

Современные аспекты хондропротективной терапии остеоартроза



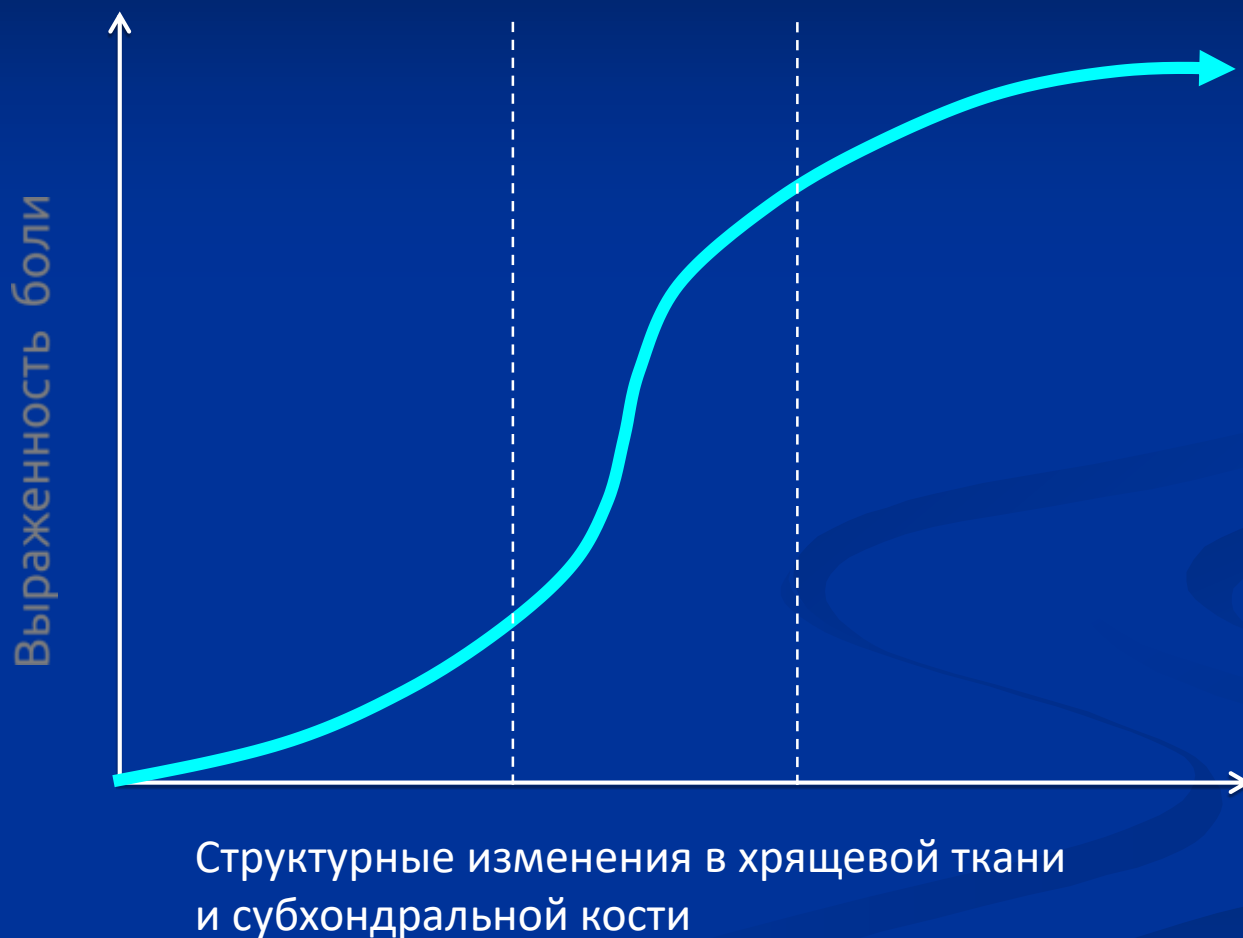
Д.м.н., профессор

Пешехонова Людмила Константиновна

Ведущей жалобой при остеоартрозе является боль



При остеоартрозе выраженность боли прогрессирует быстрее, чем структурные изменения в хряще*



Остеоартроз и коморбидность

OARSI

- По заключению Международного общества исследования остеоартрита OARSI, наличие коморбидности зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной.

55% пациентов с остеоартрозом страдают артериальной гипертензией*

Сопутствующие заболевания у пациентов с остеоартрозом	
Артериальная гипертензия	55,2%
Хронические заболевания ЖКТ	21,8%
Диабет	17,2%
ИБС	12,9%
Астма	9,6%
Инсульт в анамнезе	4,5%

*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 Orth Surg Res. 2007;2:12.

Патогенетические факторы НПВС-индуцированной артериальной гипертензии

- НПВС увеличивают задержку воды и соли в организме
- НПВС стимулируют увеличение синтеза ренального эндотелина -1, что ведет к увеличению периферической сосудистой резистентности
- НПВС имеют лекарственное взаимодействие с диуретиками, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ (отсутствие взаимодействия с блокаторами кальциевых каналов)

История изучения глюкозамина насчитывает более 130 лет*

1876 год

- 1876г впервые выделен (G.Ledderhorse)
- 1939г определена стереохимическая структура (W.Haworth)
- До 1950-х оставался единственным изученным аminosахаром
- В течение последних 20-ти лет широко используется в лечении артроза

РУМАЛОН

ОРИГИНАЛЬНЫЙ ИНЪЕКЦИОННЫЙ ХОНДРОПРОТЕКТОР

● В 1 мл содержится 2,5 мг активного концентрата

гликозаминогликан-пептидного комплекса, состоящего из:

- 64,5 % хондроитин-4-сульфата
- 16,5 % хондроитин-6-сульфата
- 9,5% хондроитина
- 4,0% кератан-сульфата
- 3,4% дерматан-сульфата
- 2,1% гиалуроната¹



Механизм действия

Нормализует обмен веществ в хрящевой ткани:

- стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты в хондроцитах¹
- предупреждает катаболическое действие интерлейкина-1 на хондроциты²
- тормозит катаболические процессы в хрящевой ткани:
 - повышает уровень тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP)³
 - снижает активность коллагеназы, гиалуронидазы, папаиназы⁴

1. Pavelká K, Gatterová J et al. Osteoarthritis Cartilage 2000;8:335-42a
2. Boukka M, Loyan G, Bocquet J. Curr Ther Res 1988;43:588-99.
3. Howell DS, Altman RD. Rheum Dis Clin North Am 1993;19:713-24
4. Burkhardt D, Ghosh P. Seminars Arthritis Rheum 1984;17 (Suppl 1):3-34.



РУМАЛОН

Показания, способ применения и форма выпуска

- Первичный и вторичный остеоартроз
- **Способ применения и дозы:**
препарат вводят глубоко внутримышечно:
 - В первый день — 0,3 мл,
 - во второй день — 0,5 мл,
 - далее по 1 мл 3 раза в неделю
- **В упаковке 25 ампул (полный курс терапии!)**
- Всего 2 курса в год



NB!
Новая
упаковка

Клиническая эффективность РУМАЛОН достоверно:

- замедляет прогрессирование остеоартроза¹
- уменьшает болевой синдром²
- улучшает функциональное состояние суставов²
- позволяет снизить дозу применяемых НПВП²
- дает возможность отложить эндопротезирование³



1. Katona G. *Current Medical Research and Opinion*, 1987, 10:9, 625-633

2. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. *Тер.архив*, 1997, 5: 64-66.

3. Altman R.D. *Osteoarthritis and Cartilage* (2004) 12, S69-S76

Безопасность

- хорошо переносится и редко вызывает побочные реакции
- снижает гастроинтестинальный и кардиоваскулярный риски
- в составе используются стабилизаторы, разрешенные к применению в России, Европе и США
- **не содержит токсичный консервант ФЕНОЛ, запрещенный в Европе!**

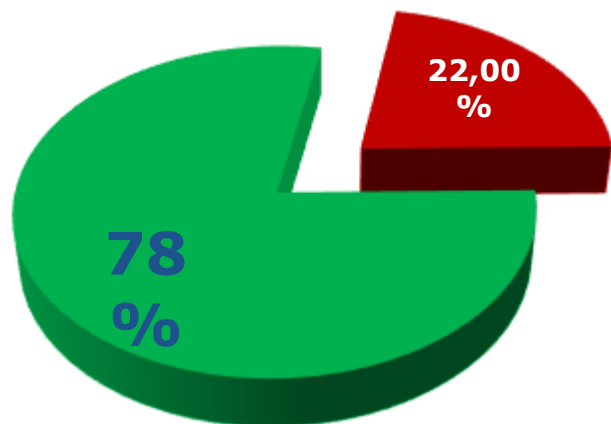


Структурно-модифицирующий эффект подтверждён результатами КИ

Дизайн исследования: 1-й год двойное слепое плацебо-контролируемое КИ
Начиная со 2 года все пациенты получали 2 курса терапии в год (по 24 инъекции)
Пациенты не принимали НПВП и не использовали физиотерапию

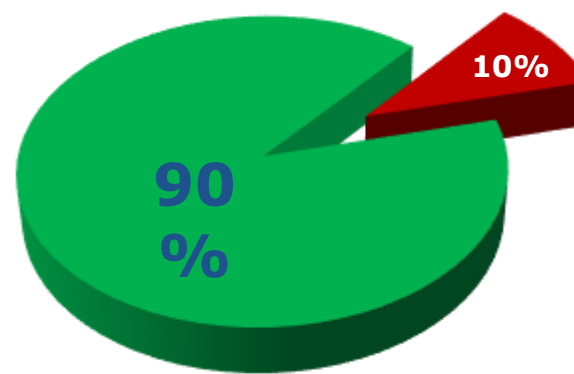
Замедление прогрессирования ОА коленных суставов по данным рентгенологического обследования при регулярном курсовом лечении Румалоном¹

Через 2 года



 **Без прогрессирования ОА**

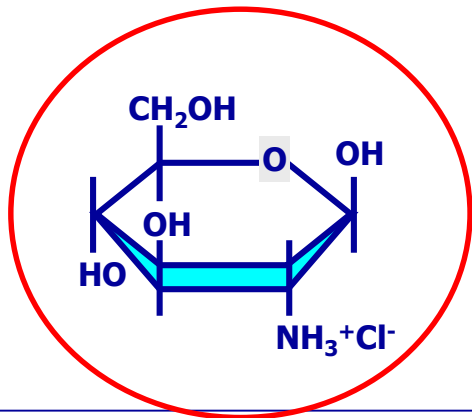
Через 3 года



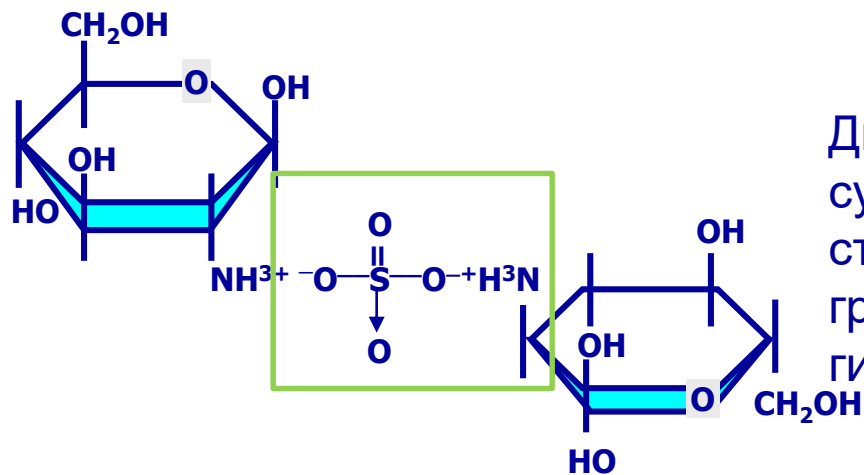
 **Прогрессирование**



1. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex (Rumalon) in patients with osteoarthritis of the knee. Current Medical Research and Opinion, 1987, 10:9, 625-633

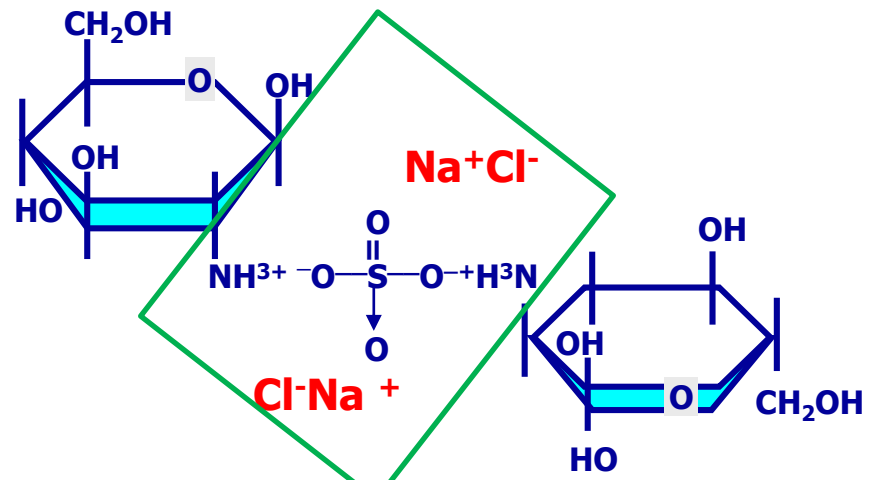


Глюкозамин в биологических средах существует в виде гидрохлорида, он быстро расщепляется



Димер, связанный с сульфатной группой, более стабилен, однако сульфатная группа быстро подвергается гидролизу

Кристаллический ГА-сульфат
Молекула более устойчива к гидролизу



Состав и дозирование:

Ампулы № 6 - Глюкозамина

Сульфата 400 мг

(биодоступность 95%)

*1 раз в 2 дня в/м (или 3 раза
в неделю) №12 -1 мес*

Саше №20 Глюкозамина Сульфата

1,5г × 1р/сут - 1,5 мес

Таблетки № 60 Глюкозамина

сульфата 750 мг х 2 р/сут – 1

мес



Характеристики и качество плацебо-контролируемых, основных исследований глюкозамина сульфата 1500 мг раз в день при ОА коленного сустава

Исследование	Продолжительность, мес	Число больных N	Jadad баллы	Дизайн	ITT анализ
Reginster 2001 (Lancet; 357:251-6)	36	212	4-5/5	Адекватный	Да
Pavelka 2002 (Arch Intern Med;1162:2113-23)	36	202	5/5	Адекватный	Да
Herrero-Beaumont (GUIDE) 2007 (A&R; 56:555-67)	6	214	5/5	Адекватный	Да

Доказательная база глюкозамина

Автор	Вариант ОА	Количество пациентов (n)	Препарат	Доза, мг/сут	Сравнение	Период исследования (t)	Показатель эффективности
Pujalte J.M., Llavore E.P., Ylescupidez F.R., 1980	ОА	24	ГС	1500	Плацебо	8 недель	Уменьшение боли
Crolle G., D'Este E., 1980	ОА	30	ГС	400 в/м	Плацебо	3 недели	Уменьшение боли
Drovanti A., Bigamini A.A., Rovati A.L., 1980	ОА	38	ГС	1500	Плацебо	4 недели	Анальгетический эффект
D'Ambrosio E., Casa B., Bompani R., et al., 1980	ОА	30	ГС	400 в/м, в/в	Плацебо	3 недели	Уменьшение боли
Vas A.L., 1982	Гонартроз	40	ГС	1500	Ибупрофен 1200 мг/сут	8 недель	Уменьшение боли
Noack W., Fischer M., Foerster K.K., et al, 1994	Гонартроз	252	ГС	1500	Плацебо	4 недели	Уменьшение боли

Доказательная база глюкозамина

Автор	Вариант ОА	Кол-во пациентов (n)	Препарат	Доза, мг/сут	Сравнение	Период исследования (t)	Показатель эффективности
Mueller-Fassbender H., Bach G.L., Haase W., et al., 1994	Гонартроз	200	ГС	1500	Ибупрофен 1200 мг/сут	4 недели	Альгетический эффект
Rovati L.C., 1997	Гонартроз	319	ГС	1500	Плацебо	3 месяца	Альгетический эффект, эффект от лечения сохранился в течение 2 месяцев
Barclay T.S., Tsourounis C., McCart G.M., 1998	ОА	275	ГС	1500	Плацебо	3 месяца	Уменьшение боли
Houpt J.B., McMillan R, Wein C. et al., 1999	Гонартроз	101	ГГ	1500	Плацебо	8 недель	Уменьшение боли
Rindone J.P., Hiller D., Collacott E. et al., 2000	Гонартроз	98	ГГ	1500	Плацебо	2 месяца	Уменьшение боли
Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., et al., 2001	Гонартроз	212	ГС	1500	Плацебо	3 года	Уменьшение боли, сужение суставной щели
Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M., et al., 2002	Гонартроз	202	ГС	1500	Плацебо	3 года	Выраженное улучшение боли и функции (оценка индекса Лекена и WOMAC)
Hughes R., Carr A., 2002	Гонартроз	80	ГС	1500	Плацебо	6 месяцев	Уменьшение боли

Сравнительная оценка динамики болей по ВАШ

Характеристика болевого синдрома	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли ночью в кровати	35,2±4,5	23,5±3,7*	33,5±4,2	16,2±3,7*#
Боли сидя или лежа	42,7±6,2	34,8±4,6*	41,8±5,3	24,2±4,1*#
Боли в вертикальном положении	43,1±4,9	37,2±4,5	44,9±4,7	27,3±2,9*#
Боли в движении	52,3±7,6	28,6±5,3*	51,2±6,5	20,6±1,9*#
Болезненность при пальпации	53,5±8,2	30,3±6,2*	52,6±6,3	23,5±3,4*#

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений

$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения

Оценка дискомфорта и максимальной дистанции передвижения по Шкале Лекена

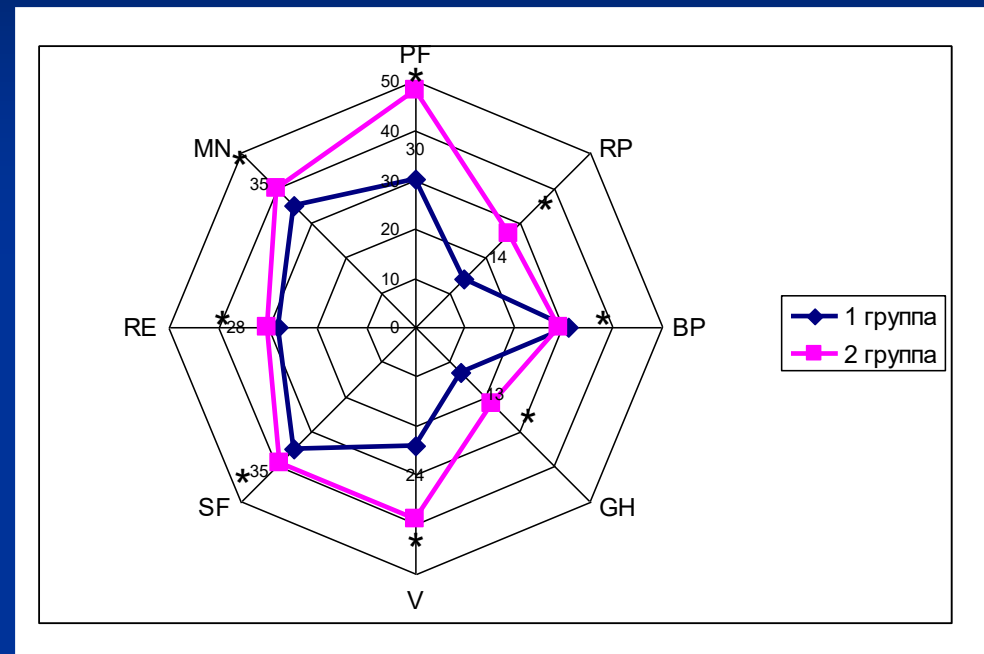
Шкала Лекена	1 группа		2 группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	2,4±0,08	2,1±0,06	2,5±0,06	1,3±0,01*#
Боли и дискомфорт после ночного отдыха	2,4±0,1	2,3±0,1	2,8±0,09	1,4±0,02*#
Боль при ходьбе	2,5±0,1	2,2±0,08	2,7±0,05	1,7±0,04*#
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение 2х часов	1,5±0,03	1,1±0,02	1,2±0,06	1,1±0,02
Усиление боли после стояния в течение 30 минут	1,7±0,04	1,5±0,02	1,8±0,07	1,5±0,01*#
Интегральная балльная шкала Лекена	10,5±1,8	9,2±1,9	11±2,1	7±0,14*#

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений

$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения

Динамика качества жизни

- НАQ:
- назначение глюкозамина сульфата улучшило статические физические функции
- повлияло на качество жизни, обусловленное динамическими нагрузками.
-
- EQ-5D:
- назначение глюкозамина сульфата улучшило показатели привычной повседневной деятельности, уменьшилась выраженность болей и дискомфорта, тревоги и депрессии



Динамика аспектов качества жизни по общему вопроснику SF-36 у больных 2 и 1 групп

Безопасность длительной терапии

The Open Rheumatology Journal, 2011, 5, 69-77

69

Open Access

Crystalline Glucosamine Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis: Evidence of Long-Term Cardiovascular Safety from Clinical Trials

Roberto Palma dos Reis¹, Giampaolo Giacobelli^{*2}, Federica Girolami², Rui André³, Albino Bonazzi² and Lucio C. Rovati²

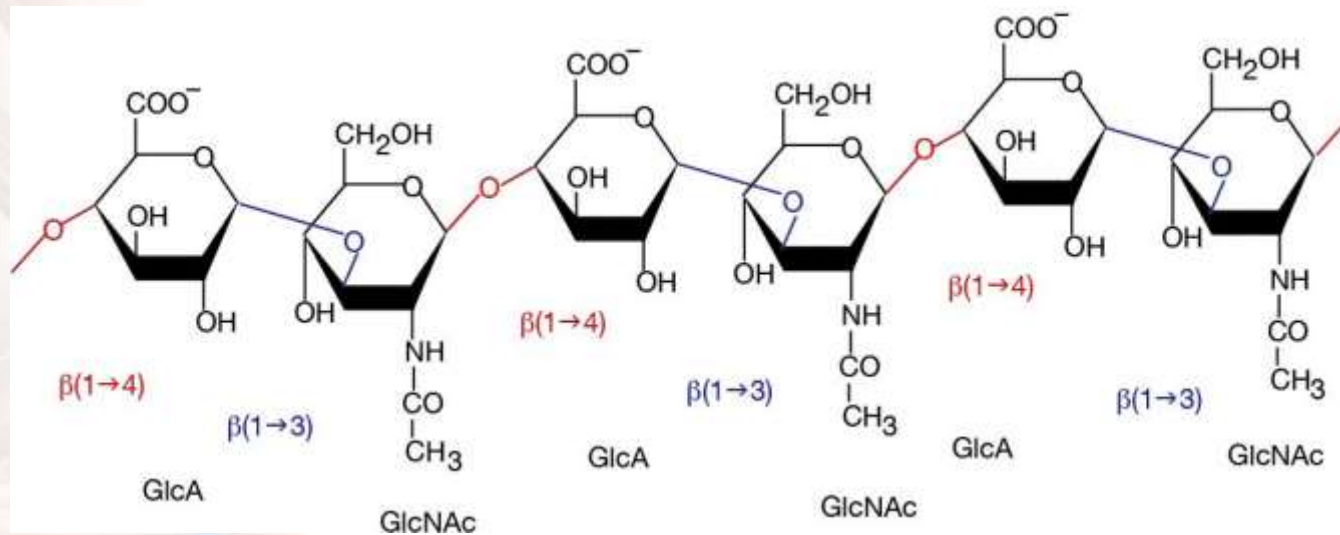
¹Cardiology Department, Hospital Pulido Valente, CHLN, Lisboa, Portugal

²Department of Clinical Pharmacology, Rottapharm|Madaus, Monza, Italy

³Rheumatology Service, Hospital Militar Principal, Lisboa, Portugal



Гиалуроновая кислота – ключевой компонент синовиальной жидкости



- Содержится в соединительной ткани млекопитающих
- Длинноцепочечный полисахарид, состоит из чередующихся единиц N-ацетилглюкозамина и глюкуроната
- Молекулярная масса: 5-6 миллионов Дальтон (Да)
- В высоких концентрациях содержится в синовиальных полостях
- Высокая скорость обмена: от 3 до 5 г в сутки

Синовиальная жидкость: сочетание вязких и упругих свойств имеет особое значение для функционирования суставов

Вязкость



Упругость



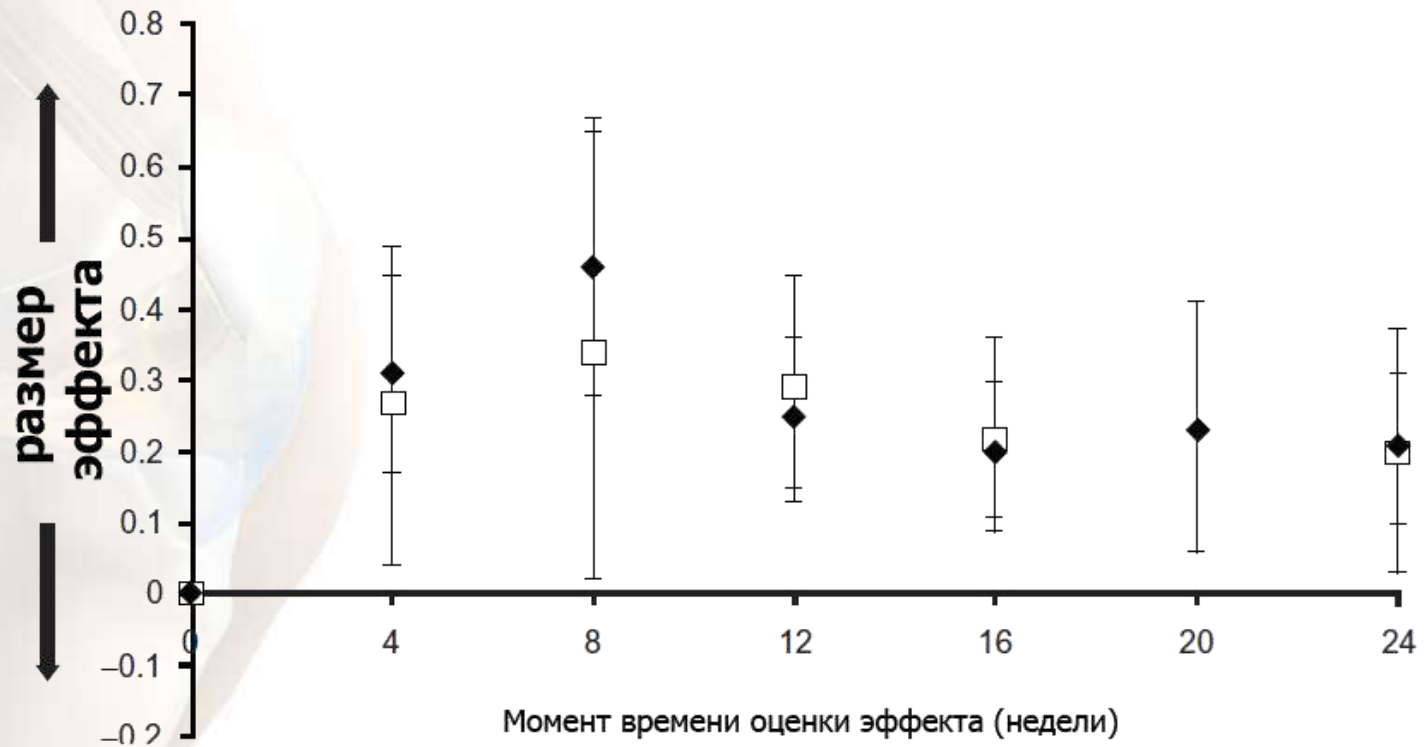
- **За вязкоупругость отвечает гиалуронан** ^{1,2}

Источник рисунка: Weiss, C. & Band, C., Basic principles underlying the development of viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*, 1999, 5(6): S2-11.

Эффективность препаратов гиалуроновой кислоты подтверждена в исследованиях

ГиК эффективнее

◆ все исследования □ только исследования высокого качества



Плацебо эффективнее

Мета-анализ 54 исследований (7545 пациентов), из которых 16 (30%) квалифицированы как исследования высокого качества

Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis, *Osteoarthritis Cartilage*, 2011, 19(6), 611–619.

Международные рекомендации подтверждают эффективность протезов синовиальной жидкости

- **Международное общество по изучению остеоартрита (OARSI), 2008 и 2010 гг.^{1,2}**

“Введение в суставное пространство гиалуроната может принести пользу пациентам с ОА коленей или бедра. При сравнении с внутрисуставными инъекциями кортикостероидов было показано, что инъекции гиалуроната приносят симптоматическую пользу, причем хотя эффект проявляется не сразу, он сохраняется длительное время.”^{1,2}

- **Американская коллегия ревматологов (ACR), 2012 г.³**

“ внутрисуставные инъекции гиалуроната при определенных условиях рекомендуются пациентам с неадекватным ответом на начальную терапию.”³

- **Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO), 2014 г.⁴**

*Роль внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты была противоречивой, однако большинство мета-анализов демонстрируют пользу при ОА коленных суставов...
Последний мета-анализ демонстрирует размер эффекта 0,34 (0,22-0,46)...
Небольшой эффект сохраняется до 6 месяцев ... Кроме того гиалуроновая кислота позволяет отложить протезирование сустава*

1. Zhang W et al. *Osteoarthr Cartilage* 2008;16(2):137-162.

3. Hochberg MC, et al. *Arthrit Care Res.* 2012; 64(4): 465-474 .

2. Zhang W, et al. *Osteoarthr Cartilage.* 2010;18:476-499.

4. Bruyere O. et al., *Sem Arthr. Rheum.*, 2014; 44(3):253-63.

Кохрейновский мета-анализ (Bellamy A., 2009)

Препарат vs	Число РКИ (vs PL или NT)	Общее заключение по препарату	Примечания
Durolane (NASHA)	1 (1)	Уступал плацебо по ряду показателей	
Fermathron	1 (0)	Нельзя судить об эффективности	
Hyalgan	29 (14)	Убедительные доказательства эффективности	
Suplasyn	1 (1)	Был хуже плацебо по одной из первичных точек. Данных в пользу эффективности нет	
Hylan G-F 20 (Synvisc)	24 (9)	Убедительные доказательства эффективности	Vs Гиалган продемонстрированы преимущества

Гоу-он:

Гиалуронат натрия – природный высокомолекулярный полисахарид.

Является основным компонентом синовиальной жидкости

Выполняет роль смазки в регуляции механического взаимодействия между прилегающими тканями



Сравнительное исследование двух препаратов ГК, различающихся по ММ, в лечении ОА

Clinical and epidemiological research

EXTENDED REPORT

A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis

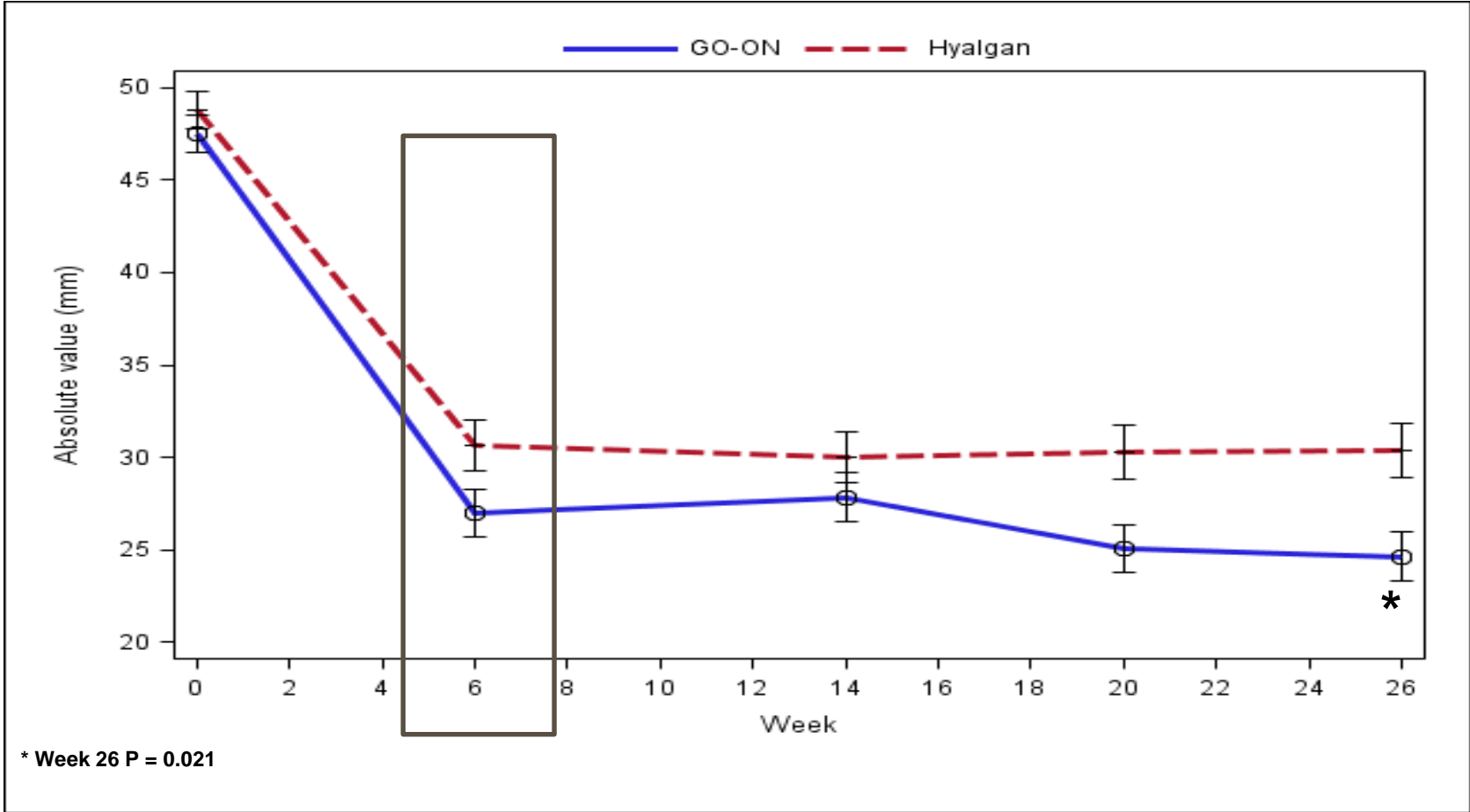
Francis Berenbaum,¹ Joachim Grifka,² Sara Cazzaniga,³ Massimo D'Amato,³ Giampaolo Giacobelli,³ Xavier Chevalier,⁴ Francois Rannou,⁵ Lucio C Rovati,³ Emmanuel Maheu¹

Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. *Ann Rheum Dis* (2012). doi:10.1136/annrheumdis-2011-200972

Цели исследования

- Сравнение эффективности и безопасности препарата ГК (Гоу-Он) со средней ММ с стандартным препаратом ГК с низкой ММ (Гиалган).

Гоу-Он vs Гиалган: Влияние на болевой синдром



Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. *Ann Rheum Dis* (2012). doi:10.1136/annrheumdis-2011-200972

Резюме



SMED.RU

- Терапия средномолекулярным препаратом ГК - Гоу-Он в течение 3-х недель оказалась более эффективной, чем лечение низкомолекулярным средством Гиалган
- Гоу-Он проявил себя как безопасный препарат, так же хорошо переносимый, как и Гиалган

Благодарю за внимание !



Edward Gulagun