

Мультидисциплинарное ведение пациентов с умеренной и сильной болью при остеоартрите коленного сустава

Источник: Drugs (2022) 82:1347–1355. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01773-5>

Nicola Veronese*, **Cyrus Cooper****, **Olivier Bruyère***** и соавт.

* Geriatrics Section, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, Italy

** MRC Lifecourse Epidemiology Centre, University of Southampton, UK

*** Division of Public Health, Epidemiology and Health Economics,

WHO Collaborating Center for Public Health Aspects of Musculo-Skeletal Health and Ageing, University of Liège, Belgium

Остеоартрит коленного сустава (ОА) является одним из наиболее распространенных и инвалидизирующих заболеваний. В случае умеренной и сильной боли однократного терапевтического вмешательства может быть недостаточно для облегчения симптомов и улучшения качества жизни. Лечение включает базовую терапию первой линии симптоматическими препаратами медленного действия для лечения ОА (SYSADOA) или нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). Поэтому Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) подготовило обзор многокомпонентного подхода к терапии ОА коленного сустава. Эта стратегия является подходящим решением для ведения пациентов с ОА коленного сустава, в том числе с болью и дисфункцией различной степени выраженности. Мультидисциплинарный подход должен основываться на различных сочетаниях нефармакологических и фармакологических вмешательств. Потенциальные фармакологические комбинации включают SYSADOA и НПВП, НПВП и слабые опиоиды, а также внутрисуставное лечение SYSADOA/НПВП. Согласно имеющимся данным, большинство комбинированных методов лечения дают преимущества в уменьшении боли и других симптомов, типичных для ОА коленного сустава. Таким образом, в этой работе мы представили новые, ориентированные на пациента перспективы лечения

ОА коленного сустава, основанные на концепции, согласно которой мультидисциплинарный, многокомпонентный, мультидисциплинарный подход применяется не только к нефармакологическим методам лечения, но и к комбинации лекарственных препаратов. Доступные фармакологические варианты будут лучше соответствовать потребностям и ожиданиям пациентов с ОА коленного сустава с различным течением заболевания.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из наиболее распространенных ревматологических заболеваний, характеризующихся болью и скованностью, которые могут привести к инвалидности, снижению социальной активности и снижению качества жизни [1]. Колено является наиболее часто поражаемым суставом, а симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди пожилых людей, им страдают более 250 миллионов человек по всему миру [2]. ОА коленного сустава — прогрессирующее заболевание различной степени тяжести, требующее длительного лечения с использованием различных вариантов комбинированной терапии [3]. Основными целями лечения ОА коленного сустава являются уменьшение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, что может снизить влияние этой патологии на функциональные возможности пациента, а также качество его жизни [3]. В официальных

Рекомендациях отражено сочетание фармакологического и нефармакологического подхода для купирования симптомов ОА коленного сустава [4, 5, 6, 7]. В частности, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) настоятельно рекомендует использовать нефармакологические подходы, такие как здоровое питание, снижение веса, физические упражнения и образовательные программы для пациентов с использованием специализированной литературы, посвященной этой проблеме. [3]. Однако некоторые вопросы остаются нерешенными. Во-первых, методы лечения обострений ОА коленного сустава различаются в имеющихся Рекомендациях [8]. Во-вторых, ожидания пациентов часто не принимаются во внимание, несмотря на растущее количество исследований, подчеркивающих важность пациент-ориентированного подхода в клинической практике [9, 10, 11]. Наконец, мультимодальный подход (т. е. комбинация двух или более вмешательств), несмотря на то, что он распространен в повседневной клинической практике, не рассматривается должным образом в официальных Рекомендациях по лечению ОА коленного сустава [4, 5, 6, 7].

Алгоритм ESCEO для лечения ОА коленного сустава изначально был разработан как поэтапный подход, который врач, назначающий препарат, мог бы рассматривать как руководство по лечению пациентов с легкой и умеренной болью в колене [3]. Показания, присутствующие в алгоритме, получили широкое одобрение (например, в Юго-Восточной Азии [12], Китае [13], России [14] и Центральной Европе [15]). Тем не менее, опрошенные пациенты в разных странах высказали мнение, что общепринятая практика сосредоточена на использовании отдельных препаратов, которых недостаточно. Это особенно актуально для пациентов с умеренной и сильной болью, начавших прием симптоматических препаратов медленного действия для лечения ОА (SYSADOA) в качестве базовой терапии первой линии, но которым требуется быстрое обезболивание, а также пациентов, получающих нестероидные противовоспалительные средства, препараты (НПВП) для обезболивания, но желающие получить терапию, которая может привести к долгосрочным структурным изменениям. Ни в одном из приведенных выше примеров один подход не является достаточным или целесообразным.

По этой причине ESCEO решило проанализировать литературу, посвященную мультимодальному и многокомпонентному подходу к лечению ОА коленного сустава, используя консенсус экспертов с участием рабочей группы, включающей пациентов,

клиницистов и исследователей, в которой участники обсуждали роль мультимодального, мультидисциплинарного подхода к ведению пациентов с умеренной и сильной болью при ОА коленного сустава, чтобы лучше соответствовать ожиданиям пациентов. В настоящей работе изложена консенсусная точка зрения, сложившаяся в этой рабочей группе, и описаны ключевые вопросы, которые обсуждались.

Клиницисты и эксперты по пациентам из коллектива авторов исследования подготовили несколько презентаций для всех членов рабочей группы, выполнив поиск в нескольких базах данных (Pubmed, Scopus, Web of Science) с момента создания базы данных до 21 января 2022 г. В презентацию были собраны работы, соответствующие критериям включения/исключения в соответствии с концепцией исследования.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПАРАЦЕТАМОЛА И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ (НПВП)

ESCEO опубликовало Рекомендации по клиническому ведению ОА коленного сустава, предоставив практический алгоритм лечения, который определяет приоритетность вмешательств на основе не только эффективности данного вмешательства, но и профиля безопасности, а также дает рекомендации по лечению с использованием прогрессивных методов [3]. Важно подчеркнуть, что лечение ОА коленного сустава не является чисто фармакологическим, а эффективные нефармакологические методы лечения должны использоваться как часть целостной стратегии лечения, поскольку такой подход может снизить дозировку и частоту использования обезболивающих препаратов, включая НПВП или опиоиды [3].

В последние годы при лечении ОА коленного сустава парацетамол (ацетаминофен) широко рекомендовался в качестве препарата первой линии для экстренной анальгезии, даже если его обезболивающая эффективность минимальна, и никакого влияния на скованность и физическую функцию он не оказывает, что подтверждено в нескольких систематических исследованиях, обзорах и метаанализах [3, 16, 17]. Однако растет беспокойство по поводу профиля безопасности парацетамола в связи с высокой частотой побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, печени и почек [18]. Поэтому в алгоритме ESCEO рекомендуется использовать парацетамол в дозах не более 3 г/день и только в качестве кратковременной экстренной анальгезии и при противопоказаниях НПВП [3, 4, 7]. На основании анализа

результатов исследований парацетамол не рекомендуется использовать как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе (в соответствии с Рекомендациями Международного общества исследования остеоартрита) (OARSI) и только в краткосрочной перспективе — по показаниям ESCEO [4, 5, 6, 7].

НПВП включены в первый этап (в формах для местного применения) и второй этап (в пероральной форме) алгоритма ESCEO для пациентов с персистирующими симптомами, несмотря на соответствующую фоновую терапию [3].

Что касается местных НПВП, недавний метаанализ показал, что диклофенак для местного применения эффективен и, как правило, хорошо переносится, и его следует рассматривать в качестве фармакологического лечения первой линии при ОА коленного сустава [17], и другие местные НПВП можно рассматривать аналогичным образом [3, 19]. Эти препараты отражены в Рекомендациях OARSI и в алгоритме ESCEO в качестве приоритетной терапии на фоне длительного применения SYSADOA [4, 5, 6, 7].

Что касается пероральных НПВП, их эффективность аналогична SYSADOA, но они, вероятно, более подходят пациентам с более выраженной болью, или когда SYSADOA неэффективны [3]. Пероральные НПВП могут обеспечить лучшее облегчение симптомов, чем парацетамол, и пациенты обычно предпочитают их [20]. Первым указанием в алгоритме ESCEO является тщательная оценка сердечно-сосудистого, печеночного, почечного и желудочно-кишечного профиля пациента перед началом использования этого класса лекарств [3]. Поэтому в 2019 г. ESCEO настоятельно рекомендовало использовать пероральные НПВП (селективные или неселективные) в качестве терапии второго этапа, но только короткими курсами, или в течение более длительных периодов при хорошей переносимости пациентом [3]. Рекомендации OARSI полностью поддерживают это мнение [4]. Следует помнить, что непрерывное применение НПВП ни в коем случае не должно быть «хроническим». Эта рекомендация подкрепляется соображениями безопасности, отсутствием долгосрочных исследований и недавними данными о том, что большое количество пациентов принимают НПВП ненадлежащим образом (в том числе пациенты с мультиморбидностью) [21]. Наконец, несмотря на отсутствие существенной разницы в эффективности между селективными, частично селективными или неселективными НПВП к циклооксигеназе-2 (ЦОГ-2), самые последние исследования, касающиеся НПВП, предполагают, что целекоксиб может уменьшать боль эффективнее, чем другие препараты при ОА коленного сустава [22] с потенциальным дополнительным преимуществом подавления

воспаления [23, 24]. В целом, эти данные свидетельствуют о том, что пероральные НПВП эффективны, но их профиль безопасности необходимо учитывать индивидуально для каждого пациента.

СИНЕРГИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ НПВП И СИМПТОМАТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ МЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРИТА (SYSADOA) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННОГО СУСТАВА.

Возможный синергетический эффект комбинации НПВП и SYSADOA представляет клинический интерес при рассмотрении мультимодального подхода к терапии с использованием SYSADOA в качестве поддерживающей фоновой терапии и перорального НПВП для снятия острых симптомов, связанных с ОА коленного сустава и, потенциально, задержки прогрессирования заболевания. Использование SYSADOA подтверждается высокой достоверностью доказательств в алгоритме ESCEO в форме зарегистрированных лекарственных препаратов, в то время как OARSI было более осторожно в этом вопросе, указывая на необходимость анализа большего объема литературы [4, 5, 6, 7].

В недавнем исследовании *in vitro* сообщалось о противовоспалительном и хондропротекторном эффекте комбинации целекоксиба и кристаллического глюкозамина сульфата (ГС) рецептурного уровня в культурах хондроцитов человека при ОА, стимулированных интерлейкином (IL) — 1 β . Клетки обрабатывали целекоксибом и ГС в дозах, которые отражают среднюю концентрацию препаратов в плазме при достижении системного кровообращения [25]. Это исследование продемонстрировало, что оба препарата, особенно при использовании в комбинации, устраняют неблагоприятное воздействие IL-1 β , уменьшая воспаление, апоптоз, окислительный стресс и деградацию хряща, а также увеличивают синтез матрикса [25]. Авторы подчеркнули синергетический эффект целекоксиба и ГС на метаболизм хондроцитов, воспаление, апоптоз и окислительный стресс посредством модуляции пути ядерного фактора (NF) — κ B, поддерживая совместное использование SYSADOA и НПВП для лечения ОА [25].

Возможное обоснование использования этих препаратов связано с тем, что основным механизмом действия ГС при ОА коленного сустава является ингибирование пути IL-1 на уровне NF- κ B с последующим угнетением молекул, усиливающих воспаление и деградацию хряща [26]. Действительно, сообщалось, что ГС оказывает анаболическое действие, способствуя пролиферации хондроцитов и стимулируя внеклеточный синтез матрикса [26, 27]. Среди

всех эффектов ГС основными механизмами действия являются противовоспалительный и антикатаболический.

Целекоксиб, помимо хорошо известного противовоспалительного действия (в основном за счет угнетающего влияния на IL-1 [28]), по-видимому, оказывает прямое влияние на метаболизм хряща [29]. Сообщалось, что целекоксиб может предотвратить негативное воздействие простагландинов и оксида азота на разрушение хряща, ингибируя как ЦОГ-2, так и NF-κB/JNK [29]. В целом, эти данные позволяют предположить, что ГС и целекоксиб могут оказывать не только симптоматическое действие, но также восстанавливать структуры хряща при ОА.

В целом, клинические данные подтверждают вышеуказанные результаты *in vitro*. В исследовании случай-контроль 60 женщин принимали комбинацию целекоксиба (200 мг/день) и ГС (всего 1500 мг/день) по сравнению с одним целекоксибом (200 мг/день). Было показано, что одновременное применение ГС и целекоксиба было более эффективно, чем монотерапия целекоксибом, в уменьшении боли и утренней скованности у женщин, страдающих ранним ОА коленного сустава [30]. В другом исследовании «случай-контроль» оценивались терапевтические эффекты комбинации мелоксикама и ГС у пациентов с ОА коленного сустава, и был сделан вывод, что комбинация мелоксикама и ГС более эффективна, чем мелоксикам в отдельности, в снижении некоторых сывороточных маркеров воспаления, а также клинических симптомов ОА коленного сустава [31]. В обсервационном исследовании эффективность комбинации ГС и традиционных НПВП (ибупрофена или пироксикама) по сравнению с монотерапией ГС при легком и умеренном ОА оценивалась в группе из 100 пациентов [32]. Было показано, что комбинация ГС и НПВП продемонстрировала выраженное улучшение показателей боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), снижение скованности и улучшение физической функции [32].

Два рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) были разработаны для оценки репаративного эффекта комбинированной терапии ГС и НПВП у пациентов с ОА коленного сустава. В исследовании Gang D. и соавт. 120 пациентов с ОА коленного сустава были рандомизированы на две группы: одна группа получала комбинацию ГС (в общей сложности 1500 мг/день) и целекоксиба (200 мг/день), тогда как контрольная группа получала только целекоксиб (200 мг/день) [33]. Было показано, что комбинация ГС и целекоксиба значительно снизила уровни параметров воспалительного и окислительного стресса и заметно снизила показатели боли. Это подтверждает их возможную синергетическую роль

в ингибировании прогрессирования ОА и улучшении функции суставов [33]. В РКИ, проведенном Sun Y. и соавт., сравнивали использование ГС и эторикоксиба с использованием только эторикоксиба. Авторы обнаружили, что комбинация улучшила клинические параметры, уменьшила боль и подавила маркеры воспаления по сравнению с группой, принимавшей один препарат [34]. Более того, комбинация привела к снижению экспрессии маркеров, участвующих в деградации хрящевого матрикса [34]. Частота побочных эффектов в этих двух РКИ была одинаковой в обеих группах.

Таким образом, клинические исследования в целом показали, что сочетание SYSADOA (особенно ГС) и НПВП (особенно целекоксиба), обеспечивает синергический эффект и может быть основным вариантом терапии для пациентов с умеренной и сильной болью или во время обострений ОА. Более того, у пациентов с высоким желудочно-кишечным риском и умеренной или сильной болью в колене, целекоксиб в сочетании с ГС является проверенной комбинацией (но следует рассмотреть возможность использования ингибитора протонной помпы) [35, 36, 37, 38]. Аналогично, можно рассмотреть возможность использования местных НПВП у людей с высоким риском побочных эффектов, если ГС неэффективен [5]. Однако необходимы дальнейшие РКИ с низким риском систематической ошибки, чтобы подтвердить, что комбинация SYSADOA и НПВП оказывает благотворное влияние на пациентов с ОА.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ НПВП И СЛАБЫХ ОПИОИДОВ

Эксперты OARSI настоятельно не рекомендуют использовать любые опиоиды при лечении ОА коленного сустава, в то время как ESCEO указывает на использование только слабых опиоидов [4, 5, 6, 7].

Другой распространенной комбинированной терапией при лечении симптомов ОА коленного сустава являются слабые опиоиды (например, кодеин) и НПВП. В то время как НПВП снижают выработку простагландинов за счет ингибирования ферментов ЦОГ и их противовоспалительный эффект носит преимущественно периферический характер [39], слабые опиоиды проявляют свое терапевтическое действие через рецепторы присутствующие в дорсальном роге спинного и головного мозга, однако их побочные эффекты обусловлены активацией рецепторов желудочно-кишечного тракта (что приводит к запорам) [40]. Комбинация пероральных НПВП и слабых опиоидов может оказаться эффективной, как показано в систематических обзорах и метаанализах. При боли, вызванной раком, Кокрейновский обзор сообщил, что несколько исследований проде-

монстрировали превосходство комбинированной терапии, включая слабые опиоиды с пероральными НПВП, в уменьшении боли по сравнению с монотерапией опиоидами, без значительного увеличения частоты побочных эффектов [41]. Более того, есть доказательства, что комбинация слабых опиоидов и пероральных НПВП может снизить употребление опиоидов у больных раком [41]. Аналогичные результаты были получены при комбинировании пероральных НПВП и слабых опиоидов в контексте послеоперационной боли со значительным снижением потребления морфина (от 30 до 50 %) и сопутствующим уменьшением некоторых распространенных побочных эффектов, таких как тошнота и рвота, а также эффектом седации [42]. Наш обзор литературы выявил только одно исследование с коротким периодом наблюдения, касающееся комбинации слабых опиоидов и пероральных НПВП в контексте ОА, в котором одновременное применение ибупрофена и кодеина превосходило монотерапию ибупрофена в уменьшении боли [43]. Таким образом, необходимы дальнейшие качественные исследования у пациентов с ОА коленного сустава.

КОМБИНИРОВАННЫЙ ЭФФЕКТ ВНУТРИСУСТАВНОГО ЛЕЧЕНИЯ, SYSADOA И ПЕРОРАЛЬНЫХ НПВП

Внутрисуставные методы лечения обычно применяются у пациентов с ОА коленного сустава, особенно при поздних формах заболевания и поддерживаются рекомендациями ESCEO и OARSI высокой степени достоверности [3, 4, 5, 6, 7]. В этом отношении комбинация внутрисуставных инъекций и пероральных НПВП представляет собой интересный вариант, особенно при наличии повышенного уровня боли, синовита или выпотов, а также для облегчения ранней реабилитации [44]. Рациональное использование пероральных НПВП и внутрисуставных инъекций может быть оправдано тем, что с фармакокинетической точки зрения НПВП имеют быстрое начало действия (2–3 ч), плато продолжительностью 7–10 дней и остаточный анальгетический эффект в течение 30 дней [45]. Эффект наиболее распространенных внутрисуставных препаратов (таких как гиалуроновая кислота [ГК] [46] и глюкокортикоиды [47]) начинается через несколько дней и обычно длится до нескольких месяцев.

Комбинация внутрисуставных инъекций и SYSADOA подтверждается все большим количеством данных. В частности, недавние исследования предлагают такой подход при полиартикулярном ОА, в случае низкой степени ОА в других суставах и для поддержания анальгетического эффекта [48]. Кроме того, эта комбинация может увеличивать ин-

тервалы между инъекциями и откладывать замену суставов [49].

На сегодняшний день нет единого мнения относительно ценности использования ГК с низкой, средней или высокой молекулярной массой для лечения ОА [48]. В одном исследовании, сравнивающем изменения показателей боли по подшкале боли WOMAC для ГК средней молекулярной массы и ГК с низкой молекулярной массой, было сделано заключение, что ГК средней молекулярной массы обеспечивает более выраженный эффект при лечении ОА коленного сустава [50]. Будет ли этот вывод воспроизведен в дальнейших исследованиях, покажут дальнейшие работы в этом направлении. Недавнее исследование показало, что однократная внутрисуставная инъекция нового состава ГК с высокой и низкой молекулярной массой обеспечивает быстрое, устойчивое уменьшение боли и улучшение функции сустава на фоне благоприятного профиля безопасности [51]. Это может быть перспективно для будущих терапевтических разработок с целью уменьшения количества инъекций и достижения начала действия, подобного тому, которое наблюдается при внутрисуставных инъекциях кортикостероидов. Действительно, использование внутрисуставной ГК может иметь преимущество в снижении количества инъекций кортикостероидов и побочных эффектов, связанных с их применением [51].

С клинической точки зрения, введение ГК в сочетании с пероральными НПВП потенциально может стать очень интересным подходом, который сможет обеспечить быстрое облегчение симптомов благодаря НПВП в сочетании с долгосрочным симптоматическим улучшением, которое обеспечивается внутрисуставным введением ГК [48].

НЕОБХОДИМОСТЬ ТИТРОВАНИЯ И АДАПТАЦИИ ЛЕЧЕНИЯ КО ВСЕМ КЛИНИЧЕСКИМ СИТУАЦИЯМ

Использование мультимодального подхода к лечению ОА коленного сустава ставит важный вопрос о том, как титровать и адаптировать клиническую стратегию к различным ситуациям. На практике это означает, что предпочтения пациентов всесторонне изучаются и учитываются, чтобы обеспечить максимальную приверженность терапии. Этот целостный подход должен основываться на предпосылке, что «один размер не подходит всем». Все пациенты разные и поэтому требуют индивидуального лечения ОА коленного сустава [11]. В этом отношении знания пациента о своем заболевании, опыт повседневной жизни и личных обстоятельств должны определять стратегию ведения [11]. Например, данные группы исследования пациентов с ОА четко показа-

ли, что траектория боли значительно различается (на протяжении 6 лет наблюдения) [52], подчеркивая, что необходим индивидуальный подход к каждому пациенту.

Ключевые характеристики многопрофильной помощи, ориентированной на пациента, в клинической практике основаны на нескольких аспектах. Во-первых, предпочтения и опыт пациентов должны быть включены в ежедневное клиническое лечение ОА коленного сустава [53]. Во-вторых, совместное принятие решений является еще одним важным аспектом ведения пациентов с ОА коленного сустава. В долгосрочной перспективе в разработке индивидуальных алгоритмов лечения необходимо активное участие пациентов [54]. Самоконтроль ОА коленного сустава является еще одним важным аспектом, поскольку он побуждает пациентов брать ответственность за свое состояние и дает им возможность быть координаторами своего лечения. Это должно быть отражено в исследованиях, в которых пациенты на коллективном уровне участвуют в выборе стратегии, разработке руководств и внедрении инноваций в области здравоохранения [55]. ОА коленного сустава часто требует мультидисциплинарной помощи, особенно при немедикаментозном лечении, которое часто связано с низким комплаенсом пациентов [3]. В этом контексте обучение пациентов является решающим аспектом. Предыдущие исследования показывают, что обучение пациентов с ОА коленного сустава является важным нефармакологическим подходом [3], и настоятельно рекомендуется публичное изложение Рекомендаций по лечению пациентов. Наконец, координация оказания помощи имеет первостепенное значение. Неоптимальная организация медицинской помощи является одним из основных препятствий на пути эффективного осуществления нефармакологических вмешательств. Чтобы решить эту проблему, рекомендуется совместное создание плана лечения, основанного на ценностях и показателях здоровья, которые важны для пациентов..

Все эти аспекты подчеркивают тот факт, что вместо подхода «один размер подходит всем» пациенты предпочитают индивидуальный подход, и участие пациентов в процессе разработки индивидуально-го алгоритма лечения имеет решающее значение. В частности, пациентам с ОА коленного сустава с умеренной и сильной болезненностью врачи должны назначать комбинацию фармакологических и нефармакологических вмешательств, принимая во внимание некоторые важные факторы, такие как коморбидность, полипрагмазия и противопоказания у пациентов, часто неохотно принимающих дополнительные лекарства..

ВЫВОДЫ

Алгоритм ESCEO для лечения ОА коленного сустава, опубликованный в 2014 г. и пересмотренный в 2016 и 2019 гг., остается актуальным инструментом для ведения пациентов с легкими и умеренными симптомами ОА коленного сустава. Однако очевидно, что подход «один размер подходит всем» к лечению ОА не отвечает потребностям и ожиданиям пациентов с ОА. Некоторые ситуации, включая острые фазы обострения боли, симптомы от умеренной до тяжелой степени, предполагают необходимость быстрого облегчения симптомов одновременно с началом длительного фонового лечения. Эти вопросы позволят решить мультимодальный индивидуальный подход к каждому пациенту, включающий фармакологические и нефармакологические подходы.

Комбинация глюкозамина сульфата и целекоксиба может быть полезной как для облегчения симптомов, так и для модификации структуры хряща. Это подтверждается доклиническими исследованиями на хондроцитах человека, страдающего остеоартритом, которые показывают, что такая комбинация может снижать экспрессию медиаторов воспаления и дегенерации хряща. Эти доклинические данные были дополнительно подтверждены клиническими экспериментами, показывающими синергетический эффект SYSADOA и НПВП на боль при ОА.

Комбинация НПВП и (слабых) опиоидов может привести к снижению потребления опиоидов при онкологической боли, значительно снижая риск побочных эффектов, включая тошноту, рвоту и седативный эффект.

Комбинация пероральных НПВП и инъекций гиалуроновой кислоты может обеспечить сопутствующее краткосрочное и долгосрочное облегчение симптомов, хотя необходимы дальнейшие исследования. Комбинация ГК с низкой и высокой молекулярной массой является еще одним многокомпонентным подходом, который, может обеспечить быстрое облегчение симптомов и устойчивый симптоматический эффект, что приведет к потенциальному снижению количества инъекций, необходимых для достижения клинически значимых результатов. Комбинации SYSADOA и ГК также являются потенциально эффективным подходом, требующим дальнейшего изучения.

Перспективы лечения ОА коленного сустава, основанные на концепции междисциплинарного индивидуального подхода, включая фармакологические и нефармакологические методы, будут лучше удовлетворять потребности и ожидания пациентов с ОА, имеющих широкий спектр фенотипов и траекторий заболевания.

От редакции

Целексиб (целекоксиб) — новый лекарственный препарат из группы селективных ингибиторов ЦОГ-2, выпускаемый компанией BAUSCH-Health в капсулированной лекарственной форме для приема внутрь в дозе 200 мг. Целексиб рекомендован к применению при болевом синдроме различной этиологии и в качестве симптоматического лечения остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита. Целексиб принимается 1 раз в день независимо от приема пищи короткими курсами в дозе 200 мг.

Комплексный противовоспалительный эффект Целексиба (целекоксиба) реализуется на системном уровне и локально, в очаге воспаления [1]. На фоне терапии уменьшается миграция макрофагов и адгезия лейкоцитов в синовиальной оболочке [2], снижаются концентрации маркеров воспаления в хряще, хондроцитах и плазме крови (ЦОГ-2, ИЛ-1b, ИЛ-6, ФНО-α, ММР-3 и др.) [3]. При заболеваниях суставов Целексиб оказывает лечебное воздействие на матрикс хряща, стимулируя синтез и замедляя деградацию структурных компонентов матрикса — протеогликана и агрекана, а также подавляет активность остеокластов, замедляя резорбцию и деградацию костной ткани, защищая кость от негативного воздействия разрушающих факторов воспаления [3, 4].

Благоприятный профиль переносимости Целексиба (целекоксиба) был подтвержден результатами всероссийского проекта ПРИНЦИП, которое показало, что препарат обладает преимуществами по сравнению с другими представителями группы НПВП в плане кардиоваскулярной и желудочно-кишечной безопасности при сопоставимой терапевтической эффективности [5]. Приведенные данные позволяют рекомендовать Целексиб к более широкому применению в российской клинической практике среди пациентов ревматологического профиля.

Целексиб: показания к применению¹



◆ Болевой синдром

(боли в спине, костно-мышечные, послеоперационные и другие виды боли)

◆ Симптоматическое лечение остеоартроза, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита

◆ Лечение первичной дисменореи



1. Инструкция по применению лекарственного препарата Целексиб для медицинского применения.

1 МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ РАБОТНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

RUS-NEU-CLX-NON-09-2022-3263

BAUSCH-Health

Литература

- Theodoridou A., et al. In vivo study of pro-inflammatory cytokine changes in serum and synovial fluid during treatment with celecoxib and etoricoxib and correlation with VAS pain change and synovial membrane penetration index in patients with inflammatory arthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(1):33-40.
- Нарыжный А.Е. Возможные структурно-модифицирующие и хондропротекторные свойства целекоксиба в лечении остеоартрита. *Центральный научный вестник.* 2017;2(5):12-14.
- Efstathiou M., Settas L. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on matrix metalloproteinases levels in patients with osteoarthritis. *Mediterr J Rheumatol.* 2017;28(3):133-141.
- Чичасова Н.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в лечении остеоартрита: проблема выбора с учетом безопасности и влияния на хрящ. *Consilium Medicum.* 2017;19(9):122-128.
- Каратеев А.Е. и др. Оценка эффективности алгоритма назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), основанного на анализе факторов риска лекарственных осложнений, в реальной клинической практике. Результаты всероссийского проекта ПРИНЦИП. *Научно-практическая ревматология.* 2017;55(5):485-492.



Литература

- Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2197–223.
- Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29: 100587.
- Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50.
- Bannuru RR, Osani M, Vaysbrot E, Arden N, Bennell K, Bierma-Zeinstra S, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartil*. 2019;27(11):1578–89.
- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyère O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59–66.
- Hochberg MC, Altman RD, Brandt KD, Clark BM, Dieppe PA, Griffin MR, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part II. Osteoarthritis of the knee American College of Rheumatology. *Arthritis Rheum*. 1995;38(11):1541–6.
- Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation guideline for the management of osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(2):220–33.
- Parry EL, Thomas MJ, Peat G. Defining acute fares in knee osteoarthritis: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(7): e019804.
- Hilgsmann M, Pinto D, Dennison E, Al-Daghri N, Beaudart C, Branco J, et al. Patients' preferences for osteoarthritis treatment: the value of stated-preference studies. *Springer*. 2019. p. 1–3.
- de Wit M, Cooper C, Reginster J-Y. Practical guidance for patient-centred health research. *The Lancet*. 2019;393(10176):1095–6.
- de Wit M, Cooper C, Tugwell P, Bere N, Kirwan J, Conaghan PG, et al. Practical guidance for engaging patients in health research, treatment guidelines and regulatory processes: results of an expert group meeting organized by the World Health Organization (WHO) and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Aging Clin Exp Res*. 2019;31(7):905–15.
- Yeap SS, Tanavalee A, Perez EC, Tan MP, Reyes BHM, Lee JK, et al. 2019 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis: the Southeast Asian viewpoint. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(5):1149–56.
- Zhang Z, Huang C, Cao Y, Mu R, Zhang MC, Xing D, et al. 2021 revised algorithm for the management of knee osteoarthritis—the Chinese viewpoint. *Aging Clin Exp Res*. 2021;33(8):2141–7.
- Denisov L, Tsvetkova E, Golubev G. Algoritim lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeiskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporoza i osteoartrita (ESCEO) primenim v rossijskoi klinicheskoi praktike: sovmetnoe zaklyuchenie vedushchikh rossijskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu [The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable to Russian clinical practice: a consensus statement of leading Russian and ESCEO osteoarthritis experts]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya (Rheumatology Science and Practice)*. 2016;54(6):641–53.
- Kucharz EJ, Szántó S, Ivanova Goycheva M, Petronijević M, Šimnovec K, Domžalski M, et al. Endorsement by Central European experts of the revised ESCEO algorithm for the management of knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2019;39(7):1117–23.
- Zeng C, Doherty M, Persson MS, Yang Z, Sarmanova A, Zhang Y, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartil*. 2021;29(9):1242–51.
- da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, Rudnicki M, Iskander SM, Bodmer NS, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ*. 2021;375:n2321.
- Conaghan PG, Arden N, Avouac B, Migliore A, Rizzoli R. Safety of paracetamol in osteoarthritis: what does the literature say? *Drugs Aging*. 2019;36(1):7–14.
- Wolf DG, Christophersen C, Brown SM, Mulcahey MK. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021;49(4):381–91.
- Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):931–9.
- Patel J, Ladani A, Sambamoorthis N, LeMasters T, Dwibedi N, Sambamoorthis U. A machine learning approach to identify predictors of potentially inappropriate non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) use in older adults with osteoarthritis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(1):155.
- Álvarez-Soria MA, Largo R, Santillana J, Sánchez-Pernaute O, Calvo E, Hernández M, et al. Long term NSAID treatment inhibits COX-2 synthesis in the knee synovial membrane of patients with osteoarthritis: differential proinflammatory cytokine profile between celecoxib and aceclofenac. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(8):998–1005
- Huang H, Luo M, Liang H, Pan J, Yang W, Zeng L, et al. Meta-analysis comparing celecoxib with diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *Pain Med*. 2021;22(2):352–62.
- Álvarez-Soria M, Herrero-Beaumont G, Moreno-Rubio J, Calvo E, Santillana J, Egido J, et al. Long-term NSAID treatment directly decreases COX-2 and mPGES-1 production in the articular cartilage of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(12):1484–93.
- Chelieschi S, Tenti S, Giannotti S, Veronese N, Reginster J-Y, Fioravanti A. A combination of celecoxib and glucosamine sulfate has anti-inflammatory and chondroprotective effects: results from an in vitro study on human osteoarthritis chondrocytes. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16):8980.
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2012;4(3):167–80.
- Noyszewski EA, Wroblewski K, Dodge GR, Kudchodkar S, Beers J, Sarma A, et al. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthritis Rheum*. 2001;44(5):1089–95.
- Croford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, Van De Putte L. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):4–13.
- Zweers MC, de Boer TN, van Roon J, Bijlsma JW, Lafeber FP, Mastbergen SC. Celecoxib: considerations regarding its potential disease-modifying properties in osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):1–11.
- Amuzadeh F, Kazemian G, Rasi AM, Khazanchin A, Khazanchin A, Kazemi P. Comparison of the efficacy of combination of glucosamine sulfate and celecoxib versus celecoxib alone for the pain, morning stiffness, function relief of females with osteoarthritis grade 1&2 of the knee (a comparative study). *Indian J Fundam Appl Life Sci*. 2015;5:129–36.
- Zhijun L, Rongchun C, Feixiang L, Yaohong W, Ning L, Shufang Z, et al. Therapeutic effects of combined meloxicam and glucosamine sulfate treatment on patients with osteoarthritis, and its effect on serum CTX-I, CTX-II, COMP and MMP-3. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(7):1553–7.
- Selvan T, Rajiah K, Nainar M, Mathew EM. A clinical study on glucosamine sulfate versus combination of glucosamine sulfate and NSAIDs in mild to moderate knee osteoarthritis. *Scientific World J*. 2012;2012: 902676.
- Gang D, Xiaguang C, Kanghua Y, Aiping W, Guangxuan Z. Combined effect of celecoxib and glucosamine sulfate on inflammatory factors and oxidative stress indicators in patients with knee osteoarthritis. *Trop J Pharm Res*. 2019;18(2):397–402.
- Sun Y, Wang C, Gong C. Repairing effects of glucosamine sulfate in combination with etoricoxib on articular cartilages of patients with knee osteoarthritis. *J Orthop Surg Res*. 2020;15(1):1–9.
- Chan FK, Lanas A, Scheiman J, Berger MF, Nguyen H, Goldstein JL. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *The Lancet*. 2010;376(9736):173–9.
- Chan FK, Ching JY, Tse YK, Lam K, Wong GL, Ng SC, et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardiometabolic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *The Lancet*. 2017;389(10087):2375–82.
- Chan FK, Hung LC, Suen BY, Wu JC, Lee KC, Leung VK, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2104–10.
- Cryer B, Li C, Simon LS, Singh G, Stillman MJ, Berger MF. GI-REASONS: a novel 6-month, prospective, randomized, open-label, blinded endpoint (PROBE) trial. *Am J Gastroenterol*. 2013;108(3):392.
- Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone*. 2001;3(5):50–9.
- Amaechi O, Huffman MM, Featherstone K. Pharmacological therapy for acute pain. *Am Fam Physician*. 2021;104(1):63–72.
- McNicol ED, Strassels S, Goudas L, Lau J, Carr DB. NSAIDs or paracetamol, alone or combined with opioids, for cancer pain. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2005;1:CD005180.
- Marret E, Kurdi O, Zuferey P, Bonnet F, Warltier DC. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Soc Anesthesiol*. 2005;102(6):1249–60.
- Quiding H, Grimstad J, Rusten K, Stubhaug A, Bremnes J, Breivik H. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. *Pain*. 1992;50(3):303–7.
- Mobasheri A, Saarakkala S, Finnilä M, Karsdal MA, Bay-Jensen A-C, van Spil WE. Recent advances in understanding the phenotypes of osteoarthritis. *F1000Research*. 2019;8:2091.
- Oertel B, Lötsch J. NSAIDs, pharmacokinetics. In: Schmidt RF, Willis WD, editors. *Encyclopedia of pain*. Berlin: Springer, Berlin Heidelberg; 2007. p. 1479–87.
- Gupta RC, Lall R, Srivastava A, Sinha A. Hyaluronic acid: Molecular mechanisms and therapeutic trajectory. *Frontiers in veterinary science*. 2019;6:192.
- Derendorf H, Möllmann H, Grüner A, Haack D, Gyselby G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of glucocorticoid suspensions after intra-articular administration. *Clin Pharmacol Ther*. 1986;39(3):313–7.
- Cooper C, Rannou F, Richette P, Bruyère O, Al-Daghri N, Altman RD, et al. Use of intraarticular hyaluronic acid in the management of knee osteoarthritis in clinical practice. *Arthritis Care Res*. 2017;69(9):1287–96.
- Saengnipanthkul S, Waikukul S, Rojanasthien S, Totemchokhyakarn K, Srinkapaibulaya A, Choh Chin T, et al. Differentiation of patented crystalline glucosamine sulfate from other glucosamine preparations will optimize osteoarthritis treatment. *Int J Rheum Dis*. 2019;22(3):376–85.
- Maheu E, Rannou F, Reginster J-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S28–33.
- Migliore A, Blicharski T, Plebanski R, Zegota Z, Gyula G, Rannou F, et al. Knee Osteoarthritis pain management with an innovative high and low molecular weight hyaluronic acid formulation (HA-HL): a randomized clinical trial. *Rheumatol Ther*. 2021;8(4):1617–36.
- Nicholls E, Thomas E, Van der Windt D, Croft P, Peat G. Pain trajectory groups in persons with, or at high risk of, knee osteoarthritis: findings from the Knee Clinical assessment Study and the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartil*. 2014;22(12):2041–50.
- de Wit M. The patient perspective. In: Hochberg G, Silman S, Weinblatt W, editors. *Rheumatology*. Elsevier; 2017. p. 409–12.
- Schoemaker CG, van der Heijden GJ. Does GRADE gently close the door on sharing decisions with patients? *J Clin Epidemiol*. 2018;102:146–7.
- Armstrong MJ, Mullins CD, Gronseth GS, Gagliardi AR. Impact of patient involvement on clinical practice guideline development: a parallel group study. *Implement Sci*. 2018;13(1):1–13.