

# **Остеоартроз (остеоартрит)**

**Смульская О.А.**

**ПСПБГМУ им. И.П. Павлова, СПб ГБУЗ «КРБ № 25»**

# Эпидемиология ревматических заболеваний в РФ: 2010-2014 гг.

Болезни костно-мышечной системы по распространенности занимают **3-е место** после заболеваний ССС и болезней органов дыхания

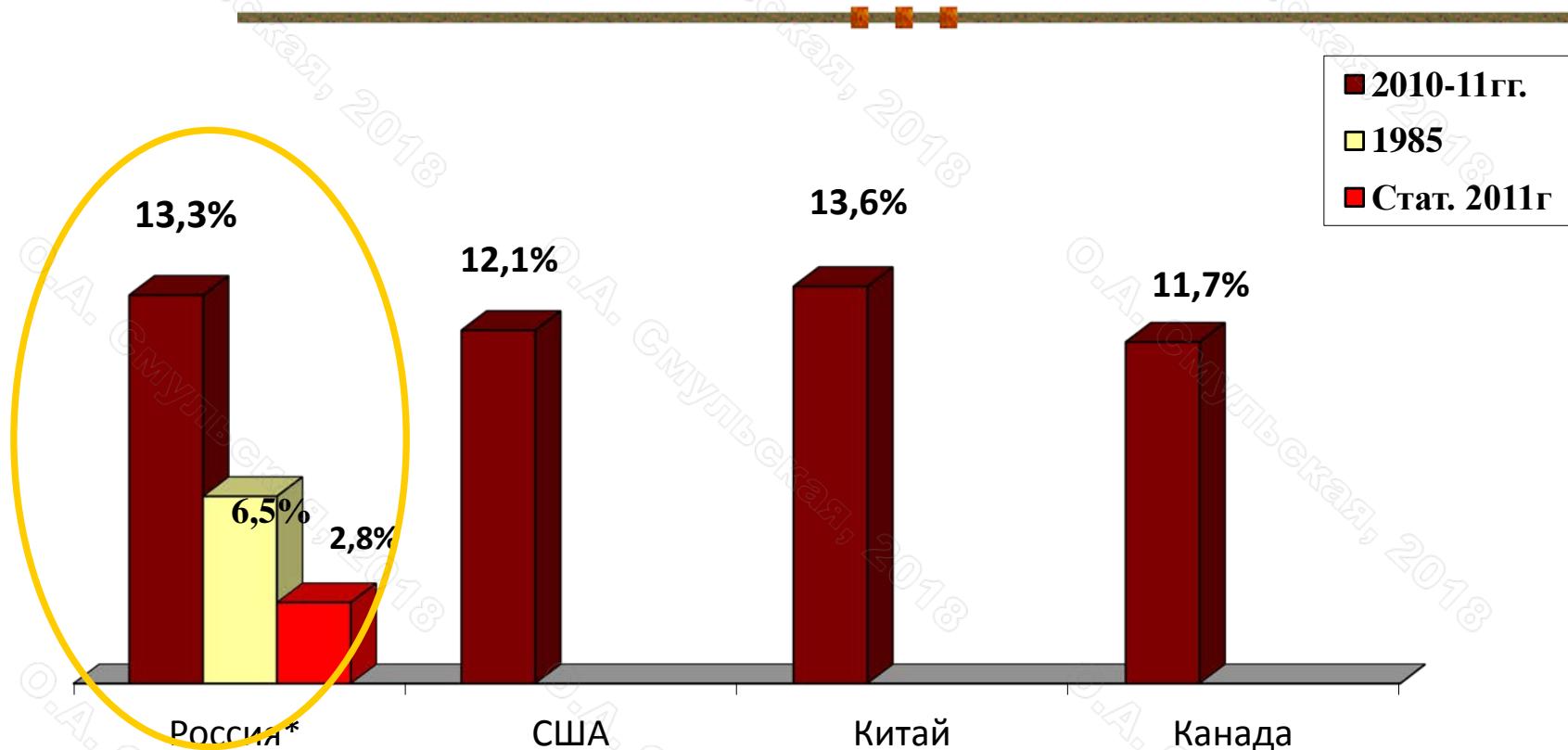
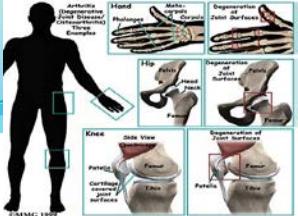
В РФ в 2014 г. зарегистрировано случаев болезней КМС **13 446,6 на 100 000 населения** (13,4% населения).

**За 5 лет** заболеваемость по группе болезней КМС **выросла на 7%**

Заболевание	Заболеваемость на 100 000 населения (2014 г)	Процент от всего населения	Рост заболеваемости за 5 лет (2010-2014 гг)
Остеоартроз	3 618,2	3,62%	+ 12,1%
Ревматоидный артрит	251,0	0,25%	+ 5,0%
Сpondилопатии (АС, спондилез и др.)	92,4	0,09%	+ 32,2%
СЗСТ	45,7	0,05%	+ 0,3%
Реактивные артропатии	40,5	0,04%	- 8,6%
Псориатический артрит	15,2	0,02%	+ 1,3%

# Распространенность ОА

(по данным эпидемиологических исследований)



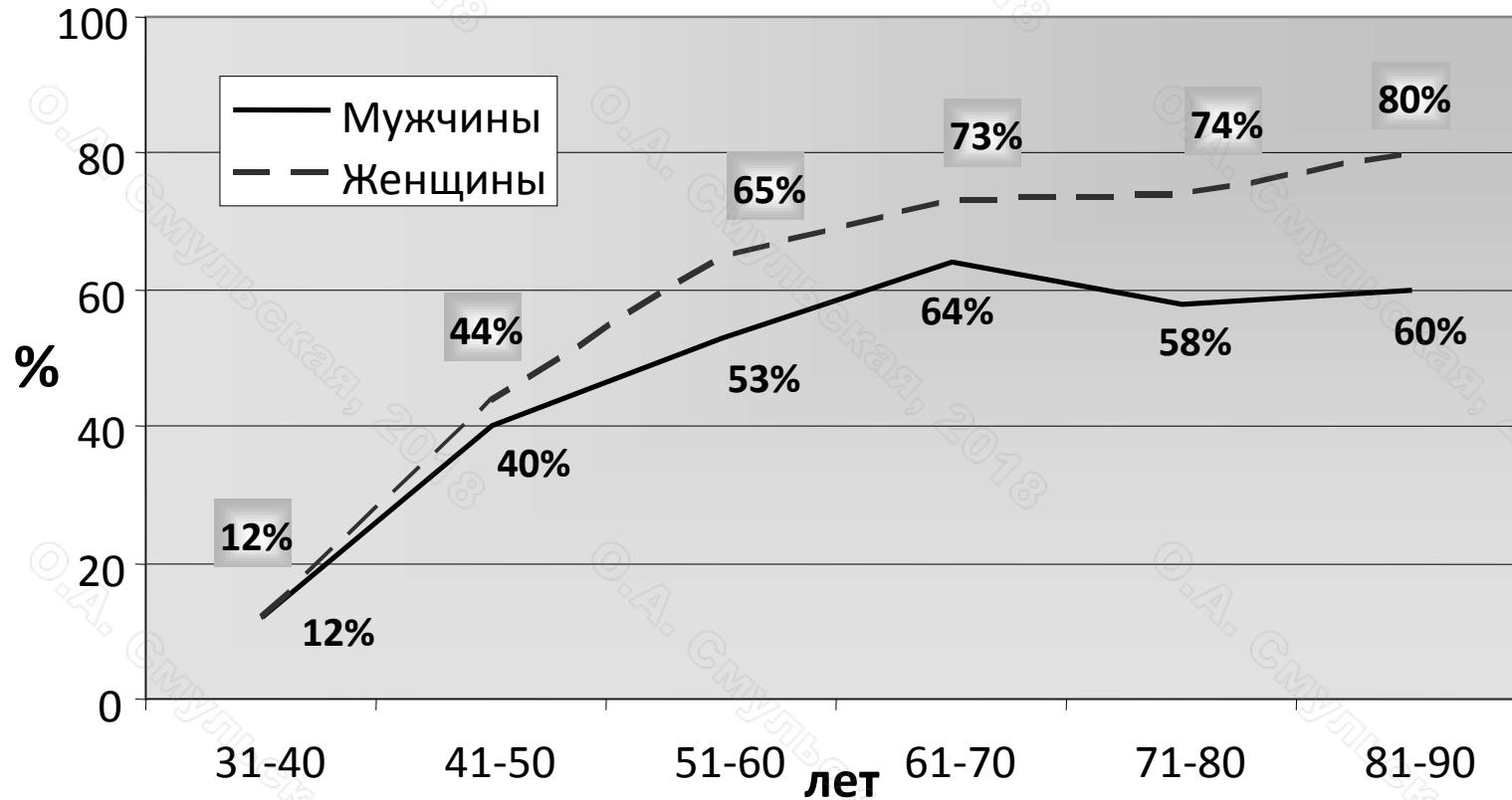
Установленная распространенность ОА в России превысила данные официальной статистики Минздравсоцразвития РФ в 5 раз

- Lawrence, David T. et all, Arthritis Rheum. 2008 Dec 15;57(8):1419-25  
Zeng QY, Chen R, et all, Arthritis Res Ther. 2008 Jan 31;10(1):R17  
Andrianakos A, Trontzas P, et all. J Rheumatol. 2003 Jul;30(7):1589-601.  
Veerapen K, Wigley RD, Valkenburg H, J Rheumatol. 2007 Jan;34(1):207-13  
J. Rheumatol 2003 Oct;30(10):2252-6

# Основная структура болезней КМС



## Частота ОА в зависимости от возраста и пола среди лиц с артрапгиями коленных и тазобедренных суставов



Как у мужчин, так и у женщин с 30 до 60 лет частота ОА резко нарастает, однако в дальнейшем среди мужчин данный показатель с возрастом плавно снижается а у женщин — продолжает постепенно нарастать, достигая максимума к 80-90 годам (80%)

# По данным ВОЗ



- Более 40% лиц пожилого возраста страдают ОА
- До 80% больных ОА имеют ограничения подвижности разной степени
- 25% — не могут выполнять обычную домашнюю повседневную работу

Canizares M, Power JD, Perruccio AV, Badley EM. Association of regional racial/cultural context and socioeconomic status with arthritis in the population: A multilevel analysis.// Arthritis Rheum.- 2008. - V59.- P.399-407

Reference: Datamonitor stakeholder Insight: osteoarthritis. Dec 2009-seven major markets

## Остеоартрит —

это заболевание суставов, характеризующееся  
клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного  
матрикса, возникающих при макро- и микроповреждениях,  
при этом активируются ненормальные адаптивные  
восстановительные ответы, включая провоспалительные пути  
иммунной системы.

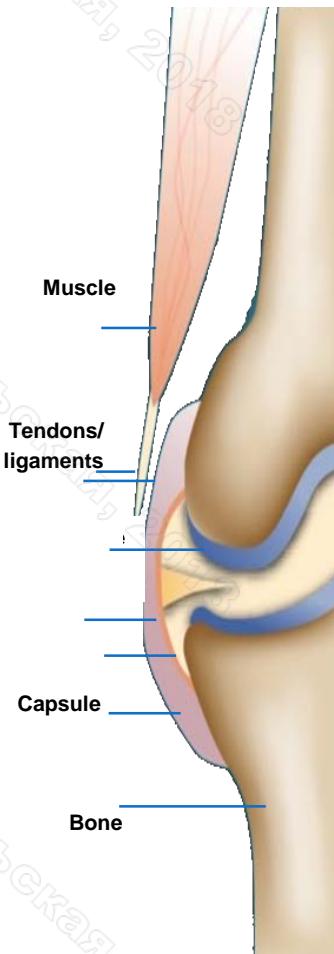
Первоначально изменения происходят на молекулярном  
уровне с последующими анатомическими и  
физиологическими нарушениями (деградация хряща,  
ремоделирование кости, образование остеофитов, воспаление,  
потеря нормальной функции сустава), приводящими к  
развитию заболевания.

**В основе клинических проявлений ОА лежит поражение **всех** компонентов сустава:**

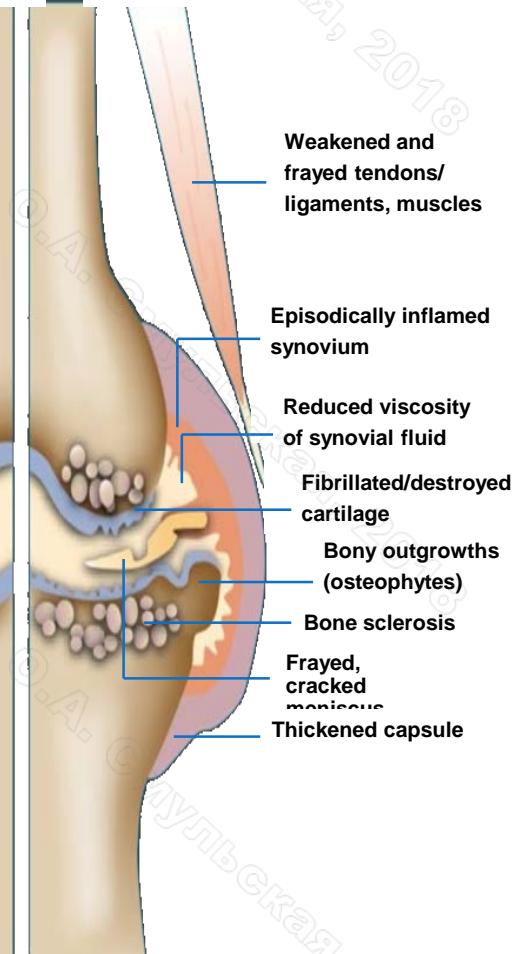
- хряща
- субхондральной кости
- синовиальной оболочки
- капсулы
- связок
- околосуставных мышц

**Коды по МКБ-10:  
M15-M19 Артрозы**

a. Норма



b. ОА



# Факторы риска ОА

## Системные факторы:

- Возраст
- Пол
- Раса
- Гормональный статус
- Генетические факторы
- МПК
- Нюансы питания (витамины С и D как протективные факторы)

## Локальные факторы:

- Предшествующее повреждение
- Слабость мышц
- Неправильная ось сустава
- Гипермобильность

## Внешние факторы:

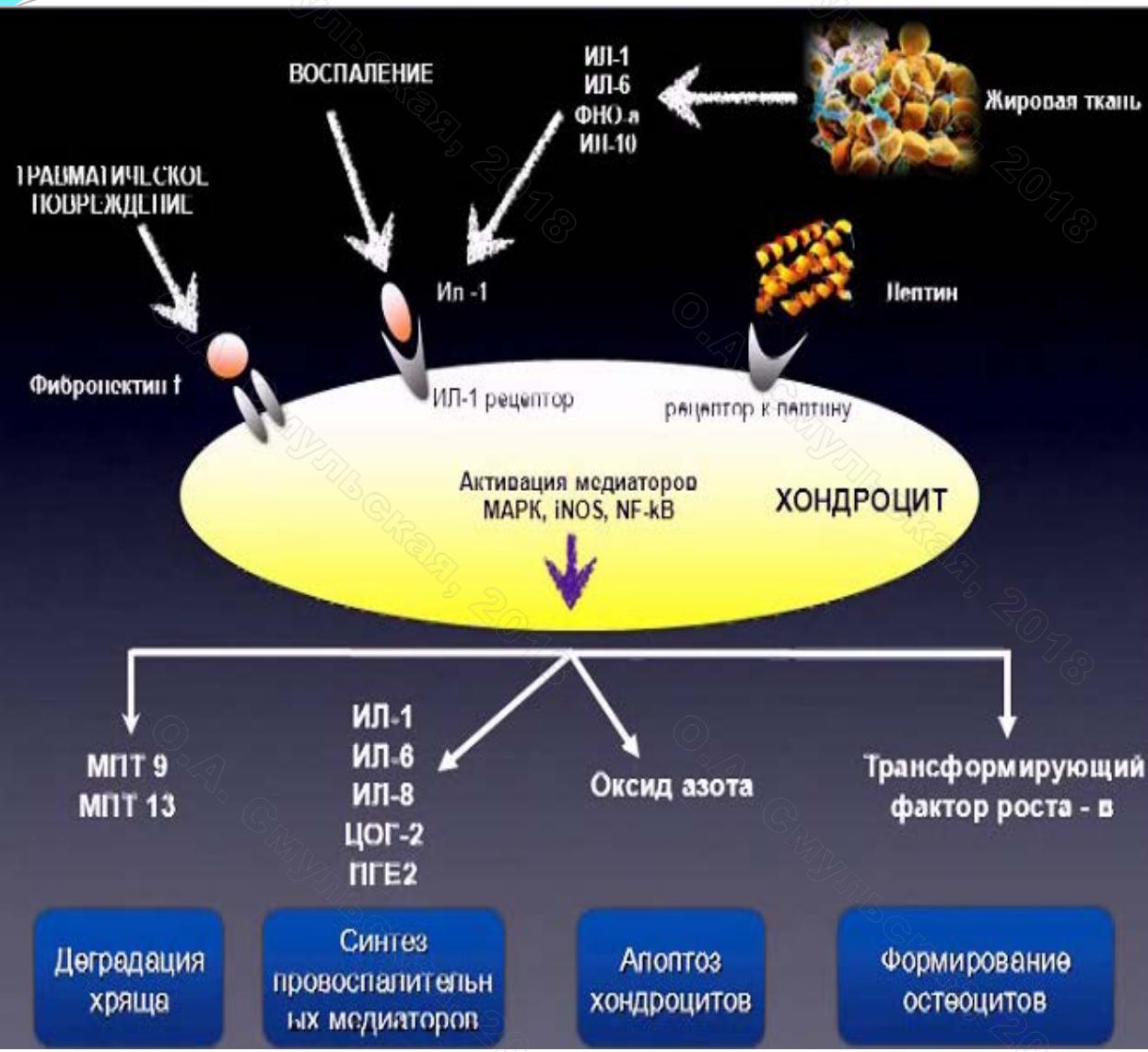
- Ожирение
- Специфическая нагрузка суставов
- ✓ Спортивная и физическая нагрузка
- ✓ Профессиональные факторы

## Б/х факторы:

- Повышенная продукция ИЛ1 синовиоцитами
- Повышенная продукция адипокинов в жировой ткани

Подверженность к ОА  
или его прогрессированию

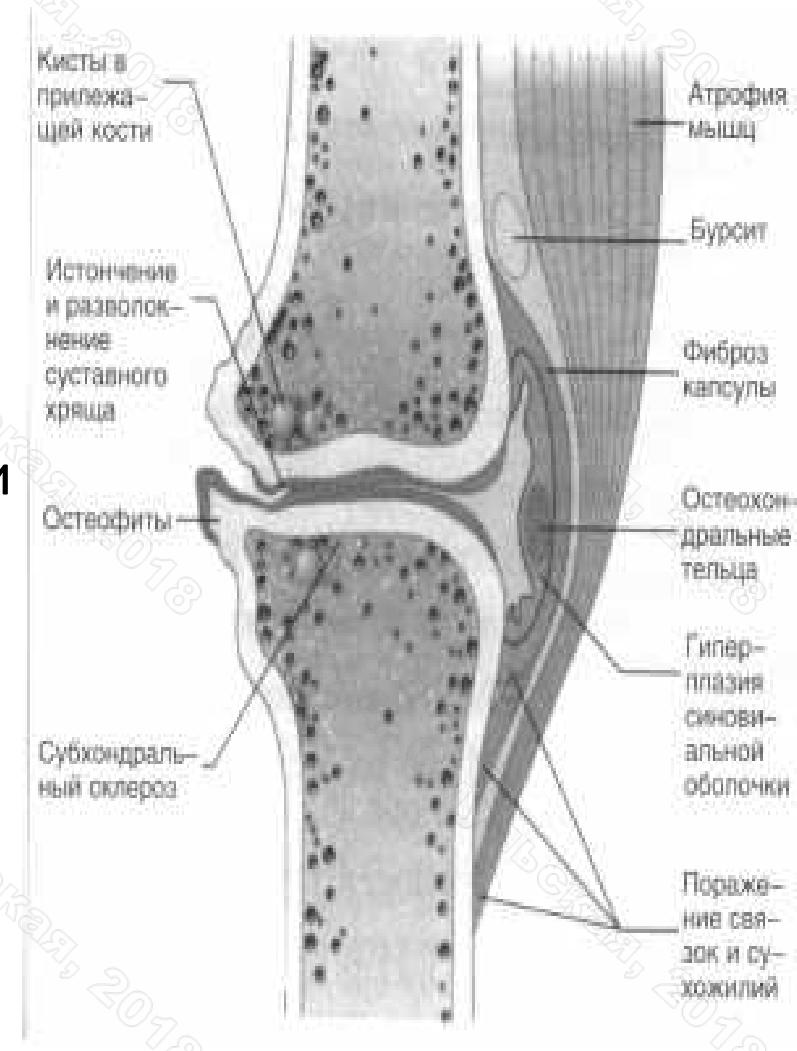
# Патогенез остеоартроза (остеоартрита)

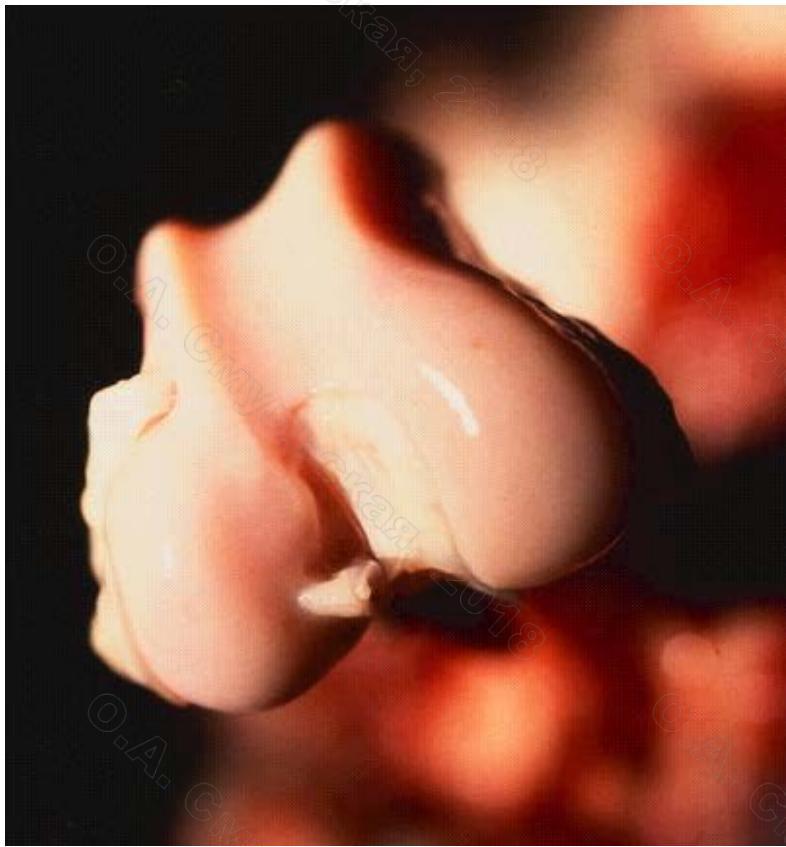


- Разрушение хрящевой ткани
- Фрагментация компонентов межклеточного матрикса
- Высвобождение ИЛ-1, ФНО-альфа и др.
- **Активация NF-кБ (нуклеарный фактор кБ)**
- Активация промоторных участков генов
- Синтез провоспалительных цитокинов, индуцибелной NO-синтазы, ЦОГ-2 и др. факторов:
  - воспаление
  - деградация хряща
  - неоангиогенез
  - разрушение костной ткани
- Активация каспазы-3:
  - апоптоз хондроцитов

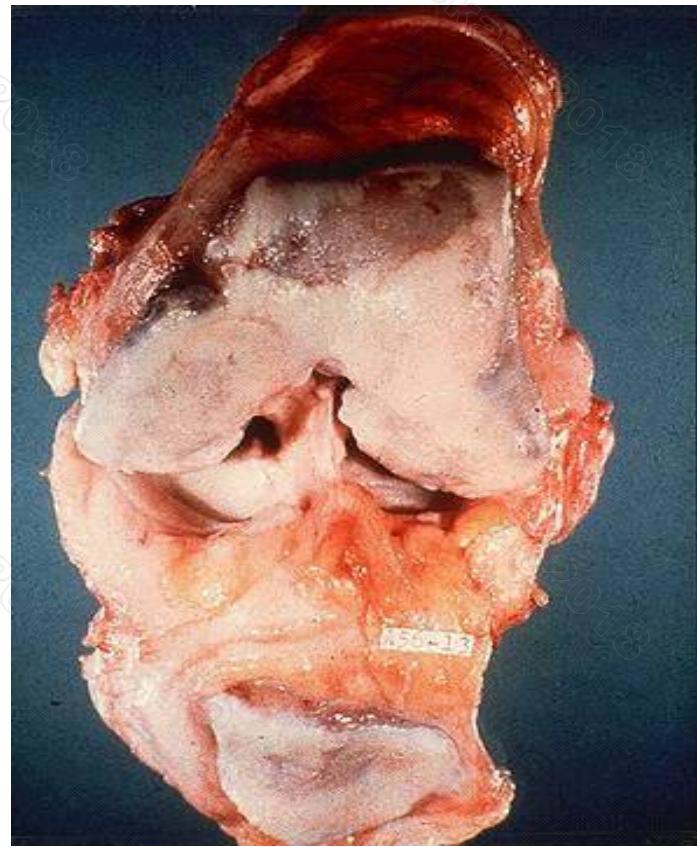
# Схема патологических изменений при остеоартрите

- Истончение и разволокнение суставного хряща
- Сужение суставной щели
- Костный венозный стаз и внутримедуллярная гипертензия
- Кисты в периартикулярной кости
- Трабекулярные микропереломы
- Субхондральный склероз
- Образование остеофитов
- Поражение связок и сухожилий
- Нестабильность сустава





**Норма**



**Остеоартроз**

# Клиническая классификация ОА

## Первичный (идиопатический)

Две формы:

- **Локальная** — 1-2 сустава (кисти, стопы, КС, ТЗБС, позвоночник)
- **Генерализованная** — 3 и более суставов или группы суставов (ПМФС — одна группа, ДМФС — другая группа)

## Вторичный

- **Посттравматический**
- **Врожденные, приобретенные, эндемические заболевания** (синдром гипермобильности суставов, дисплазии опорно-двигательного аппарата)
- **Метаболические** (охроноз, гемахроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше, кристалл-ассоциированные заболевания),
- **Эндокринные заболевания** (акромегалия, гиперпаратиреоз, СД, гипотиреоз)

# Фенотипическая классификация ОА

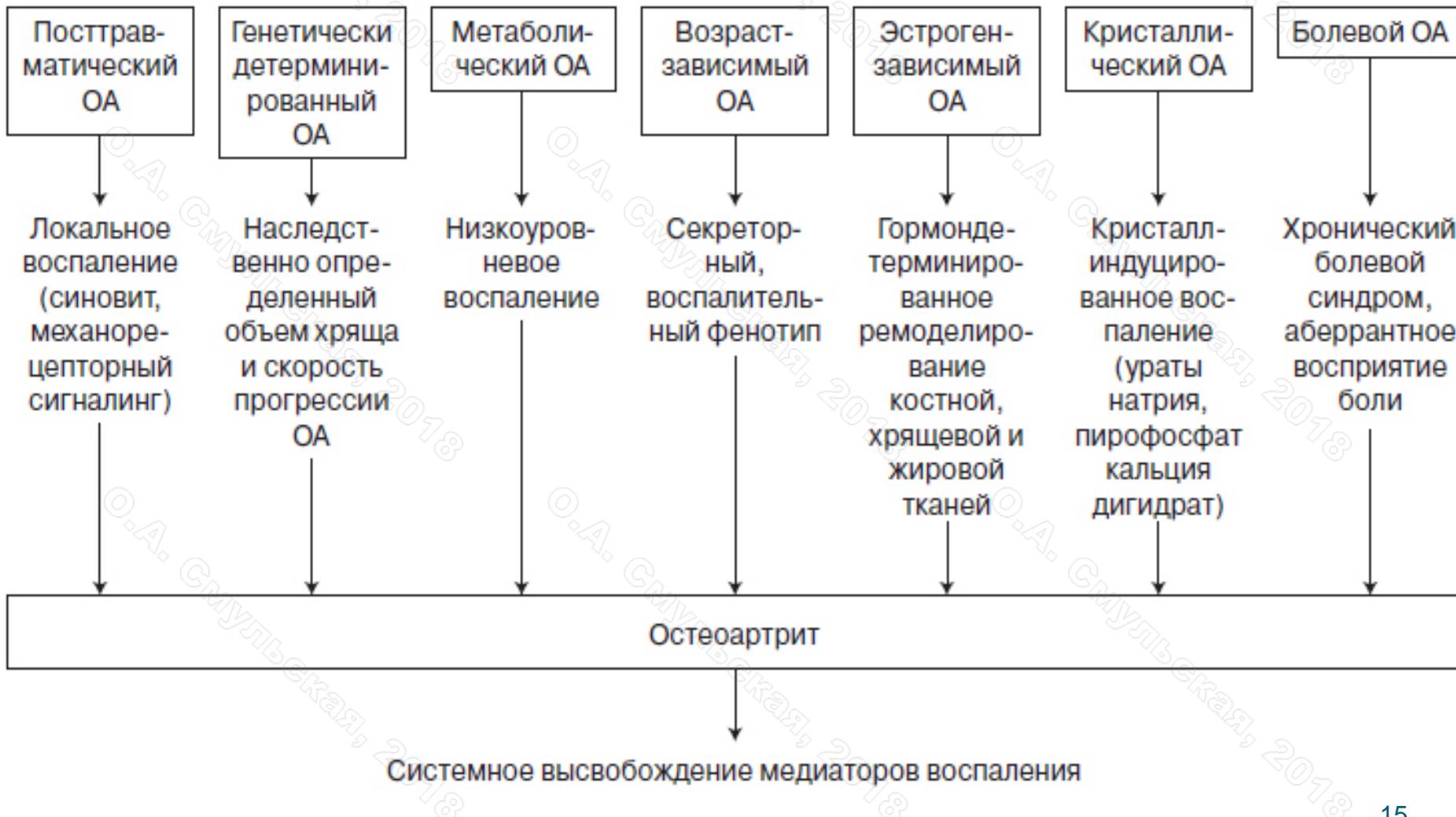
## По количеству пораженных суставов

- ОА коленных суставов
- Генерализованный ОА

## По наличию коморбидности

- ОА без коморбидности
- ОА с коморбидностью:
  - умеренный коморбидный риск (пожилой возраст, ожирение, СД 2 типа, АГ и др. ССЗ, эрозии и язвы ЖКТ в анамнезе)
  - Высокий коморбидный риск (ИМ и/или ОНМК в анамнезе, ХПН, ХБП, ЖК-кровотечения)

# Фенотипические варианты течения ОА



# Причины, вызывающие воспаление в хряще и синовии

- Избыточная масса тела (клетки жировой ткани продуцируют провоспалительные и деструктивные медиаторы)
- Нефизиологическая нагрузка на сустав (высокий ИМТ, нарушение осей конечностей, подъем тяжестей, падения)
- Гиперхолестеринемия, гипергликемия, АГ, гиперурикемия, гипоксия — состояния, включающие синтез всех возможных медиаторов воспаления и приводящие к деструкции хряща и кости

# Ассоциированные клинические состояния, усугубляющие течение ОА

Ассоциированные состояния	Увеличение риска ОА	Увеличение риска хронической боли при ОА
Высокий ИМТ (более 26 кг/м <sup>2</sup> )	На 13%	На 40%
Артериальная гипертензия	На 20%	На 96%
Атеросклероз	На 30%	На 90%
Сахарный диабет	На 20%	На 70%
Остеопороз с осложнениями	На 80%	На 97%

## Основные клинические признаки остеоартрита

- **Боль** в суставах и окружающих их мышцах механического характера, стартовая
- **Крепитация** при активном движении в суставах
- **Утренняя скованность** менее 30 минут
- **Деформация суставов** за счет экссудативных или пролиферативных явлений
- **Ограничение функциональных возможностей** суставов (невозможность выполнить физиологический объем движений в суставах)
- **Атрофия окружающих мышц**



# Характеристика боли при ОА

**Боль при ОА носит механический характер:**

- Возникает при смене положения тела
- Усиливается к концу дня и при физической нагрузке
- Стихает в покое к утру

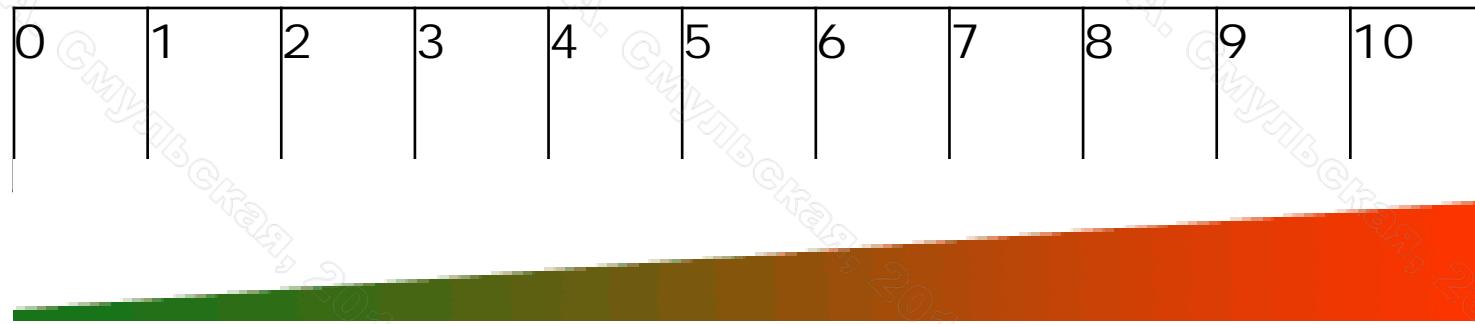
# Причины боли при ОА

- Синовия
- Венозный стаз
- Спазм мышц
- Остеофиты, микропереломы субхондральной кости
- Вовлечение связок, менисков, сухожилий



# Оценка интенсивности боли ВАШ, ЦРШ, ВРШ

- Визуально-аналоговая шкала
- Цифровая рейтинговая шкала
- Вербально-рейтинговая шкала



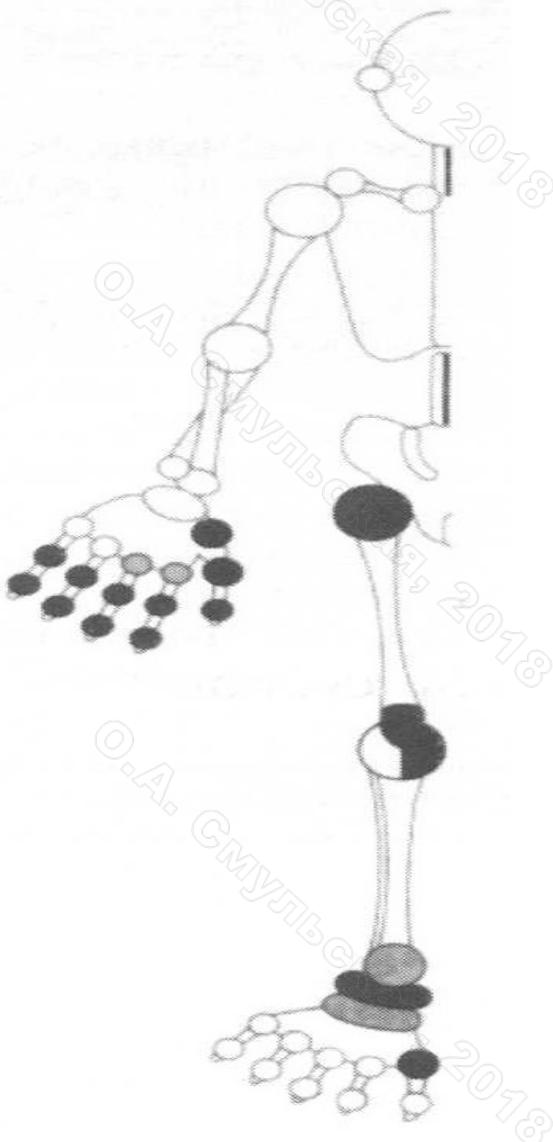
**0 — нет боли**

**1-3 см — слабая интенсивность боли**

**4-6 см — средняя интенсивность боли**

**7-10 см — сильная боль**

# Наиболее часто поражаемые суставы



- Коленные
- Тазобедренные
- Мелкие суставы кистей и стоп
- Дистальные и проксимальные межфаланговые суставы
- Первый запястно-пястный
- Первый плюсне-фаланговый сустав (Hallus valgus)
- Позвоночник

Черным цветом показаны наиболее часто поражаемые суставы

Серым цветом — менее часто поражаемые

# Диагностика ОА. Лабораторные исследования

Характерные лабораторные признаки ОА отсутствуют.

Лабораторные исследования крови, мочи, синовиальной жидкости необходимы для:

- Исключения воспалительных заболеваний суставов
- Исключения противопоказаний для лечения лекарственными средствами (НПВП)
- Исключения инфекционного артрита, РА, метаболических артритов (подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция)

Zhang W., et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee



# Диагностика ОА. Инструментальные исследования

## Рентгенография —

достоверный метод диагностики ОА

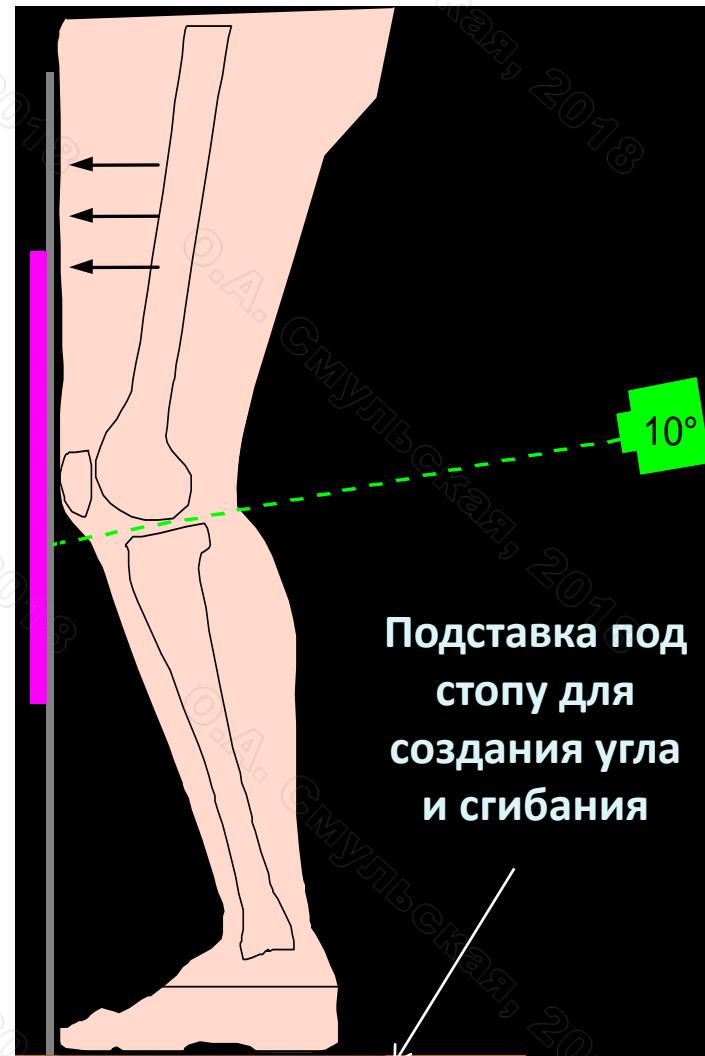
### Рентгенографические признаки ОА:

- Сужение суставных щелей
- Субхондральный склероз
- Краевые остеофиты
- Субхондральные кисты

При ОА КС — рентгенография...

- в передне-задней и боковой проекциях в положении стоя
- при пателлофеморальном ОА — в боковой проекции при сгибании

При ОА ТЗБС — кости таза с захватом обоих ТЗБС



# Рентгенологические признаки остеоартрита (I. Kellgren, I. Lawrence)

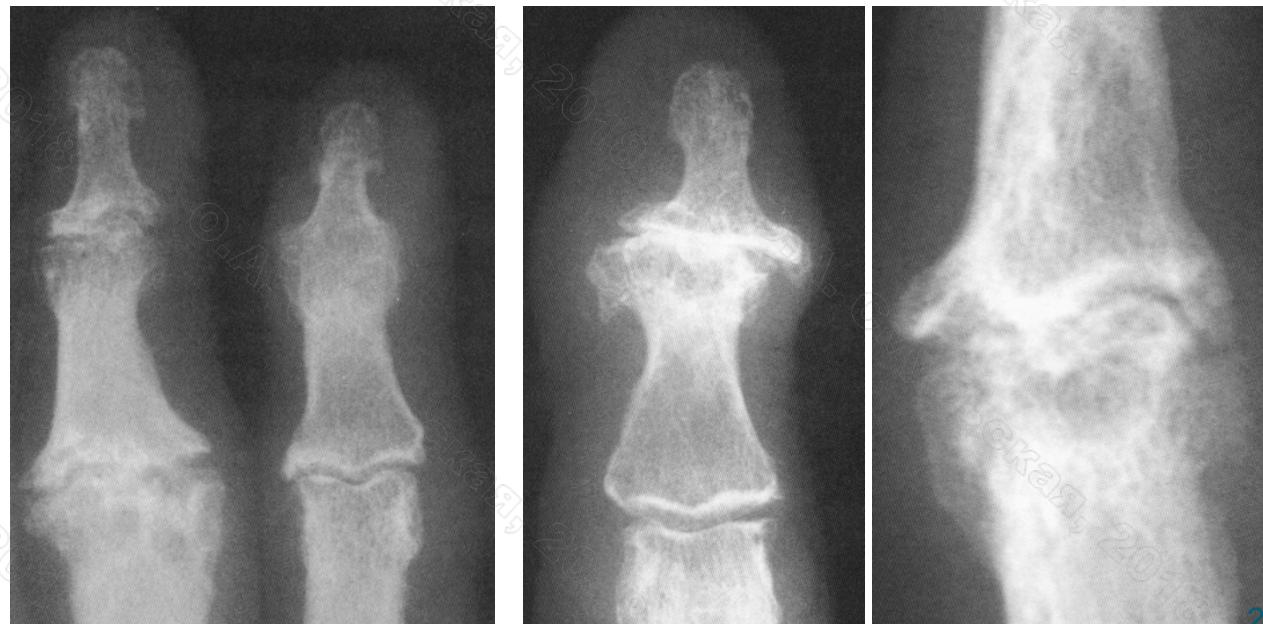
- Стадия 1 (сомнительный ОА): мелкий остеофит
- Стадия 2 (минимальный ОА): четкий остеофит, неизмененная суставная щель
- Стадия 3 (средний ОА): краевые костные разрастания, субхондральный склероз + незначительное сужение суставной щели
- Стадия 4 (выраженный ОА): + значительное сужение суставной щели, склероз субхондральной кости



# Критерии остеоартрита суставов кистей (ACR)

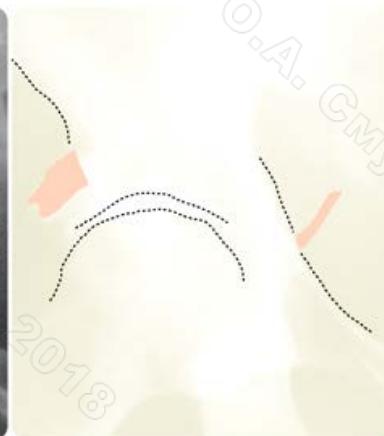
**Боль, ломота или скованность в кисти и 3 из 4-х признаков:**

1. увеличение (твёрдое по плотности) 2-х или более из 10-ти принимающих во внимание суставов;
2. увеличение (твёрдое по плотности) 2-х и более дистальных межфаланговых суставов;
3. припухлость менее 3-х пястнофаланговых суставов;
4. деформация как минимум одного из 10-ти принимаемых во внимание суставов



# Критерии коксартрита (ACR)

- 1. Боль в области тазобедренного сустава  
(не менее, чем в течение двух последних недель)**
- 2. Как минимум, два из трех следующих признаков:**
  - СОЭ в пределах нормы;
  - рентгенологически определяемые остеофиты головки бедренной кости или вертлужной впадины;
  - рентгенологически выявляемое сужение суставной щели (в верхнем, аксиальном и/или медиальном отделе)



# Особенности боли при остеоартрите тазобедренного сустава

- наиболее выражена в паховой области, может иррадиировать в ягодицу, по передне-боковой поверхности бедра, в колено или голень;
- отраженная от тазобедренного сустава боль может локализоваться только в области колена (носит диффузный характер, уменьшается после растирания, провоцируется движениями в тазобедренном суставе)
- боль по латеральной поверхности бедренного сустава, усиливающаяся в положении лежа на этом боку, сопровождающаяся болезненностью при пальпации большого вертела, свидетельствует о вторичном бурсите трохантера

Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк.- М., ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 176 с.

# Симптомы, характерные для остеоартрита тазобедренных суставов

- ограничение внутренней ротации при согнутом суставе (ранний и самый чувствительный признак); другие движения также могут быть ограничены и болезненны;
- болезненность при пальпации паховой области латеральное пульсации бедренной артерии;
- фиксированные сгибание и/или наружная ротация сустава, укорочение ноги

Клинические рекомендации. Остеоартрит. Диагностика и ведение больных остеоартритом коленных и тазобедренных суставов / под ред. О.М. Лесняк.- М., ГЭОТАР-Медиа, 2006.- 176 с.

# Критерии гонартрита (ACR)

1. Клинические и лабораторные
2. Клинические и рентгенологические

## Клинические и лабораторные критерии:

Боль + 5 критериев из 9:

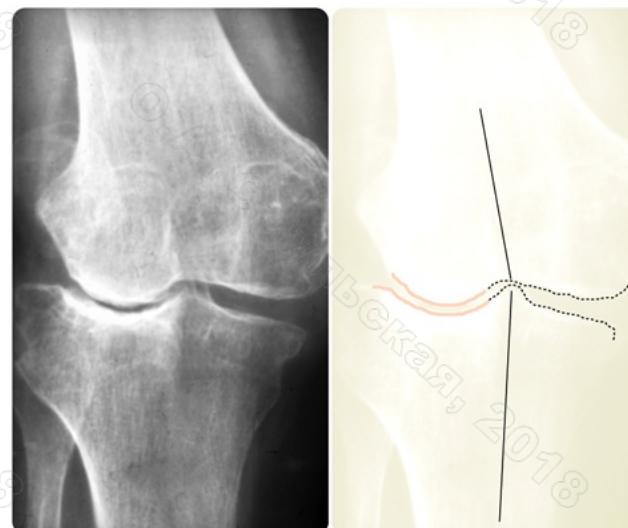
- возраст > 50 лет
- скованность < 30 мин
- крепитация
- костная болезненность при пальпации
- костные разрастания
- отсутствие гипертермии при пальпации
- СОЭ — норма;
- ревматоидный фактор < 1:40
- синовиальная жидкость — характерная для остеоартрита  
(низкие вязкость и цитоз)

# Критерии гонартрита (ACR)

## Клинические и рентгенологические критерии:

**Боль + один из 3-х критериев:**

- возраст > 50 лет
- скованность <30 мин
- крепитация + наличие остеофитов



# Рекомендации EULAR по диагностике остеоартрита коленных суставов

## Типичные симптомы ОА КС

- боль при нагрузке, часто усиливающаяся к концу дня, проходящая в покое;
- ощущение «болтающейся» («отстегивающейся») ноги,
- очень умеренная утренняя скованность или скованность после пребывания в покое;
- нарушение функции сустава;
- при более выраженном ОА могут присутствовать боль в покое или ночная боль.
- **Симптомы ОА обычно эпизодичны или варьируют по тяжести и меняются медленно**

Zhang W., et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis.

Ann. Rheum. Dis. 2010, 68:483-489 Рекомендации EULAR по диагностике остеоартроза коленных суставов 2010

# Рекомендации EULAR по диагностике остеоартрита коленных суставов



## Дополнительные симптомы

- деформация сустава (фиксированное сгибание и/или варусная, реже — вальгусная деформация);
- нестабильность;
- периартикулярная болезненность или болезненность вдоль суставной щели;
- боль при надавливании на область надколенника

Zhang W., et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 2010, 68:483-489

Рекомендации EULAR по диагностике остеоартроза коленных суставов 2010



# Исход остеоартрита опорных суставов

- Изменение оси сустава
- Выраженная функциональная недостаточность суставов (ограничение самообслуживания)
- Эндопротезирование суставов
- Инвалидность



Вальгусная



Варусная



# Цели лечения ОА

- Уменьшение боли
- Улучшение функционального состояния суставов, предотвращение их деформации и инвалидизации больного
- Улучшение качества жизни больных
- Замедление прогрессирования заболевания

# Глюкозамин и хондроитин рекомендованы в качестве базисной терапии гонартроза (2014-2017)

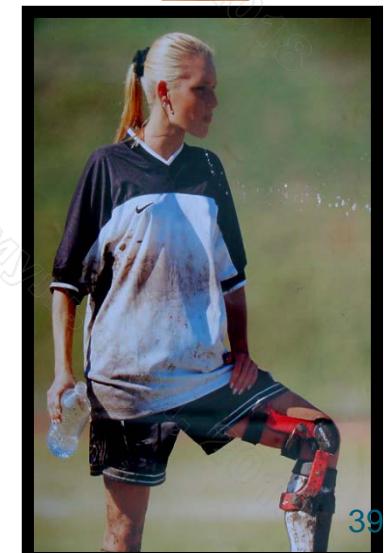
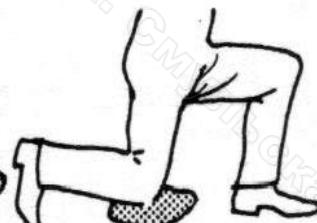
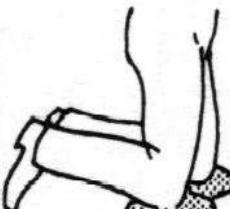
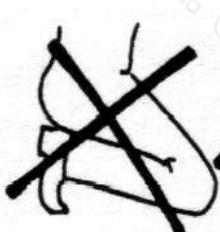


Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза. Отчет рабочей группы европейского Общества Клинических и Экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO)\* (адаптировано)

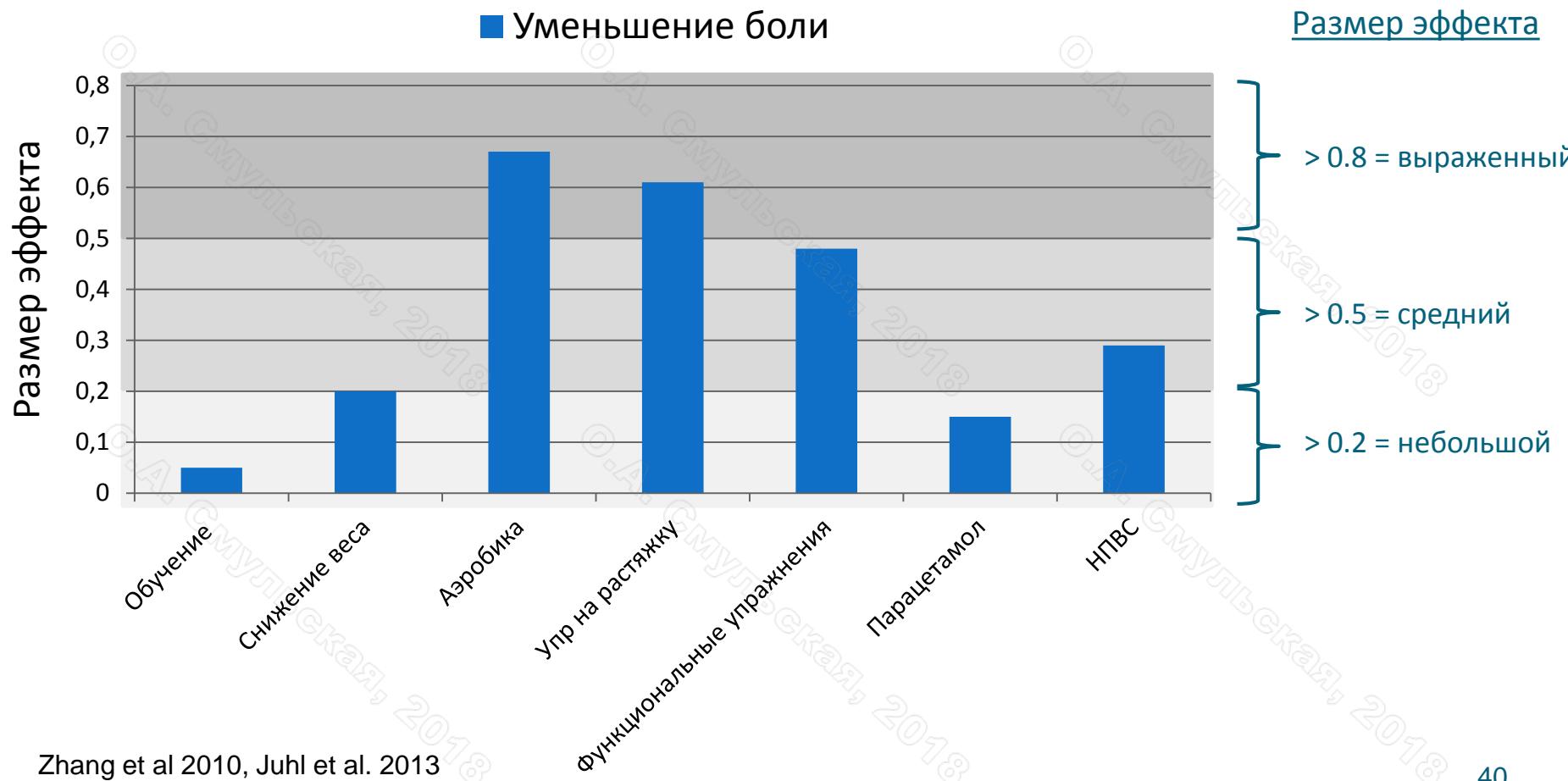
# Обычные рекомендации по нефармакологическим методам лечения остеоартроза

- **Уменьшение нагрузки на суставы:** избегать такие виды нагрузки, как бег, прыжки и приседания; длительного нахождения в одном и том же положении, пользоваться при ходьбе вспомогательными средствами (трость, костили, рама), ношение удобной обуви, использование специальных наколенников (ортезов) или специальных стелек
- **Ежедневное выполнение специальных упражнений**
- **Коррекция веса**
- **Общие оздоровительные мероприятия:** прогулки по ровной местности, занятия плаванием
- **Физиотерапевтические мероприятия и массаж**

# Нефармакологические методы лечения ОА



# Физические нагрузки оказывают выраженное воздействие на уменьшение боли при ОА



# Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза. Отчет рабочей группы Европейского Общества Клинических и Экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (2014-2017)

Глюкозамин и/или Хондроитин рекомендуются уже с первых этапов  
с продолжением лечения на всех последующих этапах

1

## Основное лечение

### Симптомы остеоартрита

- парацетамол (регулярно)
- SYSADOA: глюкозамин и/или хондроитин ± парацетамол

### Рекомендации физиотерапевта

- брейсы
- стельки
- ортезы

### При сохранении симптомов остеоартрита

- местные НПВП  
или
- капсаицин

### При симптомах остеоартрита (добавлять на любом этапе)

- подбор костылей/трости термальные методы
- мануальная терапия
- фиксация надколенника
- электрическая стимуляция нервов

Подготовлено на основании:

Bruyère O. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):253-63.

# Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза. Отчет рабочей группы Европейского Общества Клинических и Экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (2014-2017)

2

Если сохраняются симптомы остеоартрита или боль усилилась

Интерmittирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП

Нормальный  
ЖКТ-риск

- Неселективные НПВП + ИПП
- ЦОГ-2 селективные НПВП

Повышенный  
ЖКТ-риск

- ЦОГ-2 селективные НПВП + ИПП
- Избегать неселективных НПВП

Повышенный  
ССС-риск

- Избегать высоких доз диклофенака (особенно в сочетании с низкими дозами аспирина)
- Неселективные НПВП с осторожностью
- Избегать селективных НПВП

Повышенный  
почечный риск

- Избегать НПВП



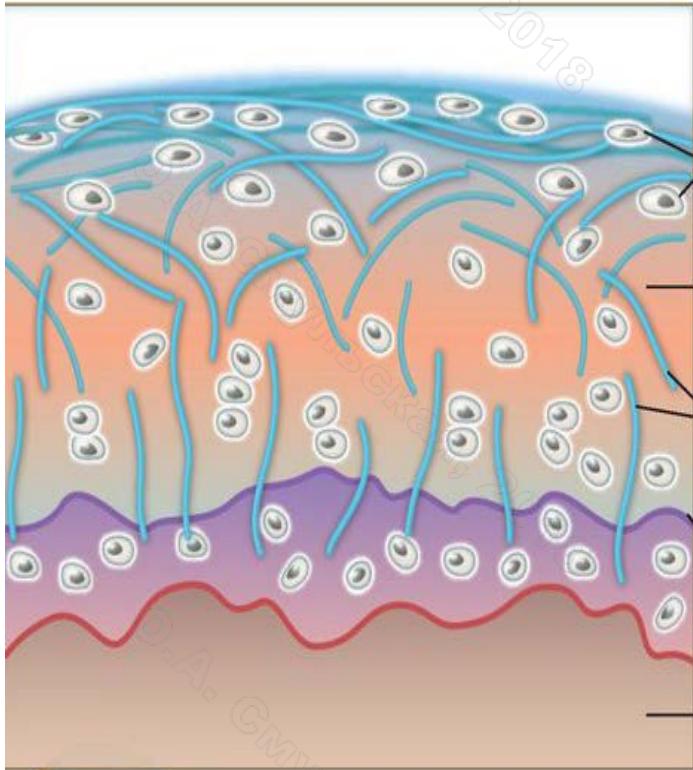
Если сохраняются симптомы остеоартрита или боль усилилась

- В/с гиалуронат
- В/с кортикоиды

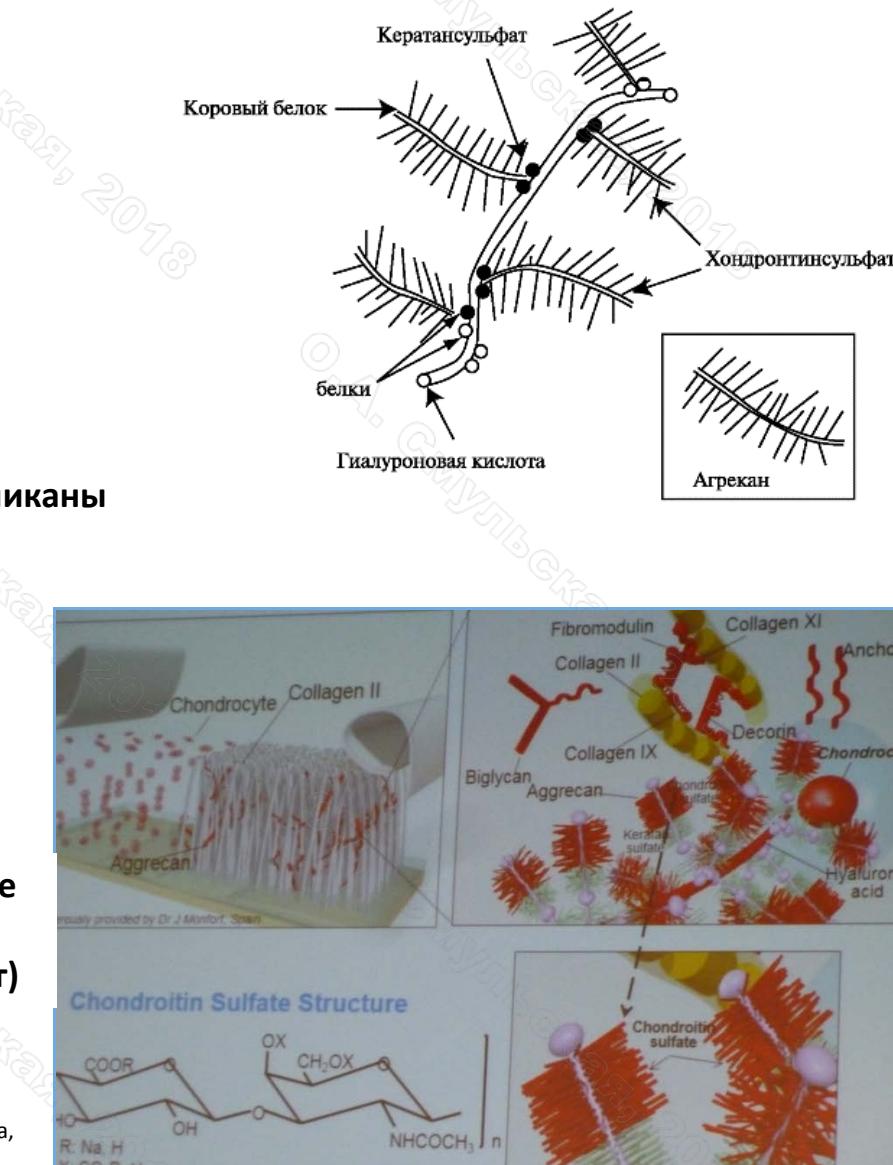
Подготовлено на основании:

Bruyère O. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):253-63.

# Строение хрящевой ткани



Хондроциты  
Отрицательно заряженные гликозаминогликаны  
Коллаген II типа  
Пограничная зона  
Субхондимальные ткани (кость и костный мозг)



- Сапин М.Р. Анатомия человека в 2 томах. Т.1. - 5-е издание, перераб. И доп. - М.: Медицина, 2001. - с.63-70.
- Jerosch J. Effects of Glucosamine and Chondroitin Sulfate on Cartilage Metabolism in OA: Outlook on Other Nutrient Partners Especially Omega-3 Fatty Acids. Int J Rheumatol. 2011;2011:969012.

# Фармакокинетика медленно действующих средств для лечения ОА

## Хондроитин сульфат

- Всасывание — проксимальные отделы тонкого кишечника преимущественно путем **парацеллюлярного транспорта**
- **Не проникает в клетки,**
- Биодоступность хондроитина сульфата вместе с образовавшимися из него олигосахаридами ~ 22%
- У добровольцев накапливается преимущественно в тканях коленного сустава после перорального применения
- В эксперименте:
  - в хряще ребра — до 53% от дозы,
  - в хряще колена — 45%;
  - в субхондральных слоях — 35%

## Глюкозамин

- Глюкозамин всасывается преимущественно из 12-перстной кишки в основном **с помощью транспортера глюкозы**
- Проникает в хондроциты, синовиоциты, остеобласти, остеокласты
- Биодоступность — **25%** вследствие пресистемного метаболизма в стенке кишечника
- В эксперименте показано накопление тканях хряща ребра человека ~ **85%** от дозы
- Проникновение в сустав повышается в **4** раза на фоне индуцированного артрита

1. Patrick du Souich Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS Pharmacol Ther. 2014 Jun;142(3):362-74.
2. Ronca, F., Palmieri, L., Panicucci, P., & Ronca, G. (1998). Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. Osteoarthritis Cartilage 6(Suppl. A), 14-21.

# Плеотропизм эффектов хондроитина сульфата

## ХРЯЩ

### Противовоспалительное действие

Снижение активности:

- Индуцибельная НО-синтаза
- ЦОГ-2
- ПГЕ2-синтаза
- НкВ-фактор
- Митоген-активируемая протеинкиназа p38
- Экстрацеллюлярная сигнал-регулирующая киназа (ERK1/2)

### Анти-катаболическое и анаболическое действие

Снижение активности:

- Матричные металлопротеиназы 1, 3, 9, 13
- Агреканазы 4, 5

Активация:

- Синтеза протеогликана

### Анти-апоптотическое

## действие

Снижение активности:

- Каспазы 3, 7

## Анти-оксидантное действие

Снижение:

- Фрагментация ДНК
- Окисление белков

Активация факторов антиоксидантной защиты:

- Глутатион
- Супероксиддисмутаза
- Скевенждер-захват свободных кислородных радикалов+

## СУБХОНДРАЛЬНАЯ КОСТЬ

### Антирезорбтивное действие

Снижение активности:

- RANKL

### Повышение активности:

- Остеопротегрин

## СИНОВИАЛЬНАЯ МЕМБРАНА

### Антирезорбтивное действие

Снижение активности:

- ФНО-альфа
- Интерлейкины-1 $\beta$ , 6

### Антикатаболическое действие

Снижение активности

- Агреканазы 4, 5
- Повышение активности
- Тканевой ингибитор металлопротеиназ

### Антиоксидантное действие

Снижение активности:

- Фагоцитоз
- Оксидантная активность нейтрофилов

### Анти-ангиогенное действие

Активация:

- Тромбоспондин

ХС

# Плеотропизм эффектов глюкозамина

## ХРЯЩ

### Противовоспалительное действие

Снижение активности:

- Фосфолипазы А2
- Индуциальная NO-синтаза
- ЦОГ-2
- ПГЕ2-синтаза
- НкВ-фактор

### Анти-катаболическое и анаболическое действие

Снижение активности:

- Матричные металлопротеиназы
- Агреканаза -5
- Активация:
- Синтеза гликозаминогликанов

## Субхондральная кость

### Антирезорбтивное действие

Снижение активности:

- RANKL

Повышение активности:

- Остеопротегрин

## Синовиальная мембрана

### Противовоспалительное действие

Снижение активности:

- ФНО-альфа
- Интерлейкин1 $\beta$
- NO
- ПГЕ2

### Антикатаболическое действие

Повышение активности

- Активности гиалуронсигназы
- Продукции гиалуроновой кислоты
- Продукции глюкозаминогликанов

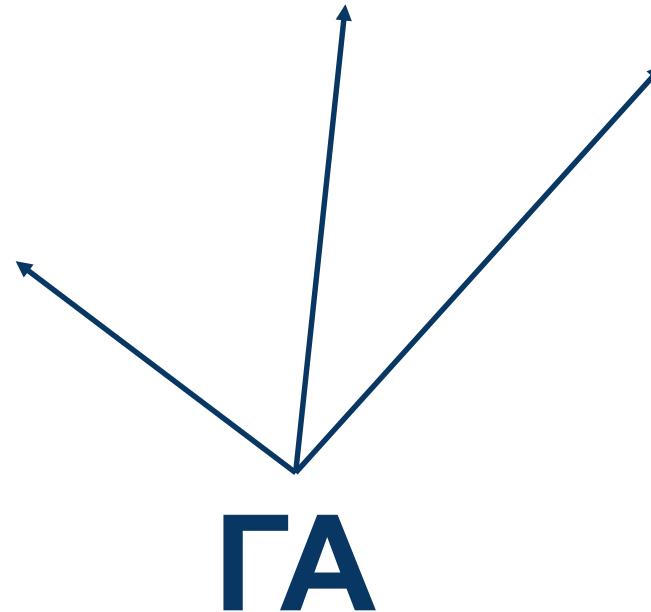
Угнетение

- Сигнальных путей митоген-активируемой протеинкиназы

### Анти-ангиогенное действие

Активация:

- Тромбоспондин



# Классификация хондропротекторов

## Препараты первого поколения:

- Румалон
- Алфлутоп
- Артепарон
- Мукартрин

## Препараты второго поколения:

- Глюкозамина сульфат
- Глюкозамина гидрохлорид
- Хондроитина сульфат
- Гиалуроновая кислота

## Препараты третьего поколения, или комбинированные хондропротекторы:

- Глюкозамина гидрохлорид + хондроитина сульфат
- Глюкозамина сульфат + с хондроитина сульфат
- Глюкозамина гидрохлорид + хондроитина сульфат + мутилсульфонилметан
- Комбинации с нестероидными противовоспалительными средствами

## Лекарственные средства других групп:

- Диацереин
- Соединения авокадо
- Другие препараты

# Румалон

- Производится **из костного мозга и хрящевой ткани молодых телят**, содержит глюкозамингликан-пептидный комплекс.
- **Форма выпуска:** ампулы из темного стекла для **внутримышечного** введения, объемом 1 и 2 мл в упаковках по 5 или 10 ампул.
- **Способ применения:** в небольшом количестве внутримышечно в первый и второй день лечения, а в последующем — 3 раза в неделю в течение пяти — шести недель. 2 курса в год.

# Алфлутоп

## Биоактивный концентрат из мелкой морской рыбы

- содержит мукополисахариды (хондроитин-4 и 6- сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка, глюкуроновую кислоту
- Способ применения: по 1,0 мл 1 раз в сутки внутримышечно. Курс – 20 дней
- 2 курса в год

# Хондроитин сульфат (структурм, артифлекс хондро, артрон-хондрекс, мукосат, хондрофлекс)

## Форма выпуска:

- капсулы
- раствор для инъекций
- мазь
- После приема внутрь препарат всасывается желудочно-кишечным трактом, максимальная концентрация в крови определяется через 4 часа. Накапливается в синовиальной жидкости. Выводится с каловыми массами и с мочой

## Способ применения

- **внутрь** по 500 мг (1 капсуле) дважды в сутки. Капсулу глотают не разжевывая, запивают большим количеством воды. Курс лечения — 3-6 месяцев.
- **Парентерально** — по 1-2 мл в/м через день. Курс лечения составляет 20-35 инъекций. Через полгода после предыдущего курса рекомендовано начинать следующий.
- **Мазь** или **гель** применяют наружно — наносят на кожу над областью воспаления, втирают в течение 2-3 минут. Кратность нанесения — 2-4 раза в сутки

# Глюкозамин (артифлекс, артрон флекс, глюкозамин орион, ДОНА)

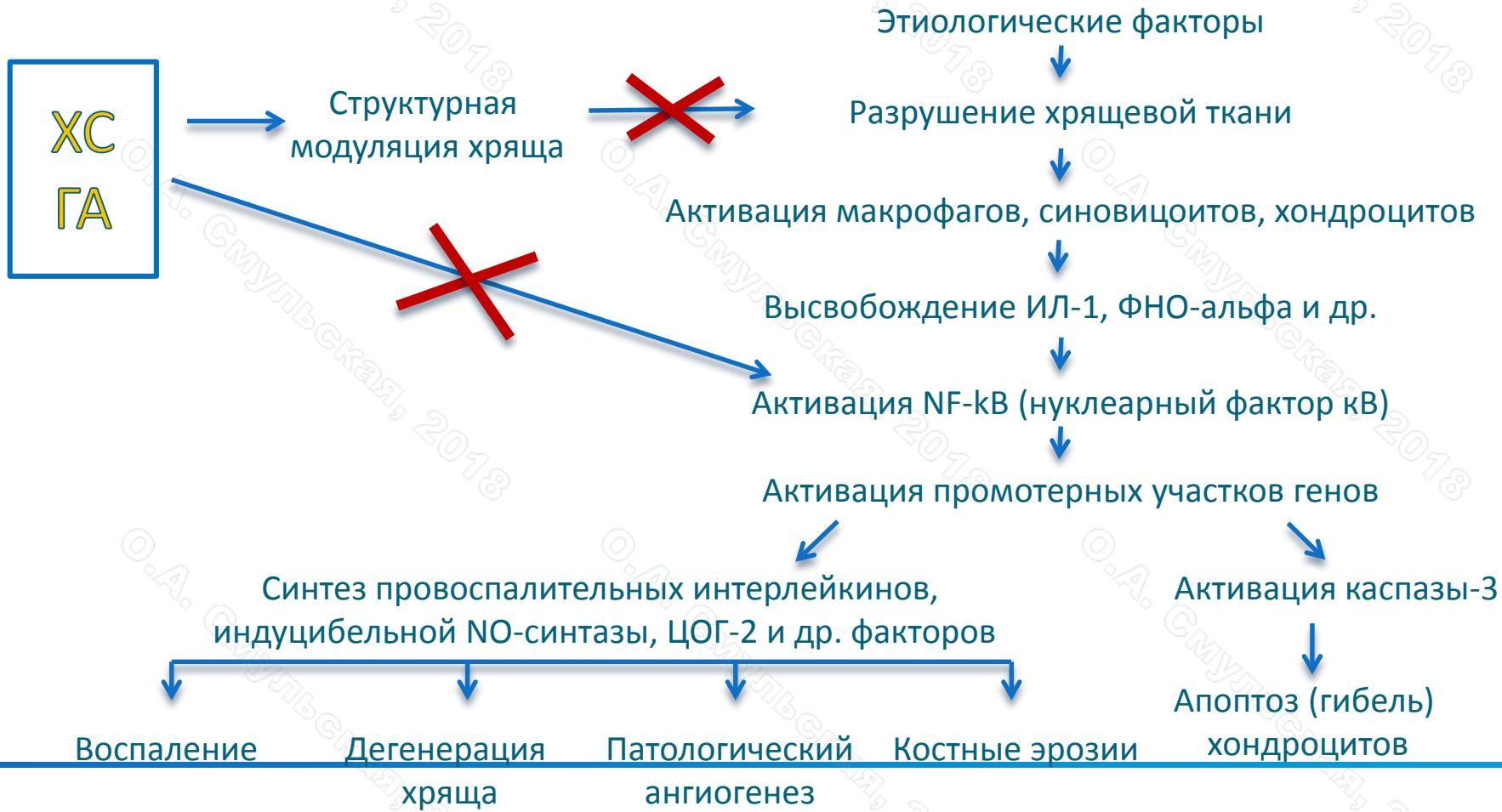
## Формы выпуска:

- раствор для инъекций
- порошок для приготовления раствора (пероральный прием)
- таблетки

## Способ применения:

- внутрь по 1,5 г в сутки в один прием
- внутримышечно  
амп. по 200 мг/мл; 400 мг/мл  
(глюкозамин в форме сульфата)  
1 раз в сутки
- Минимальный курс лечения  
составляет от 6 недель до 3-4-6  
месяцев подряд, следующие  
полгода делать перерыв, потом  
начинать очередной шестимесячный  
курс. И так постоянно

# Глюкозамин и Хондроитин нормализуют структуру хряща и препятствуют разрушению хряща, действуя на генетическом уровне



# Масштабный метаанализ 2015 г: комбинация хондроитина и глюкозамина статистически значимо уменьшает выраженность боли

## 43 рандомизированных исследования

- Преимущественно пациенты с остеоартритом коленных суставов
- В среднем лечение около 6 месяцев
- **4962** пациента — SYSADOA
- **4148** пациента на плацебо или НПВП

**HHS Public Access**  
Author manuscript  
Cochrane Database Syst Rev. Author manuscript; available in PMC 2016 May 26.  
Published in final edited form as:  
Cochrane Database Syst Rev. 1: CD005614. doi:10.1002/1465-1858.CD005614.pub2.

**Chondroitin for osteoarthritis**

Jasvinder A. Singh<sup>1</sup>, Shahrzad Noorbalaoochi<sup>2</sup>, Rodrick MacDonald<sup>3</sup>, and Lara J. Maxwell<sup>4</sup>  
<sup>1</sup>Department of Medicine, Birmingham VA Medical Center, Birmingham, AL, USA  
<sup>2</sup>Department of Medicine, Minneapolis VA Medical Center and University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA  
<sup>3</sup>General Internal Medicine (111-0), Minneapolis VA Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA  
<sup>4</sup>Centre for Practice-Changing Research (CPCR), Ottawa Hospital Research Institute (OHR), The Ottawa Hospital - General Campus, Ottawa, Canada

**Abstract**

**Background**—Osteoarthritis, a common joint disorder, is one of the leading causes of disability. Current evidence has suggested a role for treatment. Previous meta-analyses have shown contradictory results on the efficacy of chondroitin. This, in addition to the publication of more trials, necessitates a systematic review.

**Objectives**—To evaluate the benefit and harm of oral chondroitin for treating osteoarthritis compared with placebo or a competitor oral medication including, but not limited to, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, aspirin, and glucosamine or other "natural" medicines.

**Searches**—Ovid MEDLINE, Ovid EMBASE, Ovid CINAHL, Ovid PsycINFO, Ovid Cochrane Central Register of Controlled Trials, Ovid Cochrane Database of Systematic Reviews, Ovid Web of Science, Ovid ClinicalKey, Ovid ClinicalTrials.gov, Ovid EBM Reviews, and Ovid Clinical Evidence.

**Selection criteria**—Randomized controlled trials (RCTs) comparing oral chondroitin with placebo or a competitor oral medication including, but not limited to, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), acetaminophen, aspirin, and glucosamine or other "natural" medicines.

**Outcome measures**—Primary outcome measures were pain and function. Secondary outcome measures were quality of life, patient satisfaction, and adverse events.

**Data collection and analysis**—Data were collected on a pre-specified form. Data were analyzed using RevMan 5.3 software.

**Assessing heterogeneity**—A random effects model was used.

**Assessing reporting bias**—A funnel plot was used.

**Assessing for other sources of bias**—Assessing for other sources of bias was not performed.

**Declarations of interest**

JA: Research grants from Glaxo Wellcome, and research fees from Schering, Takeda, Alegria and Reckitt Benckiser.

LN: None.

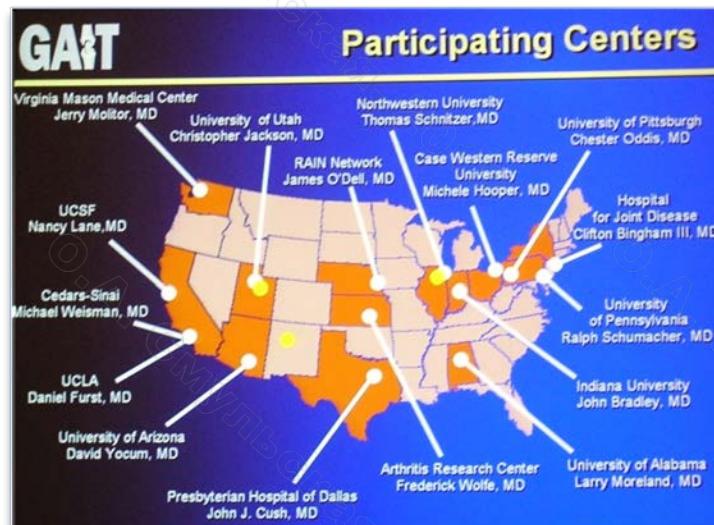
**Differences between protocol and review**

We conducted a systematic review of the evidence for chondroitin for osteoarthritis, based on findings from the Cochrane Musculoskeletal Evidence Group (up to 7 December). Since the original protocol (first published in WORC) from MCT in the primary evidence, we included trials up to 30 April 2015. We used the Cochrane Risk of Bias tool that has replaced the older risk of bias tool. We used the GRADE approach to evaluate the quality of evidence, and the new GRADE approach to assess the quality of evidence rather than the older grading system described in the protocol.

# Доказательство симптом-модифицирующего эффекта комбинации Хондроитина сульфата и Глюкозамина гидрохлорида в суточных дозах 1200 мг и 1500 мг

Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)

Наиболее масштабное  
НЕЗАВИСИМОЕ  
исследование  
(16 ревматологических центров  
США)



## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ:

- 1583 пациента с артритом коленного сустава
- Средний возраст 58,6 года
- 64% женщины, 36% мужчины
- Симптомы в течение 10 лет
- II-III стадии по Kellgren-Lawrence

## Две степени выраженности болевого синдрома:

125-300 мм по шкале WOMAC (1229 человек)

301-400 мм по шкале WOMAC (354 человека)

## Рандомизация по группам:

- Плацебо
- Глюкозамина гидрохлорид (Г) 500 мг трижды в день
- Хондроитин сульфат (ХС) 400 мг трижды в день
- Г (500 мг) + ХС (400 мг) трижды в день
- Целекоксиб 200 мг в день

Пациенты всех групп принимали до 4000 мг ацетаминофена в день

Комбинация Глюкозамина гидрохлорида **1500 мг** и Хондроитина сульфата **1200 мг** в сутки обеспечивает более значимый анальгетический эффект у пациентов с умеренной и выраженной болью

**Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)**



Пациенты с умеренной и выраженной болью (301-400 мм по шкале WOMAC)

Глюкозамин 1500 мг в сут  
Хондроитин 1200 мг в сут

# Преимущества комбинации ХС и ГГ перед монотерапией одним из компонентов (GALT)

- У пациентов ОА КС с выраженным и умеренным болевым синдромом на фоне приема комбинации ХС и ГГ отмечено 20% снижение боли в 80 % по сравнению с плацебо (54,3%)
- У пациентов, получавших только хондроитин сульфат или гликозамин гидрохлорид не было достоверного улучшения по сравнению с влиянием плацебо на выраженность болевого синдрома

# Сравнительное исследование симптом-модифицирующего эффекта комбинации Хондроитина сульфата + Глюкозамина гидрохлорида и Целекоксиба

M Hochberg. Многоцентровое исследование **MOVES**  
(Multicentric Osteoarthritis intervention Study with Sysadoa)

## Общая характеристика исследования:

Рандомизированное, двойное слепое, мультицентровое исследование

- возраст более 40 лет, остеоартрит коленного сустава
- II-III стадии по Kellgren-Lawrence , WOMAC > 301мм
- N = 763 (скрининг) / 606 (рандомизация в группы)
- Исключение: пациенты с кардиоваскулярным и гастроинтестинальным риском

## Рандомизация в две группы:

1) 304 пациентов получали комбинацию (ГГ 500 + ХС 400) x 3 раза в день

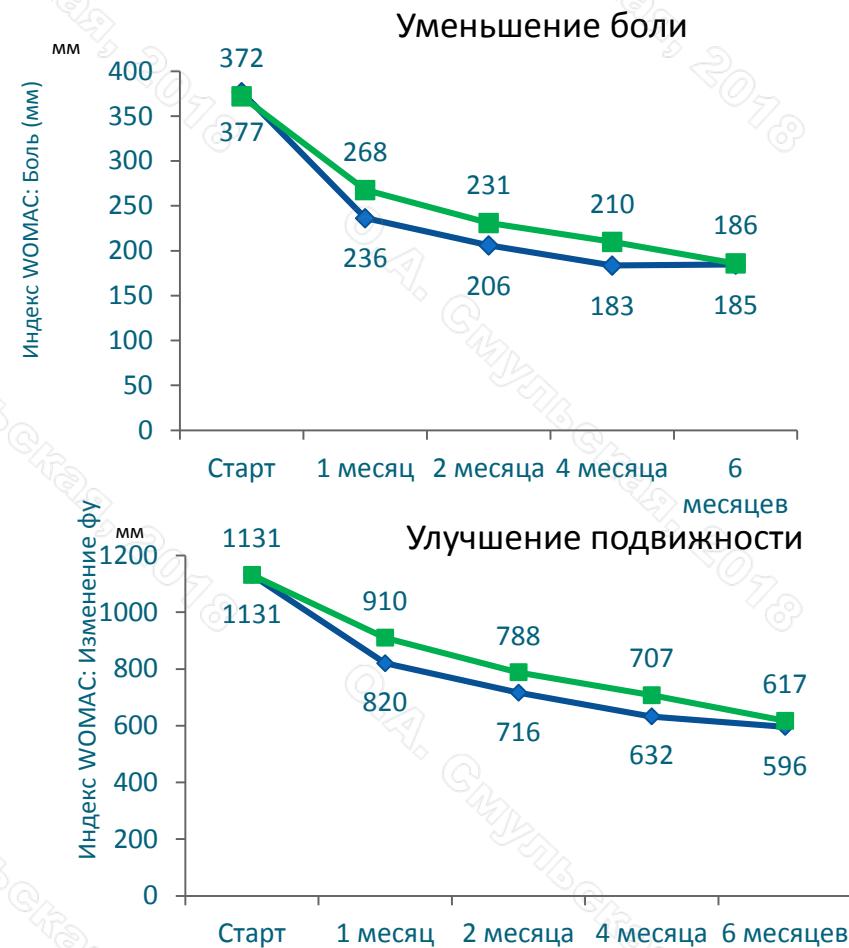
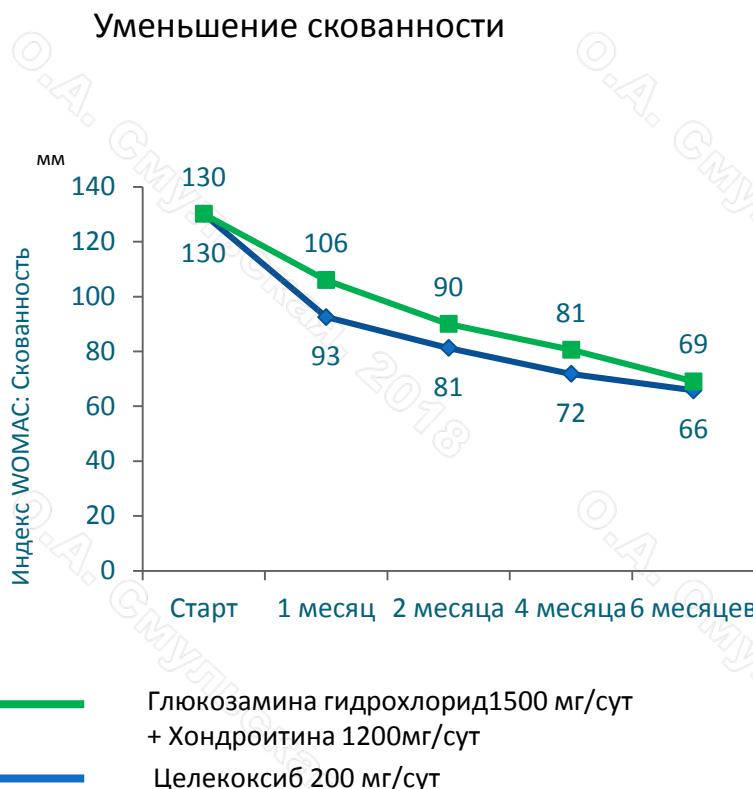
2) 302 пациентов получали Целекоксиб 200мг + 5 капсул плацебо

Завершили 6-месячное исследование и были включены в анализ: 522 (86.1%) пациентов

## OARSI (2014), EULAR (2014)

# Комбинация глюкозамина 1500 мг/сутки и хондроитина 1200 мг/сутки не уступает по силе действия Целекоксибу после 180 дней терапии

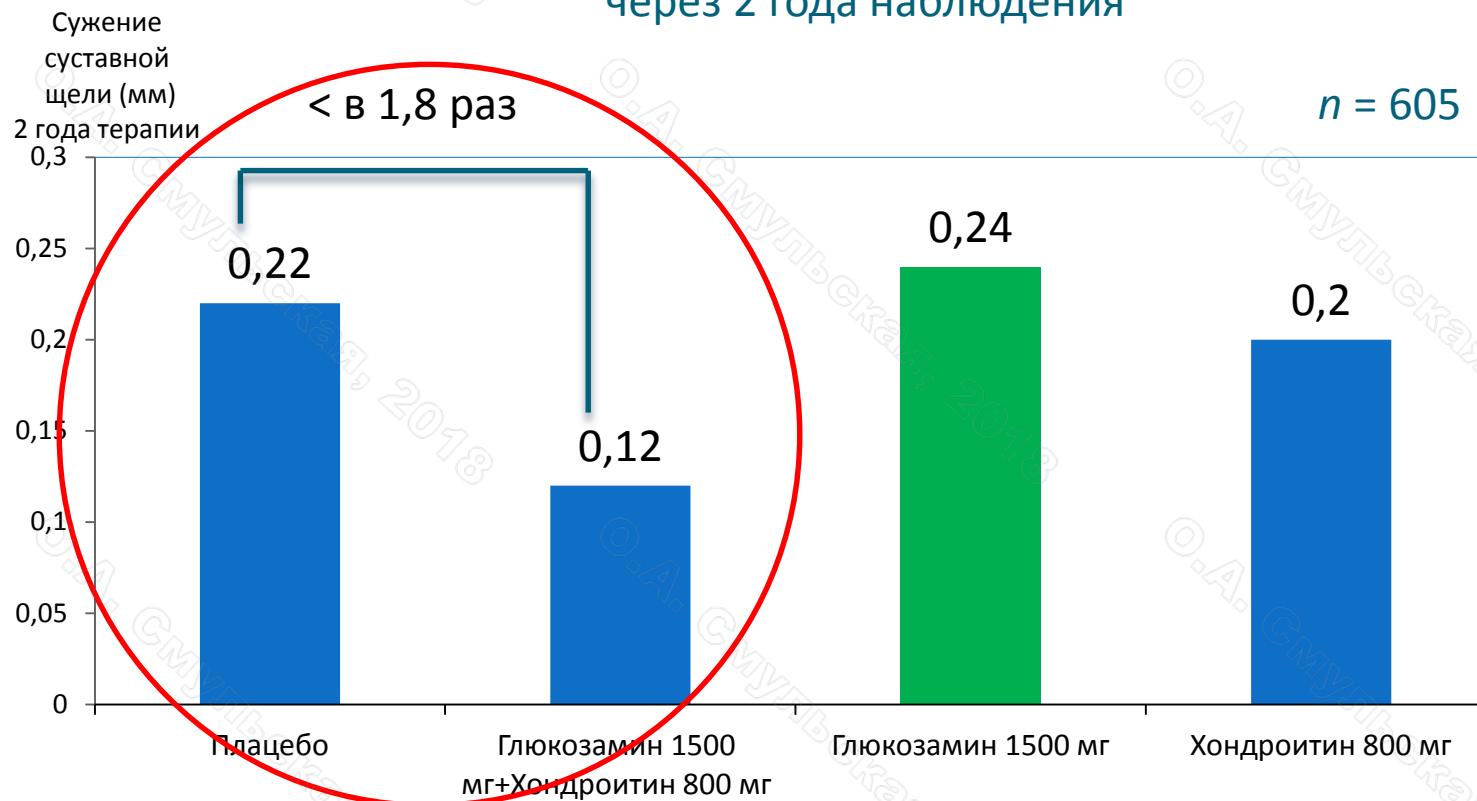
Marc Hochberg, 2014



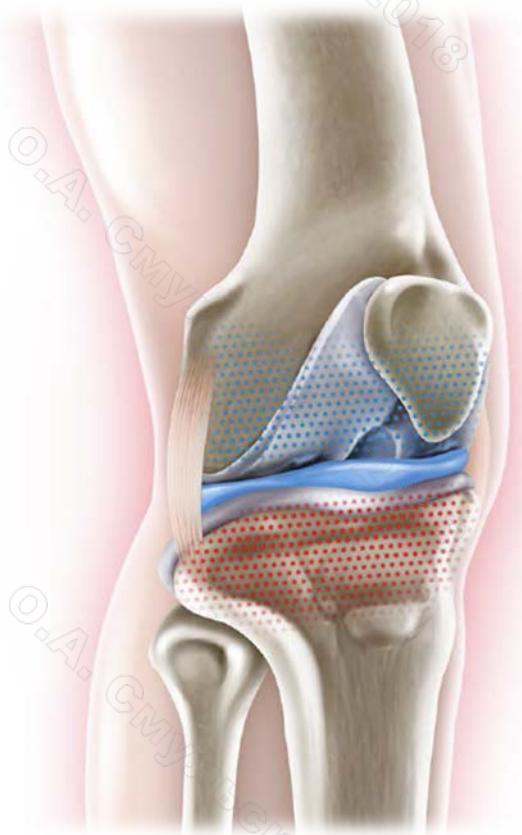
# Комбинация глюкозамина и хондроитина оказывает структурно-модифицирующий эффект

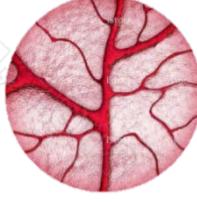
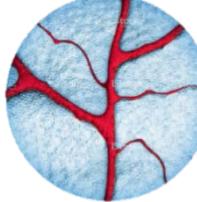
Marlene Fransen, 2014

В группе пациентов, принимавших **комбинацию хондроитина и глюкозамина**, отмечено достоверное замедление сужения суставной щели через 2 года наблюдения



# Степень подавления ангиогенеза зависит от концентрации Хондроитина



Концентрация хондроитина
 0 мкг/мл
 100 мкг/мл
 200 мкг/мл

# Клинические рекомендации Консенсуса экспертов — прорыв в подходах к терапии коморбидных больных с остеоартритом

- Большинство экспертов РФ выделяют наибольший клинический результат при использовании комбинированных препаратов глюкозамина и хондроитина
- Дозы глюкозамина ниже 1500 мг/сутки и хондроитина ниже 800 мг/сутки признаны субтерапевтическими, а их назначение «стратегически не верным»
- Терафлекс включен в рекомендации в качестве средства базисного лечения, а Терафлекс Хондрокрем Форте в качестве средства локальной терапии



## Ревматология

Под редакцией  
академика РАН Е.Л. Насонова



## Пиаскледин 300

- Препарат, регулирующий обмен веществ в хрящевой ткани
  - 1 капсула содержит:
    - неомыляемые соединения масла авокадо 100 мг
    - неомыляемые соединения масла соевых бобов 200 мг
  - Препарат принимают внутрь по 1 капс./сут, предпочтительно утром во время еды, запивая 250 мл воды
- Курс лечения — 6 месяцев

# Диацереин (артродарин, артрокер, диафлекс)

- Производное **антракинона**
- Ингибитирует синтез **интерлейкина-1, ИЛ-6, ФНО $\alpha$**
- Замедляет продукцию **металлопротеиназ**, имеющих отношение к повреждению хрящевой ткани
- Стимулирует синтез **гиалуроновой кислоты** и **гликозаминонгликанов**
- В 1 капсуле 50 мг **диацереина**
- Способ применения: Капсулы принимают внутрь, после еды по 50 мг дважды в день. Капсулы проглатывают целиком, запивая водой. Первые 2 недели возможно послабление стула, в связи с чем лечение начинают с 1 капсулы в день в вечерние часы после приема пищи. Через месяц при хорошей переносимости дозу увеличивают до 2 капсул в день за два приема

# Местные средства в лечении остеоартрита коленного сустава рекомендованы мировым ревматологическим сообществом



Международное общество по изучению остеоартрита

«Местное лечение остеоартрита коленного сустава подтверждает свою эффективность и безопасность клинически — уровень доказательности 1А»

Topical applications (NSAIDs) have clinical efficacy and are safe. Level of evidence 1A

«Местные НПВП считаются более безопасными и обладают лучшей переносимостью по сравнению с пероральными НПВП»

Topical NSAIDs were considered to be safer and better tolerated compared with oral NSAIDs

1. Jordan KM. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003 Dec;62(12):1145-55.
2. McAlindon TE. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 22 (2014) 363e388.

# Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза.

## Отчет рабочей группы Европейского Общества

### Клинических и Экономических аспектов остеопороза

#### и остеоартрита (2014-2017)

3

##### Последние фармакологические попытки

- Короткие курсы слабых опиоидов
- Дулоксетин

4

##### Лечение последней стадии остеоартрита и хирургические методы — при очень интенсивной боли и низком качестве жизни

Эндопротезирование сустава

Эндопротезирование отдельных частей сустава

##### При противопоказаниях к операции

- Опиоидные анальгетики

Подготовлено на основании:

Bruyère O. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):253-63.

# Биологические эффекты НПВП

- Подавляют активность ЦОГ – фермента, регулирующего биотрансформацию арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин и тромбоксан
- Подавляют функции нейтрофилов
- Ингибируют взаимодействие лейкоцитов с эндотелием сосудов
- Подавляют синтез провоспалительных медиаторов
- Регулируют апоптоз

Повреждение мембран клеток  
Фосфолипиды

Арахидоновая кислота

ЦОГ-1

ЦОГ-2

Неселективные  
НПВП

Простагландины

Гастропротекция  
Агрегация тромбоцитов  
Ренальная функция...

Простагландины

Отек, воспаление, боль

Побочные эффекты

Лечебный эффект

# Классификация НПВП

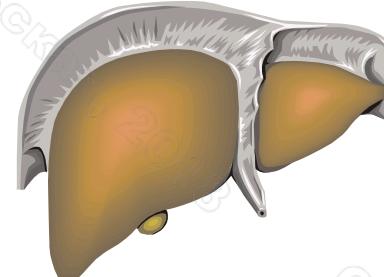
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	НПВС с некоторой избирательностью к ЦОГ-2	Неселективные НПВС
<b>Эторикоксиб (106.0)</b>	<b>Мелоксикам (2.0)</b>	<b>Ибuproфен (0.2)</b>
<b>Целекоксиб (7.6)</b>	<b>Нимесулид (7,3)</b>	<b>Напроксен (0.7)</b>

# Побочные эффекты НПВП



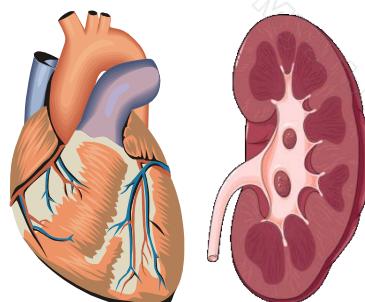
## Желудочно-кишечные

- ✓ диспепсия
- ✓ язвы
- ✓ кровотечение/перфорация



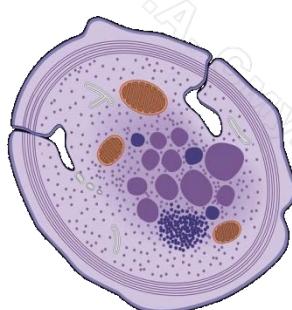
## Печеночные

- ✓ повреждение печеночных клеток



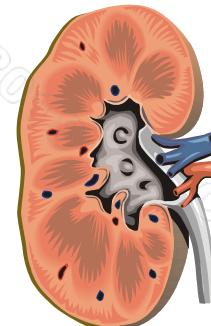
## Кардио-рениальные

- ✓ артериальная гипертензия
- ✓ периферические отеки



## Тромбоцитарные

- ✓ нарушение агрегации
- ✓ повышение риска кровотечения



## Почечные

- ✓ снижение клубочковой фильтрации
- ✓ интерстициальный нефрит

## Кожные

# Основные положения, касающиеся осложнений, связанных с приемом НПВС

1. Все НПВС могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ (диспепсию, язвы, кровотечения, перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию, обострение и осложнение хр. заболеваний ЖКТ (A))
2. Все НПВС могут вызывать осложнения со стороны ССС (дестабилизацию АГ и СН), повышают риск кардиоваскулярных катастроф (ИМ, ишемический инсульт) и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями (A))
3. Все НПВС могут негативно влиять на функции почек и печени, а в ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции (A))
4. НПВС могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций (A))
5. НПВС могут вызывать гематологические осложнения, кожные аллергические реакции, бронхоспазм (A))
6. Риск развития осложнений со стороны указанных органов и систем существенно различается при использовании различных НПВС (A))

# Распространенность НПВС-ассоциированных НЯ на 100 больных в год

## ЖКТ

- НПВС-гастропатия — 0,5-1,0 (в 4 раза выше чем в популяции)
- НПВС-ассоциированная диспепсия — 10-40 (20-30% больных)
- НПВС-энтеропатия — 0,5-1,0 (30-50% всех кровотечений на НПВС)



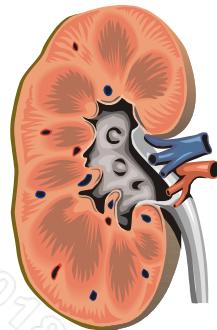
## Кардиоваскулярные

- АГ — 2-10
- Острые тромботические нарушения — 0,5-1,0 (ИМ, ишемический инсульт, коронарная смерть)



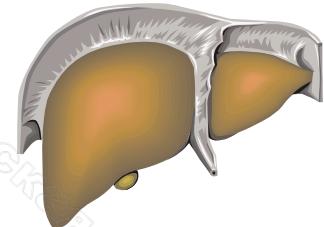
## Нефротоксические

- НПВС-нефропатия — 1,0 (1-4% больных)



## Гепатотоксические

- НПВС-гепатопатия — редко, 1 на 10 000 пациенто-лет



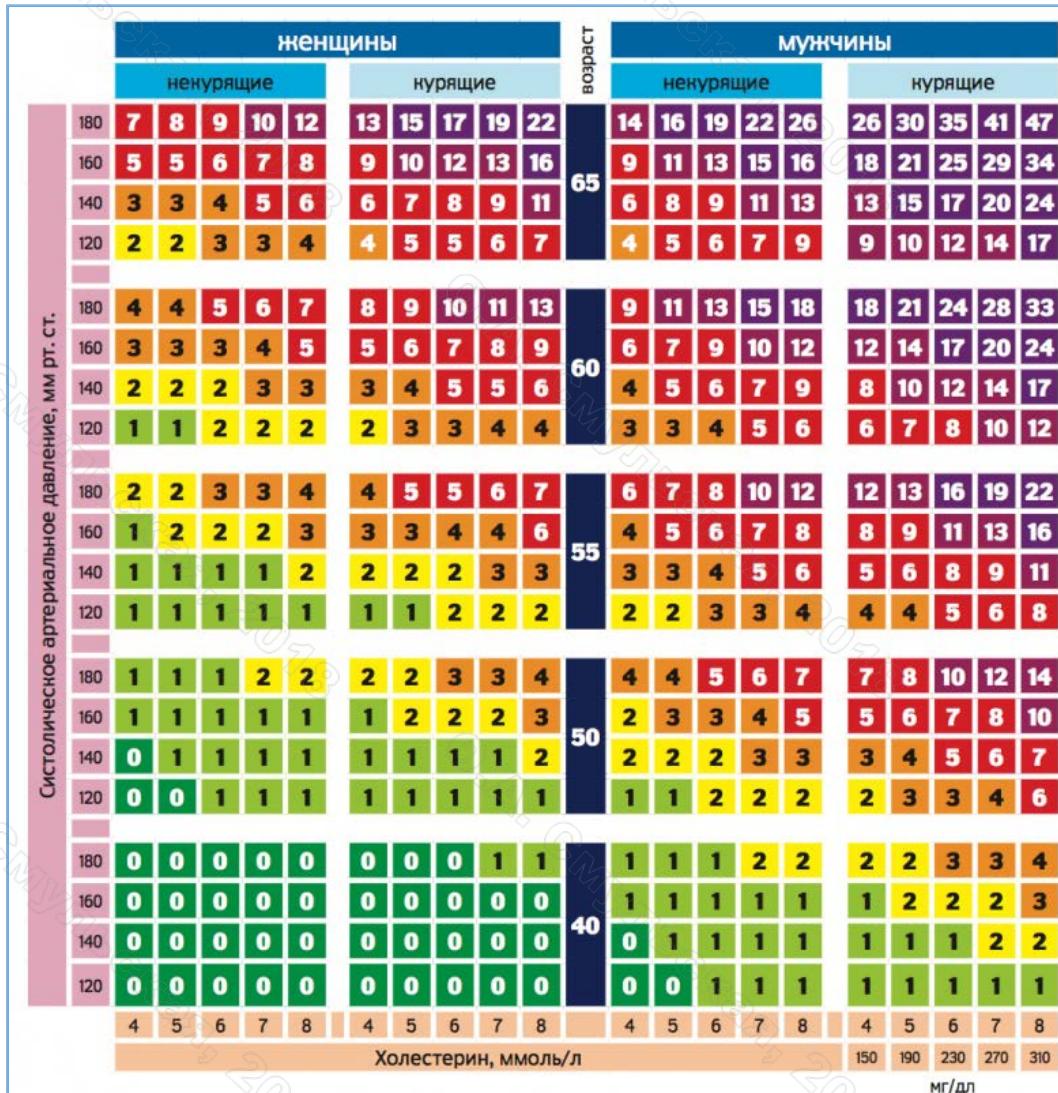
# Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖК-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина (< 250 мг/сут) как антиагрегантного средства или любых иных антитромботических средств и/или антиагрегантов	Без подсчета SCORE: ИБС, ИМ, ИИ/ТИА в анамнезе, ХСН, СД 2 типа, ХБП С подсчетом SCORE: SCORE > 5%
Умеренный	Пожилой возраст (> 65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	SCORE 1-4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE < 1% и отсутствие заболеваний ССС

SCORE — суммарный риск смерти от ССЗ в ближайшие 10 лет

# Шкала SCORE

- Значение полученного результата
- Риск менее 1% интерпретируется как низкий
- 1-5% — умеренный
- 5-10% — высокий
- Свыше 10% — очень высокий
- Высокий процент SCORE соответствует значительному риску летального исхода от инсульта или инфаркта миокарда даже если на данный момент человек не ощущает никаких недомоганий



# Алгоритм назначения НПВП

ЖКТ	ССС	Риск осложнений		
Риск осложнений	Низкий	Умеренный-высокий	Очень высокий*	
Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим КВР: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибuproфена (<1200 мг/сут)	Избегать назначения любых НПВП	
Умеренный	Н-НПВП+ИПП, с-НПВП	Напроксен + ИПП или целекоксиб		
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП	Целекоксиб + ИПП		

\* ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, СД 2 типа с поражением органов-мишеней, ХСН > 2 NYHA

Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике» APP, РОБ, РГА, РКО, АТОР, АМДМ, РАПМ, «Современная ревматология», 2015, №1, С. 4-23.

# Препараты гиалуроновой кислоты

## внутрисуставно

- Гиалуроновая кислота — заменитель природной синовиальной жидкости в суставах человека. Увеличивает вязкость, участвует в питании и восстановлении структуры гиалинового хряща, а также улучшает скольжение (даже практически разрушенных) хрящевых структур суставах.
- Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты улучшает симптомы остеоартроза в течение 6-24 недель после инъекции.

Препараты:

- Гиастат
- Гиалуром CS
- РусВиск
- Гиалурон
- Остенил мини
- Синокром Форте
- Дьюралан Эс Джей
- Синсвиск
- Суплазин
- Ферматрон
- Хиалубрикс 1,5%



# Алгоритм рекомендаций по лечению гонартроза.

## Отчет рабочей группы Европейского Общества

### Клинических и Экономических аспектов остеопороза

#### и остеоартрита (2014 -2017)

3

##### Последние фармакологические попытки

- Короткие курсы слабых опиоидов
- Дулоксетин

4

##### Лечение последней стадии остеоартрита и хирургические методы — при очень интенсивной боли и низком качестве жизни

Эндопротезирование сустава

Эндопротезирование отдельных частей сустава

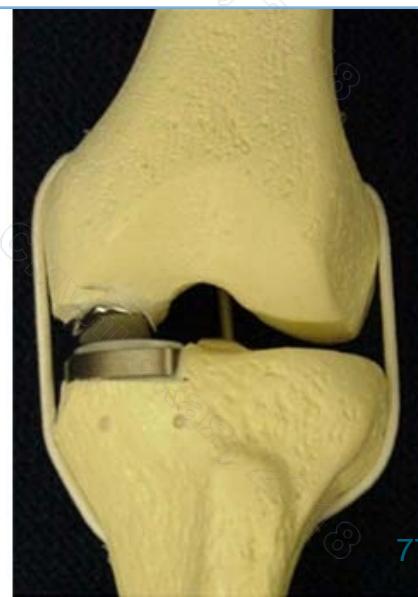
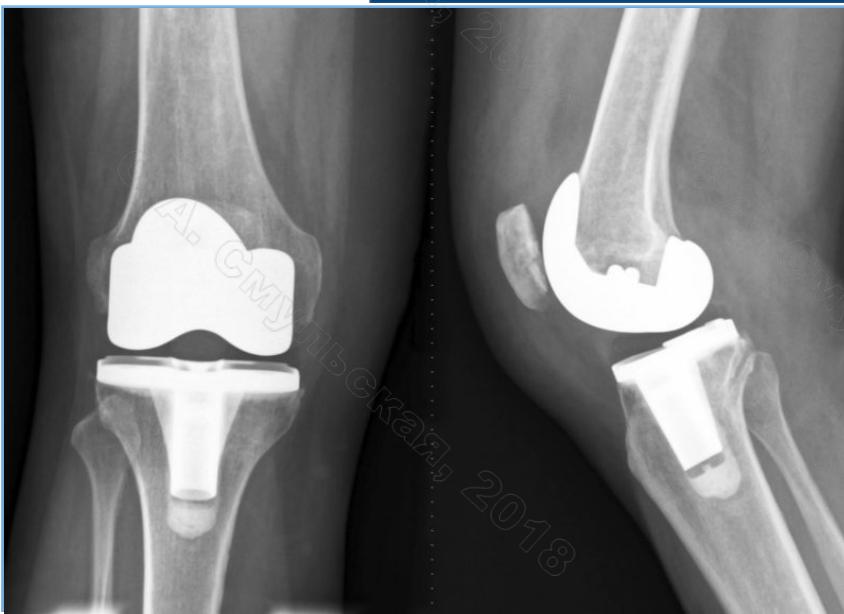
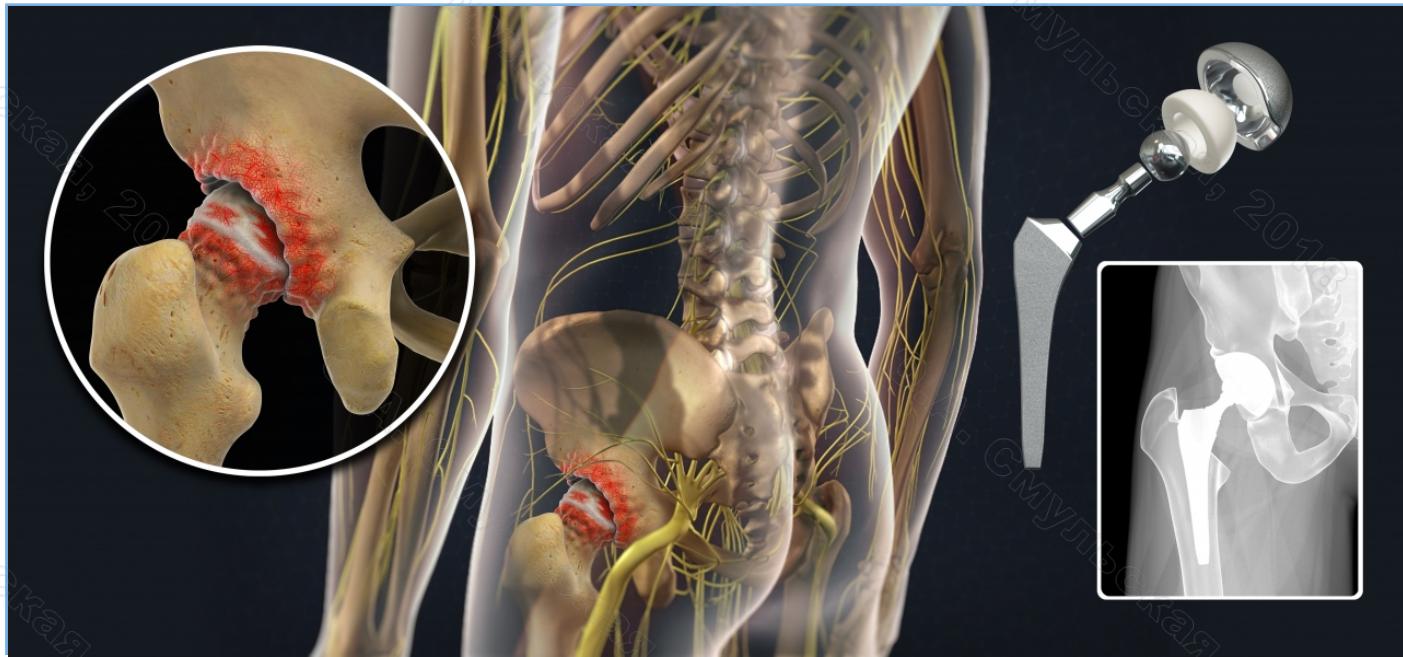
При противопоказаниях к операции

- Опиоидные анальгетики

Подготовлено на основании:

Bruyère O. et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):253-63.

# Эндопротезирование суставов при ОА



# Перспективы лечения ОА

- **Препараты регулирования хряща**

(внутрисуставные факторы роста фибробластов TGF-2, сприфермин),  
в/суст внутрикостный морфогенетический белок (GVP7))

- **Препараты, замедляющие деградацию хряща**

(блокаторы ADAMTS (CRB 0017), ингибиторы металлопротеиназ (ALS1, PF 152))

- **Симптоматические препараты**

(капсицин, блокатор фактора роста нерва – танезумаб), блокаторы опиатных рецепторов (ADL5859, ADL5747 селективный антагонист-5 глютаминового рецептора (LY545694))

- **Противовоспалительные препараты**

(статины, метотрексат, анти ФНО- $\alpha$  (адалимумаб), DUX 105, ингибитор ИЛ-1 (АВТ 981))

- **Антиостеопоретические препараты**

(вит D, золендроновая кислота, стронция ранелат)

**Благодарю за внимание!**

