

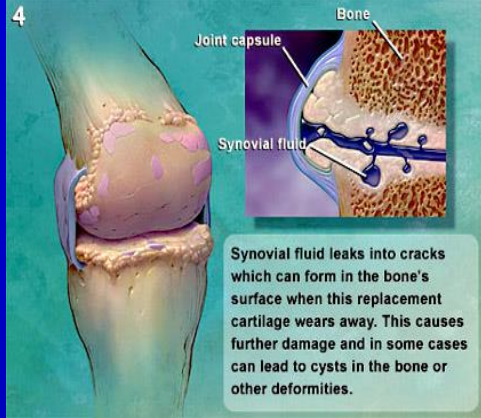
Научно-исследовательский институт скорой помощи
имени И.И. Джанелидзе

Повзун А.С.

Остеоартрит: особенности терапии с позиции доказательной медицины

Нижний Новгород
13 октября 2021

Остеоартрит (ОА) МКБ-10: М15-М19



Новая концепция патогенеза ОА



Первый ответ на
возбудителя =
улучшение
выживаемости

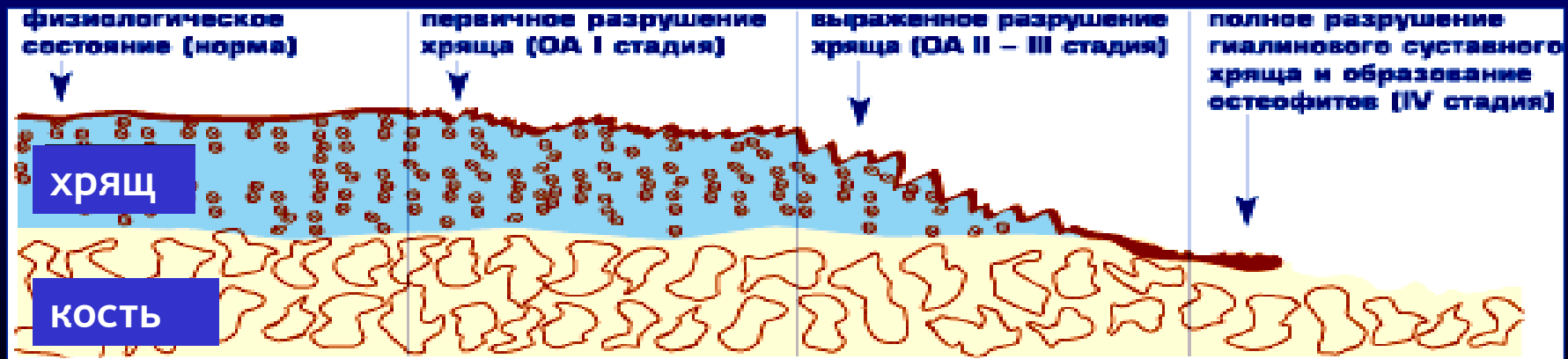
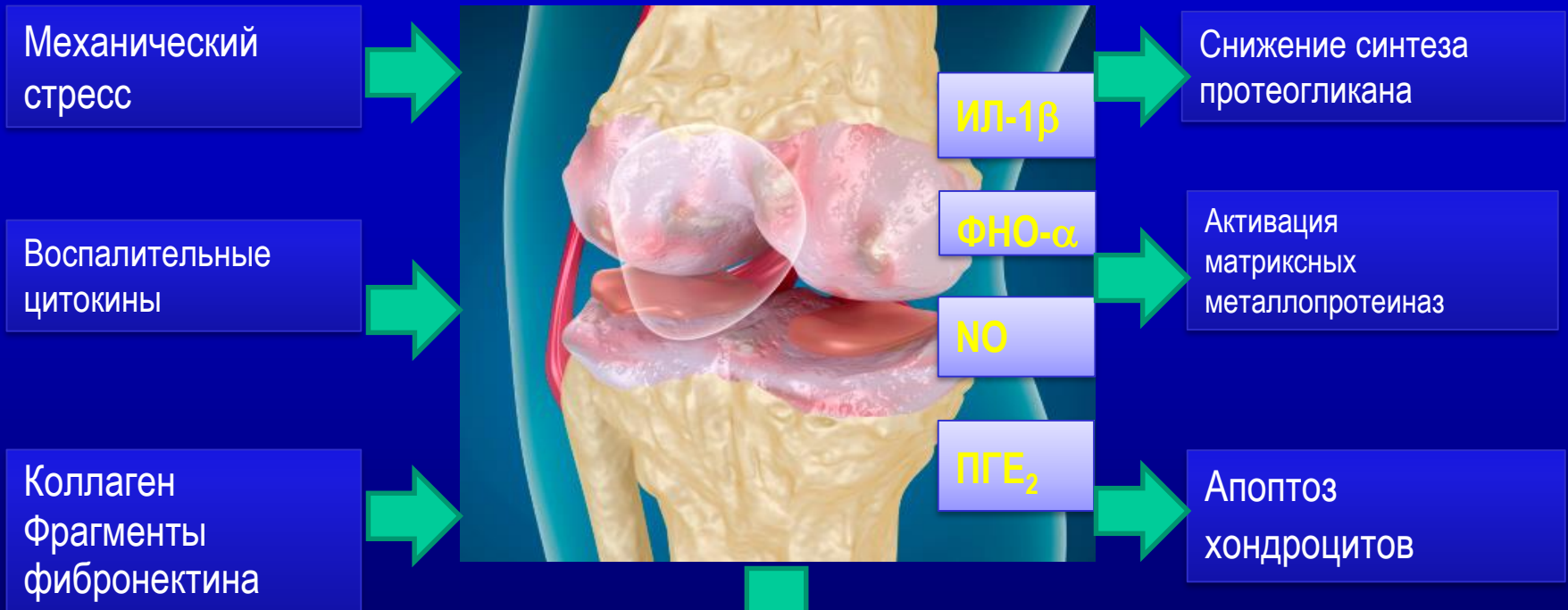
Ответ на
заживление
хронических ран
= остеоартрит

Врожденный иммунный ответ

«Гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и околоуставные мышцы»

«ОА – это заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающих при макро- и микроповреждении, которые активируют **ненормальные адаптивные** восстановительные ответы, включая провоспалительные пути иммунной системы, костное ремоделирование и образование остеофитов»

Активация хондроцитов при остеоартрите



Сопутствующая патология при ОА

Сопутствующая патология	Частота встречаемости при ОА*
Избыточная масса тела (ИМТ)	Более 80%
Метаболический синдром (МС)	Более 50%
Сахарный диабет 2 типа	Более 25%
Сердечно-сосудистые заболевания (ИБС, Артериальная гипертензия)	Более 80%

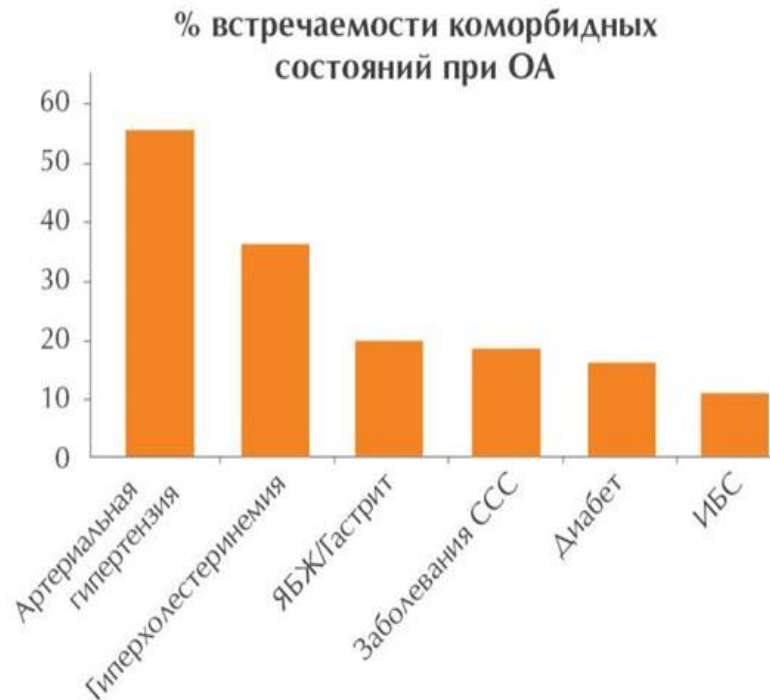
Практически все пациенты с остеоартрозом имеют более, чем одну соматическую патологию (Monson, 1976), что обуславливает у них меньшую продолжительность жизни, в среднем на 8-10 лет (Carman, 1989, Cerhan, 1995)



При лечении ОА важно не только получить эффект от проводимой терапии но и не ухудшить течение сопутствующей патологии

Коморбидность - одна из причин возникновения и прогрессирования ОА

78% пациентов с остеоартрозом коленного сустава имеют коморбидность по другим мышечно-скелетным заболеваниям и
82% пациентов с гонартрозом имеют коморбидность по заболеваниям внутренних органов¹.



Выбор адекватного и безопасного лечения – первоочередная задача в лечении больного с остеоартритом и коморбидными заболеваниями².

1. Chan KW, Ngai HY, Ip KK, et al. Co-morbidities of patients with knee osteoarthritis. Hong Kong Med J. 2009 Jun;15(3):168-172.
2. Rosemann T, Laux G, Szecsenyi J. Osteoarthritis: quality of life, comorbidities, medication and health service utilization assessed in a large sample of primary care patients. J Orthop Surg Res. 2007 Jun 30;2:12.

- Сочетание депрессии и хронических болевых синдромов отмечается в 50-60% случаев;
- Наличие боли приводит к развитию депрессии, а депрессия – к развитию боли, в том числе обусловленной снижением болевого порога.

Факторы риска: физические нагрузки, вибрация, неправильная осанка, пороки развития, заболевания.

Патофизиология формирования болевого синдрома



Цели терапии ОА

- Симптоматическая терапия (анальгетики, НПВП)
- Структурно-модифицирующие средства (длительная терапия)
- Влияние на отдаленные результаты (качество жизни, риск хирургического вмешательства, экономические преимущества)

Симптоматическая терапия ОА



Нефармакологическое лечение

- Регулярные образовательные программы
- Физические упражнения (двигательные упражнения, плавание и др.)
- Снижение массы тела
- Поддерживающие средства (трости, стельки, фиксаторы суставов)

КОМБИНАЦИЯ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫХ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

ШАГ 1

Базисное лечение

Хондроитина сульфат
Глюкозамина сульфат
Диацереин
Неомыляемые соединения
авокадо/сои
Локальные средства

Реабилитолог
Нормализация биомеханики
Ортезы, стельки, ходьба
Термальные методы
Чрескожная стимуляция

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ СИМПТОМАТИКА

ШАГ 2

При персистирующей
симптоматике

В/с гиалуроновая кислота
В/с кортикостероиды

НПВП
С учетом нежелательных явлений
со стороны ЖКТ, КВЗ, почек

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ СИМПТОМАТИКА

ШАГ 3

При неэффективности всех
других противоболевых
методов

Короткие курсы опиоидов
Дулоксетин

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ СИМПТОМАТИКА

ШАГ 4

Хирургическое лечение

Тотальное
эндопротезирование
Эндопротезирование
отдельных частей сустава

Рекомендации ESCEO 2019: основные положения

Number	Recommendation
1.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to the application of a core set comprising: information access, education, weight loss, and an exercise program, which is applicable throughout the management of knee OA.
2.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> that paracetamol (acetaminophen) should not be used on a regular basis as Step 1 long-term background pharmacological therapy for the management of knee OA.
3.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> that paracetamol (acetaminophen) at doses no greater than 3 g/day may be used as short-term rescue analgesia only, given on top of a background of Step 1 chronic therapy with SYSADOAs.
4.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to the use of pCGS as Step 1 long-term background therapy for the management of knee OA, and discourages the use of other glucosamine formulations.
5.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to the use of prescription CS as Step 1 long-term background therapy, as an alternative to pCGS, and the prescription drugs should be distinguished from low quality OTC products.
6.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> that a combination of glucosamine and CS should not be used in Step 1 of background therapy, as there is no preparation containing both prescription products and no convincing evidence for existing non-prescription formulations.
7.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> to the use of SYSADOAs other than CS and pCGS (i.e. ASU and diacerein) as alternative Step 1 background therapy.
8.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to the use of topical NSAIDs as cyclic add-on analgesia in Step 1, for patients who are still symptomatic after the use of Step 1 background therapy, and prior to use of oral NSAIDs.
9.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to the use of oral NSAIDs (selective or non-selective) as Step 2 therapy, if used only intermittently or for longer cycles; the use of oral NSAIDs should be based on the patient risk profile.
10.	The ESCEO working group affords a <u>weak recommendation</u> to the use of IAHA in patients who have contraindications to NSAIDs, or if the patient is still symptomatic despite the use of NSAIDs.
11.	The ESCEO working group affords a <u>weak recommendation</u> to the use of IA corticosteroids, which are more effective than IAHA in the first few weeks of treatment in the same patient population; more severe pain may be a better predictor of this short-term effect than inflammation signs.
12.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> to the use of short-term weak opioids in Step 3 of the treatment algorithm as the last pharmacological attempt before surgery.
13.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> to the use of duloxetine as an alternative to weak opioids in Step 3 of the algorithm, especially in patients with pain from central sensitization.
14.	The ESCEO working group affords a <u>strong recommendation</u> to total knee replacement surgery for end-stage knee OA patients, which is a highly selective and cost-effective procedure although not devoid of adverse outcomes; the role of other surgical procedures, especially unicompartmental knee replacement, should be further investigated.
15.	The ESCEO working group gives a <u>weak recommendation</u> to the use of classical oral or transdermal opioids in end-stage knee OA patients for whom surgery is contraindicated.

Базовые принципы немедикаментозной коррекции

1 рекомендация

1 шаг терапии:

Рекомендации 2-8 (SYSADOA, парацетамол, топические НПВС)

2 шаг терапии (продвинутая фармакологическая коррекция)

Рекомендации 9-11 (НПВС перорально, внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты и ГКС)

3 шаг терапии (последние попытки фармакологического лечения)

Рекомендации 12-13 (короткие курсы опиоидов, дулокстин)

4 шаг терапии (хирургическое лечение или опиоиды):

Рекомендации 14-15

Рекомендации ESCEO 2019: базовые немедикаментозные принципы

1. The ESCEO working group affords a strong recommendation to the application of a core set comprising: information access/education, weight loss, and an exercise program, which is applicable throughout the management of knee OA.

настоятельная
рекомендация

1. Обязательно использовать **базовые немедикаментозные принципы** терапии ОА: Информирование/образование пациента, потеря веса, физические упражнения

Объяснения ESCEO:

Ожирение - одна из ключевых проблем, связанных с ОА колена. Уменьшение веса при его избытке необходимо не только для уменьшения нагрузки, но и для снижения выраженности системного воспаления, ассоциированного с ожирением

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

2. The ESCEO working group gives a weak recommendation that paracetamol (acetaminophen) should not be used on a regular basis as Step 1 long-term background pharmacological therapy for the management of knee OA.
3. The ESCEO working group gives a weak recommendation that paracetamol (acetaminophen) at doses no greater than 3 g/day may be used as short-term rescue analgesia only, given on top of a background of Step 1 chronic therapy with SYSADOAs.

настоятельные
рекомендации

2. **Парацетамол не рекомендован** для регулярной длительной терапии
3. Парацетамол в дозе менее 3г/сут может быть назначен в качестве короткого курса для уменьшения боли при ОА только в добавление к SYSADOA.

Объяснения ESCEO:

*Очень низкая эффективность обезболивания
Ограничения применения в связи с нежелательными побочными явлениями
(желудочно-кишечными, кардиоваскулярными, гепатологическими и
ренальными)*

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

4. The ESCEO working group affords a strong recommendation to the use of pCGS as Step 1 long-term background therapy for the management of knee OA, and discourages the use of other glucosamine formulations.

Настоятельная
рекомендация

4. Использовать высококачественный **кристаллический глюкозамина сульфат (кГС)** в качестве первого шага терапии ОА колена. **Назначение других формул глюкозамина не рекомендовано.**

Объяснения ESCEO:

Эффективность кГС показана в большом количестве исследований, в то время как для других форм глюкозамина (например, глюкозамина хлорида) эффективность не доказана

- кГС :
- эффективно уменьшает выраженность боли, сопоставимо с НПВС
 - улучшает функции сустава
 - снижает потребность в сопутствующей терапии ОА
 - позволяет отложить проведение хирургического вмешательства

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

5. The ESCEO working group affords a strong recommendation to the use of prescription CS as Step 1 long-term background therapy, as an alternative to pCCS, and the prescription drug should be distinguished from low quality OTC products.

настоятельная
рекомендация

5. Использовать **хондроитина сульфат** в качестве первого шага терапии ОА колена. Необходимо назначать **высококачественный** препарат.

Объяснения ESCEO:

- ХС - уменьшает выраженность боли, сопоставимо с целекоксибом*
- улучшает функции сустава*
- структурное улучшение суставов по данным МРТ*
- высокий профиль безопасности*

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

6. The ESCEO working group gives a weak recommendation that a combination of glucosamine and CS should not be used in Step 1 of background therapy, as there is no preparation containing both prescription products and no convincing evidence for existing non-prescription formulations.

не настоятельная
рекомендация

6. Комбинация глюкозамина и хондроитина сульфата не должна назначаться в качестве первого шага терапии ОА в связи с отсутствием убедительных доказательств эффективности имеющихся комбинированных препаратов.

Объяснения ESCEO:

Во многих странах зарегистрированы как БАД, а не лекарственные препараты, что может существенно ухудшать качество конечного продукта.

В исследованиях показано, что эффективность комбинированной терапии сопоставима с плацебо.

Хондроитин уменьшает всасывание глюкозамина на 50%-75%.

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

7. The ESCEO working group gives a weak recommendation to the use of SYSADOAs other than CS and pCGS (i.e. ASU and diacerein) as alternative Step 1 background therapy.

7. Возможно назначение других препаратов группы SYSADOA (диацерин или неомыляемые соединения авокадо-сои) в качестве альтернативы предшествующей терапии хондроитина сульфатом или глюкозамина сульфата

не настоятельная
рекомендация

Объяснения ESCEO:

Неомыляемые соединения авокадо-сои

В краткосрочных исследованиях показано некоторое уменьшение боли, скованности и улучшении функции суставов.

В исследованиях продолжительностью 2-3 года получены противоречивые результаты

Диацерин

незначительное уменьшение боли в краткосрочных исследованиях

Профиль безопасности: возможны выраженная диарея, гепатотоксичность

Возможная альтернатива при непереносимости НПВС, парацетамола

Рекомендации ESCEO 2019: первый шаг терапии

8. The ESCEO working group affords a strong recommendation to the use of topical NSAIDs as cyclic add-on analgesia in Step 1, for patients who are still symptomatic after the use of Step 1 background therapy, and prior to use of oral NSAIDs.

Настоятельная
рекомендация

8. Можно присоединять к **SYSADOA** местные **НПВП**, в том числе длительно, для купирования боли.

Терапия местными НПВП должна предшествовать назначению пероральных форм.

Объяснения ESCEO:

- Уменьшают выраженность боли и улучшают функции сустава у пациентов с ОА
- Не выявлено серьёзных побочных явлений в рандомизированных или наблюдательных исследованиях

Хондроитина сульфат в рекомендациях и обзорах



The European Society
for Clinical and Economic
Aspects of Osteoporosis
and Osteoarthritis

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА

- ☉ Рекомендован в качестве базового лечения ОА коленных суставов



Европейская противоревматическая лига

- ☉ ОА коленных суставов
- ☉ ОА тазобедренных суставов
- ☉ ОА суставов кистей



THE COCHRANE
COLLABORATION®

Кокрановский обзор – анализ 43 клинических исследований (9 110 больных)

- ☉ Доказана эффективность ХС в уменьшении боли, улучшении функции суставов и замедлении потери хряща vs. плацебо
- ☉ Доказана лучшая переносимость vs. плацебо



Ассоциация ревматологов России (+ МЗ РФ)

- ☉ ОА коленных суставов
- ☉ ОА тазобедренных суставов
- ☉ ОА суставов кистей



МИНИСТЕРСТВО
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



Американский колледж ревматологии

- ☉ ОА суставов кистей

Рекомендации EULAR по лечению ОА различных локализаций



Рекомендации / уровень доказательности	Гонартроз	Коксартроз	Остеоартроз суставов кистей
Хондроитин сульфат	1A	1B	1A
Глюкозамин сульфат	1A	x	x
Неомыляемые соединения авокадо и сои, Диацереин	1B	1B	x

2003 г. 2005 г. **2018 г.**

2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee

Американский колледж ревматологии (ACR guideline 2019)

- Хондроитина сульфат рекомендован для лечения ОА
суставов кистей¹

«Данные рекомендации были созданы с учетом последних высококачественных систематических обзоров и метаанализов, на основании чего были сделаны рекомендации в пользу или против применяемых методов лечения»²

1. Sharon L. Kolasinski et al. *Arthritis Care & Research*. 2020; Vol.0; No.0:1-14
2. Лула А.М. с соавт. *РМЖ*. 2020; №7: 2-8



AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Рекомендации ACR 2019

Медикаментозные методы лечения ОА суставов кистей:

НПВП местно	Light Green
Капсаицин наружно	Light Red
НПВП перорально	Green
Глюкокортикостероидов внутрисуставно	Light Green
Ацетаминофен	Light Green
Дулоксетин	Light Green
Трамадол	Light Green
Опиоидные анальгетики (не трамадол)	Light Red
Колхицин	Light Red
Рыбий жир	Light Red
Витамин D	Light Red
Бисфосфонаты	Red
Глюкозамин	Red
Хондроитин сульфат	Light Green
Гидроксихлорохин	Red
Метотрексат	Red
Гиалуроновая к-та внутрисуставно	Light Red
Биологические препараты (ингибиторы ФНО, антагонисты рецептора ИЛ-1)	Red

Настоятельно рекомендуется

Рекомендуется

Настоятельно не рекомендуются

Не рекомендуются



AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Рекомендации ACR 2019 по хондропротекторам

«Chondroitin sulfate is conditionally recommended for patients with hand OA.»

«Хондроитина сульфат условно рекомендован для пациентов с ОА суставов кистей»

Комментарии ACR:

- одно из исследований показало эффективность ХС при остеоартрите суставов кистей без причинения какого-либо вреда для пациента



AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

Рекомендации ACR 2019

по хондропротекторам:

«Glucosamine is strongly recommended against in patients with knee, hip, and/or hand OA.»

«Глюкозамин настоятельно не рекомендован для пациентов с гонартрозом, коксартрозом и ОА суставов кистей»¹

Комментарии ACR:

- расхождения в эффективности между исследованиями, проведенных государством и фарм. компаниями вызвали серьезную озабоченность по поводу предвзятости публикаций^{2,3}
- отсутствует четкое биологическое понимание того, как эффективность зависит от типа используемой соли
- потенциальная токсичность глюкозамина низка, хотя у некоторых пациентов, подвергшихся воздействию глюкозамина, может наблюдаться повышение уровня глюкозы в сыворотке крови⁴

1. Sharon L. Kolasinski et al. *Arthritis Care & Research*. 2020; Vol.0; No.0:1-14

2. Runhaar J. et al. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1862–9

3. Wandel S. et al. *BMJ*. 2010;341:c4675.

4. Biggee BA et al. *Ann Rheum Dis* 2007;66:260–2

Рекомендации Ассоциации ревматологов России (АРР)



Рекомендации	Гонартроз, Коксартроз	Остеоартроз суставов кистей
Хондроитин сульфат	Да	Да
Глюкозамин сульфат	Да	Нет

Хондроитин сульфат 500 мг 2 раза в сутки, длительно.

Глюкозамин сульфат 1500 мг в сутки в течение 4–12 недель 2–3 раза в год.

СТРУКТУМ 500 мг

ХОНДРОИТИН СУЛЬФАТ

МНН: хондроитина сульфат

Терапевтическая группа: репарации тканей стимулятор

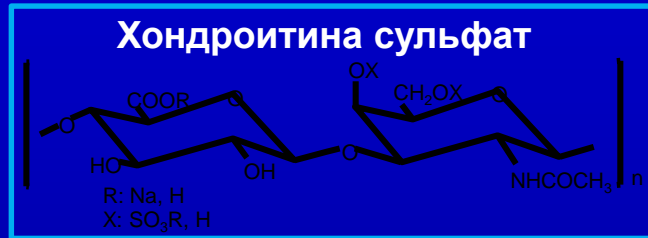
Показания к применению: остеоартрозы,
межпозвоночный остеохондроз

Форма выпуска: капсулы 500 мг №60

Условия отпуска из аптек: без рецепта врача



Влияние хондроитин сульфата на патологические механизмы при ОА



Свойства ХС:

- стимуляция выработки протеогликанов хондроцитами
- снижение продукции провоспалительных цитокинов
- увеличение вязкости синовиальной жидкости

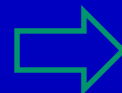


Результат:

- влияние на апоптоз хондроцитов
- ускорение минерализации и регенерации костной ткани
- контроль над целостностью матрицы хряща

Структум – фокус на качество

Постоянный контроль качества на
всех этапах производства



Гарантия чистоты
готового продукта

Безопасность субстанции
+
Отслеживание возможных рисков



Минимизация риска
для пациентов

Отсутствие серьезных
нежелательных явлений на
протяжении 45 лет производства



Высокий профиль
безопасности
лекарственного препарата



Структум® - высококачественный европейский
хондроитин сульфат!

СТРУКТУМ

Ключевые исследования

Клиническое исследование	Оценка боли (ВАШ)	Оценка движения в суставе (индекс Лекена)	Хондропротективный эффект
Mazieres 2001	↓54% через 3 месяца**	↓33% через 3 месяца*	х
Mazieres 2007	↓41% через 6 месяцев*	↓25% через 6 месяцев**	х
Wildi 2011	х	х	↓39% потеря объема хряща по сравнению с плацебо через 12 месяцев*
Schneider 2012	↓45% через 3 месяца*	↓27% через 3 месяца*	х
Railhac 2012	х	х	↑ объема хряща +130мм ³ по сравнению с плацебо (↓46мм ³) через 12 месяцев**
Reginster 2017	↓60% через 6 месяцев*	↓40% через 6 месяцев*	х

*p<0,05; **p>0,05

Кокрейновский обзор применения ХС при ОА



43 клинических исследования

9 110 пациентов

*AP – абсолютный риск
**OP – относительный риск

Критерии оценки	Длительность наблюдения	Количество пациентов	Результаты (vs. Плацебо)
Шкала боли от 0 до 100 мм	< 6 месяцев	1077 (8 исследований)	↓ 10% AP ↓ 36% OP
Шкала боли от 0 до 100 мм	> 6 месяцев	989 (6 исследований)	↓ 9% AP ↓ 30% OP
Альгофункциональный индекс Лекена	< 6 месяцев	903 (7 исследований)	↓ 8% AP ↓ 18% OP
Частота побочных эффектов	3 - 24 месяца	954 (6 исследований)	↓ 3% AP ↓ 56% OP

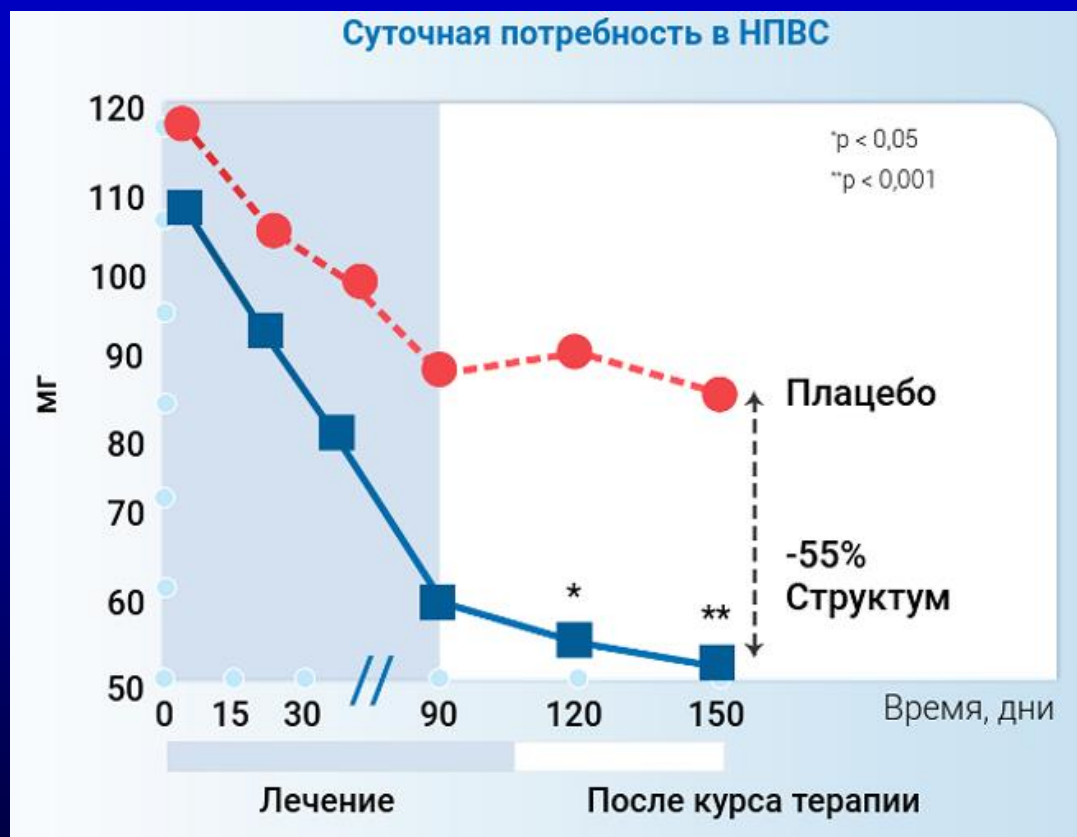
Хондроитин сульфат уменьшает боль и замедляет потерю хряща, при этом безопаснее плацебо

Исследование STOPP

Отдаленные результаты применения ХС при гонартрозе



СТРУКТУМ снижает потребность в НПВС на 55%, минимизируя риски их нежелательных реакций



N = 120 пациента с ОА коленных суставов.
Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование по влиянию Структура на боль, функцию и потребность в НПВС

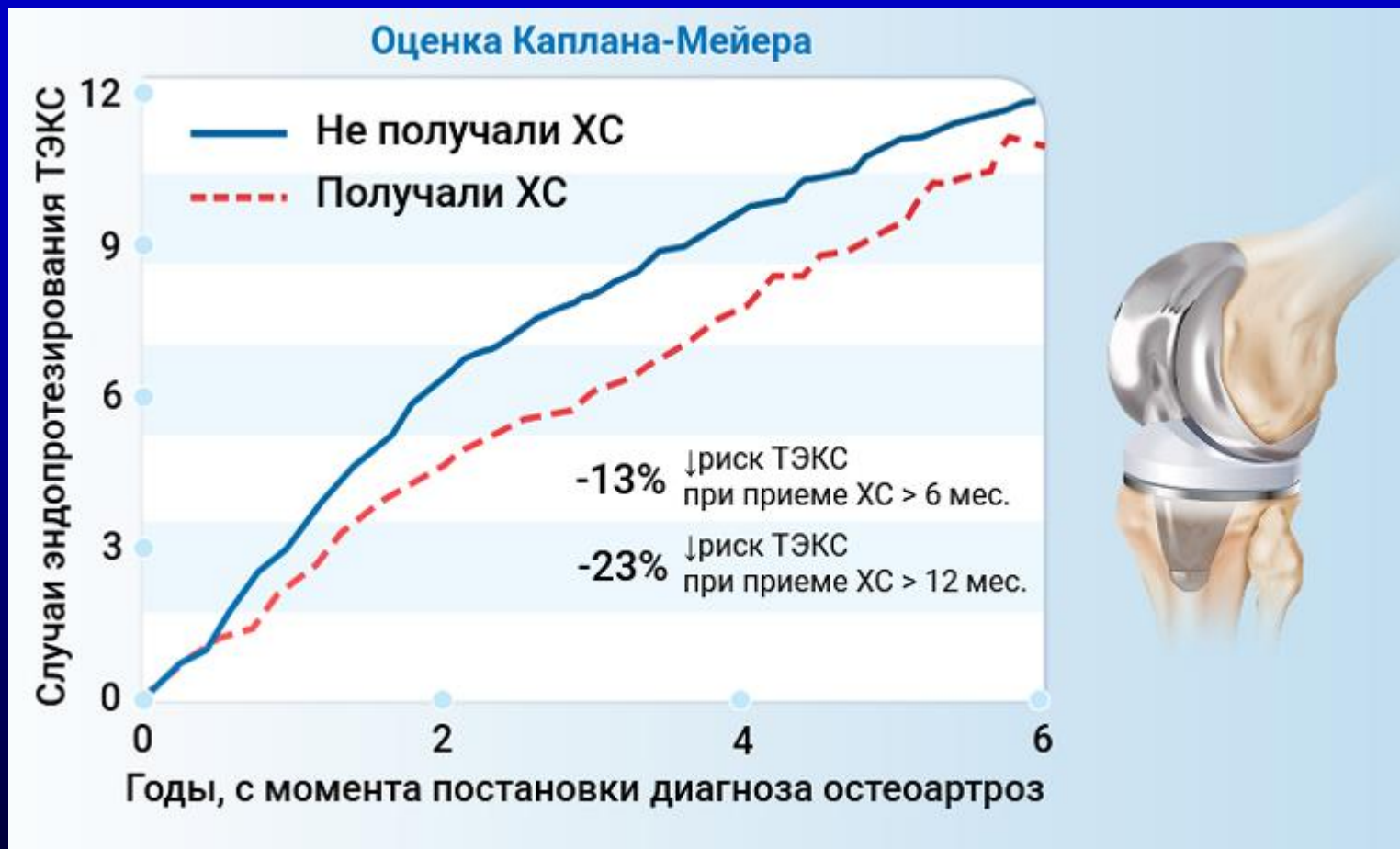
СТРУКТУМ уменьшает частоту обострения сопутствующих заболеваний



Основные показатели течения ОА в течение года после окончания 6-мес курса терапии хондроитин сульфатом

Критерии	Структум® N=159	Контрольная группа N=214	P
Число обострений ОА	1,75±0,17	3,70±0,22	<0,05
Число госпитализаций	0,23±0,04	0,78±0,06	<0,05
Количество амбулаторных обращений	0,41±0,18	2,83±0,18	<0,05
Число дней б/л	3,90±0,88	8,40±0,89	<0,05

Длительный прием ХС снижает риск тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС)



N = 122 633 пациентов с ОА коленного сустава
6-летнее ретроспективное исследование

Хондроитин и глюкозамин сульфат в лечении ОА при полиморбидности

- ✓ В составе моно- и комбинированной терапии
- ✓ В случаях ограничения приема НПВП у пациентов с кардиоваскулярными и ЖКТ рисками
- ✓ Позволяют сократить курсовой прием НПВП
- ✓ Обладают оптимальным профилем эффективности и безопасности

Применение Ибупрофена и Напроксена в «безрецептурных» дозах

ассоциируется с наименьшим относительным риском
кардиоваскулярных и гастроинтестинальных осложнений

Относительный
кардиоваскулярный риск

Ибупрофен и Напроксен имеют наименьший относительный кардиоваскулярный риск

Ибупрофен имеет наименьший относительный риск гастроинтестинальных осложнений

Относительный
гастроинтестинальный
риск

Рофекоксиб
< 25 мг/сут

Целекоксиб
< 200 мг/сут

Диклофенак
< 200 мг/сут

Ибупрофен
< 1200 мг/сут

Напроксен
< 500 мг/сут

Ибупрофен
< 1200 мг/сут

Целекоксиб
< 200 мг/сут

Рофекоксиб
< 25 мг/сут

Диклофенак
< 200 мг/сут

Кетопрофен
< 150 мг/сут

Пироксикам
< 20 мг/сут

1,37

1,26

1,22

1,05

0,97

1,9

2,0

2,3

2,5

4,9

6,9

Препараты гиалуроновой кислоты



Эндопротезирование

Показания:

- Рефрактерный болевой синдром
- Функциональная недостаточность сустава



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!



Повзун Антон Сергеевич
Главный врач
НИИ скорой помощи
имени И.И. Джанелидзе
192242, Санкт-Петербург, Будапештская, 3
+7-911-241-37-79
a.s.povzun@gmail.com