

# СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛОКАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГОНАРТРОЗА ПРЕПАРАТАМИ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ РАЗНОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ (РЕЗУЛЬТАТЫ ДВОЙНОГО СЛЕПОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ)

Н. В. ВАСЬКОВА<sup>1\*</sup>, О. М. ЛЕСНЯК<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург,

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», Санкт-Петербург

**Цель.** Изучение сравнительной эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты (ГЛК) различной молекулярной массы.

**Материалы и методы.** В рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование включено 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава II-III стадии, болями при движении более 40 мм по ВАШ и индексом Лекена от 4 до 12. Все пациенты получили курс из 3 внутрисуставных инъекций препаратов ГЛК с интервалом в 7 дней: 25 больным вводился Русвиск (молекулярная масса 3500 кДа), 25 — Остенил (молекулярная масса 1200-1400 кДа). На протяжении 22 недельного периода наблюдения оценивались динамика боли при движении и в покое по ВАШ, индекса WOMAC, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом, эффективность по критерию OMERACT-OARSI и потребность в НПВП.

**Результаты.** Через неделю после последней 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%), сохраняющиеся до конца исследования. Достоверное снижение боли в покое отмечено в группе Русвиска на всех визитах, а в группе Остенила только на 6 и 10 неделе после курса терапии. При общей оценке эффективности терапии пациентом и врачом преимущества отмечены у высокомолекулярного препарата. Высокий процент ответа на терапию по критерию OMERACT-OARSI и снижение потребности в НПВП наблюдались в обеих группах. Переносимость терапии была удовлетворительной и достоверно не различалась между группами. Наиболее частой нежелательной реакцией была незначительная боль в месте инъекции.

**Заключение.** Внутрисуставное введение препаратов ГЛК разной молекулярной массы Русвиск и Остенил приводило к уменьшению боли и улучшению функции суставов у больных с гонартрозом при удовлетворительной переносимости.

**Ключевые слова:** остеоартроз, коленный сустав, гиалуроновая кислота.



Остеоартроз (ОА) — наиболее частое заболевание суставов, встречающееся у 10% популяции старше 55 лет и у 85% старше 75 лет [1, 2]. ОА характеризуется болевым синдромом, нарушением функции суставов, снижением качества жизни и высоким процентом инвалидизации [3, 4]. В России ОА страдают 13% взрослого населения, в 68% случаев поражаются коленный или тазобедренный суставы [5]. В терапии используется широкий спектр немедикаментозных и медикаментозных методов, однако ведение пациентов с ОА представляет нелегкую задачу. Несмотря на растущий объем знаний о патогенезе заболевания и большое количество проводимых исследований, до сих пор нет препаратов с доказанным болезнью-модифицирующим действием. Среди препаратов с симптом-модифицирующим эффектом в последние годы широкое применение получили производные гиалуроновой кислоты (ГЛК). Эффективность локальной терапии ГЛК при ОА коленного сустава продемонстрирована в ряде рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) [6,7]. Внутрисуставное введение ГЛК одобрено ведущими международными ревматологическими и ортопедическими организациями [8,9,10] и рекомендовано пациентам, не отвечающим на нефармакологические методы лечения и простые анальгетики (ацетаминофен) и при непереносимости или наличии противопоказаний к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) [10]. По эффективности ГЛК не уступает НПВП и внутрисуставному введению глюкокортикоидов (ГКС) [11]. Эффект после курса терапии сохраняется до 24 недель, а по данным

некоторых авторов — до одного года [11,12]. Ежегодно группа производных ГЛК пополняется новыми препаратами и насчитывает на сегодняшний день более 20 наименований. Внутри группы препараты различаются по молекулярному весу (от 500 до 6 000 кДа), концентрации, структуре молекулы (линейная или поперечно-сшитая) и режиму введения. Данные немногочисленных прямых сравнительных исследований и мета-анализов указывают на схожую эффективность препаратов ГЛК различной молекулярной массы [13,14,15], хотя ряд авторов отмечает преимущество препаратов с поперечно-сшитыми молекулами (гиланы) [16, 17]. Вопрос о влиянии препаратов ГЛК с высокой и низкой молекулярной массой на клинические исходы внутрисуставной терапии ОА коленного сустава требует дальнейшего изучения.

**Целью** данного исследования было изучение сравнительной эффективности и безопасности внутрисуставной терапии гонартроза препаратами ГЛК с линейной структурой молекулы различной молекулярной массы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе областного ревматологического центра Свердловской областной клинической больницы (СОКБ №1) и городского ревматологического центра Городской клинической больницы (ГКБ №40) г. Екатеринбурга. Изучалась сравнительная эффективность двух препаратов ГЛК с линейной структурой. Отечественный препарат Русвиск (ООО «Русвиск») содержит гиалуронат

\* e-mail: vicom@ru66.ru

натрия с молекулярной массой 3500 кДа в концентрации 1.6% в шприце объемом 2 мл. Препаратом сравнения был Остенил (фирма «Chemedica», Германия), содержащий гиалуронат натрия с молекулярной массой 1200—1400 кДа в концентрации 1% в шприце объемом 2 мл. Несмотря на разный молекулярный вес, согласно инструкциям производителей, оба анализируемых препарата имеют одинаковый режим введения — курс инъекций каждого из препаратов состоит из 3-5 введений с недельным интервалом.

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

Критерии включения:

- Пациенты с ОА коленного сустава II-III стадии, диагностированным соответственно классификационным критериям Американской коллегии ревматологов [18] и рентгенологическим критериям Келлгрена и Лоуренса [19].

- Возраст от 45 до 75 лет.
- Преимущественное поражение одного из суставов.
- Наличие боли в целевом суставе при ходьбе 40 мм и более по ВАШ.
- Индекс Лекена между 4 и 12.
- Способность и желание пациента дать письменное информированное согласие и выполнять требования протокола.

Критерии невключения:

- ОА коленного сустава I или IV рентгенологических стадий по классификации Келлгрена и Лоуренса.

- Наличие у пациента помимо ОА коленного сустава другого ревматического воспалительного, в том числе аутоиммунного заболевания (например, подагра, псориатический артрит, серонегативный спондилоартрит, системная красная волчанка, склеродермия, воспалительная миопатия и др.) или указание на подобные заболевания в анамнезе.

- Посттравматический ОА (учитывались анамнестические данные, протоколы магнитно-резонансной томографии, если они имелись).

- Гнойный (септический) артрит коленного сустава в анамнезе.

- Реактивный синовит (выпот) коленного сустава на момент включения в исследование.

- Нестабильность целевого сустава.

- Наличие признаков активного воспалительного заболевания кожи в месте введения или в непосредственной близости от места введения препарата.

- Внутрисуставное введение в коленные суставы глюкокортикоидов в течение 3 месяцев, предшествовавших включению в исследование.

- Физиотерапевтическое лечение в течение последнего месяца, предшествовавшего включению в исследование.

- Предшествующее внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты любой кратности в течение любого периода времени.

- Критерии исключения, связанные с общим состоянием здоровья:

- беременность или лактация;

- наличие выраженной патологии сердца (класс III и IV по классификации NYHA) по данным медицинской документации;

- наличие тяжелой хронической обструктивной болезни легких по данным медицинской документации;

- клинические признаки выраженного неконтролируемого сопутствующего заболевания, например, расстройств нервной системы, почек, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта;

- наличие заболевания, при обострениях которого, как правило, назначаются кортикостероиды (например, бронхиальная астма, рассеянный склероз);

- данные из медицинской документации, свидетельствующие об активной инфекции любого типа, в том числе туберкулезной (за исключением грибковых инфекций ногтевого ложа);

- индекс массы тела  $\geq 35$  кг/м<sup>2</sup>;

- прием антикоагулянтов.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике Свердловской областной клинической больницы №1. После подписания информированного согласия все пациенты были рандомизированы в две группы: 25 человек (основная группа) получили курс из 3 внутрисуставных инъекций препаратом Русвиск, 25 человек (группа сравнения) — курс из 3 внутрисуставных инъекций препаратом Остенил, обе группы получали инъекции с интервалом в 7 дней. При введении препаратов соблюдалось «ослепление» пациента (путем исключения области внутрисуставной манипуляции из поля зрения пациента — повязка на глаза во время процедуры; пациент также не мог видеть манипуляции медсестры с флаконом препарата) и врача, оценивавшего эффективность.

План исследования включал 7 визитов. Первые три визита проводились с интервалом 7 дней и совпадали с днями инъекций. На каждом визите перед введением препарата осуществлялись сбор жалоб, оценка объективного статуса, анкетирование пациентов, а также оценка эффективности и безопасности терапии (на втором и третьем визитах). Четвертый (через 3 недели после первого введения препарата) и седьмой (через 22 недели после окончания курса) визиты состояли из сбора жалоб, объективного осмотра, анкетирования и оценки эффективности и безопасности терапии. На пятом (6 неделя после окончания курса) и шестом (10 неделя после окончания курса) визитах осуществлялось анкетирование пациентов по телефону.

Первичной конечной точкой была оценка боли при движении по ВАШ. Дополнительными критериями эффективности были динамика индекса WOMAC, боли в покое по ВАШ, общая оценка эффективности терапии пациентом и врачом (как «значительное улучшение», «улучшение», «без эффекта», «ухудшение» или «затрудняюсь ответить»), критерий ответа на терапию OMERACT-OARSI (статусу «ответчика» соответствует улучшение показателей боли или функции на  $\geq 50\%$  или  $\geq 20$  мм по ВАШ, или улучшение на 20% или 10 мм по ВАШ 2-х из 3-х следующих показателей: боль, функция, общая оценка состояния пациентом), а также потребность в сопутствующей терапии НПВП.

Для оценки эффективности и безопасности были определены две популяции больных: per protocol (PP) и intention-to-treat (ITT). Исследование закончили 47 человек. Одна пациентка досрочно завершила исследование из-за нежелательной реакции (синовит после 1й инъекции). У одной пациентки произошел перелом проксимального отдела бедра на 19 неделе наблюдения, и она не смогла приехать на последующие визиты. Третья пациентка выбыла по причинам немедицинского характера.

Статистической обработке подверглись данные популяции intention-to-treat. Статистическая обработка данных

**Таблица 1**  
**Характеристика пациентов по группам лечения**

| Показатели                                  |         | Группа Русвиск (n=25) | Группа Остенил (n=25) | p    |
|---|---------|-----------------------|-----------------------|------|
| 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/м2†                                 |         | 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:

† — результаты представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей.

\* — число пациентов (доля от общей численности группы).

**Таблица 2**  
**Динамика боли по ВАШ (мм), Me [25; 75 перцентиль] на фоне лечения исследуемыми препаратами**

|                   | визиты | Группа Русвиска | p*     | Группа Остенила | p*     | p**  |
|-------------------|--------|-----------------|--------|-----------------|--------|------|
| Боль при движении | 1      | 52 [46,5;65]    |        | 56 [47;72]      |        | 0,52 |
|                   | 2      | 43 [26;51,5]    | 0,001  | 44 [22,5;64,5]  | 0,002  | 0,52 |
|                   | 3      | 31 [9,5;46]     | 0,0001 | 34 [13;51]      | 0,0001 | 0,4  |
|                   | 4      | 17 [7,5;40,5]   | 0,0001 | 25 [7;41,5]     | 0,0001 | 0,7  |
|                   | 5      | 19 [7;39]       | 0,0001 | 25 [10,5;46]    | 0,0001 | 0,33 |
|                   | 6      | 14 [4,5;44]     | 0,0001 | 22 [8,5;42]     | 0,0001 | 0,47 |
|                   | 7      | 19 [4,5;45,5]   | 0,0001 | 27 [9,5;53]     | 0,0001 | 0,14 |
| Боль в покое      | 1      | 33 [16,5;49,5]  |        | 20 [10;26]      |        | 0,08 |
|                   | 2      | 17 [10,5;39]    | 0,03   | 22 [7;38,5]     | 0,41   | 0,93 |
|                   | 3      | 9 [4;31,5]      | 0,0001 | 13 [3,5;32]     | 0,4    | 0,77 |
|                   | 4      | 9 [3;30]        | 0,002  | 9 [3;26,5]      | 0,15   | 0,73 |
|                   | 5      | 5 [2,5;24]      | 0,02   | 6 [4;15]        | 0,01   | 0,94 |
|                   | 6      | 5 [3;25,5]      | 0,007  | 7 [2,5;18,5]    | 0,003  | 0,96 |
|                   | 7      | 6 [3;25,5]      | 0,001  | 10 [2,5;21]     | 0,06   | 0,83 |

Примечание.

\* - статистическая значимость изменения показателя внутри группы по сравнению с исходным значением.

\*\* - статистическая значимость различий между группами.

проводилась с помощью программы STATISTICA 8.0. Применялись методы статистики для непараметрического типа данных. Результаты представлены в виде медианы, 25% и 75% перцентилей. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ .

Исследование проводилось при финансовой поддержке ООО «Русвиск», Россия.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Обе группы больных исходно были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), длительности заболевания, показателям тяжести патологического процесса (табл. 1). Как следует из таблицы, в исследовании приняли участие преимущественно женщины в возрасте около 60 лет с избыточной массой тела. Среди пациентов преобладали больные с II стадией ОА и с выраженной степенью тяжести заболевания при подсчете альго-функционального индекса Лекена (в среднем 10 баллов). Несколько интенсивнее, но статистически незначимо, была боль в покое в группе Русвиска ( $p=0,08$ ).

На фоне лечения статистически значимое уменьшение интенсивности боли при движении продемонстрировали пациенты обеих групп (табл. 2): ко второму визиту в группе Русвиска на 17%, 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. Положительный эффект сохранялся и после окончания курса терапии. На пятом визите уменьшение боли при движении составило 63% в группе Русвиска и 55% в группе Остенила, на шестом — 73% и 50%, на седьмом — 63% и 52% соответственно. Статистической значимости различий между группами не было.

Достоверное уменьшение боли в покое наблюдалось на всех визитах только в группе Русвиска. Показатель снизился ко второму визиту на 48%, к третьему и четвертому визитам на 73%. Максимальный анальгетический эффект отмечен в постинъекционном периоде, на пятом визите улучшение составило 85%, на шестом — 86%, на седьмом — 82% по сравнению с исходными данными. В группе Остенила боль в покое достоверно снизилась только на пятом и шестом визитах — на 70 и 60% соответственно. При этом межгрупповых различий в отношении данного показателя на протяжении всего периода наблюдения не было.

Обе группы продемонстрировали положительную динамику индекса WOMAC (табл. 3). Статистически значимое снижение показателя получено на всех визитах при подсчете суммарного балла, а также по шкалам «боль» и «скованность» при отсутствии межгрупповых различий. Для шкалы «функция» в группе Русвиска статистически значимое улучшение наблюдалось только с третьего визита, а в группе Остенила — со второго.

Оценка эффективности терапии пациентом и врачом была удовлетворительной. На втором визите ответы «значительное улучшение» и «улучшение» в группе Русвиска дали 12 (48%) и в группе Остенила 11 (44%) пациентов, а отсутствие эффекта отметили 10 (40%) и 6 (24%) пациентов соответственно, остальные затруднились ответить. На третьем визите преимущество отмечено в группе Русвиска — ответы «значительное улучшение» и «улучшение» дали 20 (80%) пациентов, что статистически значимо выше, чем в группе Остенила — 12

Таблица 3

## Сравнительная динамика индекса WOMAC, Me [25;75 перцентиль] на фоне лечения исследуемыми препаратами

| визит | «боль»    |           |      | «скованность» |          |      | «функция»   |           |      | суммарный |          |      |
|-------|-----------|-----------|------|---------------|----------|------|-------------|-----------|------|-----------|----------|------|
|       | русвиск   | остенил   | p*   | русвиск       | остенил  | p*   | русвиск     | остенил   | p*   | русвиск   | остенил  | p*   |
|       | 178       | 171       |      | 92            | 69       |      | 584         | 635       |      | 111       | 115      |      |
| 1     | [137;220] | [122;223] | 0,68 | [52;111]      | [46;116] | 0,99 | [482;863]   | [456;774] | 0,99 | [88;147]  | [78;137] | 0,8  |
|       | 126       | 157       |      | 59            | 46       |      | 508         | 544       |      | 86        | 89       |      |
| 2     | [93;214]  | [91;204]  | 0,81 | [28;110]      | [36;93]  | 0,97 | [344;773]** | [348;732] | 0,97 | [51;124]  | [56;126] | 0,97 |
|       | 88        | 110       |      | 42            | 38       |      | 364         | 397       |      | 58        | 68       |      |
| 3     | [36;166]  | [49;192]  | 0,32 | [24;80]       | [17;107] | 0,48 | [145;630]   | [187;795] | 0,48 | [26;106]  | [29;138] | 0,66 |
|       | 60        | 65        |      | 31            | 31       |      | 269         | 260       |      | 41        | 46       |      |
| 4     | [21;140]  | [31;150]  | 0,54 | [11;64]       | [14;65]  | 0,67 | [118;506]   | [145;741] | 0,67 | [16;88]   | [24;102] | 0,63 |
|       | 43        | 63        |      | 30            | 18       |      | 237         | 295       |      | 37        | 45       |      |
| 5     | [20;133]  | [34;177]  | 0,49 | [11;69]       | [12;67]  | 0,62 | [108;553]   | [114;622] | 0,62 | [19;89]   | [18;109] | 0,71 |
|       | 38        | 53        |      | 28            | 14       |      | 161         | 228       |      | 27        | 28       |      |
| 6     | [22;132]  | [12;179]  | 0,86 | [15;71]       | [8;66]   | 0,88 | [90;562]    | [70;557]  | 0,88 | [18;84]   | [12;108] | 0,87 |
|       | 48        | 61        |      | 26            | 19       |      | 250         | 273       |      | 37        | 59       |      |
| 7     | [20;124]  | [26;142]  | 0,51 | [11;77]       | [9;66]   | 0,92 | [111;507]   | [76;524]  | 0,92 | [19;83]   | [15; 96] | 0,95 |

Примечание:

\* - статистическая значимость различий между группами.

\*\* - изменение показателя внутри группы по сравнению с исходным значением недостоверно ( $p > 0,05$ ), на остальных визитах в обеих группах  $p < 0,05$ .

(48%) пациентов ( $p=0,006$ ). Количество положительных ответов сохранялось на этом уровне до конца исследования, но без статистически значимых преимуществ одного из препаратов. При оценке врачом на седьмом визите также отмечено преимущество Русвиска: количество ответов «улучшение» в группе Русвиска было 19 (76%), а в группе Остенила 15 (60%), «без эффекта» — 2 (8%) и 10 (40%) соответственно ( $p=0,02$ ).

Анализ по критерию OMERACT-OARSI продемонстрировал высокий процент ответа на терапию в обеих группах: 84% в группе Русвиска и 64% на четвертом визите, 76% и 72% на седьмом визите соответственно. Межгрупповые различия не были статистически значимыми, хотя наблюдалась тенденция к большему числу «ответчиков» при краткосрочном наблюдении среди пациентов, получивших Русвиск.

Снижение частоты использования сопутствующей терапии отмечено в обеих группах через неделю после последней инъекции. Исходно с целью обезболивания НПВП принимали 7(28%) пациентов в группе Русвиска и 10(40%) в группе Остенила. На четвертом визите отказались от приема НПВП в группе Русвиска 5(20%) пациентов и в группе Остенила 6(24%) ( $p=0,73$ ), а снизили дозу 1(4%) и 3(12%) пациента соответственно ( $p=0,29$ ). К седьмому визиту количество таких пациентов уменьшилось: в группе Русвиска отказались от приема НПВП 3(12%) пациента, все остальные остались или вернулись к прежней дозе, в группе Остенила прекратили прием 5(20%) пациентов и 2(8%) снизили дозу НПВП. Доля пациентов, которые возобновили или увеличили дозу НПВП, к концу наблюдения составила в группе Русвиска 36%, а в группе Остенила 12% ( $p=0,04$ ).

Переносимость терапии достоверно не различалась между группами. В группе Русвиска выявлено 64% пациентов с одним или более нежелательных явлений, а в группе Остенила 72%. В большинстве случаев это была незначительная боль в месте инъекции — у 13 (52%)

пациентов, получивших Русвиск, и 17 (68%) пациентов, получивших Остенил ( $p=0,24$ ). У 50 % пациентов боль длилась до 24 часов, остальные отмечали боль, длящуюся до 6 суток. Отечность и ощущение распирания в суставе после инъекции отметили 6 (24%) и 3 (12%) больных соответственно ( $p=0,26$ ). 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 вторым введением получено 16 мл синовиальной жидкости, что не сопровождалось субъективными ощущениями, но было расценено как нежелательное явление, связанное с лечением, больная выбыла из исследования.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время накоплен большой опыт использования производных ГЛК для внутрисуставного введения при ОА коленного сустава. В большинстве работ в качестве изучаемого препарата использовался Синвиск (Нулан G-F 20) с поперечно сшитыми молекулами и высокой молекулярной массой (6000-7000 кДа), однако препараты с линейной структурой более широко применяются в клинической практике. Исследования, посвященные сравнительному анализу препаратов с молекулярной массой от 500 до 5000 кДа, малочисленны.

Проведенное нами сравнительное исследование с использованием препаратов с линейной структурой молекулы ГЛК разной молекулярной массы (Русвиск с молекулярной массой 3500 кДа и Остенил с молекулярной массой 1200-1400 кДа), показало, что оба препарата сопоставимы по эффективности в отношении симптомов ОА коленного сустава. В группах лечения Русвиском и Остенилом статистически значимо уменьшились боль при движении и значения индекса WOMAC уже к первой неделе терапии. Положительная динамика сохранялась до конца периода наблюдения (22 неделя после окончания курса).

Наши результаты согласуются с данными Bergenbaum et al., опубликованными в 2012 г. [17]. Исследование с участием 426 пациентов продемонстрировало улучшение показателей боли и индекса WOMAC в группах Hyalgan (молекулярная масса 500-730 кДа) и Go-on (молекулярная масса 800-1500 кДа) при трехкратном введении на протяжении 6-месячного наблюдения. При этом авторы отметили статистически значимое преимущество препарата с более высокой молекулярной массой по всем параметрам.

В нашей работе Русвиск показал лучший результат при оценке ряда показателей. В этой группе наблюдалось достоверное и более раннее снижение интенсивности боли в покое. Отмечено большее количество положительных ответов на терапию по мнению пациента (на третьем визите) и врача (на седьмом визите).

Проведенное в 2011 г. А.С.Михайловой и соавт. исследование также показало высокую эффективность препаратов ГЛК разной молекулярной массы на альго-функциональные показатели при ОА коленного сустава [20]. Однако авторы, в противоположность данным Bergenbaum и нашего исследования, отметили преимущество низкомолекулярного препарата Ферматрон (молекулярная масса 1100-1400 кДа, пятикратное введение) перед высокомолекулярным препаратом Синокром форте (молекулярная масса 2100 кДа, трехкратное введение) в отношении скорости наступления эффекта и динамики боли в покое, а также показателя суммарного индекса WOMAC сразу после курса лечения. Это могло быть связано, по мнению авторов, с разным количеством инъекций на курс.

При лечении препаратами с высокой и низкой молекулярной массой в нашем исследовании обнаружен высокий процент «ответчиков» по критерию OMERACT-OARSI: 76% в группе Русвиска и 72% в группе Остенила к концу терапии. Bergenbaum и соавт. продемонстрировали похожие результаты — на терапию ответили 73% пациентов, получивших Go-on (молекулярная масса 800-1500 кДа) и 58% пациентов, получивших Hyalgan (молекулярная масса 500-730 кДа) [17].

Снижение дозы принимаемых НПВП отмечено нами через неделю после последней инъекции в обеих группах. К седьмому (последнему) визиту доля пациентов, возобновивших или увеличивших дозу принимаемых НПВП, достоверно выше была в группе Русвиска, то есть эффект в отношении этого показателя был более кратковременный. Это может быть связано с тем, что в группе Русвиска исходно, хотя и статистически незначимо, пациенты имели более интенсивную боль в покое. Большинство исследователей также отмечают уменьшение потребности в сопутствующей терапии НПВП после внутрисуставного введения препаратов ГЛК [21,22].

Переносимость терапии была удовлетворительной и достоверно не различалась между группами. Наиболее частой нежелательной реакцией была незначительная боль в месте инъекции. В 50 % случаев боль длилась до 24 часов. С меньшей частотой встречались отечность и ощущение распирания в суставе. 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. Отсутствие межгрупповых различий при лечении препаратами ГЛК

различной молекулярной массы в отношении этого нежелательного явления продемонстрировано в нескольких РКИ [16,17]. Некоторые авторы отмечают более высокую частоту развития таких местных реакций, как боль, отечность, выпот в сустав и псевдосептический артрит, при лечении высокомолекулярным препаратом с поперечно-сшитыми молекулами (Hylan), что может быть связано с сенсибилизацией или накоплением продуктов распада препарата в суставе [23]. Причина появления выпота в сустав после введения препаратов ГЛК до конца не ясна. Исследования на животных доказывают противовоспалительный эффект как препаратов с низкой молекулярной массой (за счет большего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов) [24], так и препаратов с высокой молекулярной массой (за счет абсорбции на своих молекулах медиаторов воспаления) [25]. Пилотное исследование, проведенное на 28 пациентах, получивших курс препарата ГЛК с молекулярной массой 2.4-3.6 кДа, показало снижение уровня ФНО- $\alpha$ , IL-1, тенденцию к повышению вязкости синовиальной жидкости через 6 месяцев после лечения [26]. Но описанные механизмы не всегда коррелируют напрямую с патологическими процессами в организме человека. Противоречивость данных, полученных при клинических исследованиях и в испытаниях *in vitro* и на животных, требует дальнейшего изучения этого вопроса.

В целом, внутрисуставное введение препаратов ГЛК разной молекулярной массы Русвиск и Остенил привело к уменьшению боли и улучшению функции суставов у больных с гонартрозом при удовлетворительной переносимости. Оба препарата показали сопоставимую эффективность, начиная с 1-й недели лечения, которая продолжалась до 22-недели после окончания курса терапии. Препарат с большей молекулярной массой Русвиск продемонстрировал преимущество в отношении влияния на боль в покое.

## SUMMARY

**Objectives.** To study the comparative efficacy and safety of intra-articular treatment of knee osteoarthritis (OA) with hyaluronic acid (HA) of different molecular weights (MW).

**Material and methods.** Randomized double-blind controlled study included 50 patients with osteoarthritis of the knee stage II-III, weight-bearing pain more 40 mm on VAS and Lequesne index score  $\geq 4$  and  $\leq 12$ . 25 patients received HA with MW 3500 kDa (Rusvisk group) and 25 patients were treated with HA with MW 1200-1400 kDa (Ostenil group) injected at 3-weekly intervals. During the 22-week observation period we assessed dynamics of pain on VAS (weight-bearing pain, pain at rest), index WOMAC, and recorded the overall assessment of the effectiveness of therapy by patient and physician, OMERACT-OARSI criteria and the need for NSAIDs.

**Results.** One week after the last injection, a significant decrease in weight-bearing pain (in the group Rusvisk by 69% in the group Ostenil 55%) and the total index WOMAC (group Rusvisk by 63% in the group Ostenil 60%), continuing until the end of observation. A significant decrease in pain at rest observed in the group Rusvisk at all visits and in the group Ostenil only at 6 and 10 weeks of therapy. The overall evaluation of effectiveness of therapy by patient and physician yielded the benefits observed in high molecular HA group. A high percentage of responses to therapy using OMERACT-OARSI criteria and reduced need for NSAIDs were observed in both

groups. Tolerability was satisfactory and did not differ significantly between the groups. Most common adverse reactions were mild pain at the injection site.

**Conclusion.** Intra-articular therapy with HA of different molecular weight Rusvisk and Ostenil resulted in pain reduction and improved joint function in patients with knee OA with satisfactory tolerability.

**Keywords:** knee osteoarthritis, hyaluronic acid, intra-articular treatment, pain, tolerability.

### ЛИТЕРАТУРА

- Dieppe P. Osteoarthritis. Acta Orthop Scand Suppl. 1998;281:2-5.
- Peat G, McCarney 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;60:91-7
- WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. -2008.
- Staud R. Evidence for shared pain mechanisms in osteoarthritis, low back pain, and fibromyalgia. Curr Rheumatol Rep. 2011;13(6):513-20.
- Галушко Е.А., Большакова Т.Ю., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. Научно-практическая ревматология. 2009; №1:С.1-17.
- Conrozier T, Jerosch J, Beks P. Prospective, multicentre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Mar; 129(3):417-23.
- Świąchowiec S, Ostalsowska A, Kasperczyk A, et al. Evaluation of hyaluronic acid intra-articular injections in the treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Pol Orthop Traumatol. 2012 Oct; 22;77:105-9.
- Jordan KM, Arden NK, Doherty M 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; 62:1145-1155.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSIS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSIS evidence-based, expert consensus guidelines. Osteoarthritis Cartilage. 2008 Feb;16(2):137-62.
- Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. American College of Rheumatology 2012. Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. Arthritis Care & Research. April 2012; Vol. 64. No. 4: 465–474.
- Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E., et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009 Dec; 15;61(12):1704-11.
- Navarro-Sarabia F., Coronel P., Collantes E., et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. Ann Rheum Dis. 2011 Nov; 70(11):1957-62.
- Reichenbach S., Blank S., Rutjes A.W. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2007 Dec; 15;57(8):1410-8.
- Maheu E., Zaim M., Appelboom T. et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2011 May-Jun; 29(3):527-35.
- Colen S., van den Bekerom M.P., Mulier M., et al. Hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis with emphasis on the efficacy of different products. BioDrugs. 2012 Aug 1; 26(4):257-68.
- Lee PB, Kim YC, Lim YJ. Comparison between High and Low molecular weight hyaluronates in knee osteoarthritis patient: open-label, randomized, multicentre clinical trial. The Journal of International Medical Research. 2006; 34: 77-87.
- Berenbaum F., Grifka J., Cazzaniga S., et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2012 Sep; 71(9):1454-60.
- Altman R. Criteria for classification of clinical osteoarthritis. J Rheumatol Suppl. 1991; 27:10-2.
- Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiographic assessment of osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis. 1957; (16): 494-501.
- Михайлова А.С., Теплякова О.В., Соколова Л.А. Влияние локальной терапии гонартроза препаратами гиалуроновой кислоты различной молекулярной массы на динамику альгофункциональных индексов. Фарматека. 2011; (19): 74-78.
- Maheu E., Zaim M., Appelboom T. et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. Clin Exp Rheumatol. 2011 May-Jun; 29(3):527-35.
- Shen X., Gatti R. The safety and efficacy of intra-articular dual molecular weighted hyaluronic Acid in the treatment of knee osteoarthritis: the I.d.e.h.a. Study. Orthop Rev (Pavia). 2013 Dec 10;5(4).
- Pullman-Moore S., Moore P., Sieck M., et al. Clayburne G, Schumacher HR. Are there distinctive inflammatory flares after hylan g-f 20 intraarticular injections? J Rheumatol. 2002 Dec;29(12):2611-4.
- Ghosh P., Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? Semin Arthritis Rheum. 2002; 32(1):10-37.
- Moskowitz R.W., Kelly M.A., Lewallen D.G. Understanding osteoarthritis of the knee-causes and effects. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2004 Feb; 33(2 Suppl): 5-9.
- Vincent H.K., Percival S.S., Conrad B.P., et al. Hyaluronic Acid (HA) Viscosupplementation on Synovial Fluid Inflammation in Knee Osteoarthritis: A Pilot Study. Open Orthop J. 2013 Sep 20;7:378-84.