

Консенсус ревматологов в отношении вискосупплементарной терапии с применением гиалуроновой кислоты при лечении остеоартрита

В начале 90-х годов исследователем Э.А. Балажем (E.A. Balazs) было сформулировано предположение, что внутрисуставные инъекции экзогенной гиалуроновой кислоты (ГК) могут привести к восстановлению вязкоупругих характеристик синовиальной жидкости при остеоартрите. Вискосупплементарная терапия (ВСТ) получила широкое и быстрое распространение; ежегодный рост оценивается в 7,1% и к данному моменту продано более 17 млн курсов лечения. Тем не менее остались актуальными основные разногласия в отношении эффективности, безопасности и экономической рентабельности ВСТ. Это отражает огромный разрыв между сомневающимися, среди которых есть отдельные ученые, методисты и представители органов здравоохранения, и практикующими врачами, не сомневающимися в том, что ВСТ представляет собой весьма полезный терапевтический метод лечения ОА.

В целях предоставления разъяснений назначающим врачам и пациентам, которым показана ВСТ, 8 европейских экспертов из Бельгии, Франции, Германии, Италии и Великобритании, обладающих знаниями и опытом в области лечения ОА и в особенности в области проведения ВСТ, были отобраны и приглашены для участия в целевой группе по ВСТ с применением ГК (Лион, Франция, июнь 2014 года). Экспертная группа была представлена в следующем составе: 5 ревматологов, 2 ортопеда и 1 физиотерапевт.

В ходе заседания подверглись рассмотрению 24 утверждения в отношении ГК и ВСТ. В результате длительных дискуссий и обсуждений группа экспертов должна была предоставить экспертное мнение по каждому из них. В отношении каждого утверждения организационный комитет и председатель предложили провести обширный обзор ли-

тературных источников, причем особое внимание уделить систематическим обзорам и метаанализам, а также рандомизированным контролируемым испытаниям (RCTS) наиболее высокого качества.

Эксперты голосовали по каждому утверждению, степень их согласия определялась по 10-балльной шкале Лайкерта (1–10), где 1 означает «я категорически не согласен/согласна», а 10 – «я полностью согласен/согласна». Баллы суммировались с целью определения медианы экспертной оценки для каждого утверждения. В итоге каждое утверждение классифицировалось как «согласованное (достигнуто согласие)», если медиана оценки составила ≥ 7 , и «несогласованное (не достигнуто согласие)» при медиане оценки ≤ 3 . Утверждение, получившее оценку от 3 до 7 баллов, классифицировалось как «условно согласованное (достигнуто условное согласие)». Комплекс рекомендаций (табл. 1) был подготовлен после очного совещания, которое последовало за сессией голосования.

Данные рекомендации призваны помочь практикующим специалистам в вопросах оптимального проведения ВСТ при лечении пациентов с ОА. Целевая группа рассматривает ВСТ в качестве эффективного и безопасного терапевтического метода при лечении ОА коленного сустава легкой и средней степени тяжести. Кроме того, эксперты подчеркнули, что ВСТ не следует использовать в качестве альтернативного лечения у пациентов с отсутствием ответа на лечение с применением НПВП или тех, которым прием НПВП противопоказан. Поскольку ВСТ позволяет снизить потребление НПВП, эксперты считают, что недопуск некоторых пациентов к ВСТ может привести к чрезмерному употреблению ими НПВП. Это может представлять высокий риск системных побочных эффектов.

Кроме того, поскольку ВСТ, согласно данным МРТ, способствует сохранению хрящевой ткани, эксперты также считают, что ее следует предлагать всем пациентам, которым показано ее проведение. Также обсуждался потенциальный структурно-модифицирующий эффект ГК. Рекомендация экспертов на основании консенсусного согласия заключалась в том, чтобы использовать ВСТ у пациентов с ОА коленного сустава на наиболее ранних стадиях – с ожиданием защитного воздействия ГК на подверженную деградации хрящевую ткань, особенно у лиц с высоким риском прогрессиро-

**ВСТ получила
широкое и быстрое
распространение:
ежегодный рост
оценивается в 7,1%
и к данному моменту
продано более 17 млн
курсов лечения**

вания заболевания, хотя хондропротективный эффект ГК еще не подтвержден надлежащим образом данными клинических испытаний на людях.

Тем не менее долгосрочные проспективные контролируемые исследования по-прежнему предстоит выполнять – до предоставления убедительных доказательств в отношении хондропротекторного действия. Помимо этого, использование ВСТ должно оставаться «положительным» показанием, а не опцией при «отсутствии лучшего метода лечения». Инъекции ГК следует проводить после тщательного клинического анализа и изучения полученных изображений, чтобы повысить шансы проведения эффективного лечения.

В случаях ОА коленного сустава проведение ВСТ также может быть полезным на поздних стадиях заболевания у пациентов, не имеющих желания или возможности подвергнуться оперативному вмешательству. В то же время больным с прогрессирующим ОА тазобедренного сустава инъекции ГК не приносят существенной пользы и не рекомендованы. Кроме того, большинство рекомендаций поддерживается индивидуальным мультимодальным лечением с учетом предпочтений пациента. Исследования показали, что пациенты с ОА могут устанавливать приоритеты в отношении сопутствующих заболеваний не в пользу ОА и что

заявленное предпочтение в отношении терапии увеличивает приверженность к лечению.

Еще одно положение, в отношении которого был достигнут консенсус, заключалось в том, что препараты ГК отличаются по происхождению, ММ, структуре, концентрации и реологическим свойствам в такой степени, что результаты клинических исследований с применением конкретного вискозаплементарного препарата не могут быть экстраполированы на другие препараты. Соответственно, участники предположили, что каждый вис-

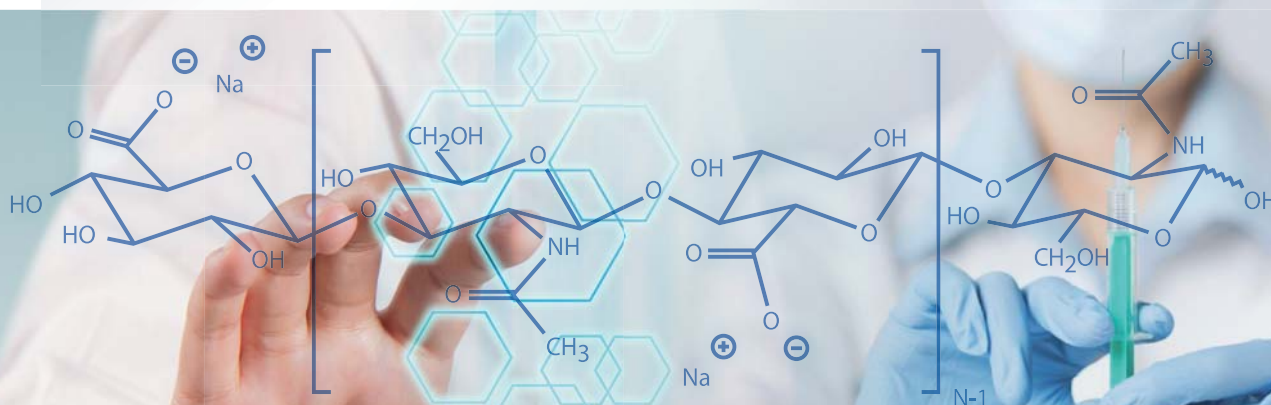
Эксперты считают, что недопуск к ВСТ может привести к чрезмерному употреблению пациентами НПВП

8 европейских экспертов из Бельгии, Франции, Германии, Италии и Великобритании были приглашены для участия в целевой группе по ВСТ с применением ГК

козаплементарный препарат должен демонстрировать как эффективность, так и безопасность в ходе проведения РКИ. Поэтому схема применения также должна поддерживаться данными научно-доказательной медицины.

Еще два утверждения, по которым достигнут консенсус, – латеральный среднепателлярный доступ при лечении коленного сустава и использование минимального количества контрастной среды во избежание снижения концентрации ГК в случае проведения инъекции при рентгеноскопическом контроле.

Среди утверждений, в отношении которых не было сформулировано консенсусное мнение, следует отметить утверждение о комбинации ГК и



Эксперты рекомендуют использовать ВСТ у пациентов с ОА коленного сустава на наиболее ранних стадиях

кортикостероидов. Сочетание стероида и ГК может быть клинически оправданным, поскольку в некоторых исследованиях был предположен синергетический эффект стероидов и ГК, приводящий к более быстрому уменьшению боли. Однако эксперты советуют не комбинировать ГК и стероиды систематически, а использовать данную комбинацию для пациентов с болевыми ощущениями высокой интенсивности, нуждающихся в быстром облегчении; предпочтение высказано в пользу триамцинолона гексацетонида, который, по данным исследования *in vitro*, не оказывает значительного негативного воздействия на свойства ГК.

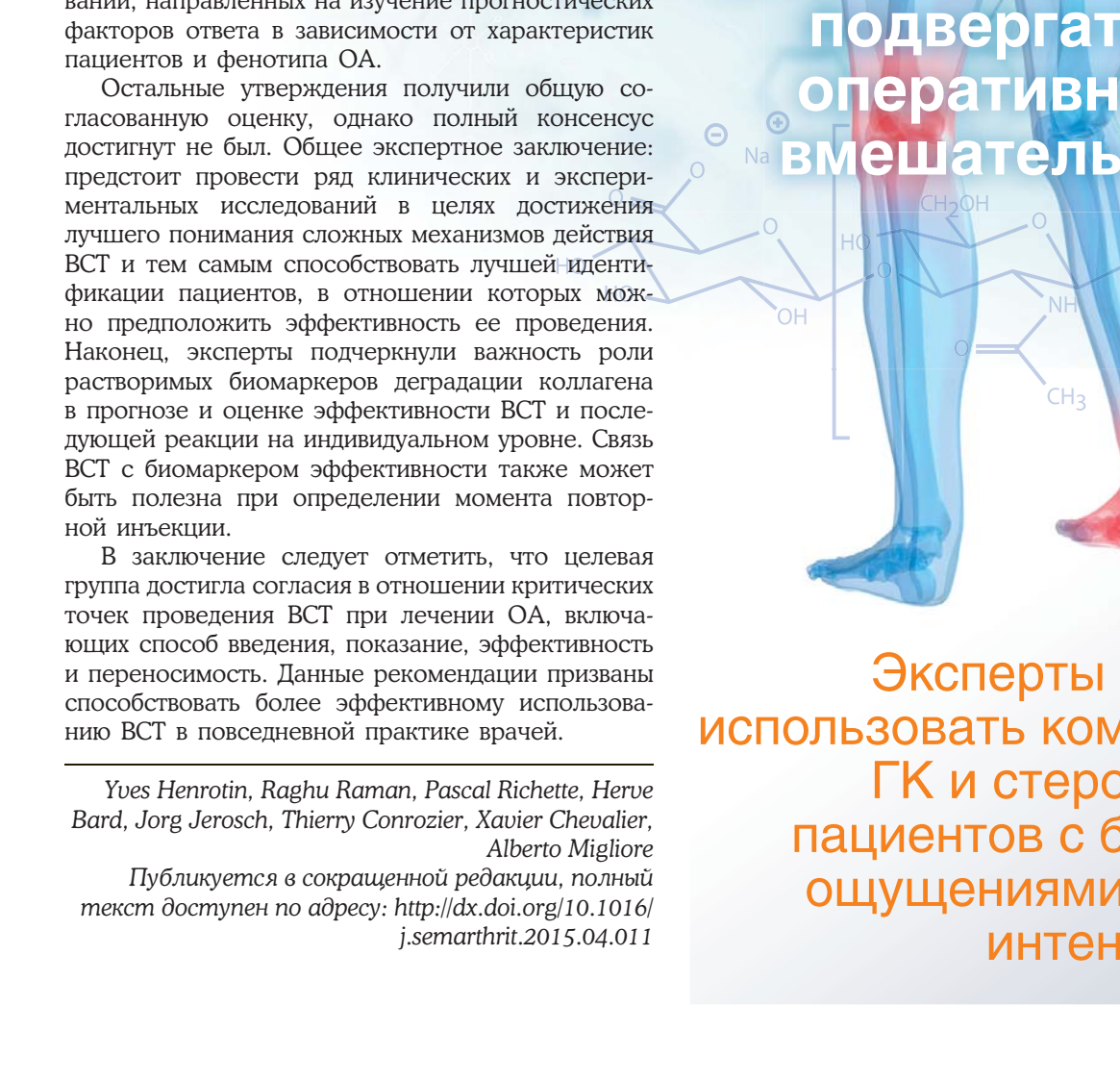
Что касается проведения ВСТ при лечении других суставов, помимо коленного, мнения об его эффективности разделились, но был достигнут консенсус в отношении необходимости проведения новых, тщательно разработанных, проспективных рандомизированных контролируемых исследований, направленных на изучение прогностических факторов ответа в зависимости от характеристик пациентов и фенотипа ОА.

Остальные утверждения получили общую согласованную оценку, однако полный консенсус достигнут не был. Общее экспертное заключение: предстоит провести ряд клинических и экспериментальных исследований в целях достижения лучшего понимания сложных механизмов действия ВСТ и тем самым способствовать лучшей идентификации пациентов, в отношении которых можно предположить эффективность ее проведения. Наконец, эксперты подчеркнули важность роли растворимых биомаркеров деградации коллагена в прогнозе и оценке эффективности ВСТ и последующей реакции на индивидуальном уровне. Связь ВСТ с биомаркером эффективности также может быть полезна при определении момента повторной инъекции.

В заключение следует отметить, что целевая группа достигла согласия в отношении критических точек проведения ВСТ при лечении ОА, включающих способ введения, показание, эффективность и переносимость. Данные рекомендации призваны способствовать более эффективному использованию ВСТ в повседневной практике врачей.

Yves Henrotin, Raghu Raman, Pascal Richette, Herve Bard, Jorg Jerosch, Thierry Conrozier, Xavier Chevalier, Alberto Migliore

Публикуется в сокращенной редакции, полный текст доступен по адресу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.04.011>



Проведение ВСТ может быть полезным на поздних стадиях ОА коленного сустава у пациентов, не имеющих желания или возможности подвергнуться оперативному вмешательству

Эксперты советуют использовать комбинацию ГК и стероидов для пациентов с болевыми ощущениями высокой интенсивности

Таблица 1. *Уровень экспертного консенсуса в отношении использования вискозапплементарной терапии*

Утверждения в отношении применения вискозапплементарной терапии	Уровень согласованности	Распределение оценок		
		≤ 3	4–6	≥ 7b
ВСТ представляет собой эффективное средство лечения ОА коленного сустава легкой и средней степени тяжести	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Проведение ВСТ также может быть полезным на прогрессирующих стадиях ОА коленного сустава	Значительный перевес в пользу утверждения	0	1	7
ВСТ представляет собой эффективное средство лечения ОА легкой и средней степени тяжести	Минимальный перевес в пользу утверждения	0	4	4
ВСТ не является альтернативой хирургии на прогрессирующих стадиях ОА тазобедренного сустава	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
ВСТ представляет собой эффективное средство лечения голеностопного сустава легкой и средней степени тяжести	Минимальный перевес в пользу утверждения	0	3	5
ВСТ представляет собой эффективное средство лечения ОА плечевого сустава легкой и средней степени тяжести	Незначительный перевес в пользу утверждения	1	3	3
ВСТ представляет собой эффективное средство лечения ОА запястно-пястного сустава легкой и средней степени тяжести	Незначительный перевес в пользу утверждения	1	7	0
При проведении на ранних стадиях ОА ВСТ может оказывать хондропротекторное действие	Значительный перевес в пользу утверждения	1	0	7
ВСТ представляет собой хорошо переносимое лечение ОА коленных и других суставов	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Локальные побочные явления при применении вискозапплементарных препаратов животного происхождения встречаются чаще, чем при использовании препаратов, полученных путем биоферментации	Консенсус не достигнут	4	3	2
С учетом профиля безопасности не допускается применение вискозапплементарной терапии только у пациентов, в отношении которых не наблюдался надлежащего ответа на назначенные анальгетики или НПВП	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Вискозапплементарная терапия используется при «положительном» показании, а не «при отсутствии лучшего метода лечения»	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Образование врача влияет на эффективность ВСТ	Значительный перевес в пользу утверждения	0	2	6
Поскольку вискозапплементарные препараты значительно различаются, результаты клинических испытаний конкретного вискозапплементарного препарата не могут быть экстраполированы на другие препараты	Значительный перевес в пользу утверждения	0	2	6
Схема применения должна подтверждаться на основании данных доказательной медицины	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Режим однократной инъекции должен выполняться с применением препаратов, специально разработанных в этих целях, вне зависимости от сустава	Значительный перевес в пользу утверждения	1	0	7
Перекрестное сшивание является проверенным средством для продления времени удержания ГК внутри сустава	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
Наилучший подход к точному введению инъекции в коленный сустав – латеральный среднепателлярный доступ	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
За исключением коленного сустава, ВСТ должна всегда проводиться при рентгеноскопическом или ультразвуковом контроле	Незначительный перевес в пользу утверждения	1	3	4
Прогностические факторы ответа на вискозапплементарную терапию малоизвестны и остаются недостаточно изученными	Значительный перевес в пользу утверждения	0	2	6
Не рекомендуется совместное введение ГК и кортикостероида в один сустав*	Консенсус не достигнут	2	4	1
В случае проведения ВСТ при рентгеноскопическом контроле количество рентгеноконтрастного вещества должно быть минимальным во избежание снижения концентрации вискозапплементарного препарата	Единогласное согласие с утверждением	0	0	8
После проведения ВСТ показан период относительного покоя – не менее 24 часов	Минимальный перевес в пользу утверждения	1	1	6
ВСТ представляет собой экономически рентабельное лечение ОА коленного сустава	Значительный перевес в пользу утверждения	0	2	6

[*] n = 7; [b] Шкала от 1 («полностью не согласен») до 10 («абсолютно согласен»).

ВСТ – вискозапплементарная терапия; ОА – остеоартрит; ГК – гиалуроновая кислота; ЗПС – запястно-пястный сустав; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; ВС – внутрисуставно.