

Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза

Васькова Н.В., Лесняк О.М.

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия 620219 Екатеринбург, ул. Репина, 3

Ural State Medicine University, Yekaterinburg, Russia 3, Repina St., Yekaterinburg, 620219

Контакты: Надежда Владимировна Васькова; vicom@ru66.ru

Contact: Nadezhda Vas'kova; vicom@ru66.ru

Поступила 16.06.14

Цель — оценка ранней эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза препаратом гиалуроновой кислоты Русвиск в сравнении с Остенилом.

Материал и методы. В рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включено 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II–III стадии, болями при движении >40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и индексом Лекена от 4 до 12. Все пациенты получили курс из трех внутрисуставных инъекций препаратов гиалуроновой кислоты с интервалом в 7 дней: 25 больным вводился Русвиск (молекулярная масса 3500 кДа), 25 — Остенил (молекулярная масса 1200–1400 кДа). Через 1, 2, 3 нед после первого введения препарата регистрировалась динамика индекса WOMAC, боли при движении и в покое по ВАШ, выполнялась общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом, а также оценка эффективности по критерию OMERACT-OARSI.

Результаты. Через 3 нед после первой инъекции отмечено достоверное снижение интенсивности боли при движении (в группе Русвиска на 69%, в группе Остенила на 55%) и суммарного индекса WOMAC (в группе Русвиска на 63%, в группе Остенила на 60%) при отсутствии межгрупповых различий. Достоверное снижение боли в покое наблюдалось только у пациентов группы Русвиска во время всех визитов. При общей оценке эффективности терапии пациентом преимущества отмечены у отечественного препарата, а при оценке врачом межгрупповых различий во время всех визитов не было. Ответ на терапию по критерию OMERACT-OARSI наблюдался у 88% пациентов в группе Русвиска и у 64% в группе Остенила. Кратковременную боль в месте инъекции испытывали 64% пациентов в группе Русвиска и 72% в группе Остенила.

Заключение. Внутрисуставная терапия препаратом гиалуроновой кислоты Русвиск по своему влиянию на выраженность боли и функциональные показатели у больных гонартрозом сопоставима с применением препарата Остенил.

Ключевые слова: остеоартроз; коленный сустав; гиалуроновая кислота.

Для ссылки: Васькова НВ, Лесняк ОМ. Отечественный препарат гиалуроновой кислоты Русвиск: оценка ранней эффективности и безопасности локальной терапии гонартроза. Научно-практическая ревматология. 2014;52(5):538–544.

RUSVISK: DOMESTICALLY DEVELOPED PRODUCT OF HYALURONIC ACID: ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY IN EARLY STAGES OF THE KNEE OSTEOARTHRITIS
Vas'kova N.V., Lesnyak O.M.

Objective: to compare the efficacy and safety of intra-articular therapy with Rusvisk (hyaluronic acid product) and Ostenil in early stages of knee osteoarthritis.

Subjects and methods. 50 patients with II–III stage of the knee osteoarthritis were included in the randomized double blinded controlled study. They had pain at movement of more than 40 mm by visual analogue scale (VAS) and Lequesne index of 4–12. All patients received a course of three intra-articular injections with products of hyaluronic acid at the interval of 7 days. Rusvisk (molecular weight 3500 kDa) was administered to 25 patients, whereas other 25 received Ostenil (molecular weight 1200–1400 kDa). In 1, 2, 3 weeks after the first injection following criteria were registered: changes of WOMAC index, pain at movement and at rest by VAS, general assessment of therapy efficacy by doctor and patient, assessment of efficacy according to OMERACT-OARSI.

Results. In three weeks after the first injection a significant decrease of pain at movement (by 69% in Rusvisk group and by 55% in Ostenil group) and of WOMAC index (by 63% in Rusvisk group and by 60% in Ostenil group) was achieved in both groups without any differences between them. Significant decrease of pain at rest was observed at all visits only in Rusvisk group. When assessing the general efficacy, patients found more advantages in the domestic product, whereas the therapist did not see the differences between groups. Response to the therapy by OMERACT-OARSI criteria was observed in 88% of patients in Rusvisk group and in 64% in Ostenil group. Short-term pain in the site of injection was mentioned by 64% of patients from Rusvisk group and by 72% from Ostenil group.

Conclusion. Intra-articular therapy with the products of hyaluronic acid «Rusvisk», «Ostenil» provides comparable decrease of pain and improvement of functional parameters in patients with knee osteoarthritis.

Key words: osteoarthritis; the knee; hyaluronic acid.

Reference: Vas'kova NV, Lesnyak OM. Rusvisk: domestically developed product of hyaluronic acid Assessment of efficacy and safety in early stages of knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2014;52(5):538–544.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2014-538-544>

Патология опорно-двигательного аппарата является одной из наиболее актуальных и значимых проблем современной медицины в связи с неуклонным ростом заболеваемости, негативным влиянием на качество жизни, высоким процентом инвалидизации [1]. Лидирующее положение среди заболеваний суставов занимает остеоартроз (ОА) крупных суставов. Результаты многоцентровой национальной программы «Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний» показали, что распространенность ОА в российской популяции составляет 13,3 тыс. на 100 тыс. взрослого населения. При этом ОА крупных (коленных и/или тазобедренных) суставов встречается наиболее часто (68% всех случаев ОА) [2].

Современная терапия ОА включает как немедикаментозные, так и медикаментозные методы [3]. К немедикаментозным методам с высоким уровнем доказанности относят обучающие программы, физические упражнения, программы по снижению массы тела. Медикаментозная терапия ОА включает широкий спектр средств, обладающих симптом-модифицирующим действием, различающихся по времени наступления эффекта и степени его выраженности, а также по способу введения.

Среди медикаментов локального действия в последние годы широкое применение получили препараты гиалуроновой кислоты (ГЛК). Введенная в коленный сустав ГЛК не только уменьшает ударное воздействие при механических нагрузках, улучшая вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, но и оказывает анальгетический и противовоспалительный эффект за счет влияния на болевые рецепторы и выработку провоспалительных цитокинов [4]. Группа препаратов ГЛК для внутрисуставного введения насчитывает более двадцати наименований и постоянно увеличивается. В зависимости от типа ГЛК выделяют препараты с линейной структурой молекулы (молекулярная масса от 500 до 5000 кДа) и с поперечно-сшитыми молекулами ГЛК (молекулярная масса 6000–7000 кДа) [5]. Кроме того, препараты различаются концентрацией, количеством инъекций на курс.

До настоящего времени не существует доказательств структурно-модифицирующего действия ГЛК, и ее введение рекомендовано при ОА коленного сустава в качестве симптоматической терапии. Ведущие международные организации ревматологов: Европейская антиревматическая лига (EULAR, 2003), Американская коллегия ревматологов (ACR, 2012), Международное общество по изучению остеоартрита (OARSI, 2014) — одобряют использование такой терапии, хотя дают противоречивые заключения о ее эффективности [6–8]. Вместе с тем ряд публикаций последних лет, включавших систематические обзоры и оригинальные исследования, подтверждают высокую эффективность данной терапии, которая обеспечивала уменьшение боли и улучшение функционального статуса больных гонартрозом [9, 10]. Были показаны более высокая клиническая эффективность ГЛК по сравнению с плацебо и большая продолжительность эффекта по сравнению с инъекциями глюкокортикоидов (ГК), хотя последние выигрывают по скорости получения эффекта [11]. Большинство работ демонстрируют статистически значимое улучшение, длящееся от 4 до 13 нед после первой инъекции, длительность эффекта, по разным дан-

ными, может достигать одного года [11, 12]. Некоторые исследователи указывают на улучшение уже после первого введения препарата [13]. Исходя из анализа имеющихся данных, а также принимая во внимание недостаточное количество прямых сравнительных испытаний среди препаратов ГЛК с линейной структурой, в том числе отечественного производства, актуальными являются новые исследования в этой области.

Целью данной работы явилось изучение ранней эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза отечественным препаратом ГЛК Русвиск в сравнении с зарубежным препаратом ГЛК.

Материал и методы

Исследование проведено на базе областного ревматологического центра Свердловской областной клинической больницы (СОКБ №1; зав. центром — к.м.н. Л.П. Евстигнеева, главный врач — д.м.н., профессор Ф.И. Бадаев) и городского ревматологического центра Городской клинической больницы № 40 (ГКБ №40) Екатеринбург (зав. центром — д.м.н. Т.А. Попова, главный врач — А.И. Прутков). Проведено сравнительное изучение эффективности двух препаратов ГЛК с линейной структурой. Отечественный препарат Русвиск (ООО «Русвиск») содержит гиалуронат натрия с молекулярной массой 3500 кДа в концентрации 1,6% в шприце объемом 2 мл. В 2009 г. были проведены регистрационные испытания препарата на базе ФГУ «Клиническая больница» Управления делами Президента Российской Федерации (заключение № 034-09/09 от 25.09.2009 г.) и ЦКБ РАН (протокол №138а от 24.07.2009 г.). Русвиск зарегистрирован и разрешен к применению на территории Российской Федерации в 2009 г. (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07890, сертификат соответствия № РОСС RU.ИМ22.В01624, ТУ 9398-001-61651289—2009). В качестве препарата сравнения был выбран Остенил (фирма Chemedica, Германия), содержащий гиалуронат натрия с молекулярной массой 1200–1400 кДа в концентрации 1% в шприце объемом 2 мл. В ряде неконтролируемых исследований по оценке его эффективности показано значительное уменьшение боли и улучшение функции у пациентов с ОА коленного сустава [14, 15]. Несмотря на разную молекулярную массу, оба анализируемых препарата имеют линейный тип строения молекулы ГЛК и одинаковый режим введения согласно инструкциям производителей: курс лечения для каждого из них состоит из 3–5 инъекций с недельным интервалом. В одном из исследований Остенила сравнивались разные схемы введения (3- и 5-кратное). Наблюдалось достоверное снижение суммарного индекса WOMAC и его подшкал после первой инъекции, продолжавшееся до 9 мес наблюдения в обеих группах. При этом достоверных различий в степени и продолжительности эффекта между группами не было [14]. Учитывая эти данные, для своего исследования мы выбрали трехкратный режим введения препаратов.

Дизайн исследования — рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование в параллельных группах с активным контролем. В исследование включено 50 амбулаторных пациентов с ОА коленного сустава.

Критерии включения:

1. Наличие ОА коленного сустава, соответствующего классификационным критериям ACR [16], II или III стадия болезни по Келлгрэну–Лоуренсу [17].

2. Возраст от 45 до 75 лет.
3. Преимущественное поражение одного из суставов.
4. Наличие боли в целевом суставе при ходьбе 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ).
5. Индекс Лекена от 4 до 12.
6. Способность и желание пациента дать письменное информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии исключения:

1. ОА коленного сустава I или IV стадии по Келлгрэну—Лоуренсу.
2. Наличие у пациента помимо ОА коленного сустава другого ревматического воспалительного, в том числе аутоиммунного, заболевания (например, подагры, псориатического артрита, серонегативного спондилоартрита, системной красной волчанки, склеродермии, воспалительной миопатии и др.) или указание на подобные заболевания в анамнезе.
3. Посттравматический ОА (учитывались анамнестические данные, протоколы магнитно-резонансной томографии, если они имелись).
4. Гнойный артрит коленного сустава в анамнезе.
5. Реактивный синовит (выпот) коленного сустава на момент включения в исследование.
6. Нестабильность целевого сустава.
7. Наличие признаков активного воспалительного заболевания кожи в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.
8. Внутрисуставное введение в коленные суставы ГК в течение 3 мес, предшествовавших включению в исследование.
9. Физиотерапевтическое лечение в течение последнего месяца, предшествовавшего включению в исследование.
10. Предшествующее внутрисуставное введение препаратов ГЛК любой кратности в течение любого периода времени.
11. Беременность или лактация.
12. Наличие выраженной патологии сердца (класс III и IV по классификации NYHA) по данным медицинской документации.
13. Наличие тяжелой хронической обструктивной болезни легких по данным медицинской документации.
14. Клинические признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например расстройства нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта.
15. Наличие заболевания, при обострениях которого, как правило, назначаются ГК (например, бронхиальная астма, рассеянный склероз).
16. Данные из медицинской документации, свидетельствующие об активной инфекции любого типа, в том числе туберкулезной (за исключением грибковых инфекций ногтевого ложа).
17. Индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м².
18. Прием антикоагулянтов.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике СОКБ №1. После подписания информированного согласия все пациенты были рандомизированы в две группы: 25 больных основной группы получили курс из трех внутрисуставных инъекций препарата Русвиск, 25 больных контрольной группы — курс из трех внутрисуставных инъекций препарата Остенил, обе группы получали инъекции

с интервалом в 7 дней. Ни пациент, ни врач, оценивающий эффективность лечения, не знали, какой именно препарат применялся в каждом конкретном случае. Однако врачу, который выполнял внутрисуставные инъекции, эта информация была доступна.

Оценку краткосрочной эффективности проводили через 1, 2, 3 нед после первого введения препарата. Отдаленные результаты оценивались через 6, 10 и 22 нед после окончания курса лечения (в данной работе не представлены).

Первые три визита проводились с интервалом 7 дней и совпадали с днями инъекций. Во время каждого визита перед введением препарата осуществлялись сбор жалоб, оценка объективного статуса, анкетирование пациентов, а также оценка эффективности и безопасности терапии (во время второго и третьего визитов). Четвертый визит проводился через неделю после последней инъекции и состоял из сбора жалоб, объективного осмотра, анкетирования и оценки эффективности и безопасности терапии.

Основным показателем эффективности была динамика боли при движении по ВАШ. Дополнительными критериями эффективности были динамика индекса WOMAC [18], боли в покое по ВАШ, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом (как «значительное улучшение», «улучшение», «без эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»), а также критерий ответа на терапию OMERACT-OARSI [19] (статусу ответившего на лечение соответствует улучшение показателей боли или функции на $\geq 50\%$ или ≥ 20 мм по ВАШ, или улучшение на 20% или 10 мм по ВАШ двух из трех следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом).

Безопасность лечения оценивали при расспросе и клиническом осмотре пациентов во время каждого визита (жалобы, объективный статус, локальные изменения в области инъекции).

Для оценки эффективности и безопасности были определены две популяции больных: per protocol (PP) и intention-to-treat (ITT). К четвертому визиту в исследовании осталось 49 пациентов. Одна пациентка в группе Русвиска досрочно завершила исследование из-за нежелательной реакции (клинически значимый синовит после первой инъекции). Статистической обработке подверглись данные популяции PP.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 8.0. Применялись методы статистики для непараметрического типа данных. Результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей]. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Русвиск» (Россия). Оба препарата были предоставлены указанной компанией.

Результаты

Обе группы больных исходно были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ, длительности заболевания, показателям тяжести патологического процесса (табл. 1).

Как видно из табл. 1, в исследовании приняли участие преимущественно женщины в возрасте около 60 лет с избыточной массой тела. Преобладали больные со II стадией ОА и с выраженной степенью тяжести заболевания по

Таблица 1 Характеристика пациентов

Показатели	Группа		p
	Русвиск (n=25)	Остенил (n=25)	
Пол*:			
женщины	22 (88)	23 (92)	0,63
мужчины	3 (12)	2(8)	
Возраст, годы**	64 [59,5; 66,5]	63 [58,5; 66]	0,75
ИМТ, кг/м ² **	28,8 [27,9; 33,1]	30,9 [28,3; 33,1]	0,49
Длительность заболевания, годы**	5 [2; 10]	5 [2; 9]	0,9
Стадия гонартроза*:			
II	14 (56)	17 (68)	0,38
III	11 (44)	8 (32)	
Индекс Лекена, баллы**	10 [9; 12]	10 [8; 12]	0,5
Интенсивность боли в покое по ВАШ, мм**	33 [16,5; 49,5]	20 [10; 26]	0,08
Интенсивность боли при движении по ВАШ, мм**	52 [46,5; 65]	56 [47; 72]	0,53
Суммарный индекс WOMAC, мм**	110,9 [88,2; 147,4]	115,6 [77,8; 136,7]	0,8
Шкала боли WOMAC, мм**	178 [141; 220]	171 [125; 215]	0,68
Шкала скованности WOMAC, мм**	92 [60; 109]	69 [48; 112]	0,69
Шкала функции WOMAC, мм**	584 [486; 839]	635 [459; 734]	0,99

Примечание. * – число пациентов (доля от общей численности группы %); ** – результаты представлены в виде медианы [25-го; 75-го перцентилей].

индексу Лекена (в среднем 10 баллов). Несколько интенсивнее, но статистически незначимо, была боль в покое в группе Русвиска (p=0,08).

На фоне лечения интенсивность боли при движении снизилась ко второму визиту в группе Русвиска на 17%, а в группе Остенила – на 21%, к третьему визиту – на 43 и 39%, к четвертому визиту – на 69 и 55% соответственно по сравнению с состоянием до начала лечения, продемонстрировав статистически значимое улучшение во время всех визитов внутри каждой группы (табл. 2).

Межгрупповых различий на протяжении периода наблюдения не было. Однако достоверное уменьшение боли в покое наблюдалось только у пациентов группы Русвиска (см. табл. 2). Ко второму визиту боль в покое в группе Русвиска уменьшилась на 48%, а в группе Остенила увеличилась на 10%. В последующем в обеих группах отмечено ее снижение – во время третьего визита на 76 и 35%, четвертого – на 74 и 55% соответственно.

В обеих группах отмечалась положительная динамика индекса WOMAC (табл. 3).

Он снизился к четвертому визиту на 63% в группе Русвиска и на 60% в группе Остенила, продемонстрировав статистически значимое улучшение во время всех визитов

наблюдения внутри каждой группы. Достоверных различий между группами не обнаружено. К четвертому визиту для шкалы «Боль» снижение составило 67,5% в группе Русвиска и 62% в группе Остенила, для шкалы «Скованность» – 67,3 и 55,1%, а для шкалы «Функция» – 56 и 59,1% соответственно. Для шкалы «Функция» WOMAC в группе Русвиска статистически значимое улучшение отмечалось начиная с третьего визита, а по шкалам «Боль» и «Скованность» – со второго. В группе Остенила достоверная положительная динамика наблюдалась по всем шкалам, начиная со второго визита.

Анализ эффективности терапии по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в обеих группах: во время четвертого (последнего) визита он составил 88 в группе Русвиска и 64 в группе Остенила (p=0,1).

По оценке пациентом эффективности терапии во время второго визита группы не различались: ответ «значительное улучшение» и «улучшение» дали 12 (48%) больных в группе Русвиска и 11 (44%) в группе Остенила (p=0,28). Во время третьего визита количество подобных ответов в группе Русвиска выросло до 20 (83,3%), что было статистически значимо выше, чем в группе Остенила –

Таблица 2 Динамика боли по ВАШ (мм), Ме [25-й; 75-й перцентили]

Боль	Визит	Группа Русвиска	p*	Группа Остенила	p*	p**
При движении	1-й	52 [46,5; 65]	–	56 [47; 72]	–	0,52
	2-й	43 [26; 51,5]	<0,005	44 [22,5; 64,5]	<0,005	0,52
	3-й	27 [9,2; 46]	<0,005	34 [13; 51]	<0,005	0,35
	4-й	16 [7,2; 36,7]	<0,005	25 [7; 41,5]	<0,005	0,59
В покое	1-й	33 [16,5; 49,5]	–	20 [10; 26]	–	0,08
	2-й	17 [10,5; 39]	0,03	22 [7; 38,5]	0,41	0,93
	3-й	8 [4; 28,5]	<0,005	13 [3,5; 32]	0,4	0,65
	4-й	8,5 [3; 26,5]	<0,005	9 [3; 26,5]	0,15	0,58

Примечание. * – статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением; ** – статистическая значимость различий между группами (здесь и в табл. 3).

Таблица 3 Сравнительная динамика индекса WOMACK, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Подшкалы WOMAC	Визит	Группа Русвиска	p*	Группа Остенила	p*	p**
Боль	1-й	178 [137; 220]	–	171 [122; 223]	–	0,68
	2-й	126 [93; 214]	0,008	157 [91; 204]	0,03	0,84
	3-й	73 [32; 166]	<0,005	110 [49; 192]	<0,005	0,28
	4-й	58 [21; 135]	<0,005	65 [31; 150]	<0,005	0,44
Скованность	1-й	92 [52; 111]	–	69 [46; 116]	–	0,69
	2-й	59 [28; 110]	0,039	46 [36; 93]	0,047	0,81
	3-й	39 [23; 82]	<0,005	38 [17; 107]	0,01	0,91
	4-й	30 [11; 61]	<0,005	31 [14; 65]	<0,005	0,89
Функция	1-й	584 [482; 863]	–	635 [456; 774]	–	0,99
	2-й	508 [344; 773]	0,078	544 [348; 732]	0,007	0,97
	3-й	349 [144; 646]	<0,005	397 [187; 795]	<0,005	0,43
	4-й	257 [118; 493]	<0,005	260 [145; 741]	<0,005	0,58
Суммарный балл	1-й	111 [88; 147]	–	115 [78; 137]	–	0,8
	2-й	86 [51; 124]	0,018	89 [56; 127]	0,008	0,97
	3-й	55 [26; 107]	<0,005	68 [30; 138]	<0,005	0,58
	4-й	41 [15; 79]	<0,005	46 [24; 102]	<0,005	0,53

12 (48%; $p=0,003$). При четвертом визите 21 (87,5%) пациент в группе Русвиска и 14 (56%) пациентов в группе Остенила оценили эффект от лечения как «значительное улучшение» и «улучшение» ($p=0,06$). Во время третьего визита в группе Русвиска ответы «без эффекта» и «затрудняюсь ответить» получены от 4 (17%), в группе Остенила – от 12 (48%), а при четвертом визите – от 2 (8%) и от 11 (44%) пациентов соответственно. По одному пациенту в каждой группе дали ответ «ухудшение»: во время третьего визита в группе Остенила и четвертого визита в группе Русвиска. При оценке врачом эффективности терапии доля ответов «значительное улучшение» и «улучшение» составила 36% в группе Русвиска и 36% в группе Остенила во время второго, 62,5 и 44% – третьего, 82,5 и 56% – четвертого визитов соответственно. Хотя в целом, как и при оценке пациентами, доля врачей, отметивших эффективность лечения, была несколько выше в группе Русвиска, статистически значимых межгрупповых различий при оценке врачом во время всех визитов не было выявлено.

Переносимость терапии была удовлетворительной и не различалась между группами. Доля пациентов с одной или более нежелательной реакцией составила в группе Русвиска 64% и в группе Остенила – 72%. В большинстве случаев больные испытывали незначительную боль в месте инъекции – 13 (52%) пациентов, получивших Русвиск, и 17 (68%) пациентов, получивших Остенил ($p=0,24$). Боль длилась до 24 ч после введения препарата у 8 пациентов в группе Русвиска и у 9 в группе Остенила, от 24 ч до 6 сут – у 5 и 8 пациентов соответственно. Отечность и ощущение распирания в суставе после инъекции отметили 6 (24%) больных в группе Русвиска и 3 (12%) больных в группе Остенила ($p=0,26$). Небольшое количество синовиальной жидкости (до 5 мл) при повторных инъекциях получено у 5 (20%) больных в группе Русвиска и у 2 (8%) больных в группе Остенила ($p=0,22$). У одной пациентки в группе Русвиска перед второй инъекцией получено 16 мл синовиальной жидкости при отсутствии субъективных ощущений, что было расценено как нежелательная реакция, связанная с лечением, и больная была из исследования.

Обсуждение

В современных экономических условиях, когда обеспечение лекарственными средствами населения недостаточно эффективно, а работа отечественной фармацевтической промышленности не может решить в полной мере стоящих перед ней задач, правительство Российской Федерации признало приоритетным развитие и поддержку отечественной фармацевтики (Постановление Правительства РФ от 17 февраля 2011 г. № 91 «О федеральной целевой программе «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу»). В связи с этим актуальным является проведение исследований эффективности и внедрения в медицинскую практику препаратов российских производителей.

Проведенное нами рандомизированное двойное слепое исследование отечественного препарата Русвиск показало, что он сопоставим по эффективности с широко используемым зарубежным препаратом Остенил с аналогичной линейной структурой молекулы ГЛК. Боль при движении статистически значимо уменьшилась в обеих группах начиная с первой недели, и эффективность лечения нарастала вплоть до окончания курса терапии. Внутрисуставные инъекции Русвиска и Остенила оказали также положительное влияние на индекс WOMAC и его подшкалы. Подобное исследование было проведено ранее Р.В. Lee и соавт. [20], которые сравнивали два продукта ГЛК (Nuguan Plus, молекулярная масса 3000 кДа, трехкратное введение, и Nyal, молекулярная масса 750 кДа, пятикратное введение) на протяжении 12-недельного периода наблюдения. Оба препарата продемонстрировали высокую эффективность, которая оценивалась по динамике боли при движении и индекса WOMAC через 1, 6 и 12 нед после последней инъекции. Было показано, что низкомолекулярный препарат Nyal, вводимый пятикратно, и высокомолекулярный препарат Nuguan Plus, вводимый трехкратно, одинаково эффективны для лечения пациентов с ОА коленных суставов, но преимущества последнего состоят в меньшей кратности введения. В нашем исследовании

оба анализируемых препарата при трехкратном введении показали высокую эффективность.

В 2011 г. А.С. Михайлова и соавт. [21] продемонстрировали достоверное уменьшение боли как при движении, так и в покое на фоне лечения препаратами Синокром форте (молекулярная масса 2100 кДа, трехкратное введение) и Ферматрон (молекулярная масса 1100–1400 кДа, пятикратное введение) с тенденцией к большему анальгетическому эффекту при использовании препарата с меньшей молекулярной массой. Напротив, в нашем исследовании достоверное снижение боли в покое отмечалось только в группе, получившей Русвиск, имеющий большую молекулярную массу, чем Остенил. Это может быть связано с тем, что ГЛК с высокой молекулярной массой оказывает больший противовоспалительный эффект за счет абсорбции на своих молекулах медиаторов воспаления, тем самым в большей степени снижая боль в покое, одним из механизмов развития которой является воспаление [22].

Эффективность обоих препаратов была подтверждена по критерию OMERACT-OARSI — доля ответивших на терапию составила 88% в группе Русвиска и 64% в группе Остенила.

Существенное клиническое улучшение в нашем исследовании отмечено уже после первой инъекции препаратов ГЛК. Аналогичные результаты продемонстрировали T.L. Huang и соавт. [13] в 2011 г. При сравнении препарата ГЛК Гиалган с плацебо уменьшение боли по ВАШ в основной группе отмечалось после первой инъекции, достигнув статистической значимости, в отличие от группы плацебо, к 5-й неделе.

Переносимость терапии была удовлетворительной. Хотя в обеих группах отмечалась высокая частота неблагоприятных реакций (в группе Русвиска 64% и в группе Остенила 72%), большую часть из них составляла кратковременная боль в месте инъекции. Не было зарегистрировано ни одной серьезной неблагоприятной реакции, связанной с лечением. Одна пациентка в группе Русвиска, у которой после первой инъекции выявлен бессимптомный синовит, была выведена из исследования, так как наличие внутрисуставного выпота является противопоказанием для применения препаратов ГЛК. В работе P.V. Lee и соавт. [20] сообщалось о 34% случаев боли в месте инъекции в группе, получившей Hyal, и 31% в группе, получившей Huguon Plus. Кроме того, было зарегистрировано по одному случаю миалгии, крапивницы, зуда в месте инъекции в каждой группе, один случай боли в икроножной мышце и один случай контактного дерматита в группе Hyal.

ЛИТЕРАТУРА

1. Peat G, McCahey R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(2):91–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.60.2.91>.
2. Галушко ЕА, Большакова ТЮ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. Научно-практическая ревматология. 2009;(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TYu, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology*

Таким образом, на фоне лечения отечественным препаратом ГЛК Русвиск при краткосрочном наблюдении отмечено уменьшение боли и улучшение функции коленных суставов, сопоставимое с эффектом Остенила. Терапия обоими препаратами имеет удовлетворительный профиль безопасности. Вместе с тем отмечена большая удовлетворенность пациентов проведенным лечением при использовании Русвиска по сравнению с Остенилом.

Прозрачность исследования

Исследование проводилось в рамках выполнения научной темы «Изучение эффективности и безопасности вязкоэластичного эндопротеза синовиальной жидкости “Русвиск” производства ООО “Русвиск” (Россия) в лечении остеоартрита коленных суставов», утвержденной ученым советом ГОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Спонсоры

Спонсором исследования являлась фармацевтическая компания ООО «Русвиск» (Россия). Спонсор обеспечил работу исполнителя (предоставил препараты, но не принимал участия в научных исследованиях и не принимал решений независимо от исследователей. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

Авторы не получали гонорар за исследование и лекции по теме исследования.

Благодарности

Предварительные результаты исследования были представлены в виде стендового и устного докладов, опубликованы в виде тезисов на Конгрессе по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (18–20.11.2013, Москва, а также опубликованы в виде тезисов на Всемирном конгрессе по остеопорозу, остеоартриту и заболеваниям костно-мышечной системы (02–05.04.2014, Севилья, Испания) и II Евразийском конгрессе ревматологов (21–23.05.2014, Москва).

Авторы благодарят ревматологов областного ревматологического центра СОКБ №1 и городского ревматологического центра ГКБ №40 г. Екатеринбурга И.Г. Ивашову, Н.М. Кузнецову, Е.Ю. Ган, Е.В. Зубареву за помощь в осуществлении внутрисуставного введения препаратов.

Science and Practice. 2009;(1):11–7. (In Russ.)). DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>.

3. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1905–15. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131\(200009\)43:9%3C1905::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1529-0131(200009)43:9%3C1905::AID-ANR1%3E3.0.CO;2-P).
4. Moreland LW. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action. *Arthritis Res Ther.* 2003;5(2):54–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1186/ar623>. Epub 2003 Jan 14.

5. Rinaudo M. Properties and degradation of selected polysaccharides. *Corros Eng Sci Technol*. 2007;(42):324–34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1179/174327807X238945>.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. 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. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2003.011742>.
7. Hochberg MC, Altman RD, April KT; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(4):465–74. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21596>.
8. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
9. Abate M, Salini V. Hyaluronic Acid in the Treatment of Osteoarthritis: What is New. In: *Osteoarthritis-Diagnosis, Treatment and Surgery*. InTech; 2012; 101–22. Available from: http://cdn.intechopen.com/pdfs/30684/InTech-Hyaluronic_acid_in_the_treatment_of_osteoarthritis_what_is_new.pdf
10. Cianflocco AJ. Viscosupplementation in patients with osteoarthritis of the knee. *Postgrad Med*. 2013;125(1):97–105. DOI: <http://dx.doi.org/10.3810/pgm.2013.01.2618>.
11. Bellamy N, Campbell J, Robinson V. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;19(2):CD005321.
12. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joca.2010.09.014>.
13. Huang TL, Chang CC, Lee CH, et al. Intra-articular injections of sodium hyaluronate (Hyalgan®) in osteoarthritis of the knee. A randomized, controlled, double-blind, multicenter trial in the Asian population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;(12):221. DOI: 10.1186/1471-2474-12-221.
14. Бельный АГ, Денисов ЛН, Панасюк ЕЮ. Препарат гиалуроновой кислоты «Остенил» для лечения гонартроза. Результаты многоцентрового рандомизированного маскированного годичного исследования. Научно-практическая ревматология. 2005;(6):49–52. [Belen'kii AG, Denisov LN, Panasyuk EYu. Hyaluronic acid preparation «Ostenil» for treatment of a gonarthroz. Results of the multicenter randomized masked year research. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):49–52. (In Russ.)]
15. Меньшикова ИВ, Маколкин ИЮ, Сугурова ИЮ. Применение препаратов гиалуроновой кислоты для локальной внутрисуставной терапии остеоартроза коленного сустава. Терапевтический архив. 2007;79(5):31–5. [Men'shikova IV, Makolkin IYu, Sugurova IYu. Hyaluronic acid drugs in local intra-articular therapy of knee joint osteoarthritis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2007;79(5):31–5. (In Russ.)]
16. Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991;22 Suppl 27:10–2.
17. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiographic assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1957;16(4):494–501. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.16.4.494>.
18. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988;15(12):1833–40.
19. Pham T, Heijde DVD, Lassere M. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials: the OMERACT-OARSI set of responder criteria. *J Rheumatol*. 2003;30(7):1648–54.
20. Lee PB, Kim YC, Lim YJ. Comparison between high and low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patient: open-label, randomized, multicentre clinical trial. *J Int Med Res*. 2006;34(1):77–87. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/147323000603400110>.
21. Михайлова АС, Теплякова ОВ, Соколова ЛА. Влияние локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику альгофункциональных индексов. Фарматека. 2011;(19):74–8. [Mikhailova AS, Teplyakova OV, Sokolova LA. Effect of local therapy of gonarthrosis by hyaluronic acid preparations of various molecular weights on dynamics of algofunctional measures. *Farmateka*. 2011;(19):74–8. (In Russ.)]
22. Moskowitz RW, Kelly MA, Lewallen DG. Understanding osteoarthritis of the knee—causes and effects. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2004;33(2 Suppl):5–9.