



# Комплексный подход к лечению остеоартрита. Открываем новые возможности

*Остеоартрит – одно из наиболее распространенных заболеваний суставов, которым страдают лица среднего и старшего возраста. Ранняя диагностика и комплексное лечение позволяют не только остановить прогрессирование заболевания, но и добиться регресса структурных изменений сустава. В рамках Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018» 1 ноября 2018 г. состоялось пленарное заседание, на котором директор ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», профессор, д.м.н. Александр Михайлович ЛИЛА представил современные методы лечения остеоартрита.*



**О**стеоартрит – гетерогенное прогрессирующее воспалительное заболевание, приводящее к потере хряща. По словам А.М. Лилы, на сегодняшний день проблема остеоартрита является крайне актуальной, поскольку отмечается тенденция к увеличению количества таких больных. В последние годы в отношении методов лечения остеоартрита сформировалась новая концепция, в которой подчеркивается необходимость учета как индивидуальных особенностей пациентов (возраста, пола, наследственной предрасположенности, ожирения и т.д.), так и особенностей строения суставного аппарата, которые влияют на развитие заболевания<sup>1</sup>. В настоящее время в развитии и прогрессировании остеоартри-

та доказана важная роль хронического низкоинтенсивного (low grade) воспаления. Индукция низкоинтенсивного воспаления в одних случаях может быть обусловлена аномальным биохимическим стрессом (повторные микротравмы, избыточная масса тела, нарушение оси конечности) в нормальной хрящевой ткани. В других – изменением структуры хряща. Речь, в частности, идет о нарушении структуры коллагена, патологии хондроцитов и т.д. Воспалительный процесс в хряще активирует рецепторы хондроцитов. В результате повышается продукция металлопротеаз, вызывающих деградацию хрящевой ткани. Последующий синтез провоспалительных цитокинов и других агентов ассоциируется с субклинической воспалитель-

ной реакцией и усилением патологических процессов.

На данный момент времени остеоартрит рассматривают уже как общую недостаточность сустава. Подобно тому как сердечная недостаточность развивается вследствие поражения эндокарда, миокарда или эпикарда, первопричиной недостаточности сустава являются нарушения в суставном хряще, подлежащей кости, синовиальной оболочке и околосуставных мышцах, приводящие в каждом конкретном случае к синдрому, который можно определить как остеоартрит<sup>2</sup>. Это послужило основой для разработки новых подходов к лечению остеоартрита.

В 2014 г. эксперты Европейского общества по клиническим и эко-

<sup>1</sup> De Lange-Brokaar B.J., Ioan-Facsinay A., van Osch G.J. et al. Synovial inflammation, immune cells and their cytokines in osteoarthritis: a review // Osteoarthritis Cartilage. 2012. Vol. 20. № 12. P. 1484–1499.

<sup>2</sup> Brandt K.D. Diagnosis and Nonsurgical Management of Osteoarthritis. Professional communications, Inc., 2000.



## Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018»

номическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO) предложили алгоритм лечения остеоартрита, включающий нефармакологические, фармакологические, а при необходимости и хирургические методы. Приоритет был отдан немедикаментозной терапии, при этом особое внимание уделено образованию, а также повышению информированности пациентов о заболевании и методах его лечения. По данным наблюдений, от этого напрямую зависят эффективность терапии и общий прогноз. Крайне важными оказались способности прочитать и понять инструкцию по применению лекарственных препаратов, найти в доступных источниках необходимую информацию и критически оценить ее, следовать рекомендациям врача, интерпретировать график приема лекарственных препаратов и их дозы, заполнять специальные опросники. Среди фармакологических методов лечения основное место отводится симптоматическим препаратам медленного действия (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis – SYSADOA). Среди SYSADOA следует отметить хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат, комбинированные препараты глюкозамина и хондроитина, препараты на основе авокадо и сои, производные антрахинолина, комплексные препараты (Алфлутоп), препараты гиалуроновой кислоты.

Доказательства эффективности структурно-модифицирующих препаратов в лечении больных остеоартритом получены в ряде исследований.

Так, эффективность и безопасность хондроитина сульфата, глюкозамина гидрохлорида и нестероидного противовоспалительного препарата (НПВП) целекоксиба у пациентов с остеоартритом коленного сустава сравнивали в многоцентровом контролируемом двойном слепом исследовании MOVES. Через три – шесть месяцев SYSADOA и НПВП продемонстрировали сопоставимый эффект в отношении снижения симптомов заболевания<sup>3</sup>.

Установлено, что глюкозамина сульфат взаимодействует с группой рецепторов CD44 и ингибирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-κB. Применение глюкозамина сульфата способствовало снижению активности воспаления и дегенерации компонентов хряща.

Согласно результатам исследования эффективности и безопасности неомыляемых соединений авокадо и бобов сои, а также НПВП у больных остеоартритом суставов кистей, комбинированное применение этих двух препаратов приводило к более выраженному снижению воспалительного процесса и боли, чем монотерапия НПВП<sup>4</sup>.

Важным преимуществом симптом-модифицирующих препаратов является способность не только замедлять прогрессирование остеоартрита, но и нормализовать/стабилизировать структурные изменения хрящевой ткани. Так, в одном из исследований

### Справка

Основным компонентом комплексного препарата Алфлутоп («Биотехнос», Румыния) является биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы, который содержит мукополисахариды (хондроитина 4 и 6 сульфат, глюкоуроновую кислоту, дерматансульфат и кератансульфат), аминокислоты, миоинозитолфосфаты, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка. Препарат обладает хондропротективным (структурно-модифицирующим) и противовоспалительным (симптом-модифицирующим) эффектами, а также регулирует обмен веществ в хрящевой ткани. Положительный опыт применения препарата Алфлутоп в лечении ревматических заболеваний подтвержден в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях. В частности, доказаны его анальгезирующее действие и регенераторная активность при терапии первичного и вторичного остеоартрита различной локализации, спондилеза, хронических артритов. Препарат обладает благоприятным профилем безопасности. Его применение способствует повышению качества жизни пациентов

доказано, что комбинация хондроитина сульфата и глюкозамина замедляла потерю хрящевой ткани<sup>5</sup>. В другом – что длительная терапия кристаллическим глюкозамина сульфатом снижала кумулятивный риск тотального эндопротезирования суставов<sup>6</sup>.

В многоцентровом плацебоконтролируемом исследовании оценено симптом- и структурно-модифицирующее действие препарата Алфлутоп у больных остеоартри-

<sup>3</sup> Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib // Ann. Rheum. Dis. 2016. Vol. 75. № 1. P. 37–44.

<sup>4</sup> Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Каишеварова Н.Г. и др. Применение Пиаскледина при остеоартрозе суставов кистей // Фарматека. 2010. № 10. С. 48–55.

<sup>5</sup> Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort // Ann. Rheum. Dis. 2015. Vol. 74. № 3. P. 547–556.

<sup>6</sup> Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.



## Знание патогенетических особенностей, фенотипов заболевания, механизмов действия и возможных побочных эффектов препаратов – обязательное условие оптимизации лечения

том коленных суставов<sup>7</sup>. Согласно результатам исследования, Алфлутоп уменьшал боль и скованность в суставах, улучшал их функции, замедлял биохимическое и рентгенологическое прогрессирование остеоартрита (сужение суставной щели медиального отдела коленного сустава и рост остеофитов).

В настоящее время в качестве перспективных терапевтических опций рассматривают препараты, которые регулируют метаболизм хрящевой ткани, – метотрексат, статины, ингибиторы фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ингибиторы интерлейкина 1.

В частности, эффективность метотрексата исследовалась при остеоартрите коленного сустава. В течение шести месяцев препарат применяли в дозе 15 мг и более. Режим применения – один раз в неделю. После окончания курса терапии у пациентов значительно снизилась выраженность болевого синдрома и воспалительные изменения суставов<sup>8</sup>. Результаты мультицентрового рандомизированного плацебоконтролируемого 12-месячного исследования фазы III ( $n = 155$ , у 50% из них остеоартрит третьей и четвертой

стадии) свидетельствуют, что метотрексат способствовал значительной редукции боли и скованности, улучшению функциональной активности<sup>9</sup>.

В другом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании оценивали эффективность метотрексата при остеоартрите суставов кистей. Согласно полученным результатам, применение метотрексата привело к купированию болевого синдрома, улучшению функциональной активности и уменьшению/купированию синовита<sup>10</sup>.

Изучению возможностей генно-инженерных биологических препаратов при остеоартрите также был посвящен ряд работ. Так, в одном из исследований одной группе больных остеоартритом внутрисуставно вводили препарат адалимумаб, другой – гиалуроновую кислоту. Помимо указанных препаратов все пациенты принимали цефекоксиб. В группе адалимумаба отмечалось достоверное улучшение по индексу выраженности остеоартрита Университетов Западного Онтарио и МакМастера (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index – WOMAC)<sup>11</sup>.

Определенные надежды в отношении повышения эффективности лечения остеоартрита возлагаются на недавно разработанные препараты. Речь, в частности, идет о диацереин-содержащих наночастицах, ингибиторах Wnt-пути, ингибиторах матриксных металлопротеиназ. Так, при экспериментальном остеоартрите у мышей внутрисуставное введение диацереин-содержащих наночастиц приводило к ингибированию воспалительных реакций и препятствовало прогрессированию заболевания. Внутрисуставное введение препарата из группы малых молекул, ингибитора Wnt-пути, больным остеоартритом коленных суставов способствовало редукции боли по WOMAC, улучшению функции суставов и замедлению рентгенографического прогрессирования. Применение у пациентов с остеоартритом коленного и/или тазобедренного суставов ингибитора матриксных металлопротеиназ (ADAMTS-5) ассоциировалось с подавлением деградации хрящевой ткани. В заключение профессор А.М. Лиля подчеркнул, что внедрение новых методов терапии остеоартрита диктует необходимость повышения уровня образования и ответственности врачей. Знание патогенетических особенностей, фенотипов заболевания, механизмов действия и возможных побочных эффектов препаратов – обязательное условие оптимизации лечения. ☺

<sup>7</sup> Алексеева Л.И., Шаранова Е.П., Таскина Е.А. и др. Многоцентровое слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование симптоматического и структурно-модифицирующего действия препарата Алфлутоп у больных остеоартрозом коленных суставов // Научно-практическая ревматология. 2014. Т. 52. № 2. С. 174–177.

<sup>8</sup> Kalunian K.C. Current advances in therapies for osteoarthritis // Curr. Opin. Rheumatol. 2016. Vol. 28. № 3. P. 246–250.

<sup>9</sup> Kingsbury S.R., Tharmanathan P., Keding A. et al. Significant pain reduction with oral methotrexate in knee osteoarthritis; results from a randomised controlled phase III trial of treatment effectiveness // ACR, 2018 poster 428 // [acrabstracts.org/abstract/significant-pain-reduction-with-oral-methotrexate-in-knee-osteoarthritis-results-from-a-randomised-controlled-phase-iii-trial-of-treatment-effectiveness](http://acrabstracts.org/abstract/significant-pain-reduction-with-oral-methotrexate-in-knee-osteoarthritis-results-from-a-randomised-controlled-phase-iii-trial-of-treatment-effectiveness).

<sup>10</sup> Haugen I.K. Hand osteoarthritis: current knowledge and new ideas // Scand. J. Rheumatol. 2016. Vol. 45. Suppl. 28. P. 58–63.

<sup>11</sup> Wang J. Efficacy and safety of adalimumab by intra-articular injection for moderate to severe knee osteoarthritis: an open-label randomized controlled trial // J. Int. Med. Res. 2018. Vol. 46. № 1. P. 326–334.