

РАЦИОНАЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА



Кундер Е.В.
д.м.н., профессор

Остеоартроз (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околосуставных мышц



- ОА является **самым распространенным заболеванием суставов**, им страдают более 10% населения земного шара
- ОА коленных и/или тазобедренных суставов среди населения старше 18 лет составляет **13%** (13000 тыс. на 100 тыс. населения)
- За последние 20 лет число больных ОА **увеличилось более чем в 2 раза**

РАНЬШЕ

Механическая теория

СЕГОДНЯ

Воспалительная теория

ОСТЕОАРТРИТ



процесс механической перегрузки сустава, приводящий к уязвимости хрящевого матрикса, “изнашиванию” хрящевой ткани

заболевание, в основе которого основную роль играют медиаторы воспаления: **ИЛ-1**, цитокины, простагландины, увеличивающие активность металлопротеаз и приводящие к морфологической и функциональной дисфункции всех суставных структур.

	Изменения хряща с возрастом	Изменения хряща при ОА
Содержание воды	Снижается	Повышается
Коллаген	Не изменяется	Дезорганизация
Содержание протеогликанов	Снижается	Снижается
Синтез протеогликанов	Не изменяется	Повышается
Размер хондроцитов	Увеличивается	Не изменяется
Число хондроцитов	Уменьшается	Не изменяется
Модуль упругости	Повышается	Снижается

- Факторы риска: ожирение, недостаточная физическая активность, поражение суставов (травмы, дисплазии, заболевания)
- С 2000 по 2013 количество лиц с ожирением увеличилось на 26%, в 2014 39% населения имели избыточную массу тела (ИМТ 25-29кг/м²); 13% имели ожирение (ИМТ>35кг/м²)
- В **2010 году 23% людей** имели недостаточную физическую активность
- С 2010 по 2013 год доля лиц с низкой физической активностью увеличилась на 20%
- При **избыточном ЗОЖ** увеличение физической активности неподготовленных лиц приводят к травмам (разрывы менисков и передней крестообразной связки)

WALLACE IJ, WORTHINGTON S, FELSON DT et al.: Knee osteoarthritis has doubled in prevalence since the mid-20th century. Proc Natl Acad Sci USA 2017; 114: 9332-36. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet 2015; 386: 743-800.

MURRAY CJL, LOPEZ AD: The global burden of disease: A comprehensive assessment of the mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020. Boston: Harvard School of Public Health on behalf of the World Health Organization and the World Bank; 1996

- Социально-экономическое бремя ОА аналогично РА. На ОА приходится 2,4% всех лет, прожитых с инвалидностью
- С 1990 по 2013 инвалидность по ОА увеличилась на 75%
- ОА занимает **3 место по скорости роста инвалидности** после диабета и деменции

EL-HADDAD C, CASTREJON I, GIBSON KA, YAZICI Y, BERGMAN MJ, PINCUS T: MDHAQ/RAPID3 scores in patients with osteoarthritis are similar to or higher than in patients with rheumatoid arthritis: a crosssectional study from current routine rheumatology care at four sites. RMD Open 2017; 3: e000391.

CHUA JR, JAMAL S, RIAD M et al.: Disease burden in osteoarthritis is similar to that of rheumatoid arthritis at initial rheumatology visit and significantly greater six months later. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1276-84.

Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390: 1211-59.

- **Боль вследствие ОА особенно коленных суставов вызывает функциональные ограничения, плохое качество сна, подавленное настроение, усталость, приводит к потере независимости пациента и является основным показанием к операции по замене сустава**

GIGNAC MA, COTT C, BADLEY EM: Adaptation to chronic illness and disability and its relationship to perceptions of independence and dependence. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2000; 55: P362-72. 13. POWER JD, BADLEY EM, FRENCH MR, WALL AJ, HAWKER GA: Fatigue in osteoarthritis: a qualitative study. BMC Musculoskelet Disord 2008; 9: 63.

HAWKER GA, FRENCH MR, WAUGH EJ, GIGNAC MA, CHEUNG C, MURRAY BJ: The S-6 Clinical and Experimental Rheumatology 2019 Osteoarthritis is a serious disease / G.A. Hawker multidimensionality of sleep quality and its relationship to fatigue in older adults with painful osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 1365-71.

HAWKER GA, GIGNAC MA, BADLEY E et al.: A longitudinal study to explain the pain-depression link in older adults with osteoarthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2011; 63: 1382-90.

- **ОА ассоциируется в более высоким риском смерти вообще и в частности от ССЗ**
- **Основная причина – ограничение ходьбы**
- **Лица с ОА, перенесшие эндопротезирование, имеют меньший риск смерти по сравнению с неоперированными**
- **3-хлетний совокупный риск инсульта у оперированных на коленных суставах пациентов был ниже по сравнению с неоперированными**

RAVI B, CROXFORD R, AUSTIN PC et al.: The relation between total joint arthroplasty and risk for serious cardiovascular events in patients with moderate-severe osteoarthritis: propensity score matched landmark analysis. BMJ 2013; 347: f6187.

LIN WY, LEE CC, HSU CW, HUANG KY, LYU SR: Patients with knee osteoarthritis undergoing total knee arthroplasty have a lower risk of subsequent severe cardiovascular events: propensity score and instrumental variable analysis. PLoS One 2015; 10: e0127454.

Коморбидность при ОА

- 59-87% пациентов с ОА имеют хотя бы одно хроническое заболевание (лидируют **кардиометаболические** состояния)
- В среднем люди с ОА имеют 2,6 сопутствующих заболеваний от средней до тяжелой степени, а **31% имеют 5 и более** хронических заболеваний

Заболевания и состояния, которые достоверно чаще встречаются при ОА

- Ожирение (2,8% против 1,3% без ОА)
- Флебиты и тромбофлебиты (1,4% против 0,8%)
- Диафрагмальная грыжа и ГЭРБ (1,5% против 0,8%)
- ИБС (0,9% против 0,5%)
- Стенокардия (5,7% против 4,2%)
- Артериальная гипертензия (6,8% против 4,7%)
- Депрессия (2,8% против 1,9%)
- Подагра (1,7% против 1,1%)
- Нарушения функции желудка (5,5 против 3,5%)
- Функциональные нарушения ЖКТ (5,3% против 3,8%)
- Варикозная болезнь н/к (3,7% против 2,6%)

Остеоартрит и коронавирусная инфекция

- Пациенты пожилого возраста
- Дефицит двигательной активности (изоляция)
- Необходимость применения НПВП для купирования боли
- Обострение коморбидных заболеваний
- Постковидный синдром (дифференциальный диагноз)

Рекомендации по немедикаментозному лечению ОА

- **Самоконтроль, поддержание нормальной массы тела, упражнения на растяжку и аэробные упражнения**

McALINDON TE, BANNURU RR, SULLIVAN MC et al.: OARSI guidelines for the nonsurgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363-88.

JUHL C, CHRISTENSEN R, ROOS EM, ZHANG W, LUND H: Impact of exercise type and dose on pain and disability in knee osteoarthritis: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 622-36.

FIELDING RA, GURALNIK JM, KING AC et al.: Dose of physical activity, physical functioning and disability risk in mobilitylimited older adults: Results from the LIFE study randomized trial. *PLoS One* 2017; 12: e0182155.

Рекомендации по немедикаментозному лечению ОА

- **Физические упражнения - важнейший нехирургический метод лечения ОА коленных и тазобедренных суставов**
- **Физические упражнения могут предотвратить 35 хронических заболеваний и улучшить течение еще 26 хронических заболеваний**
- **Упражнения уменьшают боль и увеличивают объем движений в суставах (54 РКИ по ОА коленных суставов и 12 РКИ по ОА тазобедренных суставов)**

FRANSEN M, McCONNELL S, HARMER AR, van der ESCH M, SIMIC M, BENNELL KL: Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD004376.

FRANSEN M, McCONNELL S, HERNANDEZ-MOLINA G, REICHENBACH S: Exercise for osteoarthritis of the hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4:Cd007912.

SKOU ST, PEDERSEN BK, ABBOTT JH, PATTERSON B, BARTON C: Physical activity and exercise therapy benefit more than just symptoms and impairments in people with hip and knee osteoarthritis. *J Orthop Sports Phys Ther* 2018; 48: 439-47.

BOOTH FW, ROBERTS CK, LAYE MJ: Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Comprehensive Physiology* 2012; 2: 1143- 211.

PEDERSEN BK, SALTIN B: Exercise as medicine – evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports* 2015; 25 (Suppl. 3

Рекомендации по лечению ОА

- **Обострение болевого синдрома при начале физических упражнений не является признаком страдания хряща**
- **Всегда следует попытаться найти объяснение обострению боли**
- **У пациентов с ОА коленных и тазобедренных суставов на фоне упражнений 2 раза в неделю обострения боли уменьшаются и боль купируется через 5-6 недель**

NF *et al.*: Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. *In: AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.*

ROCKVILLE (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.

FERNANDES L, HAGEN KB, BIJLSMA JW *et al.*: EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1125-35.

Официальный консенсус (ESCEO)

Алгоритм ведения **ОСТЕОАРТРОЗА** коленного сустава

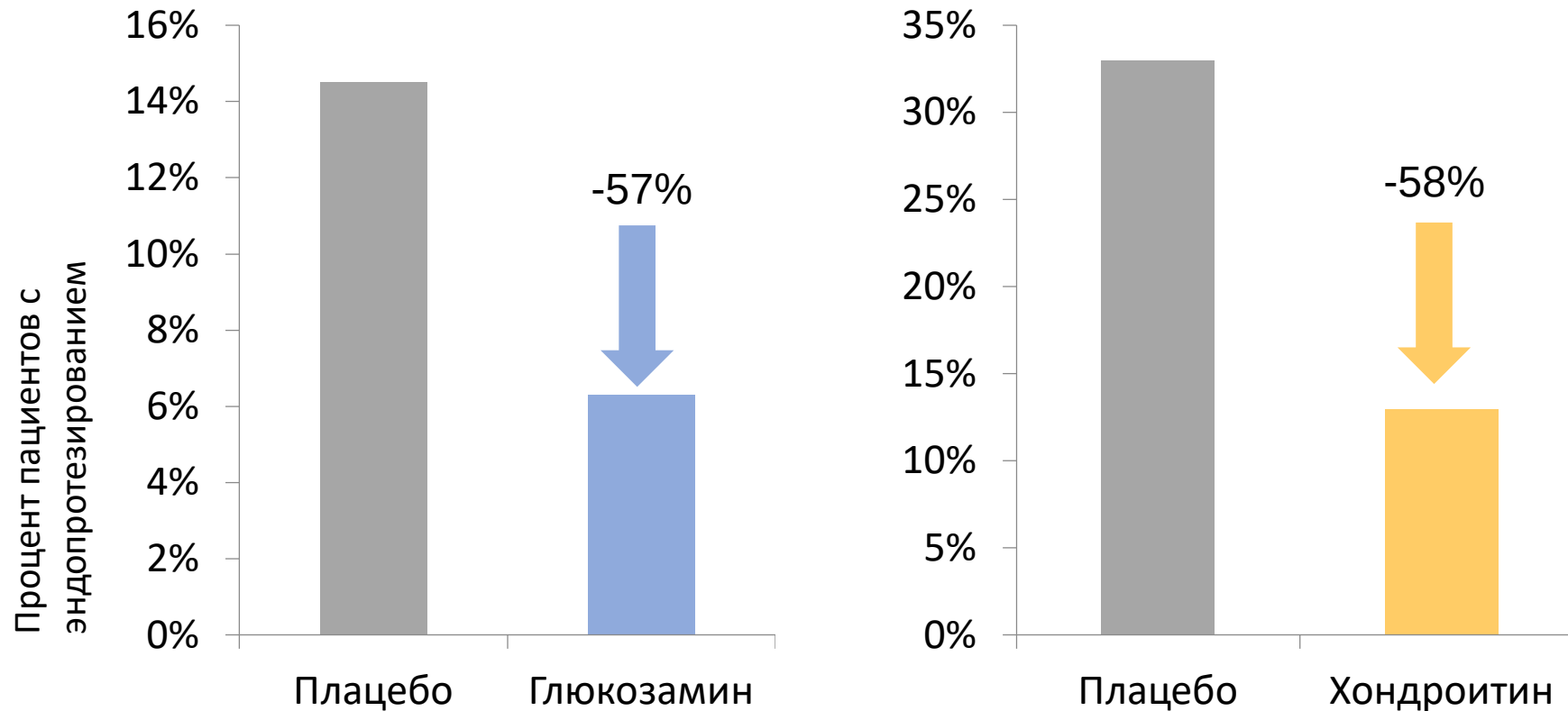
1-й шаг	глюкозамин сульфата и/или хондроитин сульфат 4 и 6. Плюс парацетамол коротким курсом при необходимости. Если симптомы сохраняются: топические НПВП
2-й шаг	Если симптомы сохраняются или выраженные: Интермиттирующий или постоянный (длительными циклами) прием перорально НПВП. Если симптомы сохраняются: Внутрисуставно гиалуроновая кислота и/или глюкокортикостероиды
3-й шаг	Короткодействующие слабые опиоды, т.е. трамадол (или дулоксетин)
4-й шаг	Эндопротезирование Если есть противопоказания: опиодные анальгетики

SYSADOA – класс препаратов, которые положительно влияют на симптомы ОА и имеют доказательства болезнь-модифицирующего действия при их длительном применении

- ✓ ESCEO рекомендует ЛС на основе качественных субстанций
- ✓ **ГА** рекомендуется кристаллический ГА сульфат
 - влияние на боль при применении от 6 месяцев до 3 лет (размер эффекта 0,27; 95%ДИ: 0,12-0,43) и функцию суставов (0,33; 95%ДИ: 0,17-0,48)
- ✓ **ХС** обладает способностью замедлять прогрессирование ОА. Оказывает выраженное обезболивающее действие. Клинически значимое симптоматическое действие и его способность замедлять прогрессирование структурных изменений хряща
- ✓ **Комбинация ГА и ХС** эффективна, что связано как эффектом компонентов комбинации, так и с их аддитивным действием. **Синергетический эффект ХС и ГА** подтвержден в многочисленных исследованиях in vivo и in vitro

- Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2007 Jun;4(2): 219-24. Epub 2006 Dec 1.
- Clegg et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* 2006 Feb 23; 354(8):795-808.
- Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, et al; MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, noninferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016 Jan;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.Epub 2015 Jan 14.

Применение Глюкозамина и Хондроитина снижает частоту эндопротезирования суставов почти на 60%



Доля пациентов с ОА коленного сустава, которым было проведено эндопротезирование, по результатам 4-летнего (ХС)¹ и 5-летнего (ГН)² плацебо-контролируемых исследований

1. Raynauld JP. et al. Total Knee Replacement as a Knee Osteoarthritis Outcome: Predictors Derived from a 4-Year Long-Term Observation following a Randomized Clinical Trial Using Chondroitin Sulfate. Cartilage. 2013 Jul;4(3):219-26.

2. Bruyere O. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):254-60.

При лечении ОА надо учитывать

- Факторы риска ОА (ожирение, механическая нагрузка, физическая активность)
- Общие факторы риска (возраст, пол, сопутствующие заболевания и лекарства)
- Интенсивность боли и степень нарушения функций сустава
- Наличие воспаления
- Локализацию и выраженность структурных нарушений
- Пожелания и ожидания больного
- Клинический вариант ОА (клиническая и анатомическая гетерогенность ОА)

Хроническая боль при остеоартрите

- Усугубляет коморбидность
- Снижает возможность проведения реабилитационных мероприятий
- Увеличивает риск падений и переломов
- Вызывает прогрессирование когнитивных нарушений

Неадекватное купирование боли при ОА коленных суставов (международное проспективное длительное исследование ОА в реальной клинической практике)

Inadequate pain relief and large functional loss among patients with knee osteoarthritis: evidence from a prospective multinational longitudinal study of osteoarthritis real-world therapies

Philip G. Conaghan^{1,2}, Paul M. Peloso³, Shariette V. Everett⁴, Srinivasan Rajagopalan⁵, Christopher M. Black⁶, Panagiotis Mavros⁴, Nigel K. Arden⁷, Ceri J. Phillips⁸, François Rannou⁹, Mart A. F. J. van de Laar¹⁰, R. Andrew Moore¹¹ and Stephanie D. Taylor⁴

TABLE 2 Multivariable analyses examining the odds of IPR, adjusted for country fixed effects ($n=1187$)

	Adjusted OR	95% CI
Female	1.90	1.46, 2.48
BMI	1.03	1.01, 1.06
Years since OA diagnosis	1.04	1.02, 1.06
Clinical OA diagnosis of both knees	1.48	1.15, 1.90
Cardiovascular disease	1.18	0.86, 1.62
Renal impairment/failure	1.29	0.77, 2.20
Baseline diabetes diagnosis	2.09	1.47, 3.01
Baseline depression	1.89	1.41, 2.54
Baseline hyperlipidaemia	0.88	0.68, 1.14
Baseline hypertension	1.15	0.88, 1.51
Number of different classes of medication	1.04	0.86, 1.26

Overall significance of the model: likelihood ratio $\chi^2 = 143.69$, $df = 17$, $P < 0.001$. OR: odds ratio.

Неадекватное купирование

- У большинства пациентов, которым требуется анальгетическая терапия
- У этих больных определяются потеря функции суставов и снижение качества жизни
- Предикторы неадекватно купирующейся боли: женский пол, высокий ИМТ, длительность ОА, двухстороннее поражение коленных суставов, депрессия и сахарный диабет

Преимущества локальных форм НПВП



- Эффективны при умеренной боли
- Не имеют системных побочных эффектов
- Могут использоваться в комбинации с другими анальгетиками
- Уменьшается потребность в пероральных НПВП на 40 %
- Могут использоваться при высоком КВ- и ЖКТ риске

Rannou F, Pelletier JP, 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 Feb;45(4 Suppl):S18-21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2

Спасибо за внимание!