

УДК 616.72-036.4-073:543.422.25

Т.И. Злобина¹, А.Н. Калягин², О.В. Антипова¹, В.А. Сафонов^{1, 2}, А.В. Янышева¹

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ОСТЕНИЛА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННОГО СУСТАВА

¹ Городской ревматологический центр (Иркутск)² ГОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет (Иркутск)

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 20 больных с гонартрозом проведена оценка эффективности трех и пяти внутрисуставных инъекций Остенила. Больные с верифицированным диагнозом гонартроза разделены методом случайной выборки на 2 группы по 10 человек, репрезентативные по полу, возрасту и стадии заболевания. Средний возраст составил 50–69 лет, продолжительность болезни $11,1 \pm 2,4$ года: в первой группе проведено 3 инъекции по 2 мл 1 % Остенила, во второй – 5 инъекций. В обеих группах исследования получены значимые снижения показателей, отражающих проявление болезни – боли при ходьбе на 15 м по ВАШ, функциональной способности по шкале WOMAC, стабильный уровень рентгенологической щели и высокая общая оценка врача и пациента эффективности на протяжении всего периода наблюдения (12 месяцев). Полученные данные позволяют утверждать, что Остенил одинаково эффективен при гонартрозе как при 3-х кратном, так и 5-тикратном введении.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуроновая кислота, остенил, эффективность лечения

ESTIMATION OF OSTENIL EFFICIENCY IN TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS OF A KNEE JOINT

T.I. Zlobina¹, A.N. Kalyagin², O.V. Antipova¹, V.A. Safonov^{1, 2}, A.V. Janysheva¹¹ Irkutsk City Rheumatological Center, Irkutsk² Irkutsk State Medical University, Irkutsk

The efficiency of three or five Ostenil injections into knee joint for pain relief and improving of joint function was assessed in 20 patients in randomized controlled trial. All patients with verified diagnosis of knee joint osteoarthritis, 50–69 age, $11,1 \pm 2,4$ anamnesis of illnesses was divided into two groups in according of quantity of injection: 3 injections on 2 ml of Ostenil in first groups and 5 injections – in second. Estimation affectedness of Ostenil with using 15 m walking on VAS, WOMAC scale, medicine volume has and subjective sensitive has allowed to make conclusion on Ostenil effectiveness in three and further using Ostenil can be recommending in every personal case.

Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, Ostenil, effectiveness of treatment

Синовиальная жидкость и ее вязкоэластические свойства играют существенную роль в патогенезе остеоартроза [2, 4, 5]. Фактором, определя-

ющим вязкоэластические свойства синовиальной жидкости, является содержание в ней гиалуроновой кислоты. Это вещество действует на агрега-

цию протеогликанов в суставном хряще, взаимодействуя с синовиальной средой суставов, может влиять на развитие заболевания и препятствовать прогрессированию [4, 7]. В настоящее время в клинической практике используются различные препараты гиалуроновой кислоты и ее натриевой соли, представляющие собой полимерные комплексы с высокой молекулярной массой.

Исследования эффективности применения препаратов гиалуроновой кислоты показывают сопоставимость ее действия с внутрисуставным введением метилпреднизолона, при этом отмечается способность добиваться более длительной ремиссии [6]. Анализируя неудачи использования этих лекарственных средств, K.D. Brendt (2002) указывает на важность правильной методики внутрисуставного введения, т.к. несоблюдение этого условия может приводить к формированию депо препарата в периартикулярных мягких тканях, а не в полости сустава [3]. Этот сложный технический момент требует привлечения к инъекциям специалиста с большим опытом и хорошим знанием анатомии сустава.

Иркутский городской ревматологический центр является одним из участников многоцентрового рандомизированного маскированного исследования по использованию препарата гиалуроновой кислоты — Остенила в лечении остеоартроза коленного сустава, которое рассчитано на проведение в течение года. Остенил представляет собой 1% раствор гиалуроната натрия производства «Химедика АГ» (ФРГ). Обоснованием для его применения в лечении остеоартроза является способность к нормализации суставного гомеостаза при внутрисуставном введении. Вязкоупругий препарат Остенила в количестве 80 стерильных шприцов был предоставлен фирмой Полюс-Фарм.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рандомизированном контролируемом исследовании участвовали 20 больных с верифицированным по критериям ARA первичным гонартрозом (продолжительность болезни $11,1 \pm 2,4$ года), поделенные на 2 группы (по 10 чел.) трех- (1 группа) и пятикратного (2 группа) введения методом случайной выборки, репрезентативные по полу, возрасту и стадии заболевания. Возраст пациентов от 50 до 69 лет. Внутрисуставное введение Остенила в дозе 2 мл осуществляли 1 раз в неделю. В работе принимало участие 2 врача: «назначающий исследователь» и «независимый исследователь», оценивающий клинический эффект и не знающий о количестве инъекций у больного. Пациенты тоже не знали о количестве инъекций Остенила, получая в группе трехкратного введения в последние 2 недели фантомные инъекции.

Критериями включения были: достоверный диагноз первичного остеоартроза коленного сустава по ARA, возраст больных от 50 до 75 лет, рентгенологически подтвержденная I, II или III стадия гонартроза по Kellgren-Lawrence (1958), боль при ходьбе на 15 метров ≥ 40 мм по визуальной анало-

говой шкале (ВАШ), подписанное информированное согласие пациента. Критерии исключения: вторичный гонартроз, клинические признаки синовита, предшествующая операция на целевом коленном суставе, внутрисуставное введение любых препаратов, включая глюкокортикостероиды, за 6 недель до исследования и лечение «хондропротекторами» в течение 4-х месяцев до начала исследования. Условиями исследования являются: рентгенография коленного сустава в двух проекциях до и после окончания исследования, отсутствие или прекращение приема НПВП и других анальгетиков для уменьшения боли в суставах за 2 дня до очередного визита.

Период исследования включал 12 месяцев и проводился в 3 этапа: I этап — 1 неделя «отмывки» (исключаются все препараты для лечения остеоартроза). II этап — введение Остенила больным двух групп с 3 или 5 инъекциями. III этап — период наблюдения (12 мес.) Он включал 12 визитов к врачу: скрининг, исходный визит, 5 визитов перед каждой инъекцией, далее посещения врача: через неделю по окончании лечения и через 3, 6, 9, 12 месяцев.

Для оценки эффективности лечения использовались следующие показатели: боль при прохождении 15 м по визуальной-аналоговой шкале (ВАШ), боль, скованность и функциональная способность по индексу WOMAC, потребление анальгетиков для уменьшения боли при остеоартрозе, рентгенологические данные, общая оценка эффективности пациентом и врачом по 4-х балльной шкале (0 — нет эффекта, 1 — незначительный эффект, 2 — явный эффект, 3 — очень хороший эффект). Статистическая обработка осуществлялась в программном пакете MINITAB с использованием парного критерия Стьюдента для оценки внутригрупповой динамики, а также t-критерия Стьюдента для сравнения обеих групп. Критический уровень значимости в данном исследовании принимался за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные в группах исходно были сопоставимы по полу, возрасту и стадии заболевания. В обеих группах возраст колебался от 50 до 69 лет и в среднем составлял $58,5 \pm 2,2$ и $55,8 \pm 1,8$ лет соответственно (t-критерий, $p > 0,05$). Соотношение мужчин и женщин в обеих группах составило 1 : 9. Преобладающее число лиц имело II стадию заболевания. Средние значения стадии составили $2,4 \pm 0,16$ и $2,3 \pm 0,15$ соответственно (t-критерий, $p > 0,05$).

В обеих группах отмечено значимое снижение выраженности боли при прохождении дистанции в 15 м по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с исходными данными (табл. 1). Существенному регрессу подверглись и показатели, оцениваемые по шкале WOMAC: боль, скованность и функциональная недостаточность пациентов. Тем не менее, значимых различий в группах терапии получено не было. Имеющиеся данные позволили предположить, что использование Остенила одинаково снижает появления бо-

лезни как при трех-, так и при пятикратном внутрисуставном введении. Однако, количество исходно принимаемых таблеток НПВП в 1 группе (3-х кратного введения) было меньше, чем во второй (t-критерий, $p = 0,024$), что косвенно указывает на меньшую выраженность боли в этой группе. В ходе исследования число таблеток к 6 месяцу в 1 группе сократилось до их полной отмены, а во 2 группе — имело динамику к снижению, а затем увеличилось к 12 месяцу до исходного уровня. Таким образом, к концу исследования все больные 2 группы вернулись к исходной дозе принимаемых анальгетиков. Несопоставимость больных по исходной медикаментозной анальгезии заставляет усомниться в сказанном выше тезисе о равнозначности эффектов 3 и 5 инъекций препарата. По-видимому, одинаковой клинической эффективности удалось добиться именно из-за разницы выраженности боли.

Анализ рентгенологических данных позволяет утверждать, что изначально больные в группах имели одинаковую выраженность изменений: ширина суставной щели в медиальном отделе в 1 группе — $4,1 \pm 0,8$, во 2 — $4,9 \pm 0,5$ мм (t-критерий = 0,8, $df = 18$, $p = 0,408$), в латеральном отделе $4,8 \pm 0,8$ и $6,1 \pm 0,2$ (t-критерий = 1,6, $p = 0,132$), индекс коленного сустава $0,13 \pm 0,02$ и $0,15 \pm 0,02$ мм соответственно (t-критерий = 0,7, $p = 0,489$). Трех- и пятикратное применение препарата позволило достигнуть стабильного размера суставной щели в медиальном

и латеральном отделах коленного сустава на протяжении 12 месяцев. Отмечена лучшая рентгенологическая динамика ширины латерального отдела суставной щели в группе 5-кратного введения (табл. 2).

Важным показателем, позволяющим судить о действенности метода лечения, является интегрированная оценка эффективности. Для нее использована простая четырехбалльная шкала. В 1 группе по мнению больного эффективность к 3 месяцу составила $2,5 \pm 0,3$, по мнению врача — $2,7 \pm 0,2$ балла, во второй — $2,2 \pm 0,3$ и $2,4 \pm 0,3$ балла соответственно. Иначе говоря, ближайшие результаты терапии оказались очень обнадеживающими и 17 (85 %) больных обеих групп посчитали эффект явным или хорошим, 2 (10 %) — посчитали эффект недостаточным, а 1 (5 %) — не отметил эффекта. Спустя 12 месяцев наблюдения в 1 группе эффективность по мнению больного составила $1,6 \pm 0,3$, по мнению врача — $1,9 \pm 0,3$ балла, во второй — $2,3 \pm 0,2$ и $2,5 \pm 0,2$ балла соответственно. То есть в 1 группе отмечено некоторое снижение эффекта, во 2 — эффект оставался стабильным на протяжении всего периода наблюдения. По мнению больного и врача, положительный эффект отмечен в обеих группах с незначительным преобладанием оценки врача. Это объяснялось тем, что пациенты при определении своего состояния основное внимание уделяли болевому симптому, нежеле, скованности, функции сустава и качеству жизни, тогда, как врач оценивал

Таблица 1

Оценка динамики показателей в группах исследования

Группы	До лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 9 мес.	Через 12 мес.
Оценка боли при прохождении 15 м, ВАШ, мм					
1 группа (3)	$58,4 \pm 4,5$	$19,7 \pm 4,0$ $p < 0,001$	$27,6 \pm 5,8$ $p < 0,001$	$22,3 \pm 6,7$ $p < 0,001$	$21,0 \pm 6,1$ $p < 0,001$
2 группа (5)	$63,2 \pm 4,1$	$22,5 \pm 5,8$ $p < 0,001$	$24,9 \pm 5,2$ $p < 0,001$	$24,5 \pm 8,0$ $p < 0,001$	$25,6 \pm 7,8$ $p < 0,001$
По индексу WOMAC – 1. Боль, ВАШ, мм					
1 группа (3)	$151,7 \pm 9,0$	$41,1 \pm 9,7$ $p < 0,001$	$98,7 \pm 41,2$ $p = 0,193$	$86,6 \pm 35,9$ $p = 0,082$	$71,8 \pm 21,8$ $p = 0,01$
2 группа (5)	$183,8 \pm 16,1$	$75,7 \pm 16,1$ $p < 0,001$	$91,0 \pm 20,1$ $p < 0,001$	$137,6 \pm 27,6$ $p = 0,048$	$107,9 \pm 38,1$ $p = 0,033$
По индексу WOMAC – 2. Скованность, ВАШ, мм					
1 группа (3)	$94,9 \pm 7,3$	$24,0 \pm 5,6$ $p < 0,001$	$49,6 \pm 17,3$ $p = 0,004$	$50,8 \pm 17,3$ $p = 0,006$	$44,7 \pm 13,05$ $p = 0,001$
2 группа (5)	$99,1 \pm 10,7$	$38,7 \pm 9,8$ $p < 0,001$	$48,4 \pm 9,7$ $p = 0,004$	$59,9 \pm 16,7$ $p = 0,025$	$47,2 \pm 11,3$ $p < 0,001$
По индексу WOMAC – 3. Функциональная способность, ВАШ, мм					
1 группа (3)	$653,8 \pm 43,4$	$170,3 \pm 36,9$ $p < 0,001$	$378,3 \pm 125,6$ $p = 0,035$	$344,8 \pm 103,9$ $p = 0,008$	$322,6 \pm 92,1$ $p = 0,003$
2 группа (5)	$672,4 \pm 69,3$	$310,2 \pm 66,6$ $p < 0,001$	$327,6 \pm 60,6$ $p < 0,001$	$412,1 \pm 100,1$ $p < 0,001$	$386,2 \pm 98,2$ $p < 0,001$
Количество применяемых НПВП, таблетки/сутки					
1 группа (3)	$0,8 \pm 0,3^*$	$0,2 \pm 0,2$ $p = 0,140$	$0,0 \pm 0,0$ $p < 0,001$	$0,0 \pm 0,0$ $p < 0,001$	$0,0 \pm 0,0$ $p < 0,001$
2 группа (5)	$1,5 \pm 0,2^*$	$0,5 \pm 0,3$ $p = 0,023$	$0,2 \pm 0,1$ $p = 0,002$	$0,5 \pm 0,3$ $p = 0,063$	$0,7 \pm 0,4$ $p = 0,104$

Примечание: p – оценка значимости по парному критерию Стьюдента по сравнению с исходным значением. * – группы исходно значимо рознятся по количеству применяемых НПВП по t-критерию Стьюдента, $df = 18$, $p = 0,024$.

Оценка динамики рентгенологических показателей в группах исследования

Группы	До лечения	Через 12 мес.	Парный критерий Стьюдента	P
Ширина медиального отдела щели коленного сустава, мм				
1 группа (3)	4,1 ± 0,8	3,9 ± 0,4	2,0	0,100
2 группа (5)	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,5	1,0	0,374
Ширина латерального отдела щели коленного сустава, мм				
1 группа (3)	4,8 ± 0,8	4,7 ± 0,3	1,6	0,180
2 группа (5)	6,1 ± 0,2	5,7 ± 0,2	1,6	0,178
Индекс коленного сустава				
1 группа (3)	0,13 ± 0,02	0,11 ± 0,01	1,3	0,251
2 группа (5)	0,15 ± 0,02	0,15 ± 0,02	1,5	0,201

комплексно. В целом, по мнению больных за весь период наблюдения явная или хорошая эффективность терапии отмечена у 15 (75 %) больных, у 3 (15 %) — незначительная, у 2 (10 %) — отсутствовала. Таким образом, число ответчиков на внутрисуставное введение Остенила составило 75 %.

Из побочных эффектов только один пациент отметил боль при первой инъекции в месте введения. Каких-либо других побочных явлений и осложнений не наблюдалось.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время существует широкий спектр методов структурно-модифицирующей терапии ОА, однако для всех них не показано эффекта восстановления структуры суставного хряща, отмечена лишь способность стабилизировать течение патологического процесса. В соответствии с доказательным мнением международных экспертов в качестве лекарственных структурно-модифицирующих средств может использоваться глюкозамин, хондроитин, диацерин, неомыляющиеся соли авокадо/сои и препараты гиалуроновой кислоты. Обсуждается роль эстрогенов, алфлутопа, компонентов имбрия и стронция ранилата [2]. Структурно-модифицирующие средства позволяют в какой-то степени решить ключевые биологические задачи лечения ОА [1]: 1) стимуляция синтеза протеогликанов и коллагеновых волокон хондроцитами; 2) снижение активности лизосомальных ферментов; 3) увеличение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов; 4) активация анаболических процессов в матриксе хряща; 5) создание предпосылок для формирования полноценного хряща.

Проведенное исследование позволило оценить эффективность различных схем внутрисуставной инъекционной терапии препаратами гиалуроновой кислоты, что не анализировалось в современной литературе по данной проблеме и подойти к решению вопроса об оптимальной схеме ведения пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Исследование лечения Остенилом, проведенное в течение 12 месяцев наблюдения, позволяет оценить препарат при гонартрозе как эффективный и хорошо переносимый.
2. Остенил уменьшает и снимает болевые ощущения, увеличивает подвижность и функциональную способность сустава, улучшая качество жизни пациента, стабилизирует размеры суставной щели.
3. Через 12 месяцев исследования различий по клиническому эффекту трех и пяти инъекций Остенила не выявлено, большая продолжительность эффекта отмечена в группе 5-тикратного введения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бадокин В.В. Пиаскледин — новый структурно-модифицирующий препарат в лечении остеоартроза / В.В. Бадокин // Фарматека. — 2004. — № 7. — С. 38—42.
2. Калягин А.Н. Остеоартроз: Учебное пособие / Состав. А.Н. Калягин, Н.Ю. Казанцева / Под ред. Ю.А. Горяева. — Иркутск, 2005. — 36 с.
3. Коваленко В.Н. Остеоартроз / В.Н. Коваленко, О.П. Борткевич. — Киев: Морион, 2003. — 448 с.
4. Лучихина Л.В. Артроз: ранняя диагностика и патогенетическая терапия / Л.В. Лучихина. — М.: Медицинская энциклопедия, 2001. — 168 с.
5. Balasz E.A. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis / E.A. Balasz, J.C. Denlinger // J. Rheumatol. — 1993. — Vol. 20 (39). — P. 3—9.
6. Cole P.R. Chondrocyte matrix metalloproteinase-8. Human articular chondrocytes express neutrophil collagenase / P.R. Cole, S. Chubunskaya, K. Huch, et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 271. — P. 110—126.
7. Maheu E. Hyaluronan in Knee osteoarthritis: A review of the clinical trials with Hyalgan. European / E. Maheu // J. Rheum. and Inflat. — 1995. — Vol. 15. — P. 17—24.