

О.Б. Яременко¹
 Е.Б. Корниенко²
 С.Х. Тер-Вартаньян²

¹Национальный
 медицинский университет
 им. А.А. Богомольца

²Александровская
 клиническая больница, Киев

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИМПЛАНТАТА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ ГИАЛУАЛЬ АРТРО В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ГОНАРТРОЗОМ

Резюме. Изучена эффективность применения имплантата синовиальной жидкости Гиалуаль АРТРО у пациентов с гонартрозом II–III рентгенологической стадии. Установлена достаточно высокая эффективность и безопасность препарата при внутрисуставном введении 3 раза в один коленный сустав с перерывом в 1 нед. После 1–2 инъекций достоверно уменьшалась выраженность болевого синдрома, улучшалась оценка состояния пациента врачом, уменьшалось время прохождения фиксированной дистанции, снижалась потребность больных в нестероидных противовоспалительных препаратах. Наблюдалась отчетливая тенденция к снижению индекса HAQ и улучшению функции суставов согласно опроснику WOMAC. Каких-либо нежелательных явлений при применении Гиалуаль АРТРО не отмечено.

Ключевые слова:

остеоартроз, гиалуроновая кислота, эффективность и безопасность.

Остеоартроз (ОА) — хроническое прогрессирующее невоспалительное заболевание суставов различной этиологии, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, структурными изменениями субхондральной кости и явным или скрытым протекающим синовитом [1].

ОА — наиболее распространенная патология синовиальных суставов. Распространенность ОА в популяции (6,43%) коррелирует с возрастом и достигает максимальных показателей (13,9%) у лиц старше 45 лет [2]. Заболеваемость ОА в Украине составляет 497,1, распространенность — 2200,6 на 100 тыс. населения, что, однако, значительно ниже мировых показателей (в США — соответственно 700 и 6500) [3]. Высокая распространенность данной патологии среди трудоспособного населения ведет к значительным потерям в экономической, социальной и психологической сфере.

В основе патогенеза ОА лежат нарушения молекулярной структуры гиалинового хряща. Особое значение для нормального функционирования хряща имеет соотношение в ткани коллагена, протеогликанов, неколлагеновых гликопротеинов и воды. Ключевая роль при этом отводится хондроцитам — высокодифференцированным клеткам хрящевой ткани, которые по невыясненным до конца причинам при ОА начинают продуцировать «неполноценные» низкомолекулярные белки матрикса (межуточной ткани хряща), что снижает амортизационные свойства хряща. Хондроцит обладает значительной чувствительностью к содержанию протеогликанов в окружающем матриксе хряща и быстро реагирует на их изменения. Состояние хряща зависит от равновесия анаболических и катаболических процессов, причем интенсивность катаболических процессов усиливают цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли- α),

циклооксигеназа-2, металлопротеиназы (коллагеназа, стромелизин)), продуцируемые как хондроцитами, так и клетками синовиальной оболочки и субхондральной кости [4].

В рекомендациях двух ведущих мировых ревматологических ассоциаций — Американской коллегии ревматологов (ACR) и Европейской антиревматической лиги (EULAR) — при ведении больных с ОА рекомендуется сочетание фармакологических и нефармакологических (обучение больного, уменьшение массы тела, защита сустава, физические упражнения) методов лечения [5, 6].

Все лекарственные средства для лечения ОА классифицируют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия: нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также глюкокортикоиды (ГК) внутрисуставно и периартикулярно.

2. Симптоматические препараты замедленного действия:

- гликозамин сульфат, гликозамин гидрохлорид;
- хондроитин сульфат;
- экстракт неомыляемых соединений авокадо и сои;
- диацереин;
- препараты гиалуроновой кислоты.

Гиалуронат натрия — это природный полимер повторяющихся дисахаридных единиц N-ацетил-D-глюкозамина и глюкуроната натрия, связанных гликозидными соединениями. Производные гиалуроновой кислоты выполняют амортизационную и лубрикационную (смазывающую) функцию, являются субстратом для синтеза протеогликанов, защищают болевые рецепторы синовиальной оболочки от раздражения, улучшая свойства синови-

альной жидкости, облегчают проникновение питательных веществ и веществ, необходимых для построения матрикса хряща.

Препараты гиалуроновой кислоты различаются по молекулярной массе входящего в их состав гиалуроната (от низкомолекулярного — 500–730 кДа до высокомолекулярного — 6 МДа). Гиалуронат эффективен только с молекулярной массой от 500 кДа до 4 МДа. Максимальный положительный эффект от лечения препаратами гиалуроновой кислоты достигается при применении гиалуроната со средней молекулярной массой [7]. Первыми препаратами гиалуроновой кислоты для внутрисуставных инъекций были Artz («Seikagaku and Kaken», Япония, 1987) и Hyalgan («Fidia», Италия, 1988).

Производные гиалуроната применяют в виде внутрисуставных инъекций с частотой 1 раз в неделю в дозе, эквивалентной 25 мг гиалуроната натрия. Курс лечения — 3–5 инъекций.

Показано, что внутрисуставное введение производных гиалуроната значительно уменьшает выраженность болевого синдрома и улучшает функцию суставов. У пациентов со среднетяжелым и тяжелым ОА коленных суставов после 5 еженедельных инъекций 25 мг гиалуроната натрия отмечен отчетливый позитивный эффект в сравнении с плацебо, сохранявшийся в течение 13 нед [8]. При сравнении эффективности высоко- и низкомолекулярных соединений гиалуроновой кислоты для купирования болевого синдрома значительно больший эффект продемонстрирован для высокомолекулярного соединения [9].

Показанием к назначению высокомолекулярных производных гиалуроната является ОА коленных суставов со стойким болевым синдромом и недостаточной эффективностью парацетамола и НПВП или наличием противопоказаний к их применению (уровень доказательности IB — основан на результатах по крайней мере одного рандомизированного контролируемого клинического исследования) [10].

Нами проведено открытое исследование эффективности и безопасности лечения имплантата синовиальной жидкости Hyalual® ARTRO (Гиалуаль АРТРО) (1,8% 2,0 мл кислоты гиалуроновой нестабилизированной 18 мг/мл, молекулярная масса 3 млн Да, сукцинатный буферный раствор рН 5–8) у пациентов с симптоматичным ОА коленных суставов.

Цель исследования — оценить эффективность применения имплантата синовиальной жидкости Гиалуаль АРТРО при лечении ОА коленных суставов II и III рентгенологической стадии и безопасность проводимой терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование были включены 14 пациентов с ОА коленного сустава (8 мужчин и 6 женщин). Диагноз ОА верифицировался на основании данных скринингового рентгенологического обследова-

ования и данных ультразвукового исследования (УЗИ) коленных суставов, а именно: наличие остеофитов в сочетании с сужением суставной щели хотя бы одного коленного сустава, остеосклероз или субхондральные кисты, а также уменьшение толщины гиалинового хряща в области пателлофemorального сустава. Возраст больных, включенных в исследование — 47–75 лет (в среднем — 61,4±2,2 года). Длительность заболевания составляла от 5 до 30 лет (в среднем — 10,21±1,9 года). У всех пациентов был гонартроз по Kellgren — Lawrence II (12 больных — 78,5%) или III (2 больных — 21,5%) рентгенологической стадии, выраженный болевой синдром (>40 мм при физической нагрузке по ВАШ) (табл. 1). НПВП принимали по меньшей мере 14 дней за последний месяц 13 больных: диклофенак натрия (50–100 мг/сут) — 8 (61,5%) пациентов, мелоксикам (15 мг/сут) — 4 (30,8%) пациента, нимесулид (200 мг/сут) — 1 (7,7%) пациент.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ОА (n=14)	
Пол, жен./муж.	6/8
Возраст, лет	61,4±2,2
Длительность болезни, лет	10,21±1,9
Средняя масса тела, кг	94,2±5,6
Средний рост, см	166,9±6,0
Средний индекс массы тела, кг/м ²	30,4±1,0
Толщина гиалинового хряща	2,08±0,08
Стадия ОА: II и III	12 и 2

Критериями исключения являлись: наличие продуктивного синовита (по данным УЗИ коленных суставов, выполненного в пределах 1 мес до включения), ОА IV рентгенологической стадии (почти полное отсутствие суставной щели, крупные субхондральные кисты, грубые остеофиты, выраженные деформации суставов по данным рентгенографии коленных суставов, выполненной в течение 1 года до включения), применение внутрисуставных инъекций пролонгированных ГК в течение последних 6 мес.

Гиалуаль АРТРО (2,0 мл) вводили в один из коленных суставов (более симптоматичный), преимущественно передним доступом, без предварительной эвакуации синовиальной жидкости. Курс лечения состоял из 3 инъекций с интервалом в 1 нед. Общая длительность наблюдения — 4 нед.

Оценка эффективности лечения проводилась по следующим критериям: опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities — Опросник для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе, выраженности и длительности скованности и функциональной недостаточности в повседневной деятельности), опросник HAQ (Health Assessment Questionnaire Disability Index — Опросник для самостоятельной оценки больными функционального статуса (трудоспособности) и дискомфорта за последнюю неделю), скорость прохождения 15 м (в секундах), потребность в НПВП, оценка эффективности лечения (общего состояния пациен-

та) врачом и оценка болевых ощущений пациентом (100-миллиметровая ВАШ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием приложений к программе Excel. Результаты представлены в виде $M \pm m$. Для оценки достоверности различий использовали парный критерий Вилкоксона — Манна — Уитни. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о достоверности различий между вариационными рядами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всем включенным в исследование больным было выполнено по 3 инъекции Гиалуаль АРТРО, и все они завершили 4-недельное наблюдение.

Как видно из табл. 2, уже через 1 нед (через 7 дней после первой инъекции) инъекции Гиалуаль АРТРО достоверно уменьшались выраженность болевого синдрома (на 28,8%; $p < 0,05$) и улучшалась оценка состояния пациента (на 39,9%; $p < 0,01$), определялась тенденция к уменьшению времени прохождения 15 м, снижению индексов НАQ и WOMAC. После второй инъекции (на 14-й день, то есть через 7 дней после второй инъекции) зарегистрировано уменьшение интенсивности боли в коленных суставах у всех больных (в среднем на 43,2%; $p < 0,05$), уменьшение времени прохождения дистанции 15 м (на 12%; $p < 0,05$), улучшение оценки состояния пациента врачом (на 47,6%; $p < 0,01$). Уменьшение выраженности болевых ощущений и улучшение функционального состояния пациентов нашли отражение в отчетливой тенденции к снижению индексов НАQ и WOMAC (соответственно на 28,6 и 31,8%; $p > 0,05$). На 21-й день лечения, то есть через 7 дней после проведения третьей инъекции Гиалуаль АРТРО величины всех анализировавшихся показателей сохранялись на уровне, достигнутом на предыдущем этапе, дальнейшего нарастания клинического эффекта не наблюдалось. При этом оценка эффективности курса лечения пациентом и врачом практически не отличалась: интенсивность боли по ВАШ и общая оценка тяжести состояния пациента врачом снизились соответственно на 41% ($p < 0,05$) и 45,6% ($p < 0,01$).

На рисунке представлена динамика трех составляющих опросника WOMAC.

Как видно из рисунка, наибольшая положительная динамика наблюдалась в отношении болевого синдрома, выраженность которого уже после

первой инъекции снизилась на 30,2%, после второй и третьей инъекции — соответственно на 38 и 37,6% (все $p < 0,05$). Существенным, хоть и не достоверным, было уменьшение затруднений повседневной активности (на 17,8–31,9%). Менее значимой, по оценке пациентов, была динамика снижения ограничения подвижности в коленных суставах. Примечательно, что все три составляющие опросника WOMAC претерпевали положительные изменения уже после первой инъекции, а максимальными они были через 1 нед после второй инъекции.

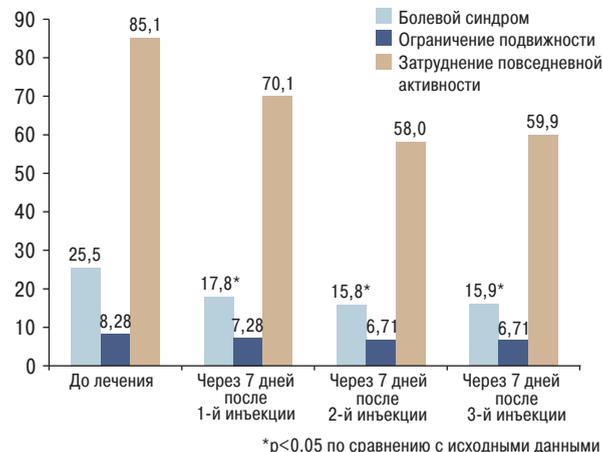


Рисунок. Динамика интенсивности болевого синдрома, ограничения подвижности в коленных суставах и затруднений в выполнении повседневной деятельности (по WOMAC) на фоне применения Гиалуаль АРТРО

Дополнительным подтверждением выраженного симптоматического действия имплантата синовиальной жидкости Гиалуаль АРТРО явилось снижение потребности больных в НПВП: через 7 дней от приема НПВП отказался 1 пациент, через 14 дней (после 2 инъекций) — 7 пациентов (50%), через 21 день (после 3 инъекций) — 12 пациентов (86%).

Переносимость лечения была хорошей. Каких-либо местных и общих нежелательных явлений не зарегистрировано.

Полученные нами данные в целом совпадают с результатами других авторов, которые через 2–6 нед после внутрисуставных введений имплантатов синовиальной жидкости гиалуруновой кислоты отметили уменьшение выраженности болевого синдрома в покое и при ходьбе, улучшение подвижности в коленных суставах [11], выраженное снижение ограничений подвижности в коленных суставах (по опроснику WOMAC) при недостоверном уменьшении выраженности болевого синдрома и затруднений в выполнении повседневных функций [12].

Таблица 2

Динамика боли и функционального состояния пациентов на фоне лечения Гиалуаль АРТРО

Показатель	До лечения (n=14)	7-й день (n=14)	14-й день (n=14)	21-й день (n=14)
Оценка боли пациентом по ВАШ, мм	54,71±6,34	38,93±6,33*	31,07±5,65*	32,28±5,3*
Время прохождения 15 м, с	14,36±0,39	13,50±0,39	12,64±0,43*	13,21±0,32*
Общая оценка здоровья врачом, мм	62,28±5,66	37,43±4,46**	32,64±3,55**	33,86±3,87**
НАQ	0,91±0,13	0,81±0,13	0,65±0,14	0,63±0,14
WOMAC	4,90±0,73	3,88±0,79	3,34±0,7	3,43±0,68

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ — по сравнению показателями до лечения.

Таким образом, применение имплантата синовиальной жидкости Гиалуаль АРТРО в клинической практике показало достаточно высокую его эффективность и безопасность у пациентов с ОА коленных суставов II и III рентгенологической стадии. Среди всех клинических показателей наиболее выраженная положительная динамика отмечалась со стороны болевого синдрома и оценки эффективности лечения врачом. Улучшение функций коленных суставов объективно проявлялось в увеличении скорости ходьбы, субъективно — в отчетливой тенденции к снижению величины индекса HAQ и «функциональных» составляющих опросника WOMAC. Улучшение всех характеристик суставного синдрома достигало своего максимума через 1 нед после второй инъекции имплантата синовиальной жидкости.

Ассоциированное с уменьшением интенсивности боли значительное снижение потребности в НПВП — важный клинический результат для пациентов с ОА, у которых наблюдается высокий уровень коморбидности, в первую очередь, со стороны пищеварительной и сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н., Борткевич О.П. (2005) Остеоартроз. Практическое руководство. Морион, Киев, 592 с.
2. Цветкова Е.С. (1997) Остеоартроз. В кн.: В.А. Насонова, Н.В. Бунчук (ред.) Ревматические болезни. Медицина, Москва, 420 с.
3. Коваленко В.М., Корнацкий В.М., Шуба Н.М., Борткевич О.П. (2002) Ревматичні хвороби в Україні: сучасний стан проблеми і надання медичної допомоги та шляхи покращення. Киев, 42 с.
4. Цурко В.В., Хитров И.А. (2000) Остеоартроз: патогенез, клиника, лечение. Лечащий врач, 9: 30–38.
5. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee (2000) Arthritis Rheum., 43 (9): 1905–1915.
6. Mazieres B., Scmidely N., Hauselmann H. et al. (2005) Level of acceptability of EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis by practitioners in different European countries. Ann. Rheum. Dis., 64 (8): 1158–1164.
7. Asari A., Miyauchi S. (1998) Molecular weight dependent effects of Hyaluronate on the arthritic synovium. Arch. Histol. Cytol., 61(2): 125–135.
8. Day R., Brooks P., Conaghan P.G. et al. (2004) A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intraarticular hyaluronan in osteoarthritis of the knee. J. Rheumatol., 31(4): 775–782.
9. Wobia M., Bach G., Beks P. et al. (1999) The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: A comparison of hylan G-F 20 and a lower molecular weight hyaluronan. Clin. Ther., 21: 1549–1562.
10. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M. et al. (2003) 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., 62(12): 1145–1155.
11. Arrich J., Piribauer F., Mad P. et al. (2005) Intra-articular hyaluronidic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. Canadian Medical Association Journal, 172(8): 1039–1043.

12. Medina J.M., Thomas A., Denegar C.R. (2006) Knee osteoarthritis: Should your patient opt for hyaluronic acid injection? A meta-analysis of hyaluronic acid's effects on pain, stiffness, and disability. The journal of family practice, 55(8): 669–675.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ ІМПЛАНТАТА СИНОВІАЛЬНОЇ РІДИНИ ГІАЛУАЛЬ АРТРО В ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З ГОНАРТРОЗОМ

О.Б. Яременко, Є.Б. Корнієнко,
С.Х. Тер-Вартаньян

Резюме. Вивчена ефективність застосування імплантата синовіальної рідини Гіалуаль АРТРО у пацієнтів із гонартрозом II–III рентгенологічної стадії. Встановлена досить висока ефективність та безпека засобу при внутрішньосуглобовому введенні 3 рази в один колінний суглоб із перервою в 1 тиж. Після 1–2 ін'єкцій достовірно зменшувалася вираженість болювого синдрому, покращувалася оцінка стану пацієнта лікарем, зменшувався час проходження фіксованої дистанції, знижувалася потреба хворих у нестероїдних протизапальних препаратах. Спостерігалася виражена тенденція до зниження індексу HAQ і покращання функції суглобів згідно з опитувальником WOMAC. Жодних небажаних явищ при застосуванні Гіалуаль АРТРО не відзначено.

Ключові слова: остеоартроз, гіалурунова кислота, ефективність і безпека.

THE EXPERIENCE OF DRUG HYALUAL ARTRO APPLICATION IN TREATMENT OF PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS

O.B. Iaremenko, Y.B. Korniyenko,
S.C. Ter-Vartanian

Summary. The efficiency of preparation Hyalual ARTRO application in patients with knee osteoarthritis of II – III radiological stage was studied. High efficiency and safety of drugs' intraarticular injection three times in one knee with a break in one week was established. After 1–2 injections the intensity of pain syndrome reduced significantly, the estimation of a patients' general health the by the doctor improved, the time of fixed distance passage decreased, the patients necessity in NSAIDs reduced. Distinct tendency of index HAQ reduction and improvement in the function of joints according by the questionnaire WOMAC was observed. Any adverse event during Gialual ARTRO the application of wasn't noted.

Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, efficiency and safety.

Адрес для переписки:

Корнієнко Елена Борисовна
E-mail: kappa_l@inbox.ru