

ЛЕЧЕНИЕ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПРЕПАРАТ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ "ОСТЕНИЛ®" ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА. РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО, РАНДОМИЗИРОВАННОГО, МАСКИРОВАННОГО ГОДИЧНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.Г.Беленький¹, Л.Н.Денисов², Е.Ю.Панасюк², Н.Г.Иониченко², Е.И.Шмидт³, А.М.Лила⁴, Г.С.Архангельская⁵,
О.Н.Иванова⁶, Т.И.Злобина⁷, Н.В.Плакшина⁸, Д.В.Горячев²

¹Российская медицинская академия последипломного образования

²ГУ Институт ревматологии РАМН

³Г Градская больница, Москва

⁴Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

⁵Медико-санитарная часть №12, Самара

⁶Областная клиническая больница, Воронеж

⁷Городской ревматологический центр, Иркутск

⁸Областная клиническая больница, Нижний Новгород

Резюме

Цель. Изучить эффективность и безопасность препарата гиалуроновой кислоты "Остенил®" в лечении гонартроза, применяемого в двух режимах дозирования - 3 и 5 внутрисуставных инъекций (в/с), проводимых с недельным интервалом в рандомизированном, контролируемом, маскированном, многоцентровом, годичном исследовании.

Материал и методы. В исследовании принимали участие 140 пациентов с первичным гонартрозом I-III рентгенологической стадии, распределенных по 7 центрам России. Пациентам I группы Остенил вводили в/с 5-икратно с недельным интервалом между инъекциями, пациентам II-й группы Остенил вводили в целевой коленный сустав 3 раза также с недельным интервалом. Последующие 2 в/с инъекции маскировались введением 2% лидокаина. Оценка эффективности проводилась независимым исследователем по шкале WOMAC перед началом исследования, далее через полтора, 3, 6, 9 и 12 мес. после завершения курса в/с инъекций.

Результаты. Курс терапии препаратом Остенил®, состоящий из 3 или 5 еженедельных в/с инъекций, приводил к быстрому и значительному эффекту у 65-70 % пациентов с гонартрозом. Эффективность однократного курса терапии сохранялась у 45-50% больных как минимум в течение года. Различий в степени и продолжительности клинического эффекта между группами больных, получивших 5 и 3 в/с инъекции Остенила®, не выявлено. Серьезных нежелательных реакций, связанных с лечением Остенилом®, среди исследуемых больных не наблюдалось.

Выводы. Исследование подтвердило высокую эффективность Остенила® в лечении гонартроза. Различий в продолжительности эффекта 5-и и 3-х в/с инъекции Остенила® не выявлено.

Гиалуроновая кислота (гиалуронат) представляет собой природный линейный полимер, образующий основу протеогликана - главного компонента матрикса гиалинового хряща, определяющего его механические свойства, изменение характеристик которого является основным патогенетическим механизмом развития остеоартроза (ОА). Кроме этого, гиалуронат ответственен за уникальные вязкоэластичные и любрикативные свойства синовиальной жидкости в здоровом суставе. Внутрисуставное (в/с) введение гиалуроната применяется для лечения ОА коленных суставов с конца 80-х годов XX века [1,2]. К настоящему времени его эффективность доказана в многочисленных, рандомизированных контролируемых исследованиях и метод рекомендован для лечения ОА коленных суставов Европейской Антиревматической Лигой [3], Американской Коллегией Ревматологов (ACR) [4] и Ассоциацией ревматологов России [5]. Растущую

популярность применения гиалуроната в лечении ОА иллюстрирует следующее сообщение. По данным опроса 577 ревматологов во Франции (1/3 всех практикующих ревматологов страны), проведенном в 2003 г, 99% врачей использовали препараты гиалуроната для лечения ОА коленных суставов. В среднем 34% пациентов с таким диагнозом получали данное лечение. Показанием для назначения гиалуроната являлся неудовлетворительный контроль болевого синдрома приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и в/с введением глюкокортикоидов (ГК) [6]. В последние годы наблюдается растущая популярность препаратов гиалуроната, в основном Остенила®, в России [7,8].

Несмотря на однозначную положительную оценку применения гиалуроната в лечении ОА коленных суставов, до настоящего времени отсутствовали данные о связи степени клинического эффекта и количества проводимых инъекций.

Остенил (TRB Chemedica, Германия) представляет собой высокоочищенный искусственный гиалуронат с молекулярной массой 1,2-1,4 млн дальтон, полученный методом бактериально-

ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ,
УЧАСТВОВАВШИХ В ИССЛЕДОВАНИИ

Таблица 1

Показатель	Группа с 5-кратным введением Остенила (70 чел.)	Группа с 3-х-кратным введением Остенила (70 чел.)
Пол (ж/м)	53/17	56/14
Возраст (годы) (M±SD)	60,3±7,7 (от 49 до 75)	60,1±6,6 (от 50 до 74)
Рентгенологическая стадия		
I	6	11
II	37	42
III	27	17

го синтеза с последующим фракционированием и стерилизацией полученного продукта.

Цель исследования: сравнить эффективность и длительность последствий лечения гонартроза при 2-х режимах дозирования препарата Остенил®: 3 и 5 в/с введений, проводимых с интервалом в 1 неделю, в 12-и мес. рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании.

Исследование проводилось в 7 центрах России; координирующая исследование организация - ГУ Институт ревматологии РАМН (дир. - член-корреспондент РАМН, профессор Е.Л. Насонов).

Материал и методы

Отбор и наблюдение пациентов в группах проводились по единому для всех участвующих центров протоколу. Критерии включения пациентов в исследование: диагноз - первичный гонартроз I-III стадии по Келлгрену, отсутствие клинических признаков синовита целевого сустава, уровень боли при прохождении 15 м в целевом суставе по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 40 мм, исключение приема других хондропротективных препаратов, отсутствие в/с инъекций ГК в течение последних 3 нед., неприменение препаратов гиалуроновой кислоты в прошлом. Критериями исключения являлись: вторичный гонартроз, наличие серьезных неконтролируемых соматических заболеваний.

В исследование было включено 109 женщин и 31 мужчина (140 чел.) с диагнозом первичный ОА коленных суставов по критериям ACR [9]. Средний возраст пациентов составил 60,2±7,1 года (от 49 до 75 лет). I стадия гонартроза определялась у 17, II - у 79; III стадия у 44 пациентов.

Сравнительная характеристика 2-х групп представлена в табл. 1.

Все больные после получения полной информации о содержании исследования подписали информированное согласие на участие в нем.

Пациентам I группы Остенил в количестве 2 мл 1% раствора вводился в коленный сустав 1 раз в нед. в течение 4 нед. (5 инъ-

екций в один коленный сустав с предварительной инфильтрацией места инъекции 2% лидокаином); во II группе Остенил вводился в течение 2 нед. (3 дозы на один сустав), последующие 2 в/с инъекции представляли собой маскированное введение 2% лидокаина. Таким образом, период лечения составил 1,5 месяца. Оценка состояния пациента по шкалам WOMAC (уровень боли, скованности и функциональной недостаточности) проводилась перед 1 инъекцией и через 1,5, 3, 6, 9 и 12 мес. после начала терапии. За два дня до оценочного визита пациент не принимал НПВП. Оценка проводилась врачом, не знавшим о принадлеж-

Таблица 2

ЧАСТОТА "ОТВЕТА" НА ТЕРАПИЮ ПО ОКОНЧАНИИ
КУРСА ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТА (1,5 МЕС.)
И ПО ОКОНЧАНИИ ИССЛЕДОВАНИЯ (12 МЕС.)

Период от начала терапии	Группа - 5 инъекций Частота ответа	Группа - 3 инъекции Частота ответа
1,5 месяца*	46 (65,7%)	49 (70%)
12 месяцев**	31 (44,2%)	35 (50%)

* (по данным 140 пациентов: по 70 в каждой группе)

** по данным 138 пациентов (70 в группе 5 инъекций и 68 - в группе 3 инъекций)

ности пациента к I или II группе. На визитах наблюдения также проводилась оценка эффективности лечения по мнению самого больного.

Для представления данных использовали методы описательной статистики (среднее значение, стандартное отклонение).

Анализ динамики показателей индекса WOMAC проводили с помощью дисперсионного анализа ANOVA; показатель F-теста, приводимый в графиках 1-3, отражает степень достоверности различий между группами до и после начала лечения.

Для изучения связи показателей эффективности с демографическими (пол, возраст) и клиническими (R-стадия гонартроза, уровень боли, скованности и функциональной недостаточности) использовали коэффициент корреляции Спирмена.

Результаты

Завершили наблюдение 132 пациента; было 8, из них из-за неэффективности лечения - 6 чел. (4 - в группе 5-и инъекций и 2 - в группе 3-х инъекций) и 2 чел. - по не связанным с проводимым исследованием причинам (автомобильная травма, переезд в другой город) - в группе 3-х инъекций.

Ни в одном случае серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением Остенилом и потребовавшим прекращения лечения, не наблюдалось.

Анализ показателей эффективности проводимой терапии показал, что уже непосредственно после проведения курса в/с инъекций (1,5 мес.) в обеих группах отмечалось достоверное уменьшение как болевого синдрома, так и индексов скованности и функциональной недостаточности. Достигнутый результат у большинства больных сохранился к 12 мес. наблюдения.

Динамика шкал WOMAC в период наблюдения показана на рис 1-3.

Частота "ответа" на терапию в исследуемых группах определялась подсчетом пациентов, у которых наблюдалось снижение сум-

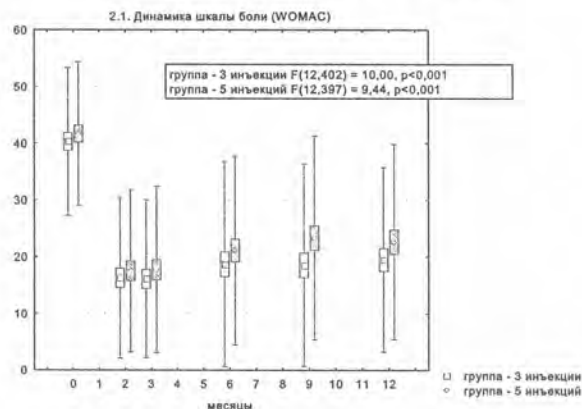
КОРРЕЛЯЦИЯ СТЕПЕНИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ, ОЦЕНЕННОЙ ПАЦИЕНТОМ (ЧЕРЕЗ 1,5 МЕСЯЦА ОТ НАЧАЛА ТЕРАПИИ) С КЛИНИЧЕСКИМИ ХАРАКТЕРИСТИКАМИ 140 БОЛЬНЫХ ОА

Таблица 3

Взаимосвязь эффективности со следующими параметрами	n	r (по Спирмену)	t(N-2)	Уровень p
Возраст пациента	140	-0,263	-3,205	0,0016
Рентгенологическая стадия остеоартроза	140	-0,260	-3,173	0,0018
Боль до лечения	140	-0,150	-1,789	0,0756
Скованность до лечения	140	-0,184	-2,206	0,0290
Физическая недостаточность до лечения	140	-0,296	-3,651	0,0003

ДИНАМИКА ИНДЕКСА БОЛИ WOMAC

Рисунок 1



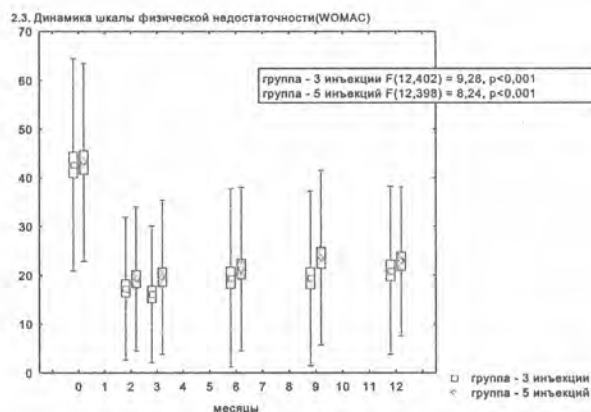
ДИНАМИКА ИНДЕКСА СКОВАННОСТИ WOMAC

Рисунок 2



ДИНАМИКА ИНДЕКСА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ WOMAC

Рисунок 3



марного балла по WOMAC на 20% и более. Результаты представлены в табл. 2. Достоверных различий между группами не отмечено.

Годичное наблюдение пациентов исследуемых групп показало, что у подавляющего большинства достигнутое к 1,5 мес. улучшение показателей сохранялось вплоть до 12 мес. Продолжительность эффекта составляет, таким образом, как минимум 12 мес. (достоверность отличий к 1,5 мес. наблюдения от исходных значений шкал индекса WOMAC сохраняется к 12 мес. - критерий Ньюмена-Кейлса). Между тем различий между груп-

пами пациентов, получивших 3 и 5 в/с инъекций Остенила®, как непосредственно после завершения курса лечения, так к 12 мес. наблюдения, не отмечалось.

Данные результаты показывают, что эффективность в/с введения Остенила® у пациентов с ОА коленных суставов была высокой (величина полученного улучшения по показателям индексов WOMAC достигала 50%), у большинства пациентов сохранялась в течение года и не зависела от используемого режима введения (3 или 5 еженедельных инъекций).

При сравнении эффективности терапии в течение исследования по мнению пациента получены результаты, представленные на рис. 4, демонстрирующем схожие данные в обеих группах.

При определении частоты "ответа" на терапию по 20% и более снижению суммарного балла WOMAC, зависимости эффективности от возраста, стадии ОА, уровня шкал WOMAC до начала терапии обнаружено не было.

При использовании в качестве критерия эффективности терапии Остенилом оценку пациентом (0-3 балла) отмечены зависимости, представленные в табл. 3, из которой видно, что к 1,5 мес. наблюдения обнаружена отрицательная взаимосвязь между

Таблица 4
КОРРЕЛЯЦИЯ СТЕПЕНИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ, ОЦЕНЕННОЙ ПАЦИЕНТОМ К 12 МЕС., СО СТАДИЕЙ ОА У 132 ПАЦИЕНТОВ, ЗАКОНЧИВШИХ ИССЛЕДОВАНИЕ

Взаимосвязь эффективности со следующими параметрами	N (всего)	r (по Спирмену)	t (N-2)	Уровень р
Стадия остеоартроза	132	-0,205	-2,398	0,0179
Мужской пол	132	0,193	2,244	0,026

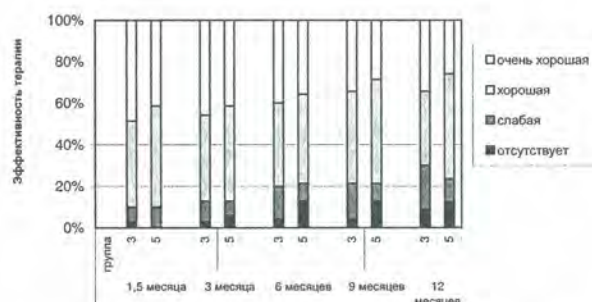
эффективностью терапии и следующими характеристиками: возрастом, стадией ОА, скованность и степень физической недостаточности до лечения.

При оценке эффективности лечения пациентом, наблюдаемой к 12 мес., сохранилась обратная взаимосвязь между степенью эффективности и стадией ОА, помимо этого выявлена связь эффективности с мужским полом (табл. 4).

Из данных анализа следует, что проведенное лечение к 12 мес. оценки более эффективно у пациентов с менее выраженной стадией ОА и у мужчин.

Степень взаимосвязи эффективности терапии с другими показателями к 12 мес. наблюдения оказалась статистически незначимой.

Рисунок 4
ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ПО МНЕНИЮ ПАЦИЕНТА В РАЗЛИЧНЫЕ ПЕРИОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ*



* при проведении данного анализа в число случаев отсутствия эффекта терапии были включены пациенты, выбывшие из исследования по причине ее неэффективности (на этапе 9 месяцев - по 1 пациенту в группах 5 и 3 инъекций и на этапе 12 месяцев - 4 пациента в группе 5 инъекций и 2 пациента в группе 3 инъекций)

Нежелательные явления отмечены у 2-х пациентов в группе с использованием 3-х инъекций (усиление боли в целевом суставе) и у 2-х пациентов группы с использованием 5 инъекций (приступ мерцательной аритмии - на 2 мес. исследования, обострение синовита в целевом суставе).

Досрочное завершение наблюдения зафиксировано у 8 пациентов: 4-х в группе с использованием 3 инъекций (1 - неэффективность на 9 мес., 1 - на 12 мес. и 2 случая по техническим причинам) и у 4-х пациентов из группы 5 инъекций (1 - неэффективность на 9-м мес. терапии, 3 - неэффективность на 12-м мес. наблюдения).

Обсуждение

Развитие клинического улучшения у подавляющего большинства пациентов с гонартрозом непосредственно после окончания курса в/с введения Остенила предполагает влияние lubricative и защитного в отношении синовиальной оболочки компонентов в механизме лечебного воздействия изучаемого препарата. Данный эффект подтверждает позиционирование препаратов гиалуроната с высокой молекулярной массой в лечении ОА как эндопротеза синовиальной жидкости. Однако длительное сохранение лечебного эффекта (у половины пациентов в течение года) после завершения курса инъекций может быть объяснено влиянием препарата на синтез протеогликанов и позволяет рассматривать Остенил как хондропротективный препарат.

Различий в степени клинического эффекта и его длительности при использовании 2-х режимов дозирования (3 - инъекции и 5-и инъекций) в данном исследовании не выявлено. Этот факт может быть следствием более многочисленной подгруппы

пациентов с III (выраженной) стадией артроза в группе из 5 инъекций, что, учитывая известную зависимость эффективности лечения гиалуронатом от стадии ОА, могло привести к нивелированию более выраженного влияния курса из 5 инъекций Остенила.

В последующем представляется целесообразным проведение сравнительного исследования эффективности курсов из 3-х и 5-и в/с инъекций Остенила в однородной по рентгенологической степени выраженного гонартроза группе пациентов.

Заключение

В настоящем исследовании подтверждена высокая эффективность препарата гиалуроновой кислоты, относящегося к группе гиаланов (высокомолекулярный гиалуронат) - Остенила® - в лечении ОА коленных суставов.

Курс терапии препаратом Остенил®, состоящий из 3 или 5 еженедельных в/с инъекций, приводил к значительному и равному уменьшению боли, скованности и функциональной недостаточности у 65-70 % пациентов с ОА коленных суставов без признаков вторичного синовита.

Эффективность однократного курса терапии в обеих группах сохранялась у 45-50% больных как минимум в течение года.

Отмечена достоверная обратная связь частоты эффективности терапии (по данным оценки пациентом, проведенной на 1,5 и 12 мес. наблюдения) с рентгенологической стадией ОА.

Серьезных нежелательных реакций, связанных с лечением Остенилом®, среди исследуемых больных гонартрозом не наблюдалось.

ЛИТЕРАТУРА

1. Balazs E.A., Denlinger JI. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. J. Rheumatol., 1993, 20, suppl.39, 3-9.
2. Brandt KD, Smith GN, Simon LS. Intraarticular injection of hyaluronan as a treatment for knee osteoarthritis: What is the evidence? Arthr. Rheum., 2000, 43, 1192-1203
3. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. ACR subcommittee on osteoarthritis guidelines. Arthr. Rheum., 2000, 43, 1905-1913
4. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 2003, 62, 1145-1155
5. Клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Е.Л. Насонова. М., "ГЭОТАР-Медиа", 2005, 99-112
6. Maheu E., Halimi J., Ravaud P. Intra-articular treatment for osteoarthritis of the knee: a French survey on use, habits and perceptions by rheumatologists. Abstr. Ann. EULAR Congress, 2004, Berlin, 364
7. Бельский А.Г. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Учебное пособие, РМАПО, М., 2005, 1-25
8. Лиля А.М. Локальная терапия заболеваний суставов. Русс. Мед. журнал, 2005, 13, 8, 535-539
9. Altman R., Asch E., Eastman F. et al. Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis: classification of osteoarthritis of the knee. Arthr. Rheum., 1986, 29, 1039-1049

Поступила 10.10.05

Abstract

A.G. Belenky, L.N. Denisov, E.Y. Panasyuk, N.G. Ionichenok, E.I. Shmidt, A.M. Lila, G.S. Arhangelskaya, O.N. Ivanova, T.I. Zlobina, N.V. Plaxina, D.V. Goryachev

Results of multicenter randomized a year's study of a hyaluronic acid preparation "Ostenil" two regimens (5 or 3 intra-articular injections) for the treatment of osteoarthritis

Objective. To study efficacy and safety of the knee osteoarthritis treatment with hyaluronic acid preparation "Ostenil" administered according to two dosing regimens - 3 or 5 intra-articular injections performed with weekly intervals in a randomized controlled masked multicenter one year study.

Material and methods. 140 pts with primary knee osteoarthritis of I-III radiological stage were included in 7 centers of Russia. Group 1 pts received 5 Ostenil injections and group 2 pts - 3 Ostenil injections with subsequent 2 masked injections of lidokain 2%. An independent investigator assessed efficacy with WOMAK scale before the treatment, in 1,5, 3, 6, 9 and 12 months after treatment course completion.

Results. 3 and 5 Ostenil intra-articular injections provided fast and significant improvement in 65-70% of pts with knee osteoarthritis. Effect of a single treatment course was lasted for at least one year in 45-50% of pts. We did not reveal any differences in degree and duration of clinical improvement in pts received 3 and 5 injections. Our pts did not have serious adverse events connected with Ostenil administration.

Conclusion. The study confirmed high efficacy of Ostenil in the treatment of knee osteoarthritis. Difference in improvement duration after 5 and 3 Ostenil injections was not revealed

Key words: Ostenil, knee osteoarthritis, hyaluronic acid