

# Резолюция VI Экспертного совета по остеоартриту (19 января 2019 г.)

19 января 2019 г. состоялся VI Экспертный совет по остеоартриту (ОА), в состав которого вошли представители ведущих российских научно-исследовательских и образовательных медицинских учреждений, признанные эксперты в области ревматологии и травматологии-ортопедии: профессор А.М. Лиля, академик РАН профессор В.И. Мазуров, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор д.м.н. Е.В. Зонина, профессор д.м.н. Т.А. Раскина, д.м.н. Л.Б. Резник, д.м.н. П.А. Шестерня, к.м.н. С.П. Якупова, к.м.н. Е.А. Таскина, К.А. Тельшев.

ОА является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы. Его частота в России, согласно результатам многоцентрового эпидемиологического исследования, проведенного в НИИР им. В.А. Насоновой, составляет 13%, что превышает данные официальной статистики Минздрава России почти в 5 раз. В настоящее время ОА рассматривается как гетерогенное заболевание с различными субтипами. Именно выделение фенотипов ОА является одним из стратегических направлений изучения этой болезни, которое позволит в дальнейшем персонализированно подходить к терапии пациентов и более рационально использовать финансовые ресурсы здравоохранения.

Вместе с тем при рассмотрении данной проблемы возникает много дискуссионных и спорных моментов. В частности, ряд исследователей определяют фенотипы ОА в зависимости от различных признаков: демографических данных (возраст, раса, пол и др.); коморбидности (в том числе депрессии); характера боли (интенсивность, патофизиологические механизмы ее развития); структурных изменений, выявляемых при магнитно-резонансной и компьютерной томографии, УЗИ; биохимических маркеров; генетических и биомеханических предикторов; гормонального статуса пациентов и т. д. Большинство выделяемых фенотипов трудно определить, хотя наиболее часто признаются следующие: метаболический, воспалительный, связанный с субхондральной костью (костным метаболизмом), возрастной, посттравматический, смешанный (в 20% случаев) и др.

Участники Экспертного совета заслушали и обсудили последние данные о фенотипах ОА и пришли к заключению, что значение отдельных фенотипов не равнозначно и этот вопрос требует дальнейшего детального изучения. В частности, на сегодняшний день многие исследователи выделяют метаболический ОА, при котором известно большинство патофизиологических механизмов развития и прогрессирования, а также начата разработка подходов к терапии, причем не только ОА, но и всех компонентов метаболического синдрома. Все составляющие метаболического синдрома (инсулинорезистентность, гипергликемия, артериальная гипертензия, избыточная масса тела, дислипидемия и др.) как по отдельности, так и совместно могут влиять на патогенез ОА, индуцируя синтез различных медиаторов воспаления, таких как интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , ИЛ6, фактор

некроза опухоли (ФНО)  $\alpha$  и др., и увеличивая окислительный стресс и митохондриальную дисфункцию, что приводит к развитию и прогрессированию ОА. В качестве «базисной» терапии для пациентов с метаболическим фенотипом ОА обсуждалось назначение диациреина, который не только оказывает симптоматический, противовоспалительный, структурно-модифицирующий эффект, но и способствует улучшению показателей жирового, углеводного и белкового обмена. Эти эффекты связаны с механизмом действия диациреина: ингибирование выработки ИЛ1 и связанных с ним сигнальных путей (в первую очередь, киназ – MAPK/ERK) за счет значительного снижения продукции ICE (ИЛ1 $\beta$ -превращающий фермент/каспаза 1, ответственная за превращение предшественника ИЛ1 $\beta$  в нативную форму), а также числа рецепторов к ИЛ1 на поверхности хондроцитов и синовиоцитов. В результате уменьшается выработка не только ИЛ1, но и других провоспалительных цитокинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ6), оксида азота, металлопротеиназ, участвующих в патогенезе ОА. В ряде публикаций приводятся данные о снижении на фоне терапии диациреином экспрессии факторов роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF), эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фибробластов (Fibroblast Growth Factor, FGF2), а также участия препарата в регуляции/ингибировании многих сигнальных путей: PI3K-АКТ, Wnt, AMPK, FOXO, p53.

Еще один фенотип ОА, который рассматривается в настоящее время, связан с нарушением костного метаболизма. В частности, по данным проспективного 5-летнего исследования, проведенного д.м.н. Л.И. Алексеевой, остеопения и остеопороз осевого скелета ассоциируются с более медленным прогрессированием ОА, чем при нормальных значениях минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедренной кости и поясничном отделе позвоночника. Кроме того, увеличение МПК в этих областях за 5 лет наблюдения ассоциировалось с прогрессированием ОА. Эксперты подчеркнули важность продолжения этих исследований уже в рамках многоцентровых программ, в том числе изучения особенностей течения ОА в зависимости от вариабельности МПК осевого скелета/субхондральной кости и экспрессии генов, отражающих изменения в метаболизме костной ткани.

Эксперты в очередной раз обратились к проблеме применения парацетамола при ОА. В Федеральных рекомендациях по ОА указано, что парацетамол может применяться при слабом или умеренном болевом синдроме в минимальной эффективной дозе, но не более 3,0 г/сут. Вместе с тем в последних метаанализах показана невысокая эффективность препарата у пациентов с ОА (на фоне приема парацетамола интенсивность боли снижается всего на несколько миллиметров по визуальной аналоговой шкале). К тому же установлено, что частота неблагоприятных реакций при использовании данного препарата сопоставима с таковой при применении нестероидных противовоспалительных препара-

ратов (НПВП). В связи с этим некоторые европейские коллеги высказывают мнение, что монотерапия парацетамолом при ОА не оправданна, независимо от дозы. В ходе дискуссии было принято решение, что в следующих клинических рекомендациях по ОА целесообразно пересмотреть место парацетамола в лечении пациентов с данным заболеванием. Назначение препарата при ОА должно быть ограничено следующими показаниями: слабая боль и/или наличие противопоказаний к применению НПВП.

Обсуждались также результаты лечения ОА препаратом гиалуром CS, использования клеточной терапии (PRP, стволовые мезенхимальные клетки). Одобрен дизайн планируемого многоцентрового клинического исследования, посвященного совместному применению препаратов с различным механизмом действия (гликозаминогликан-пептидный комплекс и диацереин) при ОА с целью достижения более быстрого и стойкого обезболивающего эффекта.

Профессор А.М. Лиля подвел промежуточные итоги работы «Образовательного университета» по ревматологии, в рамках которого с 2018 г. осуществляется обучение региональных специалистов (врачей-ревматологов, заведующих терапевтическими и ортопедическими отделениями, сотрудников кафедр терапии, семейной медицины, травматологии и ортопедии) современным принципам диагностики, дифференциальной диагностики и терапии наиболее распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата: ОА, ревматоидного артрита, спондилоартритов, остеопороза и др. В прошедшем году по проекту «Образовательного университета» были проведены мероприятия в пяти городах Российской Федерации (Москва, Казани, Уфе, Воронеже и Новосибирске), в которых приняли участие сотрудники НИИР им. В.А. Насоновой – профессор А.М. Лиля, д.м.н. Л.И. Алексеева, д.м.н. А.Е. Каратеев, профессор Н.В. Чичасова, к.м.н. Е.А. Таскина, а также ведущие ревматологи из различных регионов России – академик РАН, профессор В.И. Мазуров, д.м.н. Е.В. Жилев, д.м.н. Е.В. Зонина, профессора Т.А. Раскина и Т.М. Черных, д.м.н. П.А. Шестерня, к.м.н. С.П. Якупова и др. Всего обучение прошли 335 слушателей, из них 20% – ревматологи, 80% – заведующие отделениями и сотрудники кафедр. Данный проект, вызвавший большой интерес у врачей, было рекомендовано продолжить.

В 2019 г. планируется проведение мероприятий уже в 11 городах Российской Федерации (Екатеринбург, Краснодар, Москва, Красноярск, Нижний Новгород, Омск, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Челябинск, Ярославль). Учитывая высокую социальную значимость ОА, рекомендовано расширить состав медицинских специалистов, при-

влеченных к образовательным мероприятиям, а также повысить эффективность обучения с помощью трехэтапного алгоритма работы. На первом этапе главный ревматолог региона проводит анализ ситуации: определяет кадровый состав ревматологической службы (количество и уровень подготовки ревматологов в регионе и др.), специальности врачей, оказывающих помощь пациентам с ревматическими заболеваниями, трудности, которые у них возникают в процессе диагностики и лечения, а также темы лекций и вопросы, которые требуют обсуждения. На втором этапе с учетом полученной информации целенаправленно разрабатывается образовательная программа для конкретного региона. Третий этап – организация и проведение мероприятий в рамках «Образовательного университета».

#### Участники Экспертного совета постановили:

1) выделение фенотипов ОА – одна из первостепенных задач, имеющих важное значение для диагностики и разработки подходов к терапии этого заболевания; для ее решения необходимы дальнейшие исследования;

2) метаболический фенотип ОА является наиболее изученным: определено большинство патофизиологических механизмов его развития и прогрессирования, выделены основные клинико-лабораторные признаки, сформулированы подходы к терапии; назначение диацереина при метаболическом ОА не только позитивно влияет на течение ОА, но и способствует коррекции метаболических нарушений;

3) в клинических рекомендациях по ОА необходимо конкретизировать место парацетамола в алгоритме обезболивающей терапии: препарат должен назначаться пациентам со слабым болевым синдромом, а также при наличии противопоказаний к применению НПВП;

4) комбинация гиалуроновой кислоты и хондроитина сульфата для внутрисуставного введения может иметь преимущества перед монотерапией одним из этих препаратов, что, вероятно, связано с синергизмом их действия и замедлением дегградации гиалуроната в полости сустава за счет натурального сшивания с хондроитина сульфатом;

5) следует одобрить дизайн многоцентрового клинического исследования по изучению эффективности и безопасности комбинированной терапии препаратами румалон и диафлекс у пациентов с ОА коленных суставов;

6) учитывая высокую социальную значимость ревматических заболеваний, необходимо одобрить план образовательной деятельности в рамках «Образовательного университета» на 2019 г. и расширить состав слушателей, включив в него хирургов поликлиник, физиотерапевтов, специалистов по медицинской реабилитации и восстановительной медицине.

PP-BA-RU-0027

## Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) компании Лилли зарегистрирован в России для лечения ревматоидного артрита

Компания Лилли сообщает, что решением Минздрава России препарат барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) зарегистрирован в России для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) может применяться в виде монотерапии или в комбинации с метотрексатом. Регистрационное удостоверение № ЛС-005270 от 20.12.2018.

Программа клинических исследований препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) включает 8 международных рандомизированных слепых плацебоконтролируемых исследований I, II и III фазы и одно долгосрочное наблюдательное исследование<sup>6</sup>. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрировал быстрое начало действия и значимое уменьшение боли уже на первой неделе терапии, а также показал устойчивый клинический эффект при длительном применении. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) при прямом сравнении с адалимумабом, в комбинации с метотрексатом, продемонстрировал более выраженную эффективность<sup>5</sup>. Эффективность и безопасность препарата барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) продемонстрирована в клинических исследованиях более чем у 3400 пациентов, получавших лечение в течение 5,5 года. Барицитиниб (ОЛУМИАНТ™) одобрен к применению более чем в 50 странах мира.

### О ПРЕПАРАТЕ БАРИЦИТИНИБ

Барицитиниб — пероральный селективный ингибитор Янус-киназы 1 и 2 (JAK1 и JAK2) для лечения активного ревматоидного артрита умеренной или тяжелой степени у взрослых пациентов с непереносимостью или отсутствием адекватного ответа на лечение одним или несколькими базисными противовоспалительными препаратами, применяется 1 раз в день.

В исследованиях было показано, что барицитиниб ингибирует активность JAK1, JAK2 и, в меньшей степени, ти-

розинкиназы 2 и JAK3 (концентрация полумаксимального ингибирования: 5,9; 5,7; 53 и >400 нМ соответственно). Янус-киназы (JAK) представляют собой ферменты, которые трансдуцируют внутриклеточные сигналы от клеточных рецепторов ряда цитокинов и факторов роста, участвующих в процессах гемопоэза, воспаления и иммунного ответа. В рамках внутриклеточного сигнального пути Янус-киназы фосфорилируют и активируют STAT (транспортёры сигнала и активаторы транскрипции), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена в клетке<sup>1</sup>.

### О ЗАБОЛЕВАНИИ РЕВМАТОИДНЫЙ АРТРИТ

Ревматоидный артрит — иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов. Несмотря на совершенствование стратегии лечения ревматоидного артрита, применение базисных противовоспалительных препаратов и внедрение в клиническую практику инновационных генно-инженерных биологических препаратов, многие пациенты все еще не достигают ремиссии заболевания. Сохраняется высокая потребность в предоставлении дополнительных вариантов лечения для улучшения общего состояния пациентов<sup>2-4</sup>.

### О КОМПАНИИ ЛИЛЛИ

Компания Лилли — международная инновационная фармацевтическая компания, основанная в 1876 г. На протяжении более чем 140 лет компания Лилли успешно разрабатывает эффективные методы помощи пациентам в области эндокринологии, онкологии, психиатрии, инфекционных заболеваний, неврологии, кардиологии и урологии. Компания развивает партнерские отношения с крупнейшими научными организациями по всему миру, что позволяет ей находить ответы на наиболее острые вопросы здравоохранения и удовлетворять самые неотложные медицинские нужды людей.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Олумиант™, 20.12.2018.
2. Насонов ЕЛ, Олюнин ЮА, Лиля АМ. Ревматоидный артрит: проблемы ремиссии и резистентности к терапии. Научно-практическая ревматология. 2018;56(3):263-71 [Nasonov EL, Olyunin YuA, Lila AM. Rheumatoid arthritis: the problems of remission and therapy resistance. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(3):263-71 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-263-271
3. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Lancet*. 2016;388:2023-38.
4. Sustained Rheumatoid Arthritis Remission is Uncommon in Clinical Practice, *Arthritis Res Ther*. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3446437/>. Accessed April
5. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. *N Engl J Med*. 2017 Feb 16;376(7):652-62.
6. Al-Salama ZT, Scott LJ. Springer International Publishing AG, part of Springer Nature 2018. *Drugs*. 2018;78:761-72. doi: 10.1007/s40265-018-0908-4