікування

16–17 березня 2017 р. у Києві в рамках Науково-практичної конференції Асоціації ревматологів України «Ревматичні хвороби: межі повноважень популяційних та персоналізованих методів лікування» відбувся круглий стіл, під час якого провідні спеціалісти сфери охорони здоров'я, ревматологи, терапевти, лікарі загальної практики — сімейної медицини висвітлили у своїх доповідях і обговорили з учасниками заходу сучасний погляд на проблему остеоартриту.



Доповідь професора **Володимира Коваленка**, академіка Національної академії медичних наук (НАМН) України, директора ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», президента Асоціації ревматологів України, президента Асоціації ревматологів України, була присвячена медико-соціальним аспектам остеоартрозу з точки зору популяційних та персоналізованих технологій лікування. «Ми проводимо цю конференцію спільно з лікарями первинної ланки охорони здоров'я, тому питання, що стосуються ревматичних захворювань, розглядатимуться крізь призму спадкоємності лікарів первинної ланки та спеціалізованої/високоспеціалізованої медичної допомоги. Остеоартроз — патологія, яка значною мірою може підлягати лікуванню на первинному етапі — при першій зустрічі лікаря і пацієнта. Крім того, це захворювання можна розглядати як модель, яка добре демонструє взаємовідношення персоналізованих та популяційних методів лікування», — наголосив В. Коваленко.

Остеоартроз — хронічне захворювання суглобів дегенеративно-запального характеру, яке характеризується ураженням хрящів, ремоделюванням епіфізів кісток, розвитком остеофітів, а на пізніх стадіях — стійкою деформацією суглобів.

Серед факторів ризику розвитку остеоартрозу виділяють такі: локальні фактори ризику, що модифікуються (сила м'язів, фізична активність/зайнятість, ураження суглоба, положення суглоба/вісь, неоднакова довжина нижніх кінцівок), системні фактори ризику, що модифікуються (ожиріння, дієта, метаболізм кісткової тканини), системні фактори ризику, які неможливо змінити (вік, стать, генетичні ознаки, етнічність). Отже багато факторів, що сприяють розвитку остеоартрозу, підлягають модифікації, і це належить до компетенції лікарів первинної ланки.

Остеоартроз значно погіршує якість життя людини, адже супроводжується вираженим болем, обмеженням функції суглоба, а — оскільки є прогресуючим захворюванням — за відсутності чи у разі неадекватного лікування часто стає причиною інвалідизації хворих. Особливо чітко зрозуміло постає значущість цієї проблеми на прикладі остеоартрозу колінного суглоба — найрозповсюдженішої патології, яка посідає 11-те місце серед захворювань найвищого внеску в глобальну інвалідність. За статистикою, на остеоартроз колінного суглоба уражені 4% всього населення планети. Отже очевидно, що профілактика і лікування цього захворювання є серйозною проблемою охорони здоров'я не тільки в Україні, а й в усьому світі. Враховуючи величезну поширеність остеоартрозу, доцільним є забезпечення активної профілактики і, звичайно, первинне призначення препаратів, які впливають на подальший розвиток захворювання.

В. Коваленко підкреслив, що остеоартроз потребує етапного лікування. Відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Остеоартроз», медична допомога хворим має бути забезпечена повною мірою на чотирьох етапах:

- первинна ланка;
- вторинна/третинна (консервативне чи хірургічне лікування) ланки;

- реабілітація;
- подальше спостереження.

З огляду на патогенез остеоартрозу, в який залучені кісткова тканина, хрящова тканина, яка знаходиться у складі суглобового апарату, м'язова система, що теж суттєво впливає на подальший розвиток захворювання (довжина кінцівок, правильність ходи тощо), обов'язково потрібно враховувати вплив, який справлятиме призначене лікування на подальше прогресування хвороби. Відповідно не можна обмежитися призначенням лікарських засобів виключно для зменшення вираженості болю, запалення тощо.

Терапія при остеоартрозі передбачає нефармакологічний, фармакологічний вплив, оперативне лікування, алотрансплантацію хряща. Вчасне і кваліфіковане застосування профілактичних і вищенаведених терапевтичних заходів здатне відтермінувати необхідність у протезуванні (яке, як відомо, недешево) на 10–15 і більше років.

Фармакотерапія при остеоартрозі має бути спрямована на:

- зменшення кількості запальних факторів (прозапальні цитокіни, простагландин E_2), підвищення активності синовіальних ферментів, оскільки синовіт є досить частим проявом остеоартрозу;
- пригнічення деструктивних факторів та процесів (зниження синтезу металопротеїназ та глікозаміногліканів, гальмування деградації колагенових волокон та зниження протеолітичної активності);
- зменшення ригідності субхондральної кістки;
- покращення лубрикації суглоба (при остеоартрозі знижується в'язкість синовіальної рідини, яка не тільки відіграє роль «змазки», але й забезпечує метаболізм хряща, оскільки хрящ — безсудинна тканина).

Фармакологічні засоби, що застосовують при остеоартрозі, поділяються на:

- швидкодійні, тобто симптом-модифікуючі (disease modifying osteoarthritis drugs — DMOAD) — нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), глюкокортикостероїди, анальгетики;
 - повільнодіючі препарати, що структурно модифікують хрящ (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA).
- Співвідношення цих препаратів становить основу фармако-економіки терапії остеоартрозу — це основні витрати, які пов'язані



з цим захворюванням, з одного боку, а з іншого — запобігання розвитку деструктивних змін суглоба, порушення функціональної активності суглобів.

В. Коваленко також звернув увагу на присутність на співвідношенні призначень ліків із приводу остеоартрозу на первинній та вторинній ланках надання медичної допомоги. Так, за даними дослідження призначень лікарів у 25 найбільших містах України (проект «Rx test — моніторинг призначень лікарських засобів» системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт») у 2015 р. зареєстровано близько 140 тис. лікарських призначень з приводу остеоартрозу, з них: 42% серед первинної (сімейні лікарі) та 58% — вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) ланки медичної допомоги (ревматологи, ортопеди/травматологи, неврологи, хірурги).

Щодо співвідношення в основних напрямках фармакотерапії остеоартрозу найбільш поширеною (53%) групою препаратів є комбінація глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату. Саме така комбінація увійшла до алгоритму лікування остеоартрозу колінного суглоба як першої лінії середньо- та довгострокової терапії (через здатність контролювати біль, покращувати функцію та уповільнювати розвиток структурних змін суглобів), розробленого Європейським товариством з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ESCEO). Цей алгоритм покликаний допомогти лікарів визначитися з пріоритетами вибору методів втручання при терапії остеоартрозу із тих, що застосовуються в Європі та на міжнародному рівні на підставі наявних доказів.

Отже, ESCEO рекомендує для лікування остеоартрозу SYSADOA. Важливо також звернути увагу на співвідношення між препаратами, що застосовують лікарі різних спеціальностей. Так, велику перевагу надають знеболювальним препаратам і відносно невелику — препаратам, що впливають на стан хрящової тканини. Така ситуація пояснюється тим, що, якщо лікувати цих пацієнтів лише хондропротекторами, ефект буде відчутним через 1 міс, а, можливо, і пізніше, у той час як знеболювальні лікарські засоби дають ефект відразу. Тому комбінація НПЗП з хондропротекторами — найбільш ефективна для цієї категорії пацієнтів. З актуальних повідомлень і оглядів щодо лікування остеоартрозу видно, що частіше застосовують глюкозамін сульфат і хондроїтин сульфат, але найбільш перспективним вважають перший.

Підходи до лікування пацієнтів із остеоартрозом у лікарів різних спеціальностей різні: сімейні лікарі призначають SYSADOA, неселективні та селективні інгібітори циклооксигенази-2 у 39,1; 30,6 та 30,3%; ревматологи — у 51,7; 16,3 та 32,04%; ортопеди/травматологи — у 56,1; 39,2 та 4,7% випадків відповідно.

В. Коваленко також підкреслив, що в умовах обмеження ресурсів застосування якісного, безпечного та ефективного лікування допоможе зменшити фінансовий тягар як для кожного конкретного пацієнта, так і для системи охорони здоров'я в цілому. Це важливо не лише для України. Так, згідно з даними, опублікованими в журналі «The Lancet», у 2013 р. кількість людей із остеоартрозом колінного суглоба становила 250 млн, а вартість лікування цих пацієнтів у країнах Європи та США — 584,2 млрд дол. США!

За результатами проведених досліджень зроблено такі висновки щодо фармакоеконімічного аспекту:

- більшість коштів витрачається на знеболювальну терапію;
- найчастіше хворі звертаються до лікарів загальної практики;
- правильна терапія DMOAD дозволяє знизити вартість лікування на 50%.

Варте уваги дослідження, проведене Міністерством охорони здоров'я Франції у співпраці з групою французьких ревматологів та епідеміологів — PEGASus (Pharmaco-Epidemiology of Gon-ArthroSis and coxarthrosis), основна мета якого — оцінити вплив SYSADOA на застосування НПЗП. У дослідженні взяли участь дорослі пацієнти з остеоартрозом колінного та/чи кульшового суглоба, які звернулися до ревматолога чи лікаря загальної практики з приводу загострення симптомів захворювання. Показано, що серед усіх SYSADOA, у тому числі глюкозаміну сульфату, хондроїтину сульфату, неомілюваних сполук олії авокадо та сої, діацереїну, лише застосування патентованого кристалічного глюкозаміну сульфату (patented crystalline glucosamine sulfate — pCGS) дозволило досягти статистично достовірного зниження застосування НПЗП на 36%, що було ще більшим (близько 50%) при застосуванні pCGS протягом >4 міс.

До речі, ESCEO у вищезазначеному алгоритмі лікування рекомендує відрізнити серед SYSADOA рецептурний (кристалічний) глюкозамін сульфат від інших препаратів глюкозаміну.

Повертаючись до висновків дослідження PEGASus, можна зазначити:

- не всі SYSADOA однаково впливають на зниження потреби у НПЗП;
- pCGS найефективніший серед SYSADOA щодо зменшення застосування НПЗП: вже через 2 міс його прийому потреба у НПЗП знижується на 36%, через >4 міс — на 48% відповідно.

Отже, з огляду на відомий негативний вплив НПЗП на організм людини, зокрема розвиток серцево-судинних, шлунково-кишкових ускладнень тощо, а також, враховуючи неефективність стратегії лікування пацієнтів із остеоартрозом, в якій медикаментозна терапія зосереджена лише на зменшенні вираженості болювого симптому і запалення, сьогодні в ролі терапії першої лінії рекомендовано застосування симптоматичних повільнодіючих SYSADOA, зокрема глюкозаміну сульфату та хондроїтину сульфату, які виявляють потенціал щодо забезпечення хворобо-модифікуючого ефекту і, до того ж, демонструють ефективність у симптоматичному лікуванні.



Продовжив цю тему професор **Олег Борткевич**, провідний науковий співробітник відділу некоронарогенних хвороб серця ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України», зупинившись на питаннях обґрунтування та оптимального вибору хворобо-модифікуючої терапії при остеоартрозі.

Він зауважив, що при неадекватному лікуванні або неправильному веденні пацієнта остеоартроз призводить до тяжких наслідків, тому питання діагностики, лікування, реабілітації та спостереження цих хворих дуже важливі.

Діагностика остеоартрозу включає: рентгенографію, ультразвукове дослідження, за необхідності — магнітно-резонансну томографію та позитронно-емісійну томографію.

Курацію хворих на остеоартроз необхідно починати з раннього виявлення осіб, які входять до груп ризику.

Профілактика захворювання може бути: первинна (запобігання травматизації), вторинна (фізичні вправи, особливо при порушеннях функцій м'язів, наявності попередньої травми, надмірній масі тіла тощо) і третинна (ранній початок лікування для запобігання прогресуванню хвороби і розвитку незворотніх змін, які можна коригувати лише шляхом хірургічного втручання).

Відповідно до Клінічного протоколу, який розроблено у співпраці ревматологів та ортопедів/травматологів і включає завдання для первинної, вторинної, третинної ланки надання медичної допомоги, а також питання реабілітації та подальшого спостереження, пацієнта з підозрою на остеоартроз направляють до спеціалізованого закладу, який надає допомогу за місцем реєстрації для встановлення діагнозу і проведення лікування. Адже надто



затримуватися на первинній ланці надання медичної допомоги такі пацієнти не повинні, перш за все з метою сповільнення прогресування руйнації хрящової тканини суглоба, запобігання негативним впливам хвороби на організм в цілому.

Щодо медикаментозного лікування пацієнтів із остеоартрозом міжнародна медична спільнота демонструє цілком солідарні погляди, рекомендуючи НПЗП, прості анальгетики, селективні інгібітори циклооксигенази-2, внутрішньосуглобові глюкокортикостероїди (за необхідності), гіалуронову кислоту внутрішньосуглобово і SYSDAOA, які здатні потенційно моделювати тканину хряща. Цю схему лікування застосовують на сучасному етапі у більшості країн світу, що знайшло відображення в усіх рекомендаціях Європейських та Американських товариств з остеоартрозу. У цих рекомендаціях також зазначена необхідність застосування НПЗП та анальгетиків у найнижчих ефективних дозах і короткостроково.

Науковий пошук оптимального препарату для базисної терапії при остеоартрозі (з огляду на зростаючу значущість проблеми) продовжується, хоча сьогодні вже існують лікарські засоби, які можуть цілком відповідати усім вимогам: такий препарат повинен сповільнювати розвиток остеоартрозу, зменшувати вираженість проявів захворювання, тим самим покращуючи якість життя хворого. У майбутньому перед фармакологами стоять більш складне завдання — розроблення молекули, здатної забезпечити зворотній розвиток остеоартрозу, або навіть запобігати його розвитку за наявності факторів ризику чи несприятливого прогнозу в цих хворих.

Сьогодні лікарі справедливо можуть вважати оптимальними щодо ефективності й безпеки препарати, вже наявні на фармацевтичному ринку. Одним з основних таких препаратів, який має до-

статню доказову базу і є будівельним матеріалом для формування хряща, є глюкозамін — самодостатня сполука для базисного лікування при остеоартрозі, оскільки він напряму включений до метаболізму хрящової тканини.

Але які саме з існуючих препаратів є найбільш дієвими і мають достатню доказову базу? Нині перевагу надають глюкозаміну сульфату, виготовленому відповідно до найкращих світових стандартів GMP (адже це гарантує стабільність молекули, відповідний молекулярний склад, що, у свою чергу, дозволяє запобігти негативним впливам різного роду добавок, які часто використовують при виробництві генериків і можуть або нівелювати терапевтичний ефект молекули, або навіть призвести до ускладнень). Оригінальним, а значить якісним і безпечним, є кристалічний глюкозамін сульфат, який виготовляється з використанням методу стабілізації молекули глюкозаміну сульфату. Найголовніший аргумент на його користь — вагома доказова база, підтверджена у багатьох міжнародних дослідженнях. Препарат дозволяє досягти цілей базисної терапії при остеоартрозі: зменшення вираженості симптоматики, запобігання руйнуванню суглобового хряща і звууженню суглобової щілини, що достовірно встановлено за допомогою рентгенографічного методу. Крім того, його застосування сприяє відтермінуванню необхідності протезування суглоба.

Тож, можна стверджувати, що кристалічний глюкозамін сульфат найбільш наближений до ідеального препарату для базисної терапії при остеоартрозі.

*Тетяна Стасенко,
фото Сергія Бека*

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Сочетанная гемостатическая терапия при язвенной болезни желудка



Улучшить эффективность гемостаза у пациентов с повышенным риском кровотечения в связи с язвенной болезнью помогает дополняющая инъекции адреналина эндоскопическая терапия. В настоящее время эндоскопический гемостаз (ЭГ) используют достаточно широко. В сочетании с инъекциями адреналина ЭГ значительно снижает частоту повторных кровотечений и необходимость хирургического вмешательства. В отличие от термокоагуляции и склеротерапии, механическая терапия не вызывает повреждение ткани, в чем ее теоретическое преимущество. Но из-за отсутствия прямых доказательств путем сравнения и низкой частоты осложнений исследованиями это преимущество не подтверждено. Оптимальная модальность в вопросе применения сочетанной терапии адреналина с ЭГ применительно к пациентам с язвенной болезнью желудка с высоким риском кровотечения оставалась неизвестной.

В апреле 2017 г. британское медицинское издательство «BioMed Central» (Лондон, Великобритания) опубликовало системный обзор сравнительной эффективности различных алгоритмов сочетанного лечения при кровоточащих пептических язвах посредством метаанализа Байесовской сети (Bayesian network) методом случайных эффектов. Работа выполнена учеными Университетов Вэньчжоу и Чжецзяня (Zhejiang University, Wenzhou Medical University, Китай).

Для поисковых исследований контролируемых испытаний авторы использовали фактический материал клинических исследований, сравнивая сочетанную терапию с монотерапией адреналином или терапию адреналином одновременно с иной методикой в период до 30 сентября 2016 г. Авторы оценивали степень риска (СР) возникновения повторного кровотечения, необходимость хирургического вмешательства и уровень летальности при различном выборе терапии, а также побочные эффекты.

Данные системного метаанализа, основанного на результатах 17 исследований (1939 участников), свидетельствуют о статистической значимости в пользу использования терапии адреналином в сочетании с термической коагуляцией (ТК) для язв с высоким риском кровотечения по сравнению с монотерапией адреналином. Однако ЭГ был наиболее подходящим дополнением к адреналинотерапии.

Сравнительный график-воронка не показал признаков асимметрии в отношении повышения риска кровотечения или необ-

ходимости оперативных вмешательств после сочетанной терапии адреналином с ЭГ, но свидетельствовал о некоторой асимметрии в пользу летальности. Комбинация адреналина с ЭГ значительно уменьшала скорость наступления повторного кровотечения по сравнению с лечением адреналином и склерозантами (СР 0,29%) или моноадреналинотерапией (СР 0,19%). Адреналинотерапия в сочетании с ТК может значительно снизить скорость наступления кровотечения по сравнению с моноадреналинотерапией (СР 0,30%). Все остальные сравнения темпов наступления повторного кровотечения показали незначительные отличия. Аналогичным образом применение адреналинотерапии в сочетании с ЭГ относительно снижения необходимости хирургического вмешательства было более эффективным, чем адреналинотерапия в сочетании с тромбином (СР 0,13%); моноадреналинотерапия (СР 0,10%) и адреналинотерапия со склерозантами (СР 0,12%). Что касается летальности, то все сравнения между сочетанными типами терапии не имели статистической значимости. Очевидно, что летальность пациентов, получавших сочетанную терапию, значительно не снизилась.

Данный метаанализ имеет несколько преимуществ: в нем сравнили все основные типы сочетанной гемостатической терапии и одновременно оценили каждую модальность индивидуально. В Байесовском системном метаанализе также сравнили методы лечения косвенно, не проводя всестороннего исследования, и получили более точные показатели эффекта путем оценки прямых и косвенных сравнений. Это исследование внесло свой вклад в совокупность фактических данных, свидетельствующих о наличии различных уровней эффективности и безопасности сочетанной гемостатической терапии.

Выводом авторов является признание ЭГ наиболее подходящим дополнением к адреналинотерапии при язвенной болезни, что несомненно важно для клиницистов. Адреналинотерапия с ТК также эффективна в целях снижения риска повторного кровотечения. Применение в этой же схеме склерозантов не выявило дополнительных преимуществ, напротив, их использование по сравнению с другими методами было связано с большим количеством осложнений.

Shi K., Shen Z., Zhu G. et al. (2017) Systematic review with network meta-analysis: dual therapy for high-risk bleeding peptic ulcers. BMC, 4 Apr. (<https://bmcgastroenterol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12876-017-0610-0>).

Александр Гузий