ВЕДЕНИЕ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРИТОМ ВРАЧОМ ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА –

КУРС НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Ведение больного остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике – актуальная задача. В статье представлены данные рекомендаций последних лет по указанной проблеме, как международных, так и национальных. В качестве базисной терапии коморбидного больного остеоартритом в настоящее время рассматриваются антиартрозные препараты замедленного действия, главным образом хондроитина сульфат и глюкозамин, а также их комбинация. Эффективность и безопасность комбинации была показана исследованиями последних лет. В статье представлен алгоритм ведения коморбидного больного остеоартритом врачом первичного звена с учетом сопутствующих заболеваний.

Ключевые слова: остеоартрит, коморбидность, рекомендации, хондроитина сульфат, глюкозамин.

M.S. SVETLOVA, Petrozavodsk State University

THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS BY A PRIMARY CARE PHYSICIAN: FOCUS ON EFFICACY AND SAFETY

The management of patients with osteoarthritis and comorbidity in the general medical practice is an urgent task. The article presents the recommendations of recent years on this problem, both international and national ones. The basic therapy for comorbid patients with osteoarthritis includes slow-acting anti-arthritis drugs, mainly chondroitin sulfate and glucosamine, as well as their combination. The efficacy and safety of the combination has been proved by studies in recent years. The article presents an algorithm for managing comorbid patients with osteoarthritis by a primary care physician, taking into account concomitant diseases.

Keywords: osteoarthritis, comorbidity, guidelines, chondroitin sulfate, glucosamine.

Остеоартрит (ОА) – хроническое дегенеративное прогрессирующее заболевание суставов, протекающее с воспалительным компонентом. Тактика ведения пациентов с ОА врачом первичного звена до настоящего времени представляется сложной, актуальной задачей. Сложность и нередко низкая эффективность лечения больных данной группы обусловлена гетерогенностью ОА, а также разнообразием фенотипов больных, что диктует необходимость дифференцированного подхода к терапии. ОА – заболевание, ассоциированное с возрастом, характеризующееся высокой коморбидностью. Наличие хронического болевого синдрома при ОА и необходимость приема небезопасных препаратов для уменьшения его выраженности ведет к дестабилизации коморбидных заболеваний, которые, в свою очередь, нередко ускоряют прогрессирование ОА. В этой связи ведение больного должно быть не только направлено на снижение выраженности симптомов ОА и темпов его прогрессирования, но и учитывать сопутствующую патологию. Именно эти задачи были поставлены и во многом решены международными и национальными рекомендациями последних лет по ведению больного ОА.

Первая попытка разработки дифференцированного подхода к вышеизложенной проблеме была предпринята в рекомендациях Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) в 2014 г. [1]. Безусловно, определенный прорыв заключался в выделении рекомендациями различных фенотипов ОА (в зависимости от локализации процесса, числа вовлеченных суставов, выра-

женности и характера болевого синдрома), а также в выделении групп пациентов с ОА с коморбидностью и без нее (под коморбидностью понималось наличие сахарного диабета (СД), сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), заболеваний почек, анамнеза желудочно-кишечных кровотечений, депрессии, ожирения). Во главу угла были положены немедикаментозные методы терапии (снижение массы тела, упражнения, образовательные программы для всех больных ОА). Те или иные медикаментозные интервенции предлагались в зависимости от фенотипа пациента (табл. 1). Однако в рекомендациях OARSI не была представлена последовательность веде-

Таблица 1. Рекомендации по ведению больных ОА (OARSI, 2014)

ОА коленных суставов без коморбидности	ОА коленных суставов с коморбидностью	Генерализованный ОА без коморбидности	Генерализованный ОА без коморбидности
Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные НПВС неселективные Капсаицин Трость Локальные НПВС Дулоксетин Парацетамол	Биомеханика В/суставно ГКС Трость Локальные НПВС	Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные НПВС неселективные Локальные НПВС Дулоксетин Парацетамол	Биомеханика В/суставно ГКС НПВС селективные Дулоксетин Бальнеотерапия

ния больного (назначение тех или иных методов терапии), а также безопасная тактика лечения в зависимости от конкретного коморбидного состояния.

На эти вопросы во многом были получены ответы в рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) 2014 г. и обновленных 2016 г. (рис. 1). В рекомендациях ESCEO представлено пошаговое ведение коморбидного больного ОА, последовательное подключение интервенций в зависимости от эффективности лечения. Немедикаментозные виды терапии (снижение массы тела, лечебная физкультура, физиопроцедуры, плавание, образовательные программы и др.) – это то, с чего необходимо всегда начинать лечение пациента с ОА. Из медикаментозных методов рекомендована базисная терапия препаратами замедленного действия (главным образом глюкозамин (ГА), хондроитина сульфат (ХС) и их комбинации). С них следует начинать и проводить терапию длительно с присоединением по требованию парацетамола. На этом же первом этапе

лечения следует применять местные средства (гели, мази, кремы). В случае недостаточной эффективности с целью уменьшения выраженности боли на втором этапе лечения рекомендовано назначение препаратов из группы НПВС внутрь. Безусловным плюсом рекомендаций является индивидуальный подход к назначению небезопасных НПВС с учетом коморбидного фона больного (рис. 1). Лишь при неэффективности уже озвученных методов терапии следует прибегнуть к внутрисуставному введению глюкокортикостероидов (ГКС) (при синовите), препаратов гиалуроновой кислоты, подключить прегабалины и/или антидепрессанты, оказывающие влияние на нейропатический компонент боли при ОА. Хирургическое лечение (эндопротезирование суставов), а также назначение опиоидных анальгетиков при его противопоказании – заключительные этапы ведения больного ОА [2, 3].

Как уже было сказано ранее, рекомендации (ESCEO 2016 г.) во многом конкретизировали подходы к лечению коморбидного пациента с ОА. Именно они были положены

Рисунок 1. Обновленный алгоритм фармакологического лечения ОА коленного сустава, рекомендованный ESCEO (2016)

в основу национальных клинических рекомендаций «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей и врачебной практике» 2015 и 2016 гг. [4].

Рекомендации создавались на основании мнений 100 экспертов (врачей различных специальностей) о наиболее эффективных и безопасных интервенциях при ОА в тех случаях, когда заболевание протекает без коморбидности, с коморбидностью, представленной СД или ССЗ. Экспертами оценивались следующие модули: общая стратегия ведения, немедикаментозные виды терапии, инициальная терапия боли, НПВС, антиартрозные препараты замедленного действия, местная терапия боли, лечение нейропатического и психогенного компонента боли при ОА. Эффективность и значимость той или иной интервенции оценивались в баллах. На основе проведенного анализа мнения экспертов был сформулирован алгоритм терапевтических интервенций при ОА с коморбидностью.

Как и в рекомендациях ESCEO, в национальных рекомендациях рассмотрены тактические вопросы назначения антиартрозных препаратов замедленного действия, которые обладают не только симптоматическим эффектом, но и, возможно, патогенетическим (противовоспалительным). В настоящее время препараты данной группы рассматриваются как базисные противовоспалительные препараты в комплексной терапии ОА и должны назначаться в качестве препаратов первой линии, наряду с местными формами НПВС и лидокаина, а также в сочетании с немедикаментозными методами. По мнению экспертов, наиболее эффективной лекарственной формой среди медленнодействующих антиартрозных препаратов является комбинация ХС и ГА (табл. 2).

Эффективность комбинации ХС и ГА в лечении ОА была продемонстрирована в ряде крупных исследований. Так, влияние комбинации ХС и ГА на выраженность боли в коленных суставах при ОА в сравнении с НПВС оценили М. Hochberg и соавт. Данные многоцентрового рандомизированного исследования были представлены на конгрессе OARSI в апреле 2014 г. в Париже. В исследовании приняли участие 42 европейских центра в Испании,

Франции, Польше, Германии, рандомизированы 606 пациентов с симптомным ОА, с сильной болью в коленных суставах. 1-я группа больных получала комбинацию ХС и ГА гидрохлорида (ГАГ) (1200 мг ХС и 1500 мг ГАГ три раза в сутки), 2-я – 200 мг целекоксиба в сутки. За пациентами обеих групп наблюдали на протяжении 6 месяцев, оценивали выраженность боли в коленных суставах с помощью индекса WOMAC. Через 4 месяца был несколько более эффективным целекоксиб, однако через 6 месяцев лечения различия в значениях индекса WOMAC отсутствовали в группах больных, получавших комбинацию ГАГ/ХС или целекоксиб. Авторы сделали вывод о равноценной эффективности при ОА коленных суставов выше-названных лекарственных препаратов [5].

Рекомендации (ESCEO 2016 г.) во многом конкретизировали подходы к лечению коморбидного пациента с ОА. Именно они были положены в основу национальных клинических рекомендаций «Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей и врачебной практике» 2015 и 2016 гг.

М. Fransen и соавт. в 2014 г. представили данные двух-летнего двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, в котором больные ОА коленного сустава были разделены на четыре группы, получавшие, соответственно, плацебо, либо только ХС, либо только ГА, либо комбинацию ХС и ГА. Группа сравнения получала плацебо. Авторы оценили не только влияние лечения на симптомы ОА, но и болезнь-модифицирующий эффект различных видов терапии (оценивали темпы сужения рентгенсуставной щели). В результате было показано, что комбинация ХС и ГА обладала наиболее выраженными обезболивающими свойствами, и только она достоверно замедлила темпы сужения рентгенсуставной щели через 2 года наблюдения [6].

Среди препаратов, представляющих собой комбинацию ХС и ГА, наиболее изучен Терафлекс. Препарат содержит в своем составе сбалансированные дозы ГАГ и ХС (ХС 400 мг и ГА 500 мг), обеспечивающие, согласно схеме применения, оптимальное суточное поступление обоих веществ. Именно эти дозы ГА и ХС назначались пациентам в ранее названных крупных исследованиях [5]. Препарат имеет высокий профиль безопасности, что важно для больного с сопутствующей патологией.

В нашем собственном исследовании мы сравнили эффективность, а также влияние на рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов препарата Терафлекс (ГАГ в сочетании с ХС) и диклофенака. В исследование вошли 244 больных в возрасте $67,7 \pm 5,7$ года, преобладали женщины. Терафлекс принимали 104 пациента по три капсулы в сутки в течение месяца, а затем по две капсулы в сутки на протяжении 5 месяцев. Далее Терафлекс принимался больными по схеме: 2 месяца по 2 капсулы в сутки с перерывом 1 месяц, потом еще на протяжении 2,5 лет. Общая длительность приема

Таблица 2. Базисные противовоспалительные препараты в комплексной терапии ОА (клинический результат)

Препарат	ОА без коморбидности	ОА в сочетании с ССЗ	ОА в сочетании с СД 2 типа
ХС	1,3	1,5	0,9
ГА	1,4	1,4	1,2
ХС + ГА	2,2	2,5	2,6
Неомыляемые соединения авокадо и сои	1,6	1,5	2,2
Диациреин	1,7	1,6	1,8
Гиалуронаты	1,9	1,9	2,2

Рисунок 2. Динамика функционального индекса Лекена в группе больных, лечившихся Терафлексом, и в контроле, $p < 0,05$ (через 2 и 3 года наблюдения)

Терафлекса составила 3 года. Диклофенак назначался группе сравнения (140 больных) курсами в дозе 100 мг/сут при усилении болей в суставах. В динамике нами оценивалась выраженность боли в суставах по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и индекс Лекена. Через 3 месяца наблюдения положительную динамику боли по ВАШ и индекса Лекена мы отметили в обеих группах, более выраженную в группе диклофенака ($p = 0,08$ для боли по ВАШ, $p = 0,09$ для индекса Лекена), однако через 6 месяцев лечения выше названные показатели были достоверно лучше в группе Терафлекса ($p = 0,04$, $p = 0,03$). Терафлекс был более эффективным и через 2 и 3 года лечения (рис. 2). Таким образом, было показано, что влияние на выраженность боли в суставах длительного приема Терафлекса не только сопоставимо, но и значительно курсового приема НПВС.

Положительные результаты лечения были достигнуты на фоне лечения Терафлекса через 6 месяцев наблюдения у 96,8% пациентов, через 1 год — у 95,7%, через 2 года — у 93,5%, через 3 года — у 89,7% больных (в сравнении с контрольной группой различия достоверны через 2 и 3 года наблюдения, $p < 0,05$) (рис. 3). На фоне лечения Терафлекса значительно снизилась потребность пациентов в НПВС, которая достоверно отличалась от исходной во все сроки наблюдения за больными. После 6 месяцев лечения 22% пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВС, через 1 год — 26,4%,

Рисунок 4. Рентгенологическое прогрессирование ОА коленных суставов на фоне лечения Терафлексом, $p < 0,05$

Рисунок 3. Процент положительных результатов на фоне лечения Терафлексом и в контроле в различные сроки наблюдения

через 2 года — 27,5%, через 3 года — 27,7% совсем не принимали небезопасные НПВС.

Терапия Терафлексом оказала сдерживающее влияние на темпы рентгенологического прогрессирования ОА коленных суставов (через 3 года лечения прогрессирование на ≥ 1 стадию констатировано у 24,1% пациентов, лечившихся Терафлексом, и у 32,7% пациентов контрольной группы; $p < 0,05$) (рис. 4) [7, 8].

Интересные данные в последние годы были получены не только о влиянии комбинации ХС и ГА на симптомы и течение ОА при отсутствии с их стороны неблагоприятного влияния на органы, но и о их дополнительных благоприятных воздействиях на патологические процессы в суставе при ОА и в организме человека в целом.

При ОА провоспалительные цитокины способствуют образованию новых капилляров — ангиогенезу. При ангиогенезе в очагах хронического воспаления эндотелиоциты активно делятся. Проллиферирующий эндотелий намного более проницаем для плазмы, чем зрелый. Это может вызвать более активный выход плазмы в ткани в условиях воспаления. Исследования последних лет показали, что ХС препятствует ангиогенезу — важнейшему фактору развития ОА. ХС предотвращает регулируемую ИЛ-1, отрицательную регуляцию ингибитора развития сосудов и тромбоспондина-1, белка, ингибирующего ангиогенез [9].

Не так давно появились данные о влиянии комбинации ГА и ХС на процессы воспаления и оксидативный стресс в организме человека в целом. Авторами исследований было показано, что при длительном применении ХС и ГА достоверно снижается смертность от колоректального рака, рака легких [10], отмечается снижение смертности в целом [11]. ХС в комбинации с ГА за счет подавления активности провоспалительных цитокинов, простагландина Е2 и циклооксигеназы-2 снижает активность системного воспаления, оксидативного стресса (блокада мутаций на генном уровне, выработки С-реактивного протеина, интерлейкина-6, простагландина Е-М и других маркеров оксидативного стресса), уменьшает риск развития неопроцессов в организме человека [12]. Вышепредставленные данные о влиянии ХС и ГА на организм человека в целом особенно важны для коморбидного больного пожилого возраста.

Таблица 3. Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВС в зависимости от коморбидности

Нормальный ЖКТ-риск	Повышенный ЖКТ-риск	Повышенный ССЗ-риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВС с ИПП*	Избегать неселективных НПВС	Предпочтителен напроксен	Избегать НПВС
ЦОГ-2-селективные НПВС по требованию ИПП	ЦОГ-2-селективные НПВС с ИПП	Избегать высоких доз диклофенака и ибупрофена (особенно в сочетании с низкими дозами аспирина)	
		Осторожно с другими неселективными НПВС	
		Избегать ЦОГ-2-селективных НПВС	

*ИПП – ингибиторы протонной помпы.

Итак, базисная терапия ОА коморбидного больного, согласно Национальным рекомендациям, должна быть представлена антиартрозными препаратами замедленного действия (главным образом комбинацией ХС и ГА). По требованию возможен прием парацетамола (1,0–4,0 г/сут), а также применение локальных средств, содержащих НПВС, капсаицин, местные формы лидокаина. Из средств для локального применения в комплексной терапии ОА может быть использован Терафлекс Хондрокрем Форте, обладающий противовоспалительным и обезболивающим свойствами. Крем содержит мелоксикам, хондроитин, в качестве вспомогательных веществ – пропиленгликоль и димексид. Пропиленгликоль является мощным растворителем для лекарственных средств, димексид обладает противовоспалительным и местным анальгезирующим действием, легко проникает через любые биологические мембраны. Таким образом, дополнительные компоненты препарата Терафлекс Хондрокрем Форте повышают проницаемость основных лекарственных средств, усиливая их положительное влияние на воспаление и боль. В случае неэф-

фективности назначенного лечения рекомендуется подключение НПВС для приема внутрь с учетом коморбидности, а также внутрисуставные введения ГКС (при синовите), препаратов гиалуроновой кислоты, прегабалинов, антидепрессантов, влияющих на нейропатический компонент боли при ОА.

Очень важно, что в национальных рекомендациях подробно рассмотрены аспекты образа жизни больного (физические нагрузки, снижение массы тела при ожирении), тактика назначения НПВС с учетом коморбидности (табл. 3), подробно освещены подходы к ведению пациентов после эндопротезирования суставов.

Таким образом, в настоящее время мы имеем четкий алгоритм ведения больного с ОА и коморбидностью в общей врачебной практике, позволяющий не только уменьшить симптомы заболевания, но и избежать ухудшения течения сопутствующей патологии.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM et al. OARS guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22: 363–388.
- Bruyère O, Cooper C, Pelletier J-P, Branko J, Brandy ML 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). *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 2014: 2–11.
- Bruyère 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 Feb, 45(4 Suppl): S3–S11.
- Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике. Клинические рекомендации. М., 2016. / Management of patients with osteoarthritis and comorbidity in the general medical practice. Clinical guidelines. Moscow, 2016
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J et al. Randomized, double-blind, multicenter, non inferiority clinical trial with combined glucosamine and chondroitin sulfate vs celecoxib for painful knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage*, 2014, 20: S7–S56.
- Fransen M. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*, 2013, 20: 3954. Published Online First 6 January 2014.
- Светлова М.С. Остеоартроз коленного сустава: диагностика и структурно-модифицирующая терапия Терафлексом. *РМЖ*, 2011, 19(19): 1959–1964. / Svetlova MS. Knee osteoarthritis: diagnosis and structural-modifying therapy with teraflex. *RMI*, 2011, 19 (19): 1959–1964.
- Светлова М.С. Использование препарата Терафлекс для лечения пациентов с остеоартрозом коленных суставов. *Consilium Medicum. Ревматология*, 2010, 2(12): 136–140. / Svetlova MS. Use of Teraflex for the treatment of patients with knee osteoarthritis. *Consilium Medicum. Revmatologiya*, 2010, 2 (12): 136–140.
- Lambert C. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthritis Research & Therapy*, 2012, 14: R58.
- Salta JA. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2009, 18: 1419–1428.
- Navarro SL. *PLoS One*, 2015, 26: 45–49.
- Bell GA. *Eur Epidemiol*, 2012, 27: 593–603.