

doi: 10.21518/1561-5936-2020-7-8-29-32

Роль НПВС в лечении ОА: новые данные

Алексей Водовозов, врач-терапевт высшей категории, «Ремедиум»

Современная терапия остеоартрозов любых локализаций строится по принципу максимально возможного учета интересов пациента, в том числе за счет тщательного выстраивания баланса пользы, подтвержденной в строгом соответствии с принципами доказательной медицины, и потенциального вреда за счет нежелательных побочных эффектов применяемых ЛС. НПВС при этом по праву заняли место препаратов выбора, однако долгое время акцент делался на системном их применении, на пероральных формах. Новые рекомендации Американского колледжа ревматологии (ACR) и Международного общества по изучению остеоартроза (OARSI) смещают центр тяжести в сторону топических формы, ориентируясь на актуальные данные об их эффективности и безопасности. При этом от ряда ранее применявшихся средств, например, хондропротекторов, рекомендовано отказаться.

Ключевые слова: ACR, OARSI, остеоартроз, НПВС, хондропротекторы, клинические рекомендации, вольтарен, топические формы

The role of NSAIDs in the treatment of OA: new data

Alexey Vodovozov, physician of superior expert category, Remedium

Modern therapy for osteoarthritis of any localization follows the principle on integrating patients' concerns as much as possible, including thorough building of balance of benefits confirmed in strict accordance with the principles of evidence-based medicine, and potential harm due to unwanted side effects of the drugs used. In this case, NSAIDs gained a rightful place of drugs of choice, but the emphasis was placed on their systemic use, on oral forms for a long time. The new guidelines from the American College of Rheumatology (ACR) and the Osteoarthritis Research Society International (OARSI) are shifting the center of balance towards topical forms, focusing on current evidence of their effectiveness and safety. At the same time, it is recommended to refuse some previously used agents, for example, chondroprotectors.

Keywords: ACR, OARSI, osteoarthritis, NSAIDs, chondroprotectors, clinical guidelines, voltaren, topical forms

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенной формой поражения суставов, затрагивающей более 300 млн пациентов во всем мире [1–5], и остается одной из ведущих причин инвалидности среди пожилых [6]. Чаще всего поражаются суставы кисти, коленный сустав и бедренный сустав, причем в патологический процесс вовлекаются все ткани. ОА характеризуется и дегградацией хряща, и ремоделированием костей, и образованием остеофитов, и воспалением синовиальной оболочки. Все это приводит к формированию болевого синдрома, тугоподвижности суставов, снижению объема движений по всем осям, другими словами, выраженному снижению функций [7].

Медикаментозная терапия – основа лечения пациентов с ОА, несмотря на то, что в комплексе могут применяться и физические упражнения, и меры, направленные на коррекцию массы тела, и даже некоторые разновидности ортезов и других фиксирующих устройств. Две ведущие организации, на которые обычно

ориентируется весь остальной мир: Американский колледж ревматологии (ACR) [8] и Международное общество по изучению остеоартроза (OARSI) [9] – в 2019 г. обновили свои рекомендации по ведению пациентов с ОА, причем основные изменения коснулись как раз медикаментозной составляющей.

Кратко перемены можно охарактеризовать следующим образом: триумф топических и системных НПВС и практически полный уход от глюкозамина/хондроитина. Выводы были сделаны экспертными советами на основе анализа современной доказательной базы и накопившихся за последнее десятилетие результатов доброкачественных клинических исследований по теме.

Сводная таблица медикаментозных подходов по версии ACR-2019 выглядит следующим образом:

Оценивая результаты исследований, эксперты ACR старались выбирать из наиболее доброкачественных те, в которых было меньше ограничений. Отсутствие предвзятости, преимуществ той или иной методики

или ЛС основывались не только на статистически, но и на клинически значимых различиях в экспериментальных и контрольных группах. Исходя из этих соображений, эксперты сформулировали следующие рекомендации.

Терапия начинается с топических НПВС, настоятельно рекомендовано применять их всем пациентам с ОА коленного сустава и условно рекомендовано – в случае ОА суставов кисти.

В соответствии с принципом современной фармакотерапии, согласно которому препараты с наименьшим системным воздействием (например, местная терапия) являются более предпочтительными, местные НПВС следует использовать в качестве первой линии еще до того, как подключать к схеме лечения оральные НПВС [10]. Условность рекомендаций топических НПВС при ОА суставов кисти связано, во-первых, с чисто практическими соображениями, например регулярным мытьем рук, что становится

чрезвычайно актуальным в условиях пандемии COVID-19, во-вторых, с дефицитом прямых доказательств эффективности подобного подхода. Для ОА тазобедренного сустава топические НПВС рабочими группами ACR не рассматривались вообще, т.к. глубина расположения этого сустава не позволяет говорить о пользе любых местных средств.

Такого же мнения придерживаются эксперты OARSI. Их настоятельные рекомендации уровня 1A при ОА колена также включают топические НПВС как препараты, с которых следует начинать медикаментозно лечение. При этом отмечается, что побочных эффектов при применении местных лекарственных форм практически не наблюдается, в основном это кожные легкие преходящие реакции. При этом топические НПВС настоятельно рекомендуются коморбидным пациентам с патологией ЖКТ и сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые могут стать противопоказаниями к назначению системных НПВС. При полиуставном ОА топические НПВС рекомендованы условно – для всех категорий пациентов, за исключением коморбидных по депрессиям и расстройствам болевого восприятия. При этом эксперты OARSI подчеркивают, что доза НПВС в виде местных лекарственных форм ниже, чем рекомендованная при той же патологии доза перорального НПВС, что и обеспечивает более благоприятный профиль безопасности при сравнимой эффективности.

Интересно, что эти данные подтверждаются результатами достаточно большого количества различных исследований. Так, эффективность топических НПВС при ОА коленного сустава была установлена в нескольких РКИ [11, 12], систематических обзорах и метаанализах [13, 14], включая кокрейновские [15, 16]. Сетевой метаанализ 2018 г. показал, что местные НПВС превосходили плацебо для облегчения боли (стандартизированная средняя разница [SMD] = -0,30; 95% ДИ -0,40, -0,20) и улучшения функции (SMD = -0,35; 95% ДИ от -0,45 до -0,24) при ОА,

ТАБЛИЦА. Медикаментозные подходы по версии ACR-2019				
Вмешательство	Суставы			
	Кисть	Колено	Бедро	
Топические НПВС				
Топический капсаицин				
Оральные НПВС				
Глюкокортикоиды внутримышечно				
Глюкокортикоиды внутрь сустава под контролем УЗИ				
Глюкокортикоиды внутрь сустава по сравнению с другими внутрисуставными ЛС				
Парацетамол				
Дулоксетин				
Трамадол				
Другие опиоиды				
Колхицин				
Рыбий жир				
Витамин D				
Бисфосфонаты				
Глюкозамин				
Хондроитин сульфат				
Гидроксихлорохин				
Метотрексат				
Гиалуроновая кислота внутрь сустава				
Ботулотоксин внутрь сустава				
Плазма, обогащенная тромбоцитами				
Введение стволовых клеток				
Ингибиторы ФНО, антагонисты рецепторов ИЛ-1				

Настоятельно рекомендуется	Условно рекомендуется	Настоятельно не рекомендуется	Условно не рекомендуется	Недостаточно данных для рекомендаций
-----------------------------------	------------------------------	--------------------------------------	---------------------------------	---

среди которых пластыри диклофенака оказались наиболее эффективными именно для купирования болевого синдрома (SMD = -0,81; 95% ДИ от -1,12 до -0,52) [17].

Данные, полученные в ходе других исследований, подтверждают вывод OARSI о том, что топические НПВС столь же эффективны, как и оральные, для облегчения боли [13], при этом побочных эффектов у них существенно ниже из-за несравнимо более низкой системной абсорбции [18], хотя и с повышенным риском локальных невыраженных кожных реакций по сравнению с плацебо [14, 15].

Метаанализ 2019 г., посвященный вопросам безопасности, обнаружил, что отек кожи и подкожной клетчатки, наблюдаемый при местном применении НПВС, может быть специфичным для конкретной формы конкретного ЛС, а не для всех топических НПВС в целом [19].

Оральные НПВС настоятельно рекомендуются для пациентов с ОА коленного, тазобедренного и коленного сустава

Эксперты ACR подчеркивают, что оральные НПВС были и остаются основой фармакотерапии ОА,

и их применение настоятельно рекомендуется. Большое количество клинических испытаний подтвердило их краткосрочную эффективность. Эти НПВС необходимо считать оральным препаратом выбора при лечении ОА независимо от анатомического расположения патологического процесса.

Хотя обновленное руководство ACR не рассматривало относительные достоинства различных НПВС, специалисты заметили, что есть препараты с более благоприятными профилями безопасности, а есть – с менее [20–23]. Клинические соображения, направленные на снижение риска для безопасного использования НПВП, такие как надлежащий отбор пациентов, регулярный мониторинг развития потенциальных неблагоприятных желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и почечных побочных эффектов и потенциальных лекарственных взаимодействий, не были специально включены в процесс формулировки рекомендаций ACR, но эксперты подчеркивают, что дозы должны быть как можно ниже, а лечение НПВС следует продолжать как можно более короткое время.

Эксперты OARSI придерживаются условных рекомендаций (уровень 1B) для оральных НПВС при ОА колена, бедра и полисуставном ОА, подразумевая их использование для некомпорбидных пациентов. При этом назначаются как неселективные НПВС под прикрытием ингибиторов протонной помпы, так и селективные. А вот при сердечно-сосудистой коморбидности OARSI не рекомендует применять оральные НПВС вообще, ссылаясь на их выраженные побочные эффекты.

Глюкозамин настоятельно не рекомендуется пациентам с ОА колена, бедра или кисти

Специалисты ACR констатируют, что фармацевтические препараты глюкозамина изучены в нескольких исследованиях. Однако несоответствия в эффективности, о которых сообщалось в исследованиях, финансируемых промышленностью, а не финансируемых из независимых, в том числе государственных, источников, вызвали серьезную обеспокоенность по поводу предвзятости публикаций [24, 25]. Кроме того, отсутствует четкое биологическое понимание того, как эффективность будет варьировать в зависимости от типа исследуемой соли глюкозамина, коих на рынке представлено множество.

Данные, которые, как считается, имеют самый низкий риск систематической ошибки, не показывают каких-либо важных преимуществ по сравнению с плацебо. Эти рекомендации представляют собой изменение по сравнению с предыдущей условной рекомендацией против использования глюкозамина. Вес доказательств указывает на недостаточную эффективность и выраженные эффекты плацебо. Тем не менее глюкозамин остается одной из наиболее часто используемых пищевых добавок в США [26], и клиницисты должны знать, что многие пациенты считают глюкозамин эффективным, предупреждают эксперты ACR. Пациенты также часто чувствуют, что разные формулы глюкозамина связаны с разной степенью эффективности, и обращаются за советом к брендам и производителям. Потенциальная токсичность глюкозамина низкая, хотя у некоторых пациентов,

подвергшихся воздействию глюкозамина, могут наблюдаться повышения уровня глюкозы в сыворотке крови [27], поэтому их применение может быть оправданно только в том случае, если пациент категорически на этом настаивает – такова современная позиция ACR.

По хондроитина сульфату рекомендация сменилась с настоятельной на условную, да и то только при ОА мелких суставов кисти, поскольку как минимум в одном относительно доброкачественном исследовании эффективность показана, при этом препарат не оказывал побочных эффектов [28]. Но т.к. новых данных не появилось, уровень рекомендации был снижен.

OARSI настоятельно не рекомендует применение хондроитина из-за низкого качества имеющихся доказательств, а глюкозамина и комбинации глюкозамина и хондроитина – из-за отсутствия эффективности в клинических исследованиях, рекомендация касается всех разновидностей ОА и любых вариантах коморбидности.

И эксперты ACR, и эксперты OARSI заключают, что сейчас требуется комплексный, мультимодальный подход к медикаментозной терапии пациентов с ОА суставов кисти, колена или бедра, который вырабатывается совместно с пациентом на основе его информированного согласия. Это делается для выбора наиболее эффективного и одновременно наиболее безопасного лечения, опираться при этом лучше всего на доброкачественные научные данные, полученные в ходе надлежащим образом спланированных и проведенных клинических исследований.



ИСТОЧНИКИ

1. Cisternas M.G., Murphy L., Sacks J.J., Solomon D.H., Pasta D.J., Helmick C.G. Alternative methods for defining osteoarthritis and the impact on estimating prevalence in a US population-based survey. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68:574–580.

2. GBD 2015 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 315 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE), 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016;388:1603–1658.

3. Murphy L., Schwartz T.A., Helmick C.G., Renner J.B., Tudor G., Koch G. et al. Lifetime risk of symptomatic knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;59:1207-1213.
4. Murphy L.B., Helmick C.G., Schwartz T.A., Renner J.B., Tudor G., Koch G.G. et al. One in four people may develop symptomatic hip osteoarthritis in his or her lifetime. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18:1372-1379.
5. Qin J., Barbour K.E., Murphy L.B., Nelson A.E., Schwartz T.A., Helmick C.G. et al. Lifetime risk of symptomatic hand osteoarthritis: the Johnston County Osteoarthritis Project. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:1204-1212.
6. Nuesch E., Dieppe P., Reichenbach S., Williams S., Iff S., Juni P. All cause and disease specific mortality in patients with knee or hip osteoarthritis: population based cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1165. doi: 10.1136/bmj.d1165.
7. Хитров Н.А. Остеоартроз. Медицинский совет. 2011;(11-12):132-139.
8. Kolasinski S.L., Neogi T., Hochberg M.C. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(2):149-162. doi: 10.1002/acr.24131.
9. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSIS guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019;27(11):1578-1589. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
10. Rannou F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(Suppl.):18-21.
11. Wadsworth L.T., Kent J.D., Holt R.J. Efficacy and safety of diclofenac sodium 2% topical solution for osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 4 week study. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(2):241.
12. Rannou F., Pelletier J.P., Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(4 Suppl.):18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007.
13. Lin J., Zhang W., A. Jones, M. Doherty. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2004;329(7461):324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C.
14. Sardana V., Burzynski J., Zalzal P. Safety and efficacy of topical ketoprofen in transdermal gel in knee osteoarthritis: a systematic review. *Musculoskeletal Care.* 2017;15(2):114-121. doi: 10.1002/msc.1163.
15. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A., Wiffen P.J., Moore R.A. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
16. Derry S., Wiffen P.J., Kalso E.A., Bell R.F., Aldington D., Phillips T. et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
17. Zeng C., Wei J., Persson M.S.M., Sarmanova A., Doherty M., Xie D. et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med.* 2018. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043.
18. Chou R., McDonagh M.S., Nakamoto E., Griffin J. *Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review.* Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
19. Honvo G., Leclercq V., Geerinck A., Thomas T., Veronese N., Charles A. et al. Safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
20. Chan F.K., Ching J.Y., Tse Y.K., Lam K., Wong G.L., Ng S.C. et al. Gastrointestinal safety of celecoxib versus naproxen in patients with cardi thrombotic diseases and arthritis after upper gastrointestinal bleeding (CONCERN): an industry-independent, double-blind, double-dummy, randomised trial. *Lancet.* 2017;389:2375-2382.
21. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. for the PRECISION Trial Investigators. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375:2519-2529.
22. Solomon D.H., Husni M.E., Libby P.A., Yeomans N.D., Lincoff A.M., Lüscher T.F. et al. The risk of major NSAID toxicity with celecoxib, ibuprofen, or naproxen: a secondary analysis of the PRECISION trial. *Am J Med.* 2017;130:1415-1422.
23. Nissen S.E., Yeomans N.D., Solomon D.H., Lüscher T.F., Libby P., Husni M.E. et al. Cardiovascular safety of celecoxib, naproxen, or ibuprofen for arthritis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2519e29.
24. Runhaar J., Rozendaal R.M., van Middelkoop M., Bijlsma H.J., Doherty M., Dziedzic K.S. et al. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1862-1869.
25. Wandel S., Jüni P., Tendal B., Nuesch E., Villiger P.M., Welton N.J. et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:4675.
26. Clarke T.C., Black L.I., Stussman B.J., Barnes P.M., Nahin R.L. Trends in the use of complementary health approaches among adults: United States, 2002-2012. *Natl Health Stat Report.* 2015;1-16.
27. Biggee B.A., Blinn C.M., Nuite M., Silbert J.E., McAlindon T.E. Effects of oral glucosamine sulphate on serum glucose and insulin during an oral glucose tolerance test of subjects with osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:260-262.
28. Santos G.R., Piquet A.A., Glauser B.F., Tovar A.M., Pereira M.S., Vilanova E. et al. Systematic analysis of pharmaceutical preparations of chondroitin sulfate combined with glucosamine. *Pharmaceuticals (Basel).* 2017;10(2). doi: 10.3390/ph10020038.