

Препараты хондроитина сульфата в терапии остеоартроза

Профессор В.В.Бадочкин

Кафедра ревматологии РМАНПО

Эволюция представлений об остеоартрозе (ОА)

20 век: Остеоартроз как дегенеративное заболевание

- Заболевание, обусловленное старением
- В основе заболевания – только поражение хряща
- Заболевание, слабо поддающееся консервативной терапии

21 век: Остеоартрит – дегенеративно-воспалительное заболевание

- Поражается весь суставной аппарат. Ключевая мишень – суставной хрящ
- Вклад микротравматизации хряща в развитие дегенерации хряща
- Персистирующее воспаление
- Роль субхондральной кости (СХК) в развитии ОА (выработка провоспалительных цитокинов → дегенерация хряща, остеопороз)
- Многокомпонентность патогенеза → формирование комплексного подхода к лечению

Распространенность остеоартроза у лиц молодого возраста

- Обследовано 6299 лиц до 35 лет
- ОА выявлен у 16,5 % женщин и 11,5 % мужчин
- Наличие болевого синдрома при ОА ассоциировалось со степенью ожирения, а АГ — с курением
- У женщин выявлена взаимосвязь сахарного диабета с ОА, что не наблюдалось у мужчин
- Выявлена значительная распространенность ОА среди лиц молодого возраста

Диагноз остеоартроза (ОА) по клиническим данным

- Возраст пациента 45 лет и старше
- Наличие болей в суставе
- Утренняя скованность менее 30 мин

Диагноз ОА исключается при наличии:

- Травмы в анамнезе
- Выраженной и продолжительной ригидности
- Наличиею активно воспаленных суставов
- Ригидности к проводимой терапии ОА с нарастанием симптоматики

Тяжелый остеоартроз

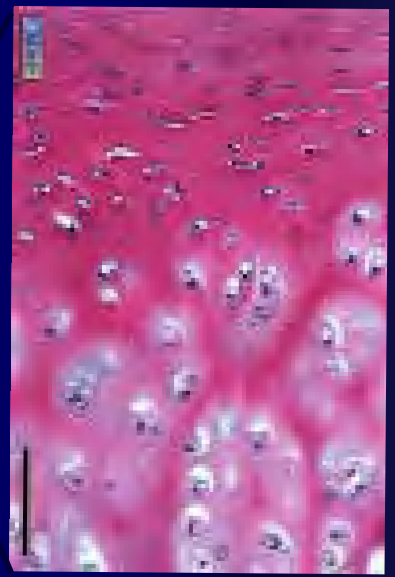
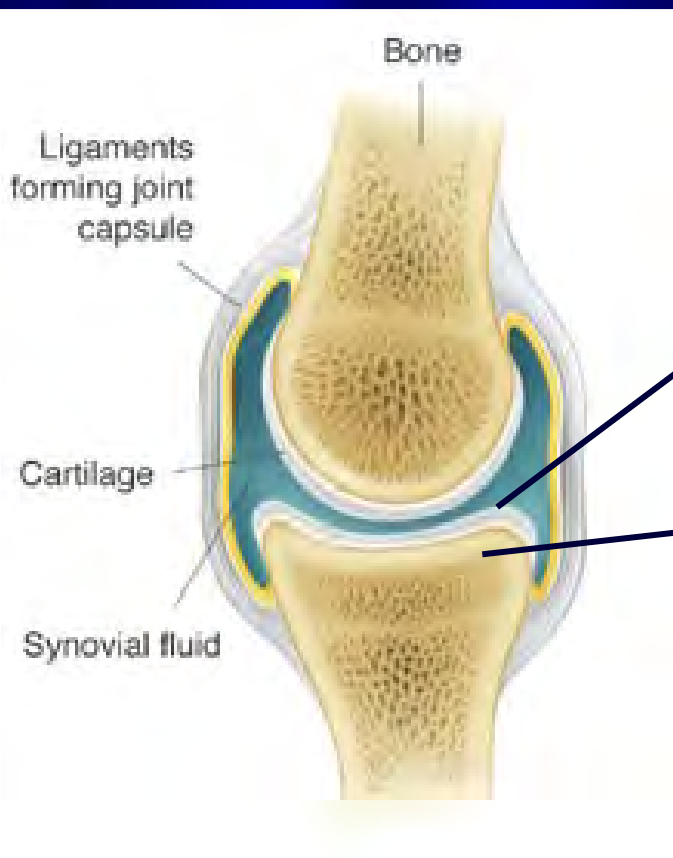
Тяжелый остеоартроз определяется при наличии патологических или рентгенологических критериев, а не только по клиническим признакам

Li G et al. Arthritis Res Ther 2013; 4 (15): 223.

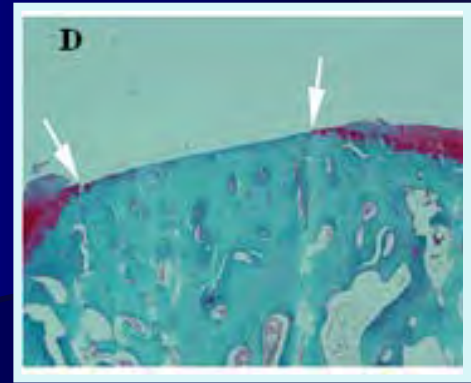
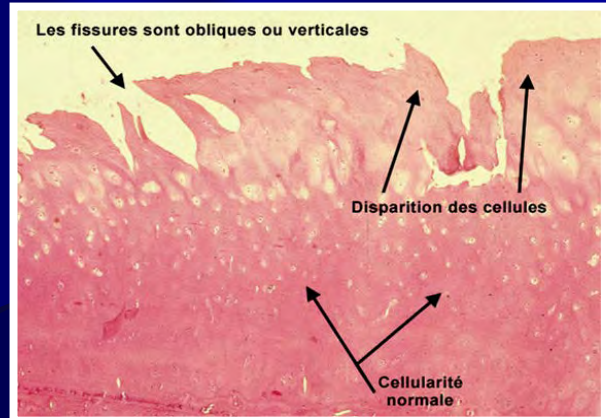
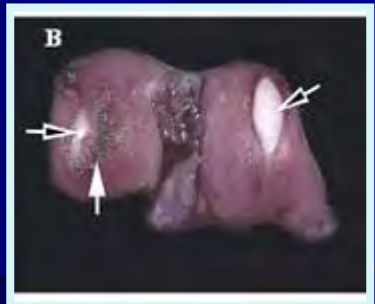
Наиболее характерные патологические изменения при ОА

- Уменьшение объема гиалинового хряща (сужение суставной щели)
- Изменения в субхондральной костной ткани:
 - ✓ формирование остеофитов
 - ✓ микропереломы
 - ✓ кистовидная перестройка
 - ✓ субхондральный трабекулярный склероз

Нормальный хрящ



Остеоартроз



Роль энзимов в развитии остеоартроза

Механические и биохимические факторы

ХОНДРОЦИТ

Повышенный синтез и высвобождение энзимов

металлопротеиназы

коллагеназа

стромелизин

Разрушение протеогликанов и коллагеновой сети

Другие протеазы

Стимуляция хондроцитов и вследствие этого синтеза протеиназ

Увеличение активности протеаз

Цитокины - Интерлейкин 1

Синовиальная мембрана, гиалиновый хрящ

Торможение синтеза ингибиторов энзимов (TIMP, PAI-1) и блокада синтеза основных элементов матрикса – коллагена и протеогликанов

Дегградация матрикса

Провоспалительные медиаторы при остеоартрозе

- Провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α)
- MMPs, ADAMTS
- Биоактивные липиды (PGE2, LTB4)
- Нейропептиды
- NO
- Адипокины
- Молекулы адгезии
- В-клетки
- CD4-Т-лимф
- Костный морфогенный белок
- Продукты деградации хряща

Интерлейкин -1: роль в патогенезе ОА



Основные домены остеоартроза, влияющие на выбор рациональной терапии

- Выраженность воспаления и его локализация в тканях сустава
- Фенотип остеоартроза (локализация, первичный или вторичный)
- Спектр коморбидных заболеваний и их выраженность

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

Фармакотерапия остеоартроза

- Неопиоидные и опиоидные анальгетики (парацетамол, трамал)
- Системные НПВП
- Локальная терапия (капсаицин, НПВП, димексид)
- Симптоматические лекарственные средства медленного действия (так наз. хондропротекторы)
- Внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты)
- Экспериментальная терапия (модуляторы биологического ответа, бисфосфонаты, стронция ранелат и др.)

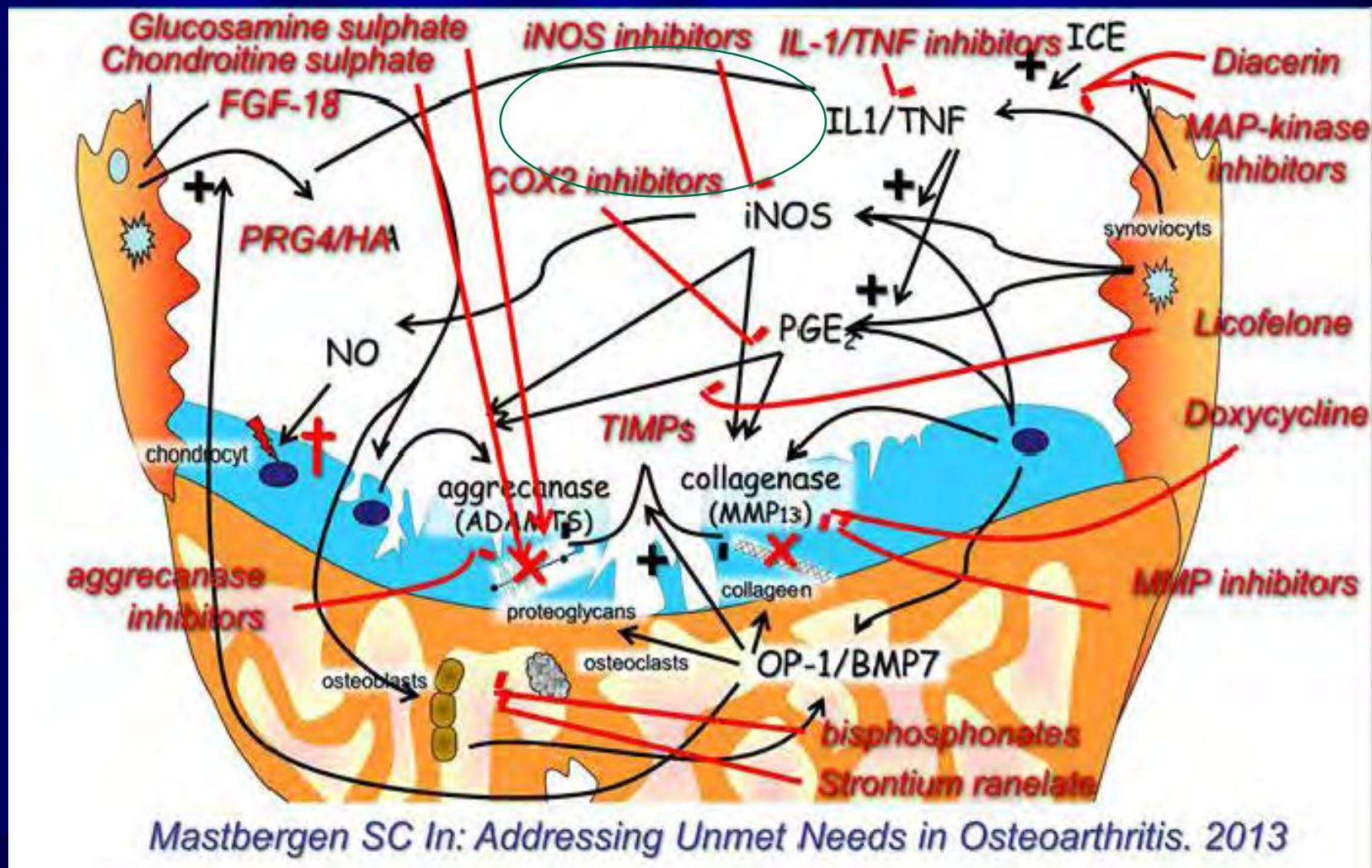
Метаболизм гиалинового хряща и НПВП (изучение *in vitro*)

- Салицилаты, ибупрофен, напроксен и индометацин угнетают синтез основных компонентов матрикса хряща, включая синтез протеогликанов и гиалуроната
- Пироксикам, тиапрофеновая кислота не влияют на анаболические процессы в хрящевой ткани
- Мелоксикам, ацеклофенак, кетонал и нимесулид дозозависимо стимулируют синтез хрящевого матрикса (протеогликанов и гиалуроната)

Препараты со структурно-модифицирующими свойствами (Базисная терапия остеоартроза)

- Глюкозамин сульфат
- Хондроитин сульфат
- Комбинированные препараты хондроитин сульфат + глюкозамин сульфат / гидрохлорид
- Неомыляющиеся вещества сои и авокадо
- Диацериин
- Алфлутоп
- Препараты гиалуроновой кислоты

Болезнь-модифицирующие препараты для лечения ОА (Disease Modifying OA Drug - DMOADs)

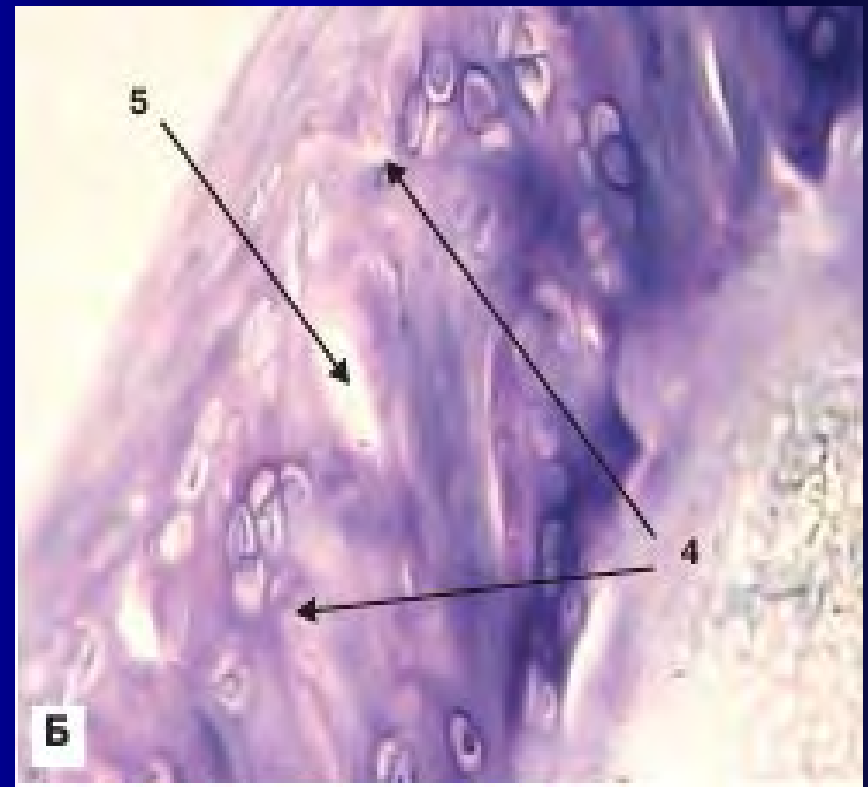
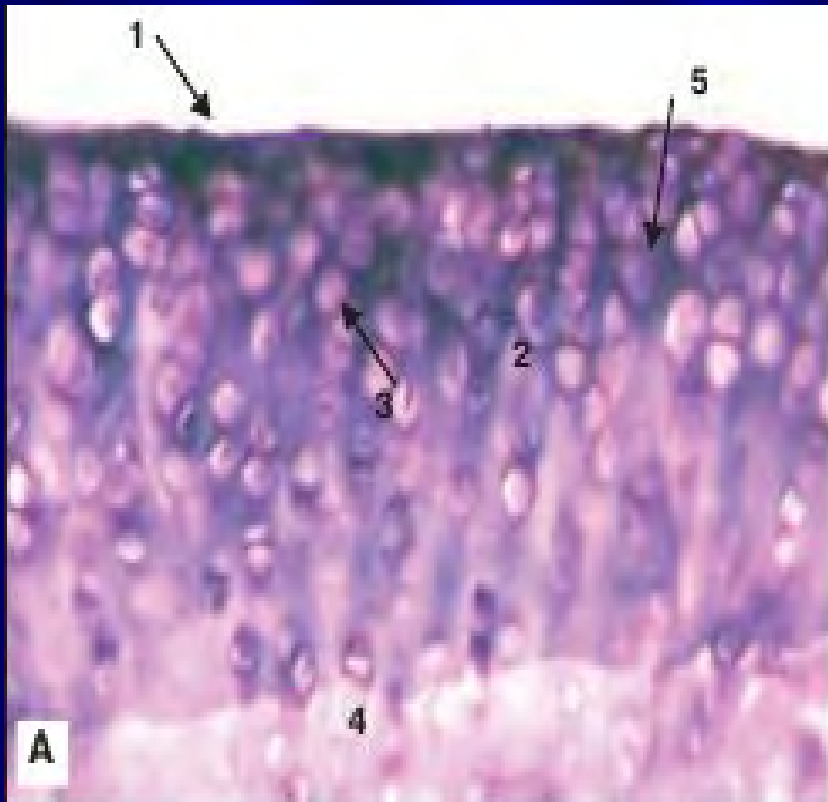


Вмешательство	Уровень доказательности	Ценность рекомендации
Ацетоаминофен	1B	A
Опиоидные анальгетики	1B	B
Местные НПВП	1A	A
Традиционные НПВП	1A	A
Коксибы	1B	A
Антидепрессанты	1B	B
Глюкозамина сульфат	1A	A
Хондроитина сульфат	1A	A
Диацерин	1B	B
Гиалуроновая кислота в/с	1B	B
Кортикостероиды в/с	1B	A
Минеральные вещества, витамины	1B	C
Половые гормоны	2B	C
Травяные средства, пищевые добавки	1B	B

Механизм действия ХС



Содержание ХС в хряще (А-в норме и Б-при остеоартрозе)



ХС - основной компонент экстрацеллюлярного матрикса хряща
(входит в состав протеогликанов основного вещества хрящевой ткани)

Клинические эффекты Хондроитина сульфата

- Обладает выраженным симптом-модифицирующим свойством (уменьшение боли и скованности, улучшение функции пораженных суставов)
- Тормозит прогрессирование ОА
- В эксперименте тормозит развитие атеросклероза аорты
- Ингибирует развитие старческого слабоумия (болезни Альцгеймера)
- Способствует разрешению плантарного псориаза

Структурно-модифицирующий эффект хондроитина сульфат

Метаанализ 6 РКИ (1502 пациента с ОА) подтвердили способность ХС замедлять рентгенологическое прогрессирование ОА в течение 2–3 лет лечения этим препаратом

1. McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: asystematic quality assessment and meta-analysis. *LAMA* 2000; 283: 1469–75.
2. Leeb BF, Schweizer M, Montag K, Smolen J. A meta-analisis of chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
3. Bana G, Jamard B, Verrouil E, Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. *Adv Pharmacol* 2006; 53: 507–22.
4. Uebelhart D, Knols R, de Bruin ED, Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent. *Adv Pharmacol* 2006; 53: 475–88.
5. Youyg Ho Lee, Jin-Hyun Woo et al. Effect of glucosamin or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a metaanalysis. *Rheumatol Int*, Published on line: 21 June 2009

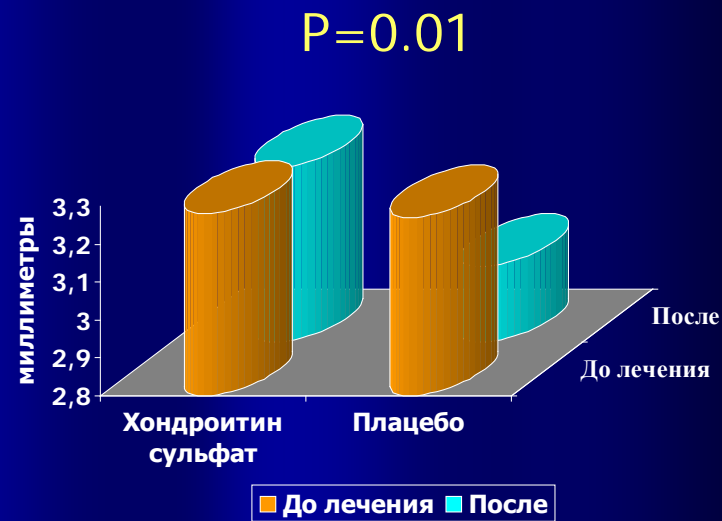
Базисное действие хондроитина сульфата при остеоартрозе

- Статистически достоверно снижается потеря объема хрящевой ткани в коленном суставе через 6 и 12 мес после начала терапии (по данным количественного анализа данных МРТ)

Структурно-модифицирующие свойства Хондроитина сульфата (STOPP)

сужение минимальной ширины суставной щели
через 2 года

- Хондроитин сульфата замедляет сужение суставной щели при остеоартрозе коленного сустава (622 больных гонартрозом)



Доказательная база структурно-модифицирующего эффекта ХС

- Результаты обновленного метаанализ, в который вошли ранее неопубликованные исследования, длительность которых была не менее 2 лет
- Оценивались структурные изменения на фоне терапии ХС, причем использовали цифровые рентгеновские снимки с компьютерным определением ширины суставной щели, что уменьшало ошибку измерения и повышало его точность
- Проведенный метаанализ включал данные более 1000 пациентов с клиническими и рентгенографическими проявлениями ОА коленного сустава
- Применение ХС в дозе 800 мг/сут внутрь в течение двух лет замедлял скорость сужения суставной щели у больных гонартрозом с клинико-инструментальными проявлениями
- Среднее различие в отдельных исследованиях до и после лечения составило 0,13 мм (0,06 – 0,19).

Основные препараты хондроитина сульфат

- Структум
- Хондрогард
- Комбинированные препараты глюкозамина сульфат или гидрохлорид + хондроитина сульфат (Арта, Терафлекс)

Хондрогард

Производитель Сотекс

- Новая лекарственная форма хондроитина сульфата в инъекционной форме
- Раствор для внутримышечного введения
- В 1 ампуле (1 или 2 мл) содержится 100 или 200 мг хондроитина сульфата натрия

Фармакодинамика Хондрогарда

- После в/м введения Хондрогарда через 30 мин после инъекции хондроитин сульфат обнаруживается в большой концентрации в крови
- Максимальная концентрация достигается через 1 час и постепенно снижается в течение 48 час
- Через 15 мин после в/м введения хондроитин сульфат обнаруживается в синовиальной жидкости, затем накапливается в гиалиновом хряще, где его Стах достигает через 2 суток
- Биодоступность этого препарата существенно выше, чем ХС, принимаемого внутрь

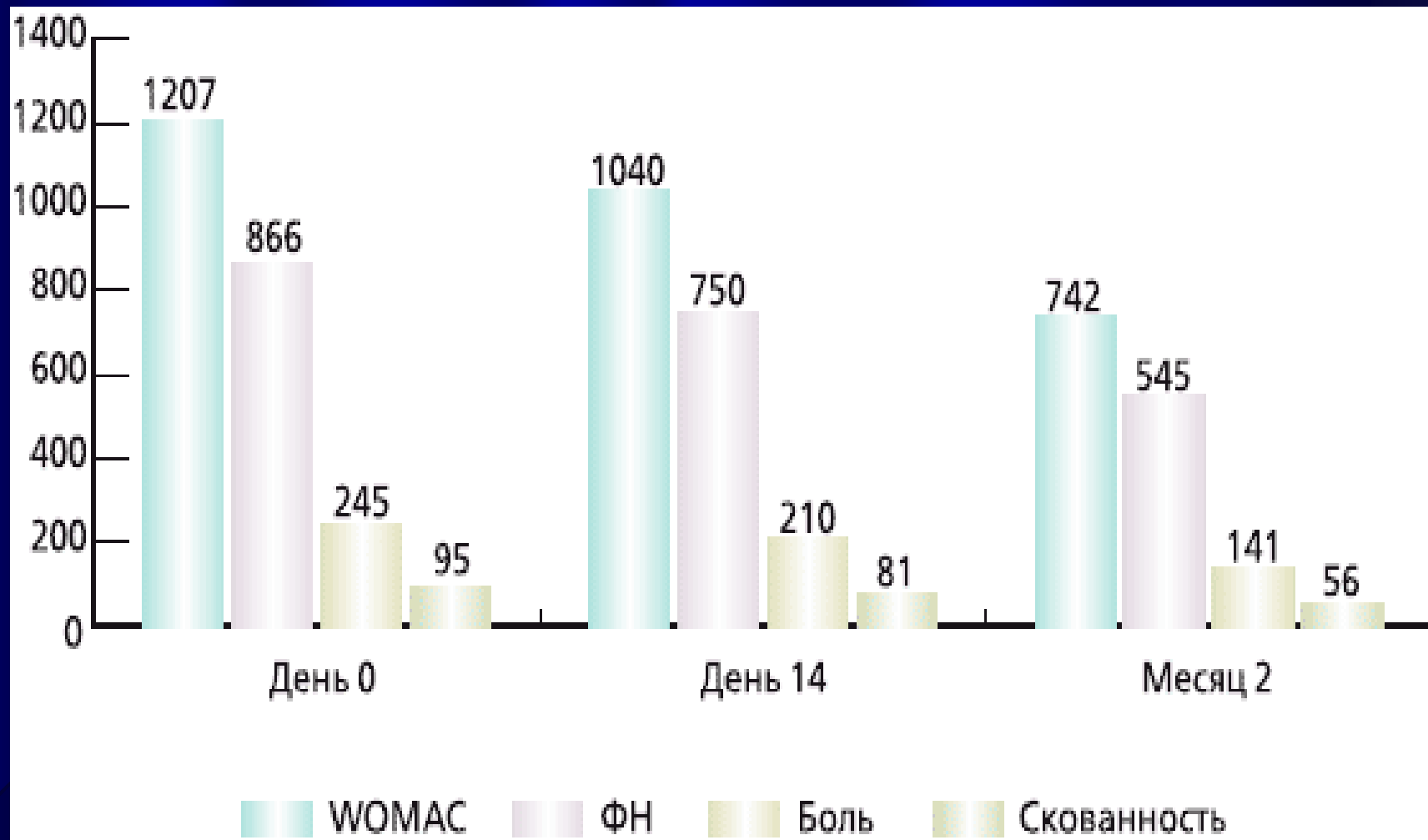
Хондрогард. Схема применения

- В/м по 100 мг через день, начиная с 4 инъекции дозу увеличивают до 200-300 мг в день
- Курс лечения 25-30 инъекций

Эффективность Хондрогарда (1)

- В Институте ревматологии имени акад. В.А.Насоновой проведена оценка эффективности, переносимости и безопасности внутримышечного введения ХС (Хондрогарда) у больных ОА коленных суставов
- В 2-мес проспективном исследовании приняли участие 70 человек в возрасте 45-70 лет с первичным ОА коленных суставов II (79 %) и III (21 %) рентгенологических стадий по Kellgren-Lawrence, нуждавшихся в приеме НПВП
- Средняя длительность заболевания составляла 9 лет
- Препарат Хондрогард вводили внутримышечно через день на протяжении двух месяцев (всего 30 инъекций). Первые три инъекции выполнялись в дозе 1 мл (100 мг), последующие - в дозе 2 мл (200 мг).

Эффективность препарата Хондрогард (2)



Эффективность препарата Хондрогард (3)

- Зарегистрировано статически значимое уменьшение боли по шкале WOMAC через две нед на 14 %, или в абсолютных значениях — на 35 мм. При продолжении терапии ко второму мес положительная динамика достигла 43 %, что соответствовало снижению боли в среднем на 104 мм (95 % ДИ — 85—124; $p < 0,001$)
- Примерно такую же динамику претерпели такие показатели как длительность скованности и улучшение функционального состояния пораженных суставов
- Ко второму мес терапии все значения индекса WOMAC (боль, скованность, ФН) снизились на 43 %, 41% и 37 %, соответственно

Суммарная эффективность и переносимость препарата Хондрогард (4)

- Терапевтический эффект наступал в среднем на 23-й день от начала лечения
- К концу 2-х мес приема Хондрогарда хороший эффект препарата по оценке больного наблюдался у 59 % и удовлетворительный — у 31%
- Серьезных нежелательных явлений (НЯ) не наблюдалось. Чаще всего НЯ носили локальный характер. Редко наблюдался кожный зуд и папулезная сыпь (6%), диспептические явления (1-2%), болезненные уплотнения в месте инъекции (3%).

Рекомендации ESCEO. Шаг 1-ый

- Первым препаратом должен быть парацетамол. С учетом ограниченной эффективности и его НЯ парацетамол следует назначать на фоне основного лечения SYSADOAs глюкозамин сульфатом или хондроитином сульфатом, которые должны быть фармацевтически качественными
- Глюкозамин сульфат и хондроитин сульфат являются единственными препаратами среди SYSADOAs, которые рекомендует исследовательская группа на основании веских клинических доказательств, включающих безопасность и возможную пользу при использовании на ранней стадии болезни
- Наружные НПВС могут быть добавлены для дополнительного обезболивания с учетом их кратковременного симптоматического эффекта
- Методы немедикаментозной терапии возможны на любом этапе 1-го шага (обучение, потеря веса у пациентов с избыточным весом, создание соответствующей программы упражнений)

Рекомендации ESCO. Шаг 2-ой

- Центральную роль играет использование пероральных НПВП
- Пероральные НПВП не должны использоваться длительно, а прерывисто или непрерывно при более длительных курсах терапии
- При выборе НПВП следует учитывать коморбитность (желудочно-кишечный, сердечно-сосудистый или почечный риск)
- Возможно введение внутрисуставно кристаллических ГК и препаратов гиалуроновой кислоты

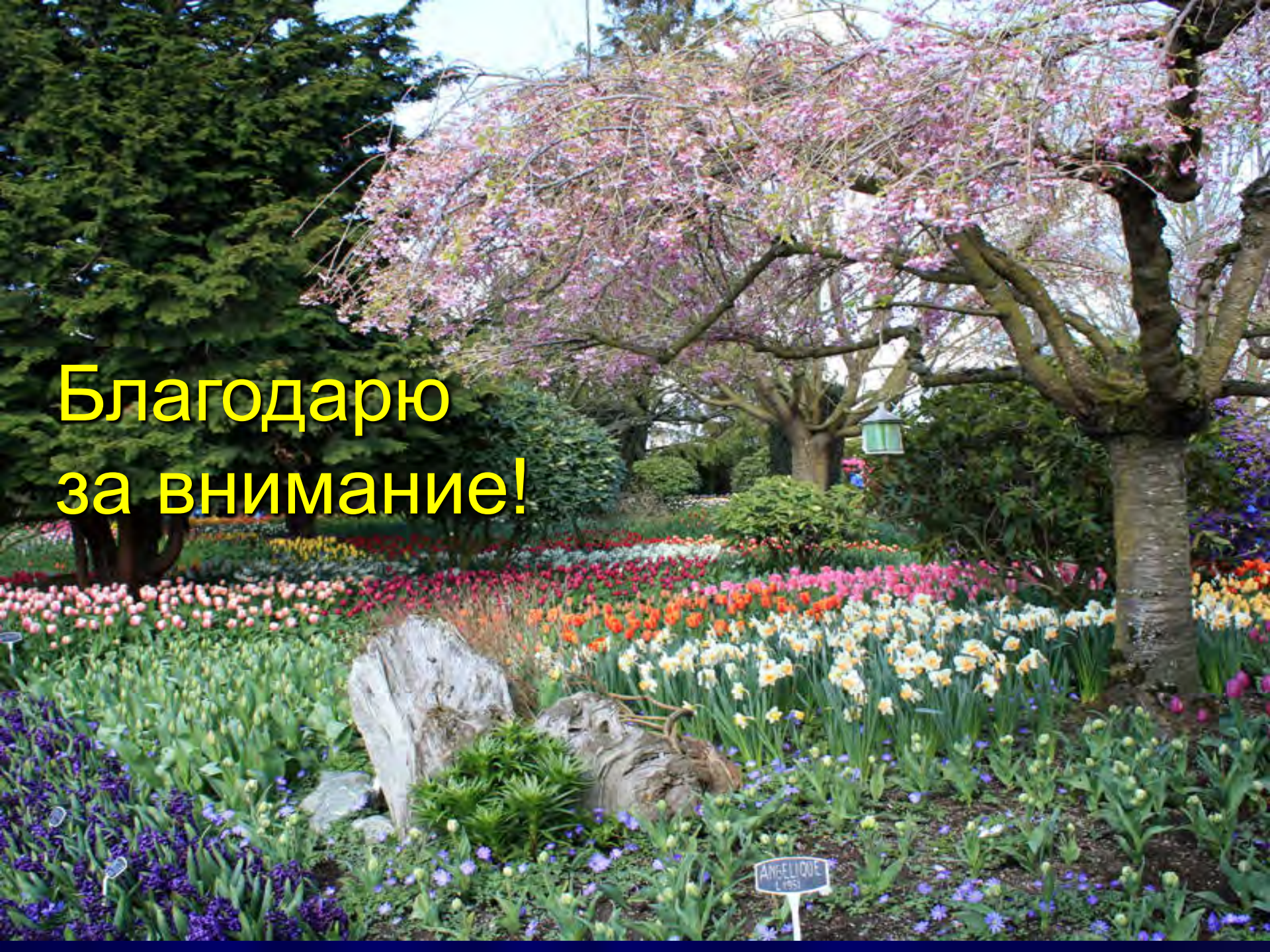
Симптом-модифицирующие препараты медленного действия (SYSADOA)

- Хондроитин сульфат: К, ТБ, кисть
- Глюкозамин сульфат: К

Эффективность симптом-модифицирующих препаратов медленного действия коррелирует с:

- Локализацией остеоартроза
- Стадией остеоартроза
- Длительностью приема препарата
- Суточной дозой
- Вариантом прогрессирования

Благодарю
за внимание!



Эффективность терапии препаратом Хондрогард по оценке больного

Оценка	Кол-во б-х (n)	%
Очень хорошо	16	32
Хорошо	25	50
Удовлетворительно	9	18
Без эффекта	0	0
Всего	50	100

Переносимость и безопасность препарата Хондрогард

- Крайне редко наблюдаются гастралгии, вздутие живота, зуд кожи
- Отмена препарата обычно не требуется
- При дальнейшем применении препарата нежелательные явления обычно проходят

НПВП в терапии остеоартроза

- Входят в состав комплексной терапии
- НПВП более эффективны, чем плацебо и парацетамол
- Основные симптом-модифицирующие препараты быстрого действия
- Их следует назначать при наличии клинически выраженного синовита
- Активно вмешиваются в патогенетические механизмы ОА
- Влияют на метаболизм суставного (гиалинового) хряща

НПВП и метаболизм гиалинового хряща

НПВП в большинстве случаев

- Тормозят метаболическую активность хондробластов и хондроцитов
- Снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты
- Способствуют преждевременной гибели хондроцитов
- Усиливают дегенерацию хряща
- Ведут к прогрессированию остеоартроза

Метаболический синдром у больных остеоартрозом

Показатель	У б-х с ОА	У лиц без ОА
Распространенность	59	23
Абдоминальное ожирение	63	38
АГ	75	38
Гипергликемия	30	13
Повышение триглицеридов	47	32
Снижение ЛПНП	44	38

Взаимосвязь между ОА и МС наблюдается у молодых пациентов
и уменьшается с возрастом

Березняков И. Г., Корж И.В., 2012

Влияние ожирения на развитие и прогрессирование ОА

- У людей с ИМТ >30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов был в 4 раза выше, чем у лиц с ИМТ 25 кг/м²
- У людей с высокой степенью ожирения (ИМТ 36 кг/м² и больше) риск ОА коленных суставов был в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный ИМТ
- Ожирение было связано как с симптоматическим ОА, так и с ОА без клинических проявлений, но с рентгенологическими изменениями.

На что направлена медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты

- Стимуляцию синтеза протеогликанов хондроцитами
- Снижение активности лизосомальных ферментов (ММП)
- Активацию анаболических процессов в матриксе хряща
- Активное снижение интенсивности воспаления в тканях сустава
- Замедление дегенерации хрящевой ткани и восстановление ее структуры
- Повышение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и НПВП

Основа фармакологической терапии ОА

**Симптоматическая терапия:
купирование основных
симптомов¹**



**Патогенетическая терапия:
замедление
прогрессирования болезни²**



Остеоартроз – гетерогенная
болезнь с отдельными
фенотипами

Индивидуализированная терапия ОА обусловлена его фенотипом

- Первичный , вторичный
- Локализация (эрозивный)
- Распространенность процесса (генерализованный, локализованный)
- Характер прогрессирования
- Характер болевого синдрома
- Наличие, выраженность и локализация воспаления (синовит, периартериит)
- Коморбидность
- Наличие и выраженность функциональной недостаточности и определение его ведущей причины

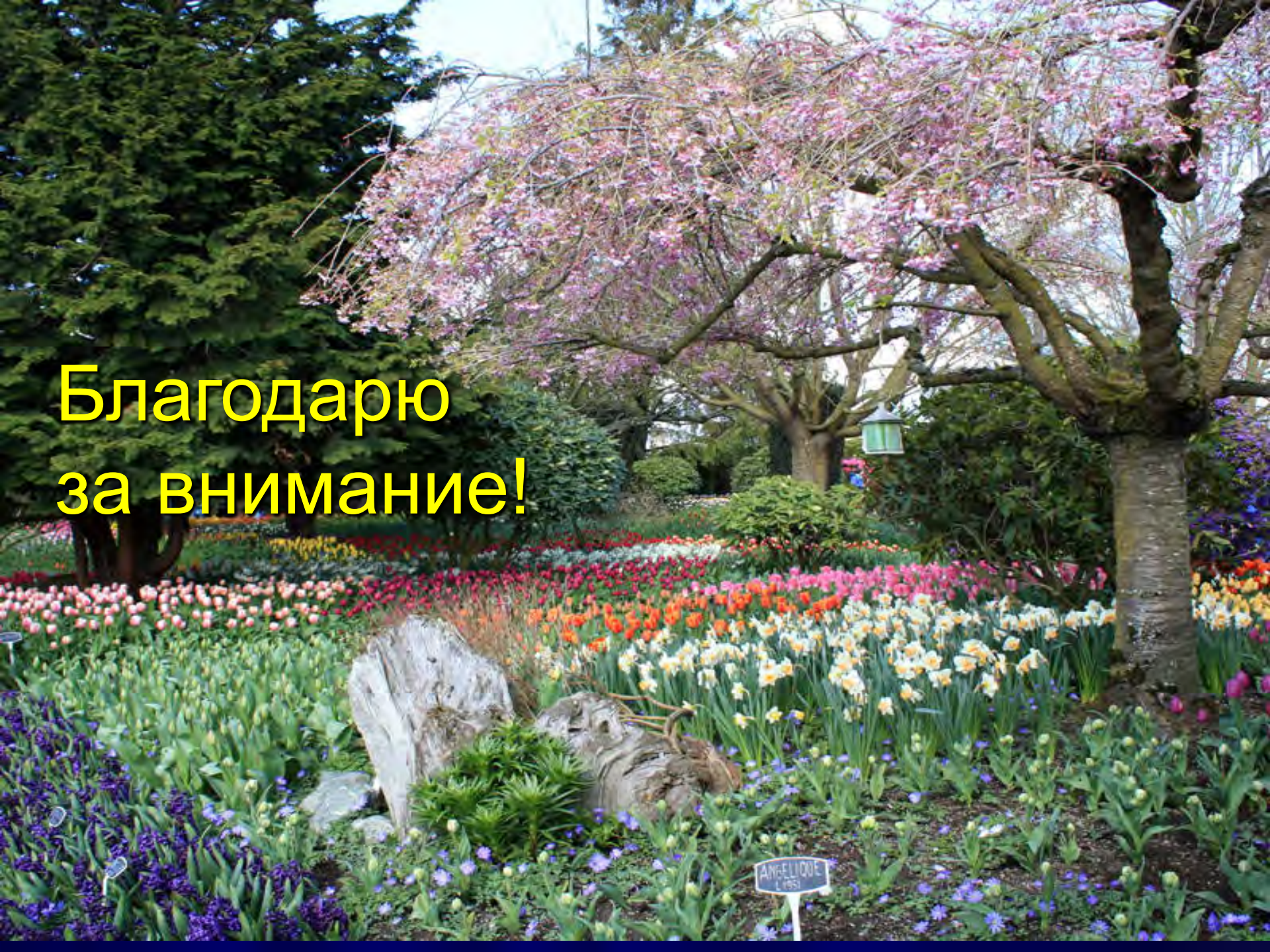
Рекомендации The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO), 2014

- Предлагаемый алгоритм суммирует доказательства по всем видам лечения, при этом учитываются большинство существующих международных и национальных рекомендаций и руководящих принципов по лечению ОА
- Алгоритм является первой попыткой представить рекомендации по комплексной комбинированной терапии ОА
- В основе предлагаемого алгоритма лежит мультимодальный (пошаговый) подход к терапии

Что нового в проблеме остеоартроза?

- ОА – воспалительная болезнь!
- В дебюте заболевания первостепенное значение имеет апоптоз хондроцитов?
- Болевой синдром при ОА во-многом связан с фактором роста нервов
- Неоангиогенез – характерный патологический и прогностический фактор ОА
- Пересмотр эффективности так называемых симптом-модифицирующих («хондропротективных») препаратов медленного действия
- Стронция ранелат – доказанная симптоматическая и структурно-модифицирующая активность
- Поиски новых мишеней для эффективной терапии

Благодарю
за внимание!



Биологическая активность хондроитина сульфата

- Влияние на хрящ:
 - стимулирует синтез протеогликанов и эндогенной гиалуроновой кислоты
 - ингибирует ферменты деструкции хряща MMP - 3,9,13,14, эластазу, катепсин- β
 - ингибирует медиаторы воспаления: ИЛ-1, ЦОГ-2, ПГЕ2, NF- κ B
 - снижает апоптоз, синтез оксида азота и свободные радикалы

Преимущества Амелотекса

- Не влияет на агрегацию тромбоцитов и продолжительность кровотечения
- Не повышает желудочно-кишечную токсичность при комбинированном применении с аспирином
- Не обладает кардио-васкулярной токсичностью (повышение АД, инфаркт миокарда и другие тромбо-эмболические осложнения)
- Не имеет гепато- и нефротоксичности

Цели терапии остеоартроза

- Уменьшить боль
- Замедлить прогрессирование
- Снизить риск обострения и вовлечения новых суставов
- Предотвратить развитие деформация и инвалидности
- Улучшить качество жизни
- Избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний

Генез боли при остеоартрозе

- Повышение внутрикостного давления
- Растяжение капсулы сустава
- Поражение периартикулярных тканей
- Синовит
- Воспаление
- Энтезиты
- Поражение костного мозга
- Нейропатия

Механизм боли

- Ноцицептивная боль
- Воспаление
- Повреждение костного мозга
- Нейропатическая боль
- Центральная сенситизация

Варианты прогрессирования ОА

Варианты прогрессирования:		Мин. ширина суставной щели	Варусный угол	Остеофиты	Плотность кости	Боль	Функция
«Выраженное»	4%	↓↓↓	↑↑↑	↑↑	↑	↑↓	↑↓
«Раннее»	26%	↓	↑	↑	↑	↔	↔
«Позднее»	16%	↓	↑	↑	↑	↑	↓
«Плотность кости»	27%	↔	↑	↔	↔	↓	↔
«Не-прогрессоры»	27%	↔	↔	↔	↑	↓	↓

В когорте CHECK было обнаружено 5 «фенотипов» прогрессирования раннего ОА, представленные в таблице. С выраженным прогрессированием был связан мужской пол, с поздним – женский пол, возраст и низкий ИМТ. Оказалось возможным выделить три типа функциональных исходов: «хороший», «умеренный» и «плохой»

Как относиться к стандартам терапии остеоартроза?

- Ими следует руководствоваться при назначении лечения
- Терапия должна быть индивидуализированной (учитывать фенотип ОА)
- Они основаны на имеющихся доказательствах
- Доказательная база постоянно изменяется
- Имеются существенные разногласия между отдельными рекомендациями
- При назначении терапии следует ориентироваться не только на разработанные стандарты, но и на собственный опыт

Принципы терапии остеоартроза

- Снижение темпов прогрессирования заболевания (аэробные упражнения, коррекция массы тела, контроль коморбидности)
 - Симптом-модифицирующая терапия (прежде всего, направленная на модификацию боли)
 - Профилактика нежелательных явлений проводимой терапии
-
- Нет болезнь-модифицирующих препаратов

Остеоартроз или остеоартрит?

Воспалительный процесс с в тканях сустава локализуется в:

- *Хряще (хондрит)*
 - *Кости (остит)*
 - *Синовиальной оболочке (синовит)* Корреляции между воспалением синовиальной оболочки (выпот, артроскопия) и выраженностью боли наблюдается не всегда
 - Периартриты, теносиновиты, энтезиты (Локализация воспаления в *периартикулярных мягких тканях*)
-
- Воспалительный процесс в тканях сустава коррелирует с прогрессированием остеоартроза

Метаболизм хряща при остеоартрозе

- **Повышение экспрессии**

MMPs, включая коллагеназу и стромелизин, протеазы, IL-1, IL-6, TNF- α , ЦОГ-2, NO (воспаление!)

- **Уменьшение**

TGF- β , рецепторы к TGF- β , протеогликаны, коллаген, особенно второго 2 типа, PAI-1, TIMP (дегенерация хряща!)

Метаболический синдром у больных остеоартрозом

Показатель	У б-х с ОА	У лиц без ОА
Распространенность	59	23
Абдоминальное ожирение	63	38
АГ	75	38
Гипергликемия	30	13
Повышение триглицеридов	47	32
Снижение ЛПНП	44	38

Взаимосвязь между ОА и МС наблюдается у молодых пациентов
и уменьшается с возрастом

Березняков И. Г., Корж И.В., 2012

Влияние ожирения на развитие и прогрессирование ОА

- У людей с ИМТ >30 кг/м² риск развития ОА коленных суставов был в 4 раза выше, чем у лиц с ИМТ 25 кг/м²
- У людей с высокой степенью ожирения (ИМТ 36 кг/м² и больше) риск ОА коленных суставов был в 14 раз выше, чем у людей, имеющих нормальный ИМТ
- Ожирение было связано как с симптоматическим ОА, так и с ОА без клинических проявлений, но с рентгенологическими изменениями.

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

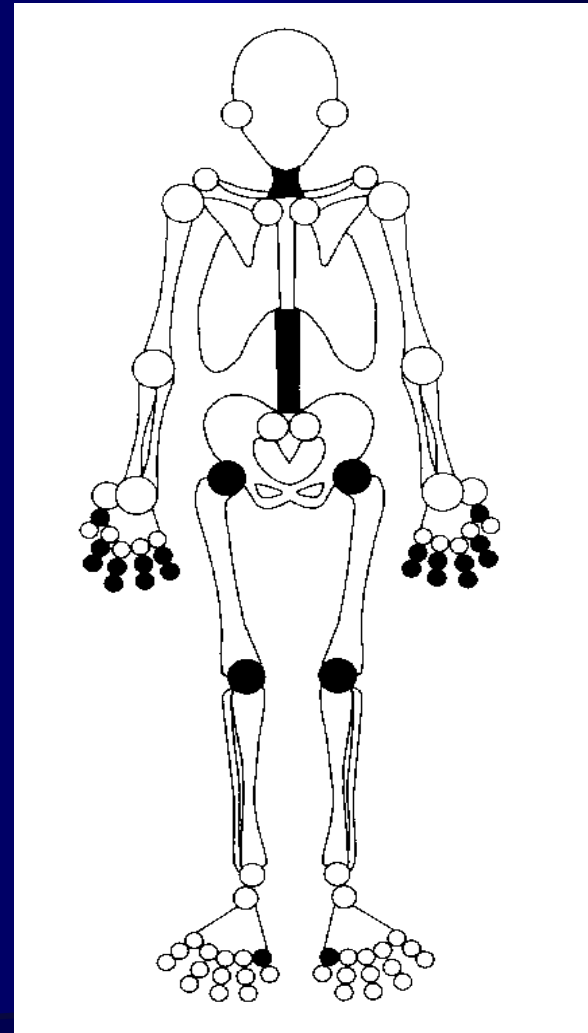
Индивидуализированная терапии ОА обусловлена его фенотипом

- Первичный , вторичный
- Локализация
- Характер прогрессирования
- Характер болевого синдрома
- Наличие, выраженность и локализация воспаления (синовит, периартериит)
- Коморбидность
- Наличие и выраженность функциональной недостаточности и определение его ведущей причины

Характерная локализация поражения суставов при первичном остеоартрозе

Характерная локализация поражения суставов

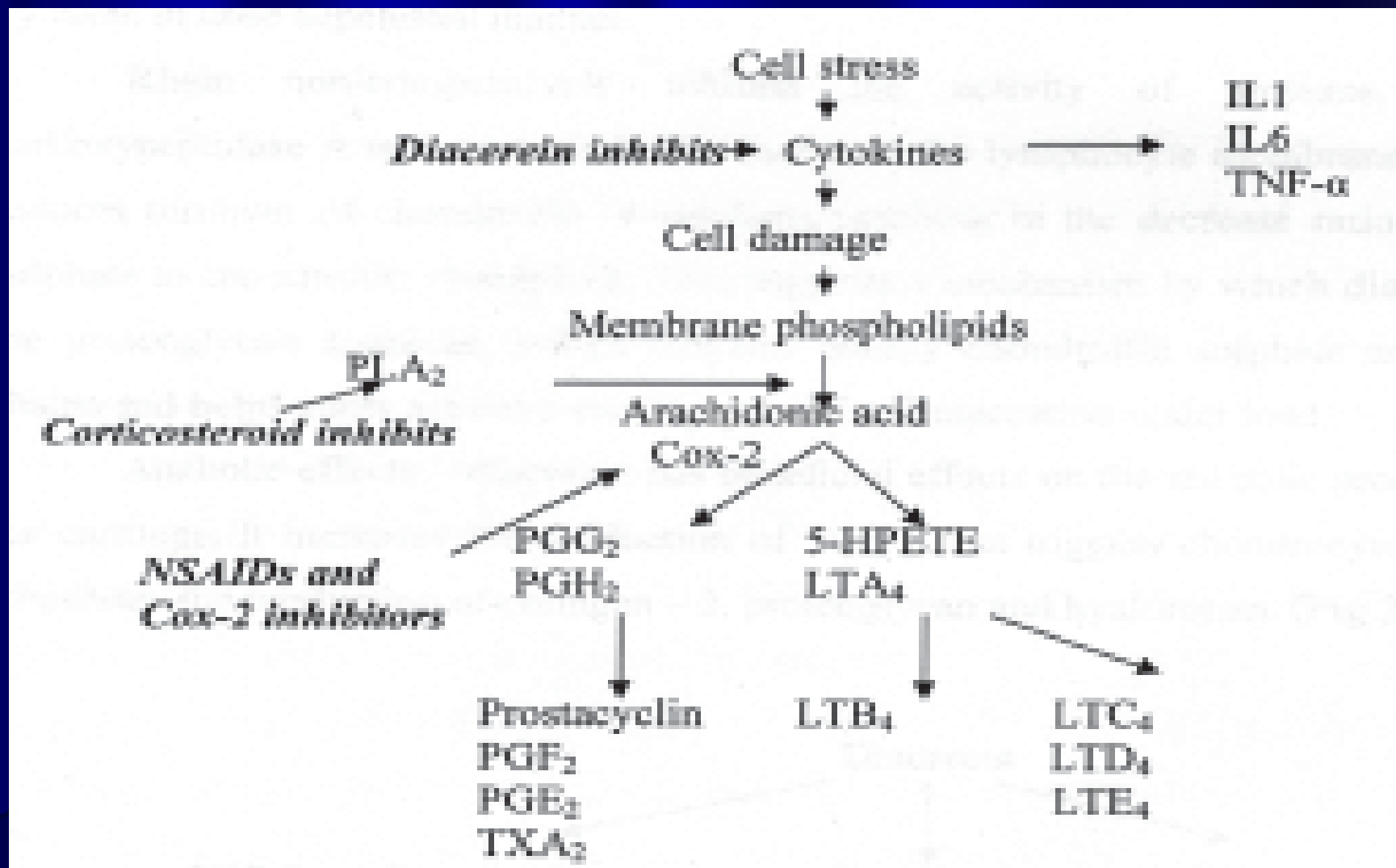
При поражении других суставов не исключается вторичный остеоартроз



Причины болей при остеоартрозе



Биологическая активность различных препаратов при остеоартрозе



Анаболические эффекты диацериина

- Стимулирует анаболические процессы в гиалиновом хряще, стимулируя синтез TGF- α и TGF- β
- Повышает синтез компонентов матрикса хряща
- Способствует пролиферации хондроцитов
- Стимулирует продукцию протеогликанов и коллагена 2 типа и коллагена
- Стимулирует синтез гиалуроновой кислоты, а также нормализует свойства синовиальной жидкости

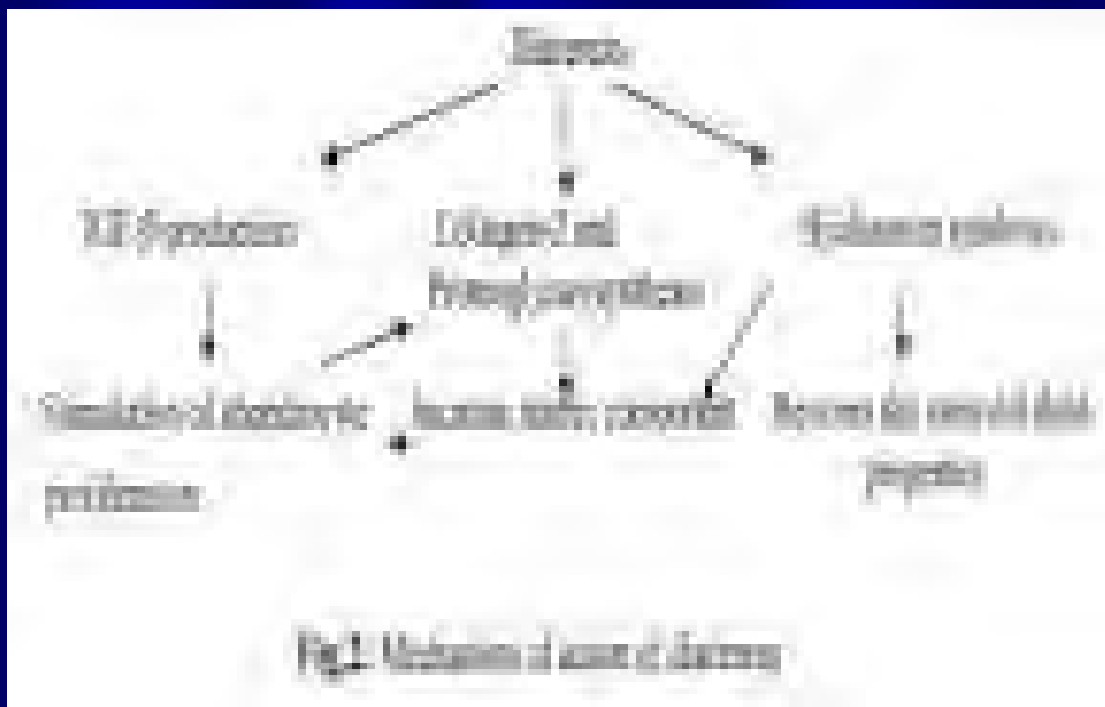
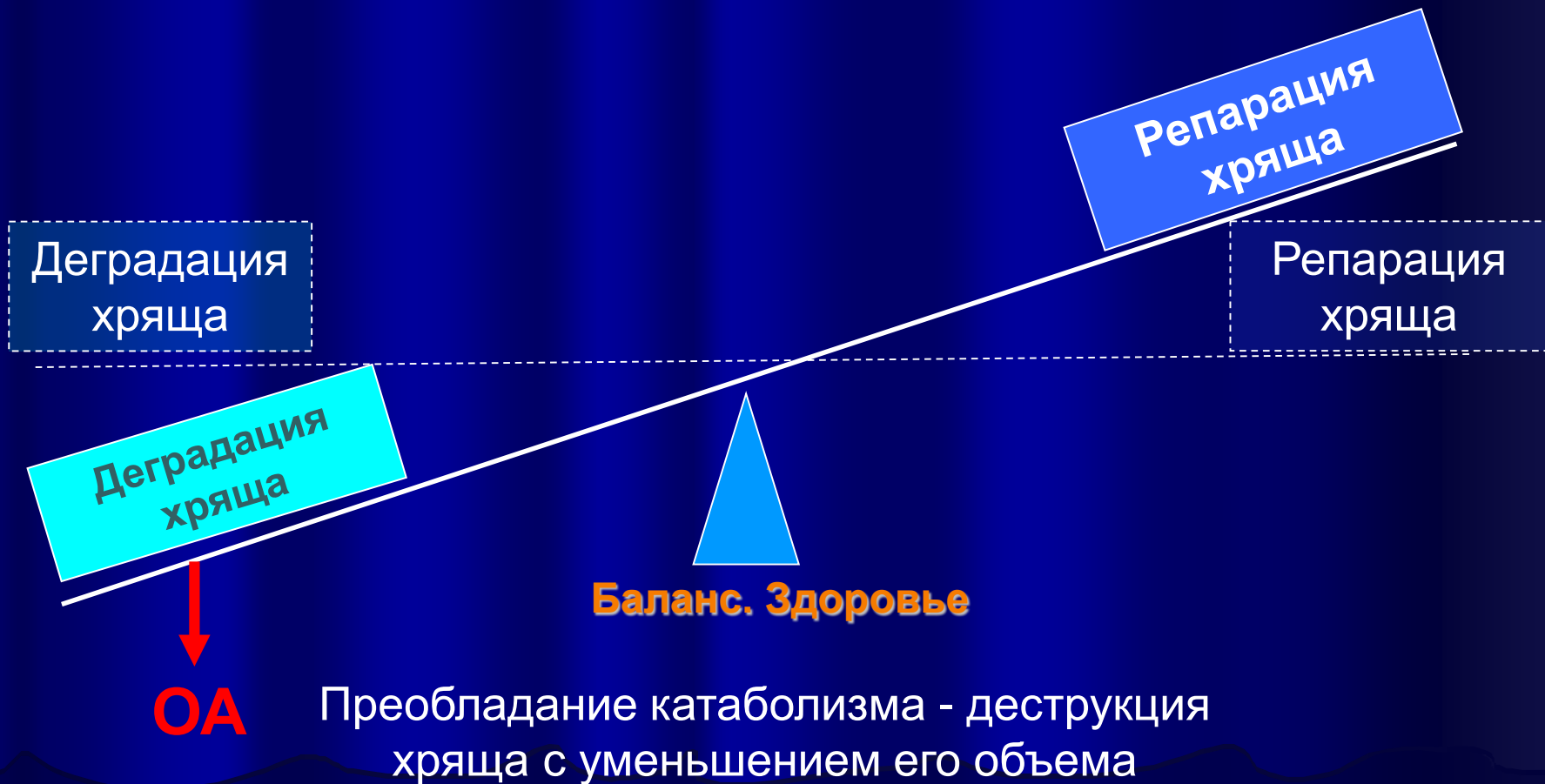


Fig.1. Methodology of case study

ОСТЕОАРТРОЗ - нарушение равновесия между катаболическими и анаболическими процессами в гиалиновом хряще



Дисбаланс в остеоартрозном хряще

BMPs

CDMPs

IGF-1

FGF

TGF β

Анаболизм

IL1 IL17

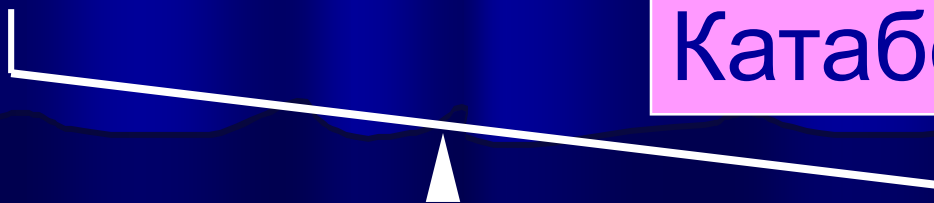
IL6 NO

TNF α

Травма

Механический стресс

Катаболизм



Молекулярные механизмы развития остеоартроза

- **Повышение экспрессии**

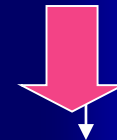
MMPs, включая коллагеназу и стромелизин, протеаз, IL-1, TNF- α , NO

(ведет к хондриту, оститу и синовиту)

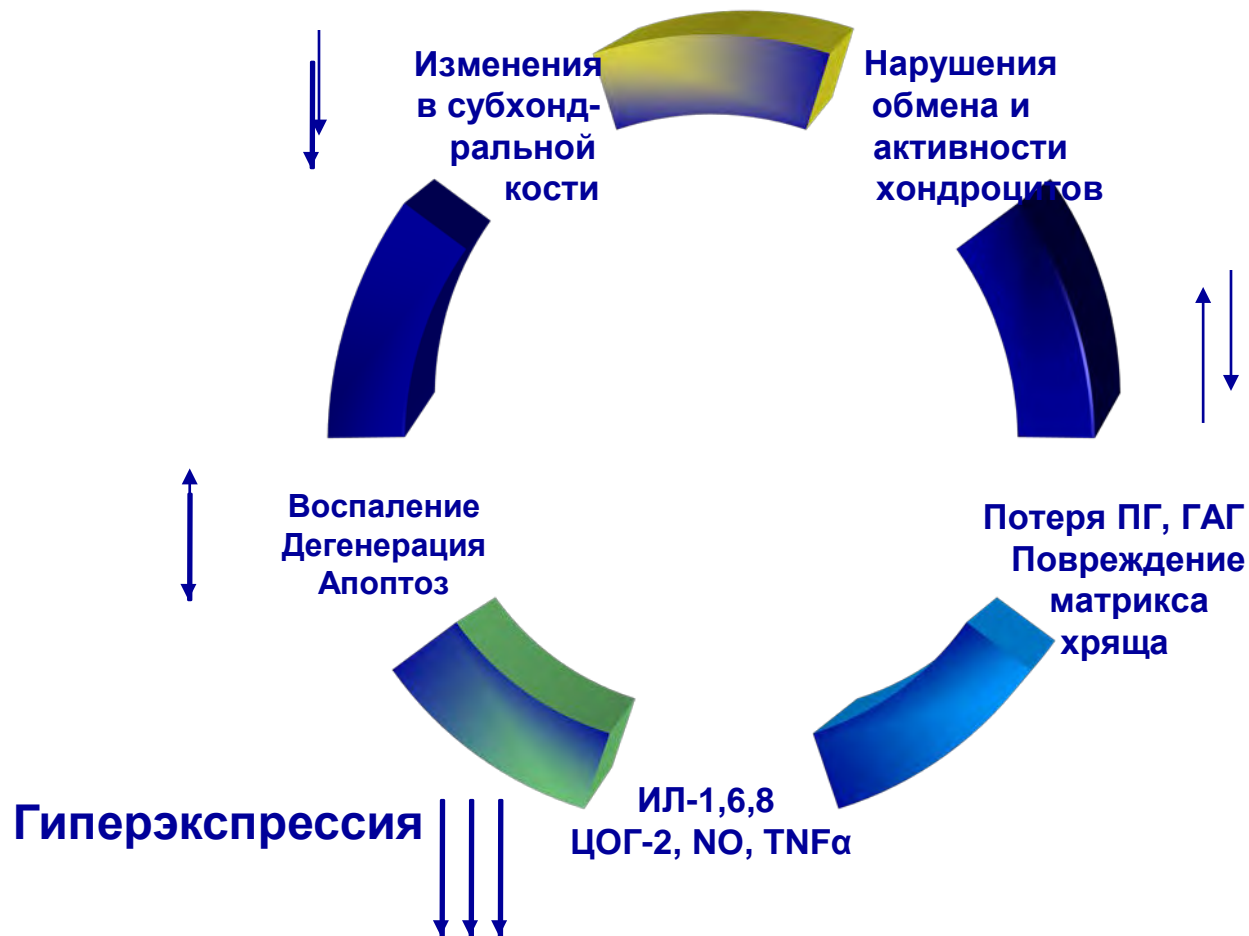
- **Снижение экспрессии**

TGF- β , рецепторы к TGF- β , протеогликаны, коллаген, особенно второго 2 типа, PAI-1, TIMP (деградация хряща)

Патогенез остеоартроза



Повреждающий фактор



Цели терапии остеоартроза

- Предотвратить развитие заболевания в интактных суставах
- Уменьшить боль
- Замедлить прогрессирование
- Снизить риск обострения и вовлечения новых суставов
- Предотвратить развитие деформация и инвалидности
- Улучшить качество жизни
- Избежать побочных эффектов фармакотерапии и обострения сопутствующих заболеваний

Фармакотерапия остеоартроза

- Неопиоидные и опиоидные анальгетики (парацетамол, трамал)
- Системные НПВП
- Локальная терапия (капсаицин, НПВП, димексид)
- Симптоматические лекарственные средства медленного действия
- Внутрисуставные инъекции (глюкокортикоиды, препараты гиалуроновой кислоты)
- Экспериментальная терапия (модуляторы биологического ответа, бисфосфонаты, стронция ранелат)

1. Нефармакологические методы: образование по изменению образа жизни, уменьшение массы тела, ЛФК, коррекция статики (коленные ортезы, стельки ортопедические, хождение с тросточкой), ИРТ.

2. Неопиодные анальгетики (парацетамол до 4 г/день).

3. Селективные и неселективные НПВП в минимальной эффективной дозе, коротким курсом.

4. Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина.

5. Внутрисуставное введение гиалуронатов, глюкокортикоидов.

6. Симптом- и структурно-модифицирующие препараты (ХС, глюкозамина сульфат, диацереин, стронция ранелат).

7. Хирургическое лечение.

НПВП в терапии остеоартроза

- Входят в состав комплексной терапии
- НПВП более эффективны, чем плацебо и парацетамол
- Основные симптом-модифицирующие препараты быстрого действия
- Их следует назначать при наличии клинически выраженного синовита
- Активно вмешиваются в патогенетические механизмы ОА
- Влияют на метаболизм суставного (гиалинового) хряща

НПВП при остеоартрозе

Рекомендации группы GREES (European Group for the Respect and of Ethics and Excellence in Science)

- Препарат не должен негативно влиять на здоровый контралатеральный хрящ и недопустимо повреждение здорового сустава
- Пока еще нет достаточно убедительных данных в пользу того, что широко применяющиеся НПВП (диклофенак, напроксен) и селективные ингибиторы ЦОГ-2 обладают благоприятным действием на хрящевую ткань

Recommendations for the registration of drug used in the treatment of osteoarthritis.
Ann Rheum Dis 1996; 55: 552-7.

Влияние НПВП и дексаметазона на морфологию суставного хряща и субхондральной кости

Салицилаты, индометацин, фенилбутазон, напроксен, ибупрофен, дексаметазон, введенные внутрисуставно, **вызывают дегенеративные изменения в суставном хряще и субхондральной кости** у крыс и кур, что доказано данными гистологии, стереоэлектронной микроскопией, биохимическими тестами и рентгенологическим методом

«Идеальный» НПВП

(с точки зрения воздействия на хрящ)

- Стимулирует синтез хрящевой ткани
- Замедляет резорбцию хряща
- Ингибирует синтез катаболических ЦИТОКИНОВ

НПВП и метаболизм гиалинового хряща

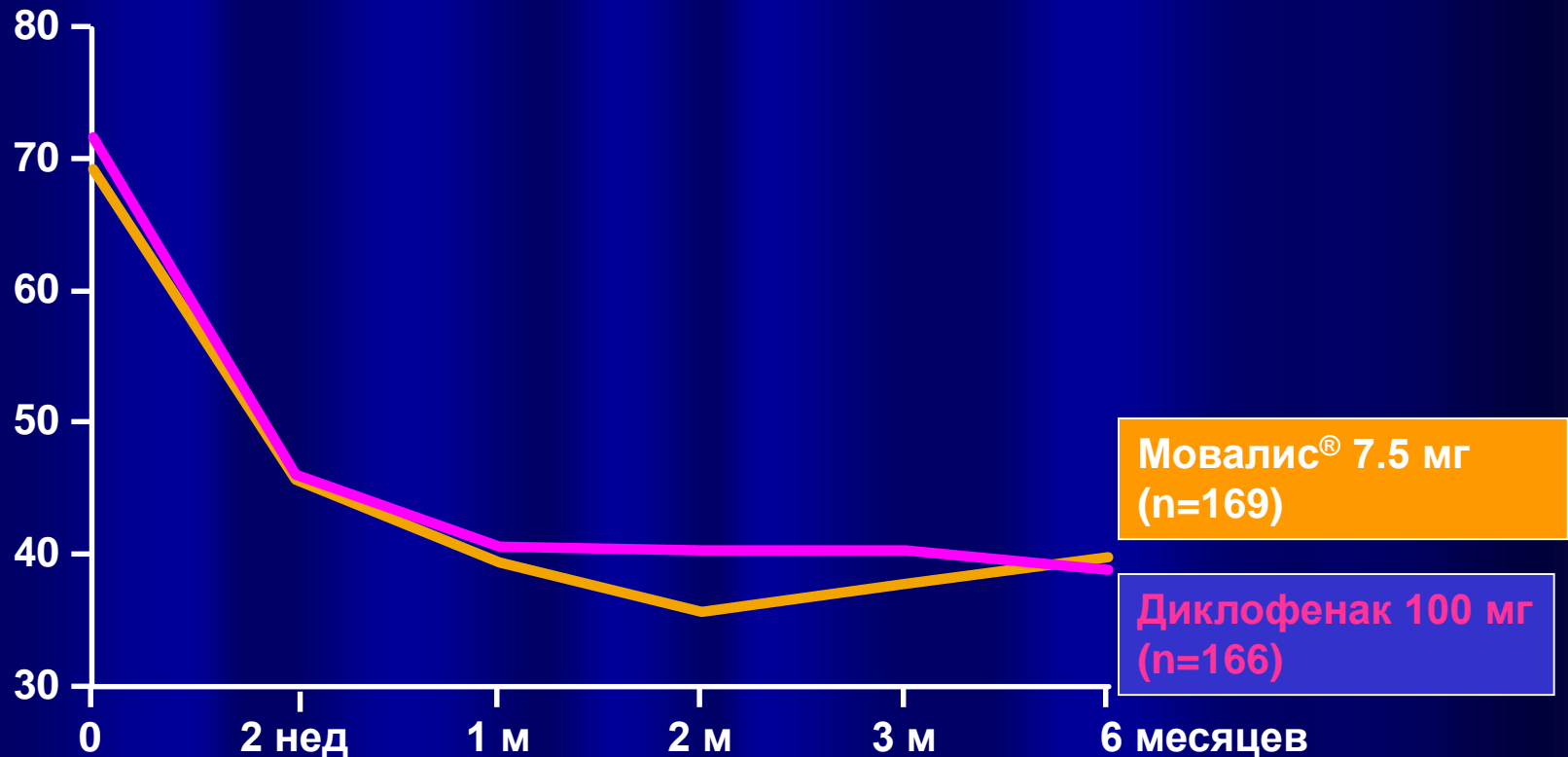
Нестероидные противовоспалительные препараты в большинстве случаев

- Тормозят метаболическую активность хондробластов
- Снижают синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты
- Способствуют преждевременной гибели хондроцитов
- Усиливают дегенерацию хряща
- Ведут к прогрессированию остеоартроза

Влияние НПВП на гиалиновый хрящ

- **Хондронегативное** (индометацин, пироксикам, напроксен, диклофенак)
- **Хондронейтральное** (ибупрофен, нимесулид)
- **Хондропротективное** (мелоксикам (мовалис), кетопрофен, аэртал)

Динамика боли при движении у больных ОА



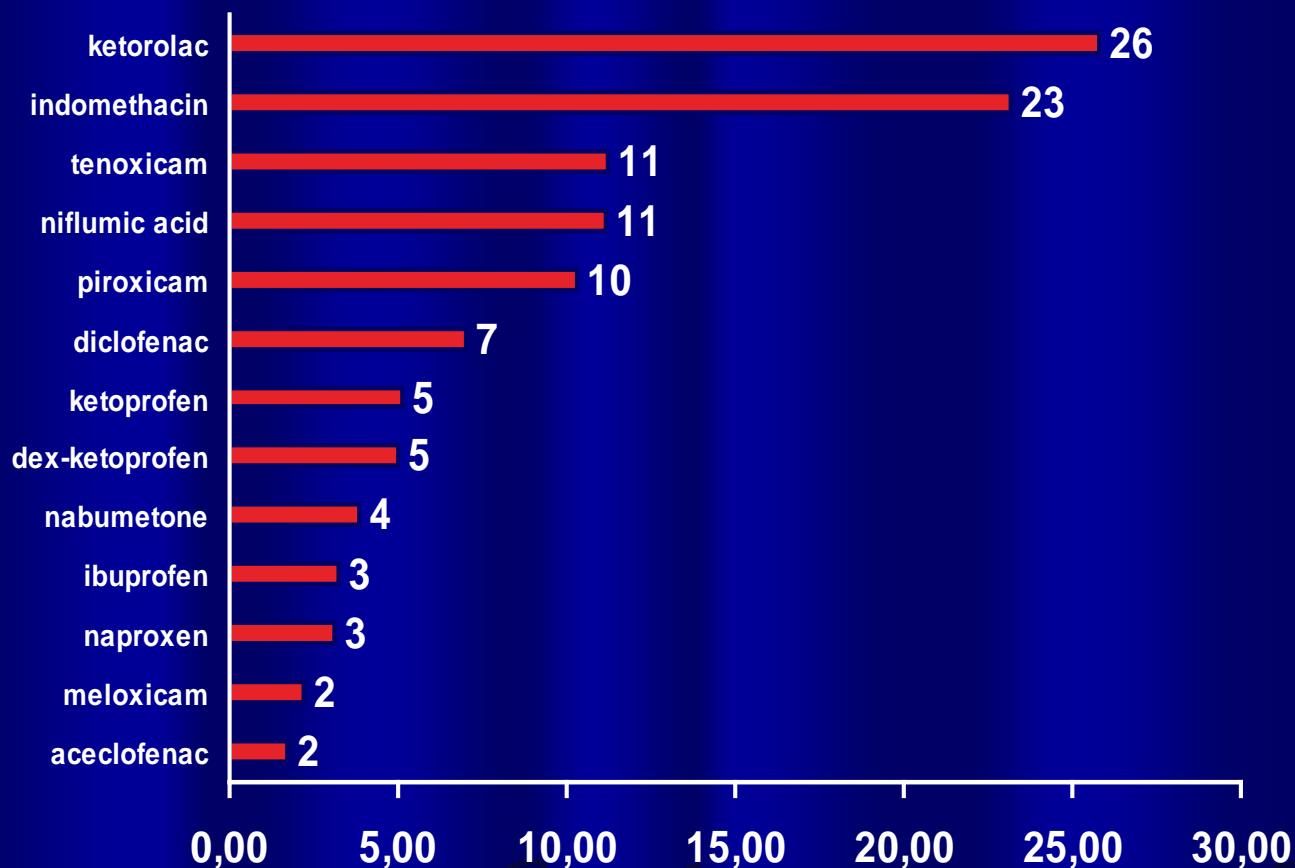
0 мм = отсутствие боли; 100 мм = непереносимая боль

Мовалис – мета-анализ переносимости

В результате мета-анализа у мелоксикама установлены преимущества в сравнении с **диклофенаком, пироксикамом и напроксеном**:

Снижение риска желудочно-кишечных осложнений	36%
Снижение риска отмены препарата в следствие желудочно-кишечных осложнений	41%
Снижение риска серьезных побочных реакций (перфорация, изъязвление, кровотечение)	48%
Снижение риска кишечных диспепсий	27%

Частота развития кровотечения из верхних отделов
желудочно-кишечного тракта при приеме НПВП
Число случаев на 1000 человек/лет



Expert Opin Pharmacother 2004; 5 (6): 1347–57.

Селективные ингибиторы ЦОГ-2 и НПВП-энтеропатии

- Селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают энтеропатию, чем неселективные НПВП
- Применение селективных ингибиторов ЦОГ-2, включая мовалис, ассоциируются с 50% снижением серьезных гастроинтестинальных осложнений по сравнению с неселективными НПВП

Спектр индуцированных НПВП повреждений ЖКТ

Верхние отделы

- Субэпителиальные петехиальные геморрагии
- Эрозии
- Язвы:
 - Желудок > 12 ПК
- Кровотечение
 - Желудок, 12 ПК
- Перфорации/обструккции

Тонкая кишка

- Кишечная диспепсия
- Диафрагматит
- Отек
- Язвы, эрозии
- Кровотечения
- Стриктуры
- Пенетрация
- Неспециф. отек
- Энтеропатия
- Анемия

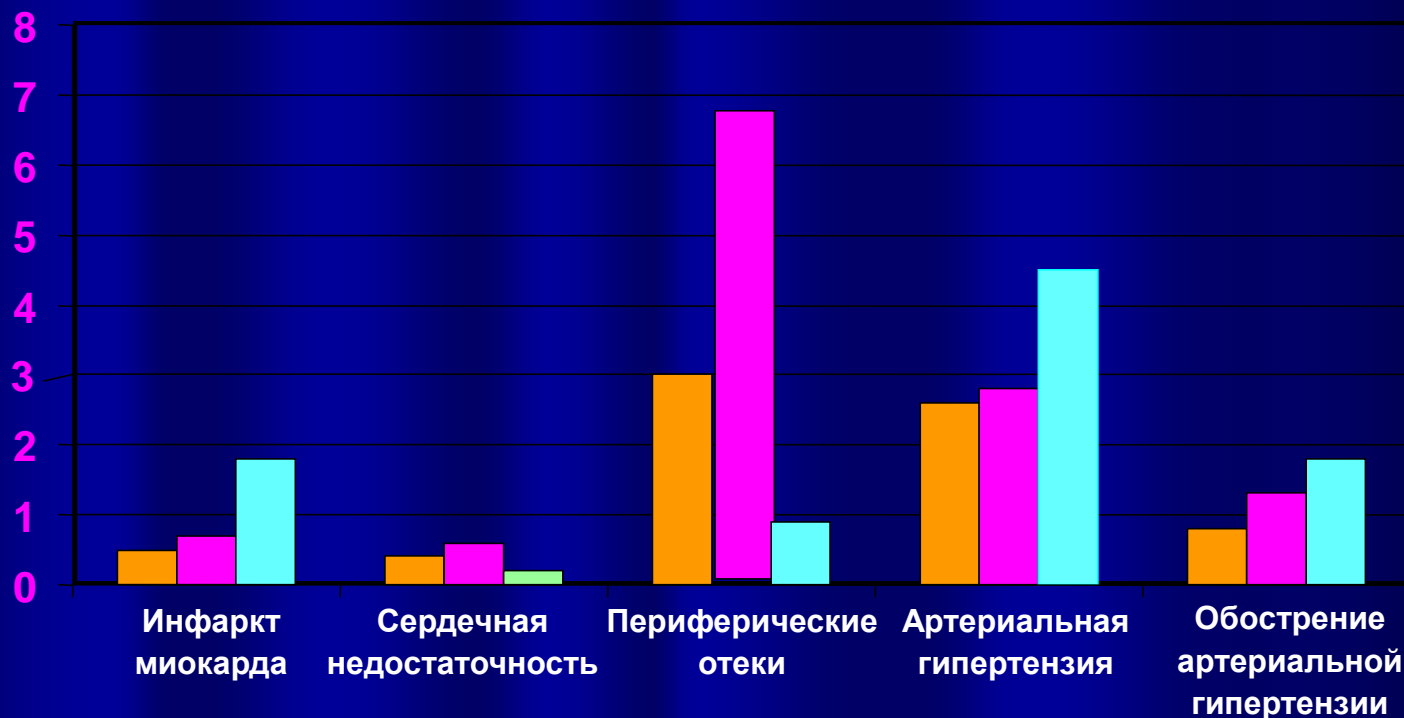
Толстая кишка

- Язвы
- Стриктуры
- Перфорации
- Кровотечение или перфорация
- Коллагеновый колит
- Ишемический колит
- Рецидивирующий синдром раздраженной кишки

Кардио-васкулярные и нефрологические побочные эффекты

(N = 27039)

■ Мовалис ■ НПВП ■ Плацебо



Метаанализ 27039 пациентов. **Мовалис** не увеличивает риск развития кардио-васкулярных и нефрологических осложнений по сравнению с традиционными НПВП

Сравнительная эффективность лекарственных препаратов при остеоартрозе

- 18 – мес лечение больных гонартрозом парацетамолом, мовалисом, хондроитин сульфатом и глюкозамин сульфатом показало существенное прогрессирование заболевания при приеме парацетамола (индекс WOMAK, Лекена, R-графия, МРТ, артроскопия, сонография).
- Эффективность мовалиса оказалась почти такой же, как и при приеме структурных аналогов хряща

Тактика терапии НПВП при ОА

Терапию НПВП рекомендуется проводить короткими курсами только при наличии вторичного (реактивного) синовита или выраженных болей, не купирующихся простыми анальгетиками

Биологические эффекты мовалиса на метаболизм гиалинового хряща

- ✓ Обладает анаболическим действием
- ✓ Ингибирует интерлейкин-1
- ✓ Экспрессирует факторы роста, включая трансформирующий фактор роста - 1
- ✓ Ингибирует деградацию агрекана
- ✓ Нейтрализует действие металлопротеиназ
- ✓ Тормозит апоптоз хондроцитов

Основные фармакологические эффекты Аэртала

- Ингибирует ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α
- Снижает экспрессию молекул адгезии (L-селектин, VCAM-1)
- Подавляет продукцию оксида азота
- Стимулирует синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты
- Устраняет торможение синтеза ГАГ ИЛ-1
- Угнетает экспрессию металлопротеиназ (ММП-1, ММП-3)
- Демонстрирует свойства антиоксидантов, воздействуя на свободные радикалы
- Тормозит пролиферацию синовиоцитов

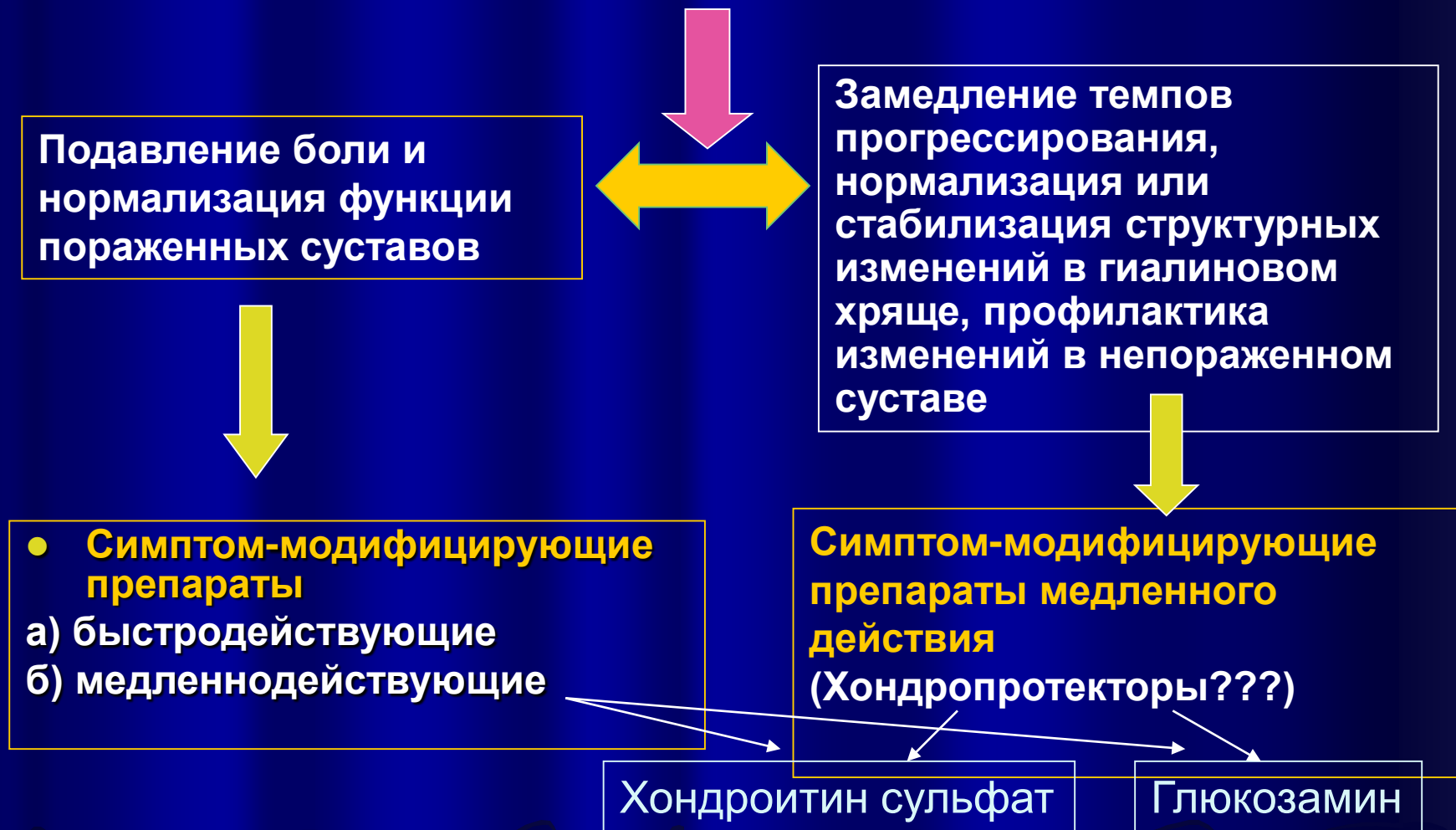
Медикаментозная терапия ОА

- **Симптом-модифицирующие препараты**
(подавление боли и нормализация функции пораженных суставов)
 - а) **быстродействующие**
 - б) **медленнодействующие**
- **Структурно-модифицирующие препараты**
(замедление темпов прогрессирования, нормализация или стабилизация структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактика изменений в непораженном суставе)

Существуют ли хондропротективные препараты?

- Позитивное действие так называемых хондропротекторов, прежде всего, связано с угнетением персистирующего воспаления в тканях сустава и, в первую очередь, в гиалиновом хряще
- Такие препараты являются симптом-модифицирующими препаратами медленного действия со структурно-модифицирующим эффектом

Медикаментозная терапия ОА



На что направлена медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты?

- Стимуляцию синтеза протеогликанов хондроцитами
- Снижение активности лизосомальных ферментов
- Активацию анаболических процессов в матриксе хряща
- Активное снижение интенсивности воспаления в тканях сустава
- Замедление дегенерации хрящевой ткани и восстановление ее структуры
- Повышение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и НПВП

Симптом-модифицирующие препараты медленного действия (Базисная терапия остеоартроза)

- Глюкозамин сульфат и гидрохлорид
- Хондроитин сульфат
- Комбинированные препараты хондроитин сульфат + глюкозамин сульфат / гидрохлорид
- Неомыляющие вещества сои и авокадо
- Диацериин
- Препараты гиалуроновой кислоты
- Витамин D
- Альфлутоп
- Стронциум ранелат

Факторы, на которых нужно основывать выбор так наз. хондропротективных препаратов

- Доказанность действия препарата (результаты крупных контролируемых исследований)
- Локализация, распространенность и выраженность патологического процесса
- Переносимость препарата
- Эффективность препарата после 3-6 месяцев приема

Симптом-модифицирующие препараты медленного действия (SYSADOA)

- Хондроитин сульфат: К, ТБ, кисть
- Глюкозамин сульфат: К
- Диацерин: К, ТБ
- Пиаскледин: К, кисти

На что направлена медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты?

- Стимуляцию синтеза протеогликанов хондроцитами
- Снижение активности лизосомальных ферментов
- Активацию анаболических процессов в матриксе хряща
- Снижение интенсивности воспаления в тканях сустава
- Замедление дегенерации хрящевой ткани и восстановление ее структуры
- Повышение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов

Рекомендации EULAR и OARSI для остеоартроза (2008, 2010)

Препараты симптом-модифицирующего действия - SYSADOA (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, диацерин, неомыляющие компоненты авокадо/соевых бобов, гиалуроновая кислота) оказывают симптоматический эффект и могут оказывать структурно-модифицирующий эффект

Медикаментозная терапия ОА

- **Симптом-модифицирующие препараты**
(подавление боли и нормализация функции пораженных суставов)
 - а) **быстродействующие**
 - б) **медленнодействующие**
- **Структурно-модифицирующие препараты**
(замедление темпов прогрессирования, нормализация или стабилизация структурных изменений в гиалиновом хряще, профилактика изменений в непораженном суставе)

Рекомендации EULAR, 2005

- SYSADOA (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат, диацерин, неомыляемые соединения авокадо и сои и гиалуроновая кислота) имеют симптоматический эффект и низкую токсичность, но размер эффекта очень низок, категория пациентов хорошо не определена, а клинически значимая структурная модификация достаточно хорошо не установлена
- EULAR 2005 hip OA

Рекомендации EULAR и OARSI для остеоартроза (2008, 2010)

Препараты симптом-модифицирующего действия - SYSADOA (глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, диацерин, неомыляющие компоненты авокадо/соевых бобов, гиалуроновая кислота) оказывают симптоматический эффект и могут оказывать структурно-модифицирующий эффект

Гетерогенность остеоартроза

- Что такое остеоартроз? Дефиниция
- Моно-, олигоартикулярное или полиартикулярное поражение (полиостеоартроз, артрозная болезнь) являются проявлением одной болезни?
- Нозологическая принадлежность эрозивного остеоартроза кистей
- Остеохондроз позвоночника и остеоартроз периферических суставов – это одна болезнь?

Гетерогенность остеоартроза

Остеоартроз

Первичный

● Идиопатический

Локализированный

Узелковый артроз
Гонартроз
Коксартроз
Артроз 1пл/фал
Остеохондроз

Генерализованный

Поражение более 3-х групп суставов

Вторичный

Осложняющий течение другого заболевания:

- Метаболический
- Анатомический
- Метаболический
- Воспалительный
- Нейропатический

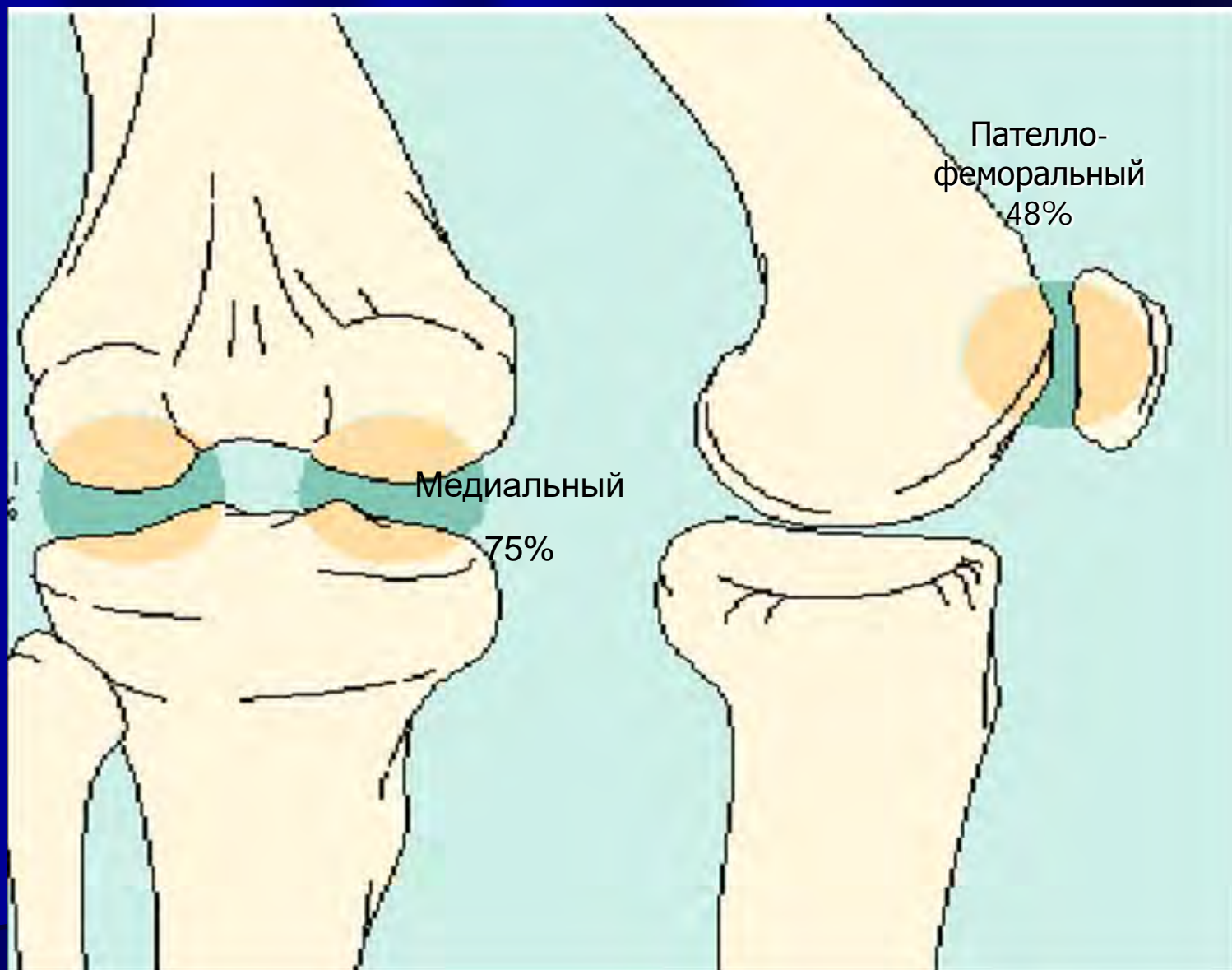
Вторичный остеоартроз

- **Метаболический** (кристал-ассоциированный артрит, акромегалия, охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона)
- **Анатомический** (эпифизарная дисплазия, болезнь Blount, болезнь Пертеса, врожденная дислокация тазобедренного сустава, гипермобильный синдром)
- **Травматический** («большая травма сустава», переломы, остеонекроз, хирургия сустава (менискэктомия), профессиональная артропатия)
- **Воспалительный** (любая воспалительная артропатия, септический артрит)

Особенности вторичного остеоартроза

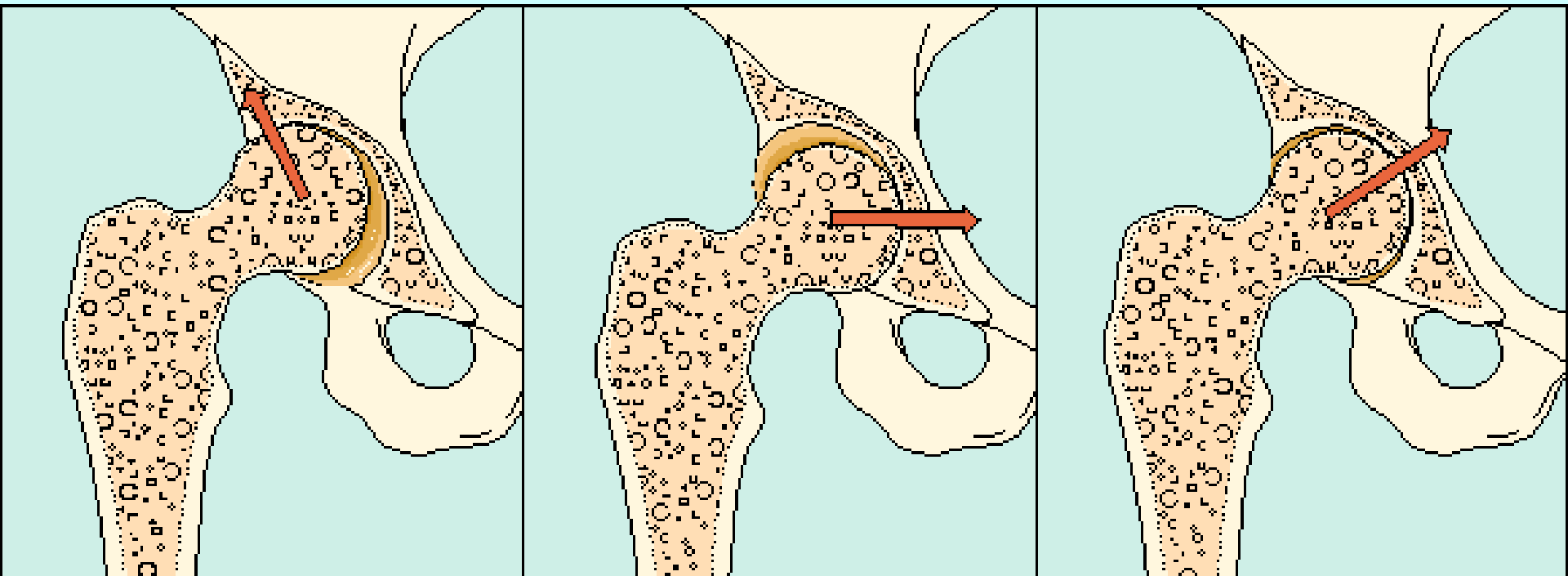
- В большей степени выражены остеофиты, чем сужение суставной щели
- Часто локализованное поражение суставов
- Основа терапии – лечение основного (фонового) заболевания

Варианты поражения отдельных частей коленного сустава при ОА

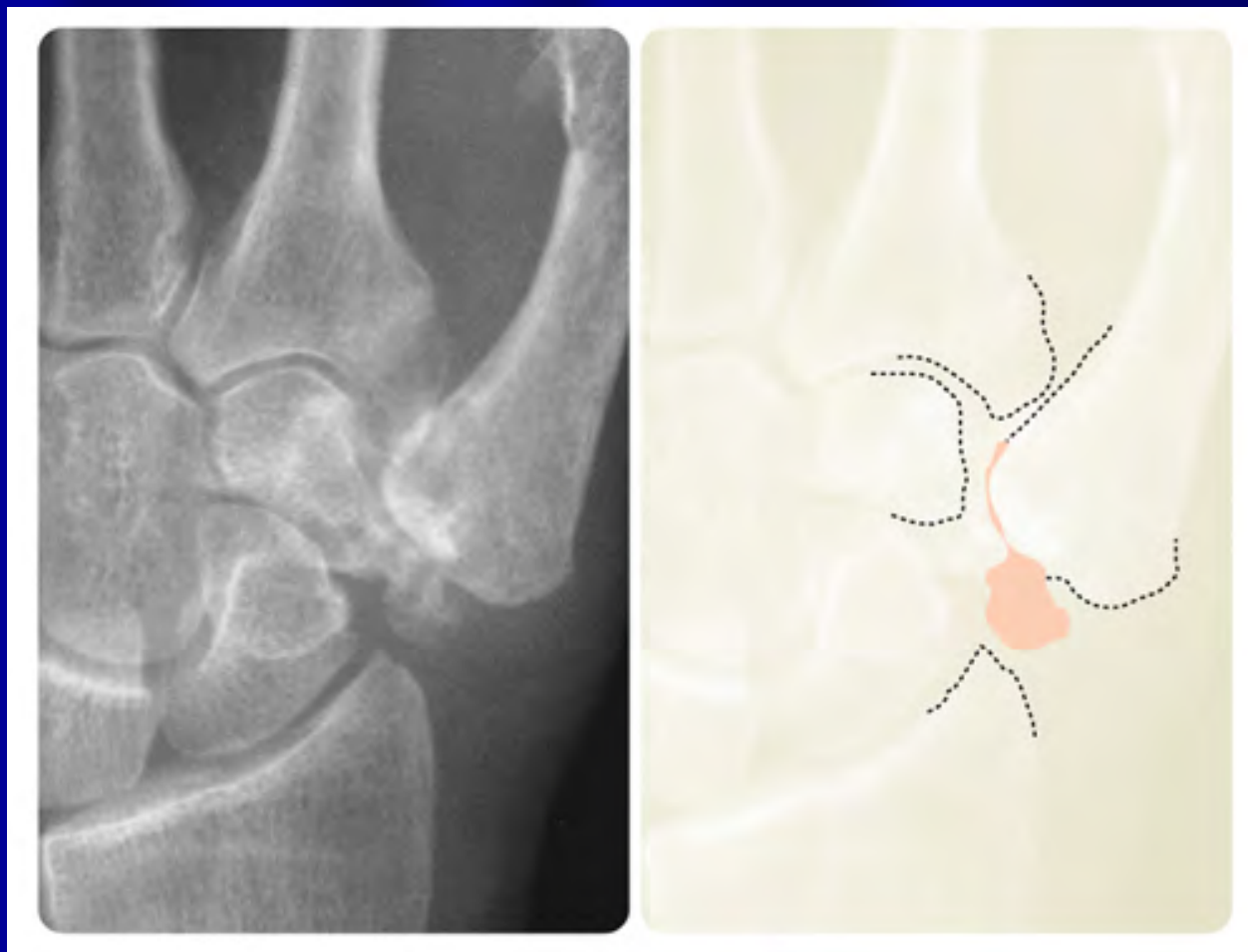


Варианты поражения отдельных частей сустава при коксартрозе

Верхнелатеральный – 60% (М>Ж) Медиальный – 25% (Ж >М) Концентрический – 15% (Ж >М)



ОА I запястно-пястного сустава (ризартроз Форестье)



Узелковый эрозивный остеоартроз



Факторы, на которых нужно основывать выбор так наз. хондропротективных препаратов

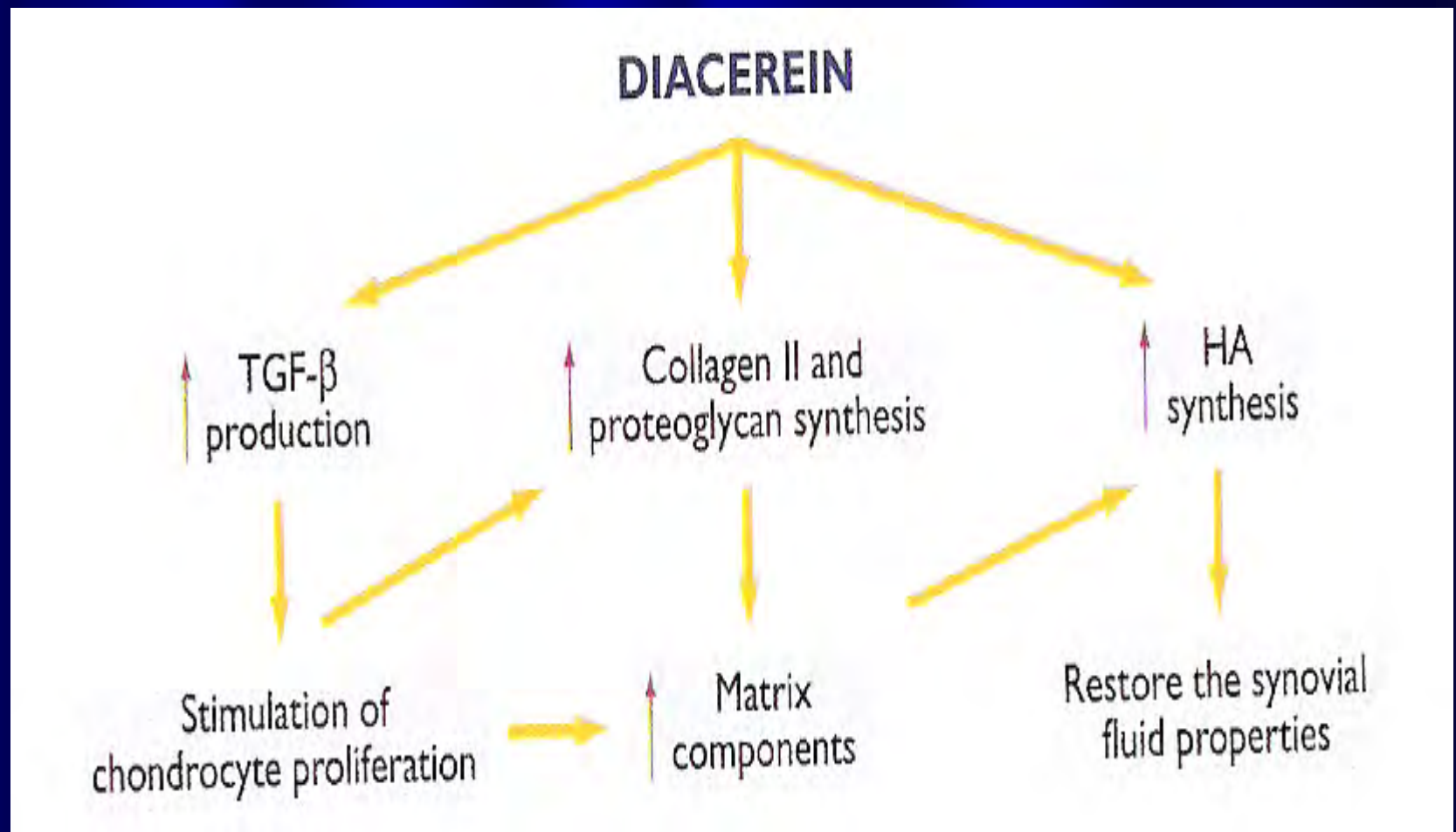
- Доказанность действия препарата (результаты крупных контролируемых исследований)
- Локализация, распространенность и выраженность патологического процесса
- Переносимость препарата
- Эффективность препарата после 3-6 месяцев приема

Модификаторы биологического ответа

Интерлейкин -1: роль в патогенезе ОА



Проанаболический эффект диацерины (диафлекса)



Диацерин (диафлекс)

- Симптом-модифицирующее действие
 - улучшает клинические проявления остеоартроза
 - примерно равная эффективность с НПВП
 - не вызывает серьезных НЯ
- Структурно-модифицирующее действие
 - снижает рентгенологич. прогрессирование (исследование ECHODIAN)
- Разрывает каскад патологических реакций при остеоартрозе

НВАС повышают экспрессию трансформирующего фактора роста β 1 и β 2 в культуре хондроцитов

Boumediène K et al., Arthritis Rheumatism, 1999,42,148-156.

Влияние на бычьи хондроциты

- НВАС стимулирует экспрессию TGF- β 1 & β 2 и PAI-1
- НВАС ингибирует IL-6 и IL-1, которые способствуют продукции коллагеназы 1 типа
 - НВАС стимулирует синтез матрикса посредством влияния на TGF- β
 - НВАС повышает образование PAI-1
 - блокатора каскада MMPs

Результаты

- 163 больных: 85 Пиаскледин, 78 placebo
- 108 – R-графия через 24 ± 6 мес

<i>ШСЩ</i>	<i>ASU (55)</i>	<i>Placebo (53)</i>	<i>P</i>
Д0 (mm)	$2,35 \pm 0,93$	$2,50 \pm 0,94$	0,4
Медиана	2,45	2,45	
Через 2 г	$1,87 \pm 1,10$	$1,90 \pm 0,93$	NS (0,9)
< 2,45 mm	$1,66 \pm 0,42$	$1,69 \pm 0,93$	0,77
Δ Д0-Г2	$-0,43 \pm 0,51$	$-0,86 \pm 0,62$	< 0,01
Ежегодно	0,24	0,47	0,01