# ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОАРТРИТА

**Кундер Е.В.**
**д.м.н., профессор**

# Остеоартрит – серьезное заболевание

- **Встречается у 1 из 3 людей старше 65 лет**
- **У женщин чаще, чем у мужчин**

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

- **242 млн людей в мире живут с симптомным ОА т/б или коленных суставов (3,8% населения, 4,5% женщин и 2,3% мужчин)**
- **80% пациентов с ОА коленных суставов имеет ОА других локализаций**

FELSON DT, NIU J, QUINN EK et al.: Multiple Nonspecific sites of joint pain outside the knees develop in persons with knee pain. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 335-42. 5. SURI P, MORGENROTH DC, KWOH CK, BEAN JF, KALICHMAN L, HUNTER DJ: Low back pain and other musculoskeletal pain comorbidities in individuals with symptomatic osteoarthritis of the knee: data from the osteoarthritis initiative. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62: 1715-23. 6. CARLESSO LC, HAWKER GA, WAUGH EJ, DAVIS AM: Disease-specific pain and function predict future pain impact in hip and knee osteoarthritis. Clin Rheumatol 2016; 35: 2999- 3005

# Остеоартрит – серьезное заболевание

- **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.

# Остеоартрит – серьезное заболевание

- 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.

# 8. 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**

PUENPATOM RA, VICTOR TW: Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data. Postgrad Med 2009; 121: 9-20. 36. KADAM UT, CROFT PR: Clinical comorbidity in osteoarthritis: associations with physical function in older patients in family practice. J Rheumatol 2007; 34: 1899-904.

# Коморбидность при ОА

- При сравнении частоты развития сопутствующих заболеваний у 11 375 пациентов с ОА по сравнению с 11 780 пациентами без данной патологии в результате показано повышение частоты развития следующих заболеваний на фоне ОА: **ожирение — в 2,25 раза, гастрит — в 1,98 раза, флебит — в 1,8 раза, грыжи диафрагмы — в 1,8 раза, ИБС — в 1,73 раза, дивертикулез кишечника — в 1,63 раза**

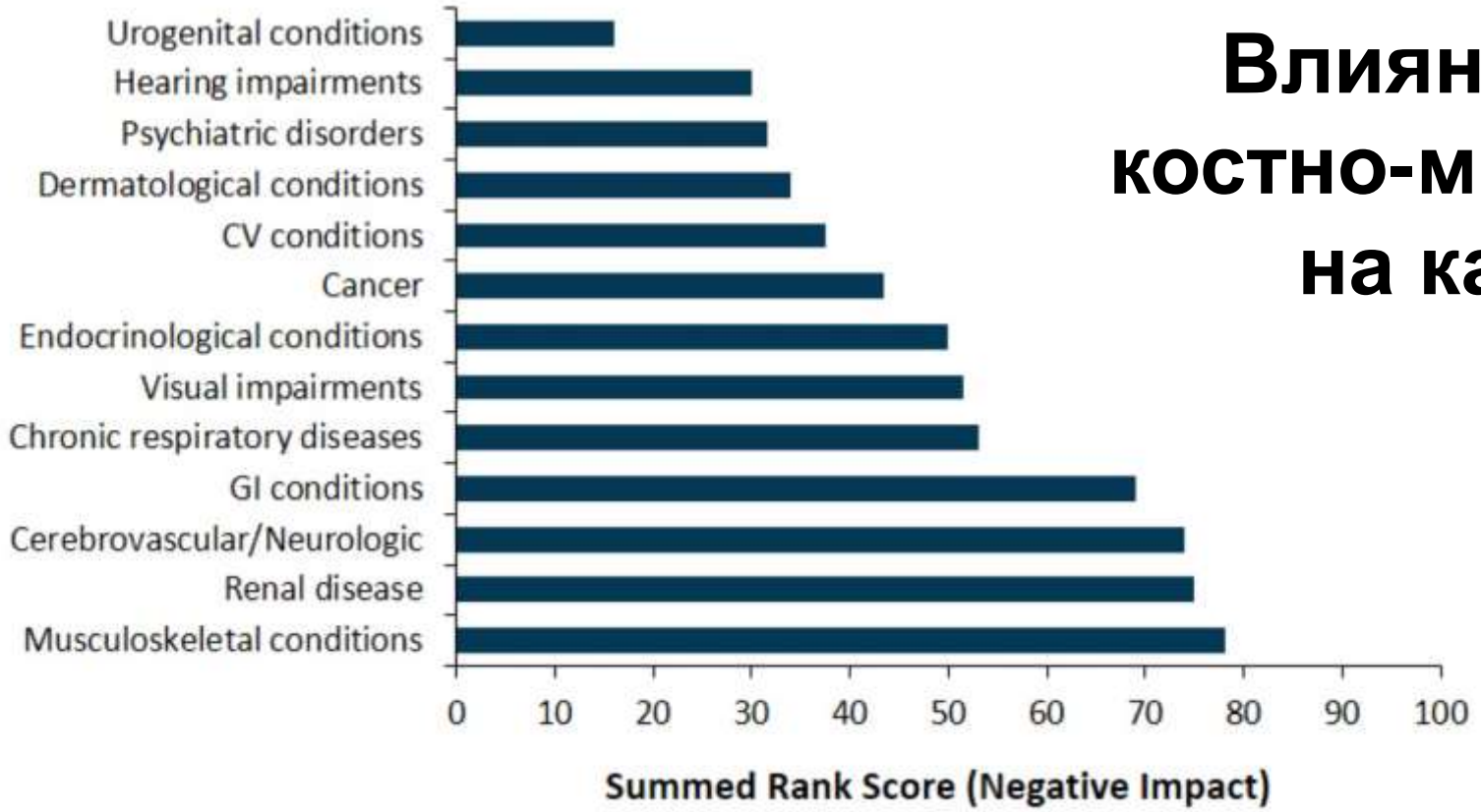
***Kadam U.T., Jordan K., Craft P.R.*** *(2004) Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Walls. Ann. Rheum. Dis., 63: 408–414.*

# 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%0**
- **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%)**

Kadam U.T. et al. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case control study of general practice consulters in England and Wales // An.Rheum.Dis. – 2004. – Vol. 63. – P. 408-414

# Биопсихосоциальная модель боли при ОА

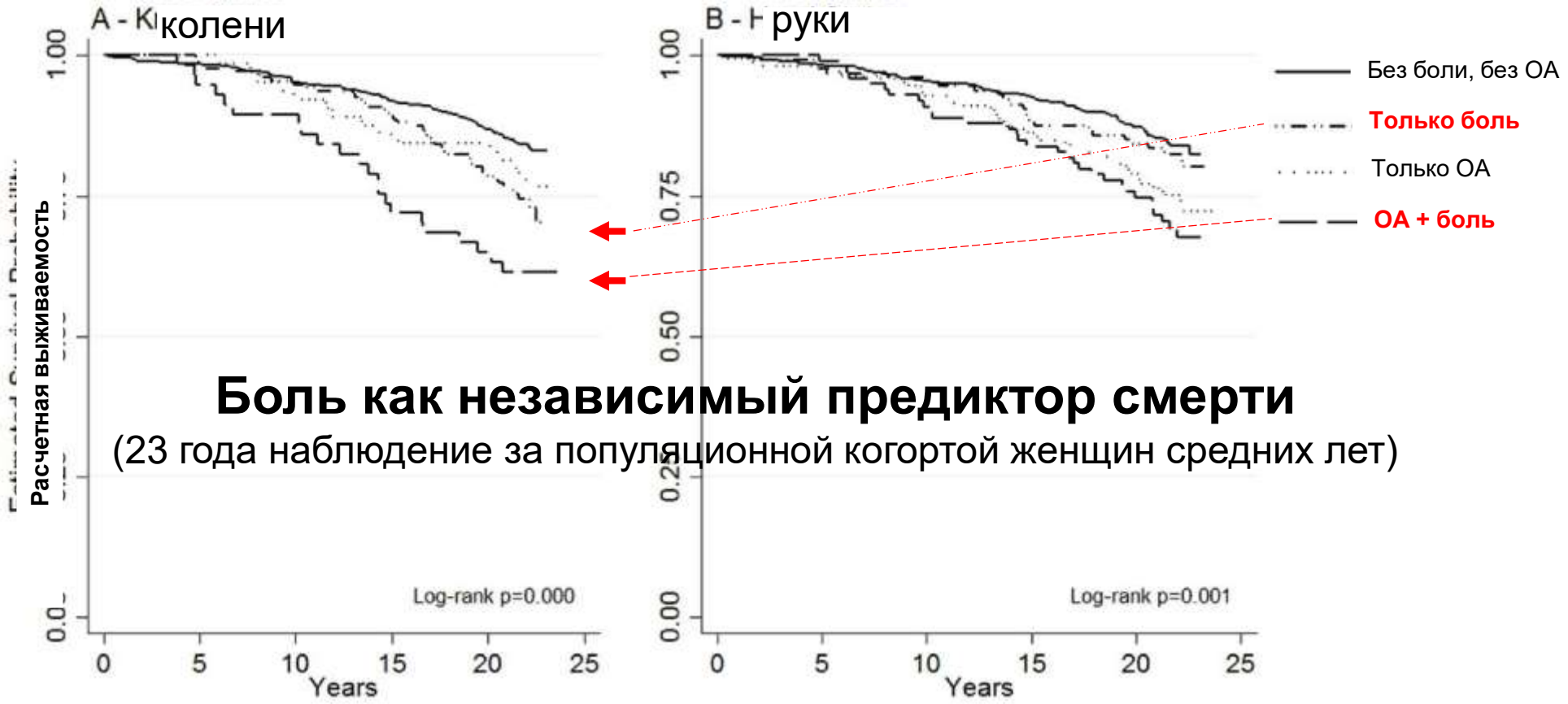



## Влияние заболеваний костно-мышечной системы на качество жизни

**Костно-мышечные заболевания лидируют по снижению качества жизни по сравнению с другими серьезными хроническими заболеваниями**

Адаптировано из Sprangers MAG, et al. J Clin Epidemiol.2000;53:895-907

# Биопсихосоциальная модель боли при ОА




## Боль как независимый предиктор смерти

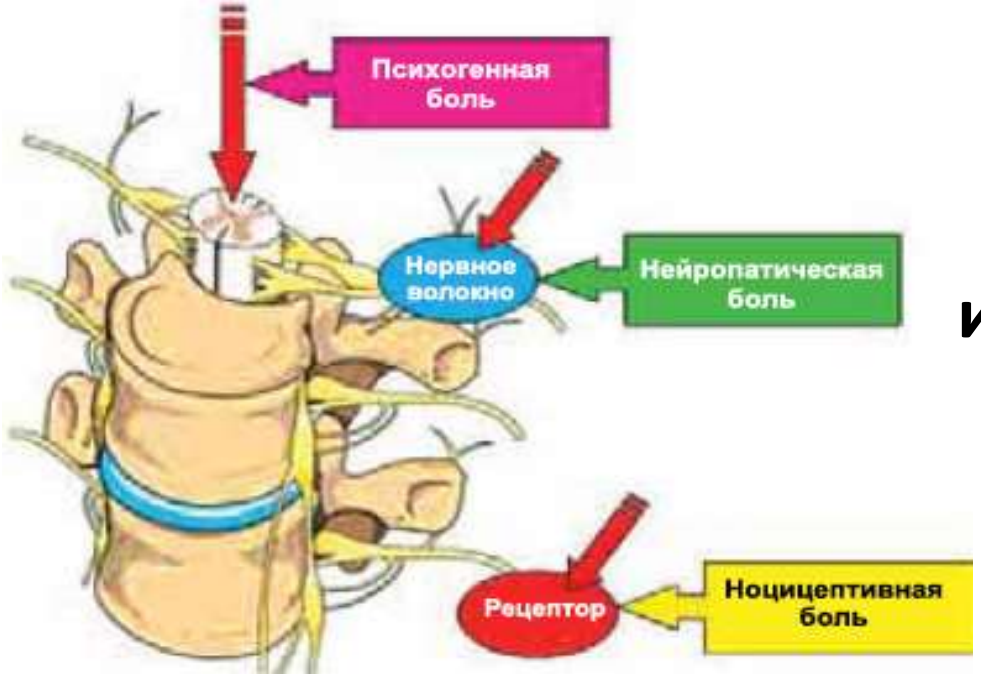
(23 года наблюдение за популяционной когортой женщин средних лет)

«Мы обнаружили значительно повышенный риск общей смертности (включая сердечно-сосудистую) у женщин, испытывающих боль в колене как с, так и без остеоартрита (ОА). Это говорит о том, что **боль, больше, чем структурные изменения ОА, является основной движущей силой повышения смертности у пациентов с ОА**»

Kluzek S, et al. Ann Rheum Dis 2016;75:1749–1756. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208056 1753

## Ноцицептивная

**следствие активации рецепторов периферической нервной системы болевыми стимулами вследствие повреждения ткани**




## Нейропатическая

**следствие повреждения или дисфункции ЦНС или периферических нервов**

## Психогенная

**существует в психической сфере и не имеет морфологического субстрата**

Шавловская О.А., 2004

# Биопсихосоциальная модель боли при ОА

## Ноцицептивная боль

| Воспалительная | Механическая |
|---|---|
| Постепенное нарастание | Острое начало |
| Ночные боли во второй половине ночи | Дневные боли |
| Уменьшение боли при физической нагрузке | Усиление боли при физической нагрузке |
| Ухудшение во время отдыха | Улучшение во время отдыха |
| Утренняя скованность >30 минут | Отсутствие утренней скованности или <30 минут |
| Чаще без иррадиации | Чаще с иррадиацией |
| Отсутствие анталгической позы | Наличие анталгической позы |
| Наличие признаков воспаления | Отсутствие признаков воспаления |

# Биопсихосоциальная модель боли при ОА

## Проблема хронической боли

**«Идентификация и устранение повреждения не всегда сопровождается исчезновением болевого синдрома»**

**Кукушкин М.Л., Хитров Н.К. Общая патология боли. М.: Медицина,2004;144 с.**

# Биопсихосоциальная модель боли при ОА

**Биомедицинская модель боли**

**Биопсихосоциальная модель боли**

А. Данилов, 2011 Okifuji, Turk & Sherman, 2000; Rudy, Kerns, & Turk, 1988

# Рекомендации по немедикаментозному лечению ОА

- **Самоконтроль, здоровый вес, растяжка 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 немедикаментозному лечению ОА

- **Эффективность физических упражнений не зависит от рентгенологической стадии ОА и уровня боли**
- **У пациентов с умеренным и тяжелым ОА коленных и тазобедренных суставов, ожидающих эндопротезирования, в 95% случаев получасовые упражнения 2 раза в неделю не вызывали усиления боли**
- **Упражнения купируют боль по крайней мере также как НПВП в целом, в 2-3 раза эффективнее, чем парацетамол**
- **Профиль безопасности самый благоприятный**

HENRIKSEN M, HANSEN JB, KLOKKER L, BLIDDAL H, CHRISTENSEN R: Comparable effects of exercise and analgesics for pain secondary to knee osteoarthritis: a meta-analysis of trials included in Cochrane systematic reviews. *J Comp Eff Res* 2016; 5: 417-31.

BANNURU RR, OSANI MC, VAYSBROT EE *et al.*: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019 Jul 3 [Epub ahead of print].

# 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**
- **Не доказан эффект акупунктуры, массажа, физиолечения (УЗ, лазер, нейромышечная стимуляция) по сравнению с плацебо**

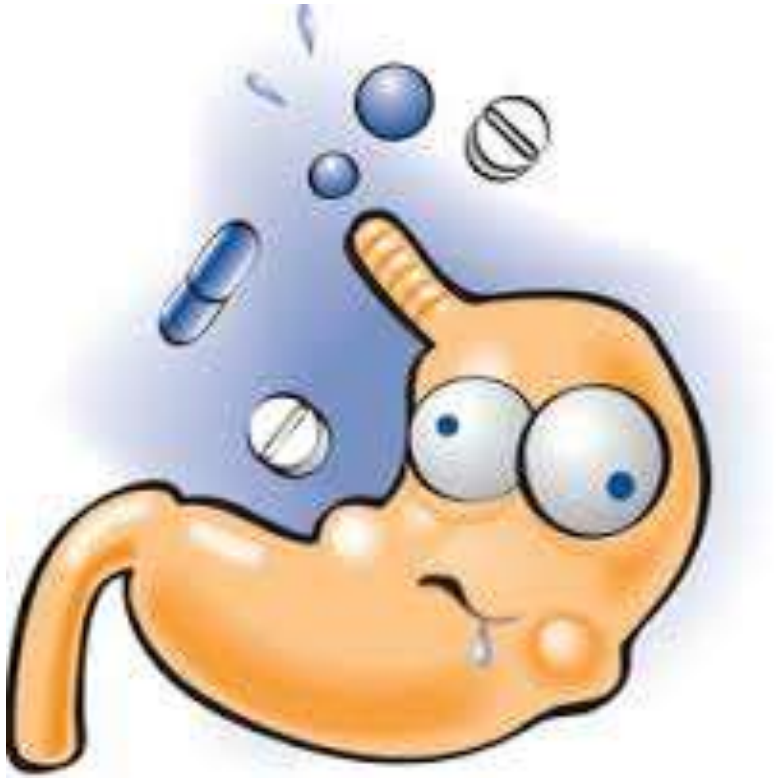
NF *et al.*: Treatment of Osteoarthritis of the Knee: An Update Review. *In*: *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews.* ROCKVILLE (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
FERNANDES L, HAGEN KB, BIJLSMA JW *et al.*: EULAR recommendations for the non-pharmacological core management 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.<br>Плюс парацетамол коротким курсом при необходимости.<br>Если симптомы сохраняются: топические НПВП |
| 2-й шаг | Если симптомы сохраняются или выраженные:<br>Интермиттирующий или постоянный (длительными циклами) прием перорально НПВП.<br>Если симптомы сохраняются:<br>Внутрисуставно гиалуроновая кислота и/или глюкокортикостероиды |
| 3-й шаг | Короткодействующие слабые опиоды, т.е. трамадол (или дулоксетин) |
| 4-й шаг | Эндопротезирование<br>Если есть противопоказания: опиодные анальгетики |

Olivier Bruyère et al. A consensus statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—From evidence-based medicine to the real life setting. Seminars in Arthritis and Rheumatism 46(2016) 801–812

# НПВС подавляют боль и воспаление, но имеют ряд недостатков



- При хронической боли эффективность НПВС снижается
- Длительный прием НПВС может вызывать побочные  эффекты со стороны ЖКТ и ССС
- Длительный прием может угнетать процессы восстановления в хряще

**НПВС используются как средство первого выбора для устранения боли и воспаления, но имеют серьезные недостатки, особенно при длительном применении.**



1. Консенсус экспертов Российской Федерации "Ведение больных с остеоартритом и коморбидностью в общей врачебной практике". М., 2015. - 31с
2. McGettigan P., Henry D., Cardiovascular risk with Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic review of population-based controlled observational studies, PLOS Medicine, sep.2001
3. Евсютина Ю.В., Трухманов А.С., Гастропатия, индуцированная НПВП, РМЖ, Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. Гастроэнтерология, №31, 2014
4.Ding C. Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? // Inflammation. 2002. Vol. 26. P. 139–142

# Коксибы ингибируют преимущественно ЦОГ-2, однако могут увеличивать риск тромбообразования

Abraham NS, El-Serag HB, Hartman C, et al. Cyclooxygenase-2 selectivity of non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of myocardial infarction and cerebrovascular accident. Aliment Pharmacol Ther 2007;25(8):913-24

# Использование НПВП в некоторых странах

*McGettigan P, Henry D. PLOS Med. 2014.*

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

RHEUMATOLOGY
Original article

**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. Peloso[3], Sharlette V. Everett[4], Srinivasan Rajagopalan[5], Christopher M. Black[6], Panagiotis Mavros[4], Nigel K. Arden[7], Ceri J. Phillips[8], François Rannou[9], Mart A. F. J. van de Laar[10], R. Andrew Moore[11] and Stephanie D. Taylor[4]

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

# НПВП при ОА: 2019

- **Топические НПВП предпочтительнее других форм**
- **Ацетаминофен (парацетамол) не рекомендован ввиду отсутствия клинического эффекта по сравнению с плацебо**

BANNURU RR, OSANI MC, VAYSBROT EE *et al.*: OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2019 Jul 3 [Epub ahead of print].

# Особенности назначения НПВС при остеоартрите

- **Симптоматический эффект**
- **Минимизация использования**
- **Терапия «по требованию»**
- **Акцент на безопасность с учетом коморбидности**

**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.

- **На рынке представлены лекарственные средства с разными солями ГА (ГА сульфат, в том числе кристаллический, и ГА гидрохлорид)**

  **Современные данные подтверждают, что между различными солями ГА нет различий как в фармакокинетике, так и в фармакодинамике.**

  **ГА всасывается в виде аммониевого основания, которое образуется при распаде сульфата или гидрохлорида.**

  **Клинические данные подтверждают высокую эффективность комбинированных препаратов, содержащих ГА и ХС.**


- 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.