

Digest

for ours

Osteoarthritis

Полная версия <http://digest-for-ours.ru>

(1) 2009

Диагностика

Определение OARSI-OMERACT значимого рентгенологического прогрессирования остеоартрита коленных/тазобедренных суставов.

Ornetti P, Brandt K, Hellio-le Graverand MP, et al.

OARSI-OMERACT definition of relevant radiological progression in hip/knee osteoarthritis.

Osteoarthritis Cartilage. 2009 Feb 9. [Epub ahead of print]

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1063-4584%2809%2900019-3>

В настоящее время общепринятой методикой оценки прогрессирования ОА является оценка ширины суставной щели в мм на обычных рентгенограммах. Однако более привлекательным представляется выделение «прогрессоров», т. е. лиц с прогрессированием ОА на индивидуальном уровне. Инициативой OARSI-OMERACT явилась оценка оптимальной точки разделения в мм на рентгенограммах, при которой изменение ширины суставной щели можно расценивать как прогрессирование ОА. Выработка рекомендаций проводилась в два

этапа: на первом выполнялся систематический поиск литературных публикаций, на втором – консенсус экспертов на основании имеющихся доказательств. На этапе отбора было идентифицировано 506 публикаций, из которых в 47 использовалась точка разделения в мм. Отмечена большая гетерогенность значений – от 0,12 до 0,84 мм для КС и 0,22 до 0,78 для ТС при различиях в методиках. Комитет экспертов предложил определение значимых изменений ширины суставной щели на рентгенограммах исходя из абсолютных изменений ширины суставной щели и ошибки измерений, т. е. путем расчета минимального определяемого различия с помощью техники Bland – Altman. Результаты анализа следует выражать в виде дихотомической переменной («прогрессор» / «непрогрессор»), т. е. прогрессирование у конкретного пациента будет иметь место в тех случаях, когда изменение ширины суставной щели будет превышать минимальное определяемое различие. Рекомендовано проведение пилотных исследований для оценки рентгенологических аспектов прогрессирования в конкретной популяции пациентов.

Комментарий: данная инициатива является одной из ключевых за последние годы для планирования и проведения клинических испытаний структурно-модифицирующих средств при ОА. Глубокий литературный анализ не позволил выработать единые приемлемые рекомендации по определению конкретной величины сужения суставной щели для выделения прогрессоров. Наиболее серьезной проблемой является вариабельность рентгенологических результатов, что приводит к существенным различиям в той минимальной величине сужения суставной щели, которая может быть определена. Особенно наглядно проблемы такого рода были продемонстрированы в исследовании GAIT. Очень важным шагом следует считать рекомендацию использовать метод Bland – Altman для предварительной оценки минимально обнаруживаемых различий в пилотном исследовании. Хотя эксперты не смогли сформулировать рекомендации в числовом выражении, следование данной инициативе сможет значительно повысить валидность планируемых клинических испытаний структурно-модифицирующих средств.

Лечение

Внутрисуставное введение анакинры при остеоартрите коленных суставов: многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое испытание.

Chevalier X, Goupille P, Beaulieu AD, et al.

Intraarticular injection of anakinra in osteoarthritis of the knee: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Arthritis Rheum. 2009 Mar 15; 61(3):344-52.

<http://dx.doi.org/10.1002/art.24096>

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности и безопасности анакинры (растворимого рецептора интерлейкина-1) при ОА КС. Было включено 170 пациентов, которые в соотношении 2:1:2 рандомизировались на введение анакинры 50 мг, анакинры 150 мг или плацебо в пораженный коленный сустав. Пациенты наблюдались в течение 12 недель. Основной конечной точкой являлись изменения в индексе WOMAC. Оказалось, что различия в эффективности между группами активного лечения и плацебо не достигли уровня значимости, серьезных побочных эффектов не отмечено. Таким образом, анакинра оказалась безопасной при ОА КС, но не эффективной.

Комментарий: последние два исследования вызывают большой интерес, поскольку демонстрируют возможности антицитокиновой терапии в лечении ОА. Доказательства ключевой роли интерлейкина-1 в деструкции компонентов сустава и положительные эффекты его ингибирования привели к РКИ, оценивавшие эффективность растворимого рецептора ИЛ-1, который связывает и ингибирует данный цитокин, при ОА КС. В отличие от РА, оказалось, что введение анакинры не эффективно. В то же время, моноклональное антитело к фактору некроза опухолей-альфа, весьма эффективному средству лечения РА, оказалось эффективно в пилотном исследовании при внутрисуставном введении и у пациенток с эрозивным ОА суставов кистей. Каковы перспективы антицитокиновой терапии при ОА? По имеющимся к настоящему времени сведениям, локальное блокирование ИЛ-1 при ОА крупных суставов не приводит к существенному эффекту, возможно, за счет недостаточной продолжительности блокирующего эффекта – период полужизни анакинры в коленном суставе составляет всего 4 часа. Блокада ФНО- α – цитокина, находящегося в воспалительном каскаде выше ИЛ-1 – приводит к лучшим результатам при эрозивном ОА, но нет сведений об эффективности анти-ФНО-терапии при ОА крупных суставов. В обозримой перспективе вряд ли приходится рассчитывать на возможность внутрисуставного применения антицитокиновых средств при ОА.

Обообщенный анализ ЖКТ-переносимости в 21 РКИ целекоксиба в сравнении с не-селективными НПВС.

Niculescu L, Li C, Huang J, Mallen S.

Pooled analysis of GI tolerability of 21 randomized controlled trials of celecoxib and nonselective NSAIDs.

Curr Med Res Opin. 2009 Feb 11. [Epub ahead of print]

<http://www.informapharmascience.com/doi/abs/10.1185/03007990802714382>

В анализ включались РКИ с продолжительностью лечения целекоксибом свыше 2 недель в сравнении с напроксеном, ибупрофеном или диклофенаком у пациентов с ОА, РА или анкилозирующим спондилитом. Всего 7797 пациентов получали целекоксиб 200 мг/сут, 6653 – 400 мг/сут, 2953 получали напроксен, 499 – ибупрофен и 5643 – диклофенак. Число побочных эффектов со стороны ЖКТ при приеме целекоксиба составило 16 %, что ниже, чем для напроксена – 24,3 %, ибупрофена – 24,2 % и диклофенака – 19,9 % (различия статистически значимы). Что интересно, только у больных РА не отмечено статистически значимых различий в частоте побочных явлений со стороны ЖКТ между целекоксибом и напроксеном или ибупрофеном.

Сравнение анальгетических эффектов бисфосфонатов – этидроната, алендроната и ризедроната – с использованием электроальгометрии по снижению импеданса кожи. Fujita T, Ohue M, Fujii Y, Miyauchi A, Takagi Y. **Comparison of the analgesic effects of bisphosphonates: etidronate, alendronate and risedronate by electroalgotmetry utilizing the fall of skin impedance.**

Экспериментальные исследования

Предотвращение разрушения хряща в модели остеоартрита у крыс путем внутрисуставного введения рекомбинантного лубрицина. Flannery CR, Zollner R, Corcoran C, et al. **Prevention of cartilage degeneration in a rat model of osteoarthritis by intraarticular treatment with recombinant lubricin.** Arthritis Rheum. 2009 Mar; 60(3):840-7. <http://dx.doi.org/10.1002/art.24304>

Лубрицин – протеин поверхностной зоны хряща – является синовиальным гликопротеином, который обеспечивает снижение трения суставных поверхностей, тем самым препятствуя износу и разрушению хряща. Авторы получили рекомбинантный продукт лубрицина LUB:1 и оценили потенциал его использования в модели ОА у крыс. После индукции ОА путем повреждения менисков крысам вводился LUB:1 или физраствор на протяжении 4 недель с интервалами от 1 до 3 раз в неделю. Оказалось, что LUB:1 эффективно связывался с поверхностью хряща и одновременно обеспечивал эффективную смазку и препятствовал адгезии синовиальных клеток. Результатом оказались значимые структурномодифицирующие эффекты. Авторы считают, что рекомбинантный лубрицин является перспективным подходом в лечении ОА.

Комментарий: данное пилотное исследование является свидетельством активного поиска биотехнологических средств лечения ОА и, если дойдет до клинического применения, будет первым специфическим биологическим средством для лечения ОА. Использование именно лубрицина является патогенетически оправданным шагом. Однако следует помнить и о потенциальных неудобствах такого средства – потребность во внутрисуставном введении и очень высокая стоимость препаратов на его основе. На этапе ранних доклинических испытаний трудно предсказать клиническую судьбу предлагаемого способа лечения, но сомнений в потенциале биологической терапии ОА нет.

Влияние хондроитина сульфата на биохимические, механические и фрикционные свойства эксплантов хряща в длительно существующих культурах. Bian L, Kaplun M, Williams DY, et al. **Influence of chondroitin sulfate on the biochemical, mechanical and frictional properties of cartilage explants in long-term culture.** J Biomech. 2009 Feb 9; 42(3):286-90. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021-9290%2808%2900554-X>

Недавно было продемонстрировано, что внутрисуставное введение хондроитина суль-

J Bone Miner Metab. 2009; 27(2):234-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00774-009-0035-0>

Бисфосфонаты обладают некоторой собственной анальгетической активностью при ОА, однако их сравнительные эффекты не были изучены. В исследование было включено 199 постменопаузальных женщин с симпто-

мата (ХС) приводит к значительному снижению коэффициента трения хряща крупного рогатого скота при концентрации ХС 100 мг/мл. В данной работе была предпринята попытка доказать, что длительная обработка хондроцитов (в культивируемых фрагментах хряща) является эффективным и безопасным средством профилактики ОА. Живые экспланты бычьего хряща культивировали с ХС в концентрациях 0,1 и 100 мг/мл. Использовались тесты на трение, которые показали, что под воздействием ХС коэффициент трения снижается, но только в концентрации 100 мг/мл, а не 10 мг/мл. Через 28 дней инкубации отмечено значительное – на 40 % – снижение содержания гликозаминогликанов в препаратах. Авторы делают вывод о том, что их начальная гипотеза не подтвердилась и побочные эффекты при внутрисуставном введении ХС не будут оправдывать его профилактическое применение.

Комментарий: еще один негативный результат для ХС при ОА. Указанные авторами концентрации ХС недостижимы при пероральном приеме ХС, поэтому единственный путь доставки ХС в такой концентрации – внутрисуставное введение. Начальный энтузиазм исследователей был подорван обнаружением выраженных побочных эффектов от такой концентрации ХС – снижением содержания гликозаминогликанов, что дезорганизует структуру хряща и будет ускорять его разрушение. Перспективы использования ХС как болезнь-модифицирующего препарата являются сомнительными, механизм его действия до настоящего времени не изучен.

Рандомизированное клиническое сравнение концентраций диклофенака в мягких тканях и плазме крови при местном нанесении и пероральном приеме. Miyatake S, Ichiyama H, Kondo E, Yasuda K. **Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications.** Br J Clin Pharmacol. 2009 Jan; 67(1):125-9. <http://www3.interscience.wiley.com/resolve/openurl?genre=article&sid=nlm:pubmed&issn=0306-5251&date=2009&volume=67&issue=1&page=125>

Прямое экспериментальное рандомизированное сравнение уровня диклофенака в тканях после перорального приема 37,5 мг препарата и местного нанесения 30 мг. Оказалось, что после местного нанесения концентрация в мышечной ткани была значимо выше, чем после перорального приема, разница в концентрации в плазме не была статистически значимой, а концентрация в синовиальной мембране была значимо ниже при топическом применении.

мами болей в нижней части спины или в колене, которые рандомизировались на 4 группы: алендронат 5 мг/сут, этидронат 200 мг/сут, ризедронат 2,5 мг/сут и в четвертой бисфосфонаты не назначались. Среди трех изученных бисфосфонатов наибольшую анальгетическую активность проявлял этидронат, для алендроната и ризедроната существенной анальгетической активности не обнаружено.

Комментарий: одно из немногих прямых сравнительных исследований накожного и перорального приема НПВС, в данном случае – диклофенака. Продемонстрировано, что в синовиальной ткани через 12 часов после накожного нанесения концентрация НПВС была значимо ниже. Это свидетельствует в пользу того, что местное лечение НПВС при артритах будет вряд ли столь же эффективно, как системное применение. Несколько удивительным оказался тот факт, что после накожного нанесения концентрация препарата в плазме не была значимо ниже, чем после перорального приема. Достаточно высокое системное поступление диклофенака может приводить к побочным явлениям, характерным для системных НПВС, по крайней мере трудно ожидать значимого снижения их частоты. Высокая концентрация в мышцах после накожного применения свидетельствует в пользу того, что местные препараты диклофенака следует предпочесть системным при патологии мягких тканей, таких как ушибы, растяжения, миозиты.

Дрожжи как модельная система для идентификации метаболических мишеней «комплекса глюкозамина», используемого в лечении остеоартрита. Dillemans M, Appelboom T, Van Nederveelde L. **Yeast as a model system for identification of metabolic targets of a 'glucosamine complex' used as a therapeutic agent of osteoarthritis.** Biomed Pharmacother. 2008 Nov; 62(9):645-50. <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0753-3322%2808%2900160-1>

В статье описывается эффект комплекса, содержащего глюкозамин, на метаболизм дрожжевых клеток. Указанный комплекс способен усиливать клеточную пролиферацию и образование углекислоты дрожжевыми клетками, а также повышает устойчивость клеток к стрессовым воздействиям (тепловой шок, перекисное окисление и спирт). При анализе индивидуальных компонентов комплекса наибольшие эффекты оказывал глюкозамин сульфат. По мнению авторов глюкозамин усиливал процессы анаэробного гликолиза и интенсифицировал функции митохондрий.

Комментарий: данное исследование, хотя и представляется любопытным, вряд ли обладает какой-либо клинической ценностью. Трудно представить, что модель на дрожжевых клетках будет адекватно отражать процессы, происходящие в хряще. Сам по себе «комплекс» содержит ряд растительных компонентов, влияние которых трудно оценить. Хотя авторы и приписывают именно глюкозамину позитивные свойства, обнаруженные в данной модели, не стоит экстраполировать полученные данные на клинические эффекты глюкозамина сульфата при ОА.

ROTTAPHARM | MADAUS

Действующее вещество — оригинальный глюкозамина сульфат

Улучшает качество жизни людей с остеоартритом

Уменьшает затраты на лечение

Применяется при первичном и вторичном остеоартрите различной локализации, остеохондрозе

Снижает риск эндопротезирования и предупреждает развитие инвалидности

В форме раствора для внутримышечного введения

Уменьшает суставную боль

Тормозит развитие дегенеративных процессов в суставах

Обладает противовоспалительным действием

Широко используется в ревматологической, травматологической, неврологической и спортивной практике

В форме порошков для приема внутрь

Доказательная медицина

Доказательные практические рекомендации по диагностике остеоартрита суставов кистей: отчет специальной группы ESCISIT.

Zhang W, Doherty M, Leeb BF, Alekseeva L, et al.

EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of hand osteoarthritis:

report of a task force of ESCISIT.

Ann Rheum Dis. 2009 Jan;68(1):8-17.

<http://ard.bmj.com/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=18250111>

Опубликованы рекомендации EULAR по диагностике ОА суставов кистей. Для каждой рекомендации была выполнена систематическая оценка доказательных данных. Отмечено, что ни один тест по отдельности не может использоваться для диагностики ОА кистей, но комбинация диагностических тестов значительно повышает шансы установления диагноза. При наличии только узелков Гебердена вероятность ОА суставов кистей составляет только 20 %, но повышается до 88 % при наличии семейного анамнеза при возрасте свыше 40 лет и при сужении суставной щели в любом из суставов кистей. Всего было сформулировано десять ключевых рекомендаций.

Доказательные практические рекомендации и текущая практика физиотерапии в лечении остеоартрита коленных суставов.

Walsh NE, Hurley MV.

Evidence based guidelines and current practice for physiotherapy management of knee osteoarthritis.

Musculoskeletal Care. 2009 Mar; 7(1):45-56.

<http://dx.doi.org/10.1002/msc.144>

Оценка применения доказательных практических рекомендаций по лечению ОА КС в плане использования физиотерапевтических методик. Были использованы опросники, распространенные среди физиотерапевтов. Всего 83 (23 %) ответили на вопросы. Среди ответивших 100 % использовали упражнения, 66 % – электротерапевтические методики, 64 % – мануальную терапию и 60 % – акупунктуру. Большинство пациентов получали индивидуальные программы. Около половины (54 %) использовали валидные методы оценки исходов. Данные результаты свидетельствуют о том, что несмотря на публикацию доказательных рекомендаций по лечению ОА КС, физиотерапевты очень часто используют методы, не имеющие доказательств эффективности и не рекомендуемые к применению. Оценка эффективности таких вмешательств проводится редко, и клиническая ценность таких процедур остается неизвестной.

Насколько часто встречается повреждение печени, связанное с диклофенаком. Анализ 17289 пациентов с артритом в длительном проспективном клиническом испытании.

Laine L, Goldkind L, Curtis SP, et al.

How common is diclofenac-associated liver injury? Analysis of 17,289 arthritis patients in a long-term prospective clinical trial.

Am J Gastroenterol. 2009 Feb;104(2):356-62.

<http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2008.149>

Проведена оценка лабораторных и клинических признаков гепатотоксичности в крупном РКИ диклофенака (по результатам программы MEDAL). Всего 17289 пациен-

тов получали диклофенак на протяжении в среднем 18 месяцев. Следующие параметры гепатотоксичности диклофенака были отмечены: 1) повышение печеночных ферментов (АЛТ и/или АСТ) выше 3-кратного от нормы – 3,1 %; 2) повышение печеночных ферментов свыше 10-кратного от нормы – 0,5 %; 3) госпитализации по причине поражения печени – 0,023 %; 4) серьезная гепатотоксичность – 0,012 %. Случаев смерти или печеночной недостаточности не отмечено. Повышение трансаминаз обычно наблюдалось в течение первых 4-6 месяцев лечения. Серьезные побочные эффекты были редкими, но требуется регулярное мониторирование пациентов.

Приложение к № 1 2009 г. Digest for ours Osteoarthritis посвящено остеоартриту тазобедренного сустава.

Разное

Качество жизни, связанное со здоровьем, у больных распространенными ревматическими заболеваниями, обратившимися в университетскую клинику.

Laas K, Roine R, Räsänen P, et al.

Health-related quality of life in patients with common rheumatic diseases referred to a university clinic.

Rheumatol Int. 2009 Jan; 29(3):267-73.

<http://dx.doi.org/10.1007/s00296-008-0673-x>

Исследование качества жизни, связанного со здоровьем (КЖ) у пациентов с различными ревматическими болезнями, было проведено в отделении ревматологии госпиталя университета Хельсинки. Оказалось, что в общей группе пациентов с ревматическими болезнями (ревматоидный артрит, серонегативные артриты, фибромиалгия, остеоартрит и др.) КЖ было ниже, чем в популяции. Самые низкие показатели КЖ отмечены у больных ОА и хроническими артритами. Значительное улучшение после лечения в течение 8 месяцев отмечено у больных РА и реактивными артритами, но не при ОА.

symptomatic osteoarthritis of the knee.

Clin Rheumatol. 2009 Jan;28(1):85-7.

<http://dx.doi.org/10.1007/s10067-008-1023-9>

Выполнена оценка влияния внутрисуставного введения глюкокортикоидного препарата бетаметазона (комбинации двух солей – ацетата и натрия фосфата бетаметазона) на уровень глюкозы крови у пациентов с сахарным диабетом и ОА КС. Диабет был компенсирован ($HgA1C < 7\%$). В исследовании приняло участие 6 пациентов, у всех отмечено значительное повышение уровня глюкозы крови через 1 час после введения, которое длилось менее 48 часов.

Циклооксигеназу-ингибирующие донаторы оксида азота в лечении остеоартрита.

Wallace JL, Viappiani S, Bolla M.

Cyclooxygenase-inhibiting nitric oxide donors for osteoarthritis.

Trends Pharmacol Sci. 2009 Mar; 30(3):112-7.

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165-6147%2809%2900018-2>

Обзорная статья по новому классу НПВС – ЦОГ-ингибирующим донаторам оксида азота («нитроНПВС»). Внедрение донаторов оксида азота в структуру НПВС призвано при сохранении прежней эффективности значительно улучшить профиль безопасности этих средств. Дается подробная характеристика наиболее изученного к настоящему времени нитроНПВС – напроксену, прошедшему преклинические и клинические испытания вплоть до III фазы.

ГС – глюкозамин сульфат

ГХ – глюкозамин гидрохлорид

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИЛ – интерлейкин

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОА – остеоартрит

РКИ – рандомизированное клиническое исследование

ФНО-α – фактор некроза опухоли-α цитокина

ХС – хондроитин сульфат

ЦОГ – циклооксигеназа

ЩСШ – ширина суставной щели

EULAR – Европейская Антиревматическая Лига/

Европейская Лига против Ревматизма

K/L – критерии Kellgren/Lawrence

OARSI-OMERACT – Международное общество изучения остеоартрита

WOMAC – клинического индекса остеоартрита (Western Ontario and McMaster Universities)