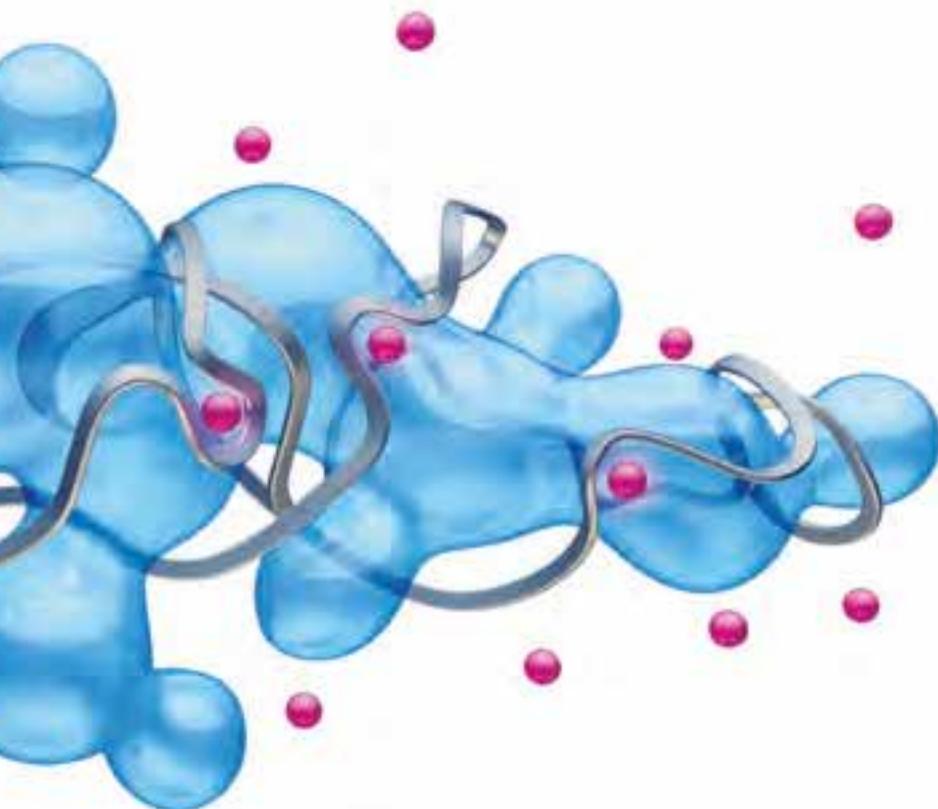


# NOLTREX®

100% синтетический вископротез

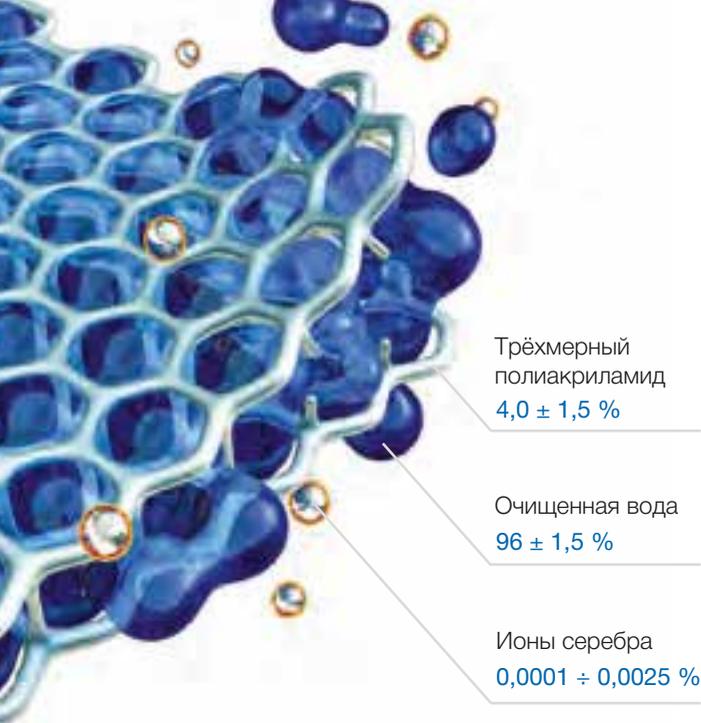


BIOFORM

- 
- более **20** лет в клинической практике
  - **12** клинических исследований
  - более **1 500 000** инъекций по всему миру
  - доказанная эффективность до **104** недель

# ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>1. NOLTREX 100% синтетический вископротез</b>	<b>1</b>
<b>2. Клинические исследования NOLTREX™</b>	<b>2</b>
2.1. Клинические исследования Фазы I и II, проведённые к 2016 году в России и СНГ	2
2.2. Фаза II клинических исследований. Исследования переносимости, продолжительности действия и эффективности NOLTREX™	4
2.2.1. Открытое исследование IIa фазы. Долгосрочное исследование продолжительности действия материала-биополимера	4
2.2.2. Контролируемое исследование IIb фазы. Сравнительное исследование эффективности введения NOLTREX™ в сопоставлении со стандартными противовоспалительными внутрисуставными схемами лечения	5
2.2.3. Открытое исследование IIa фазы. Сравнительное исследование эффективности введения NOLTREX™ в сопоставлении со стандартной противовоспалительной пероральной схемой лечения	6
2.2.4. Открытое исследование IIb фазы. Разработка новой методики однократного введения NOLTREX™ и определение её эффективности	7
<b>3. Методики внутрисуставного инъекционного лечения остеоартроза вископротезом NOLTREX™</b>	<b>8</b>
3.1. Рекомендуемая методика введения NOLTREX™ (разработана сотрудниками кафедры травматологии и ортопедии РУДН)	8
3.2. Рекомендуемые схемы курсового введения NOLTREX™	9
3.3. Особые условия введения материала	10
3.4. Противопоказания к применению NOLTREX™	10
<b>4. Доклинические исследования материала</b>	<b>10</b>
4.1. Физические свойства NOLTREX™	12
4.2. Исследования антибактериальной активности NOLTREX™	12
4.3. Инфракрасная спектроскопия содержимого сустава после введения NOLTREX™	13
4.4. Патоморфологические исследования биосовместимости	14
4.4.1. Исследование влияния NOLTREX™ на репаративный хондрогенез в имплантационном тесте на модели индуцированного гонартроза	14
4.4.2. Исследование влияния NOLTREX™ на состояние скакательного сустава в простом имплантационном тесте (на здоровом суставе экспериментального животного)	15
<b>5. Дополнительная информация</b>	<b>16</b>
<b>Ссылки</b>	



*Mr*

**Молекулярная масса NOLTREX™**  
**> 10 000 000 Дальтон**

### Принцип действия NOLTREX™

- замещение синовиальной жидкости новым трёхмерным биополимером, связанным с тканевой жидкостью
- механическая стабилизация структур сустава за счёт плотной консистенции
- биохимическая «защита» тканей сустава посредством связывания медиаторов воспаления (металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов) в структуре макромолекулы
- подавление развития бактериальной инфекции в суставе вследствие действия ионов серебра
- длительное время не резорбируется и не подвергается биодegradации, выступая в качестве вископротеза
- полное восстановление вязкости синовиальной жидкости суставов

# 1. NOLTREX™ – 100% СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВИСКОПРОТЕЗ

## Материал-биополимер водосодержащий с ионами серебра

Создание нового эндопротеза синовиальной жидкости началось с исследований, посвящённых разработке депо-формы лекарственных препаратов. Это свойство было применено при получении гидрогеля NOLTREX™ с антибактериальной активностью за счёт присутствия ионов серебра.

- ! **NOLTREX™ не содержит компонентов животного происхождения.**

Совместимость вископротеза NOLTREX™ с биологическими тканями доказана доклиническими исследованиями в тестах *in vitro* с клеточной суспензией и на культурах клеток, а также *in vivo* на экспериментальных животных моделях.

Сочетание эффективности и невысокой цены позволяет рассматривать «NOLTREX™» в качестве средства выбора при назначении курса внутрисуставных инъекций пациентам с остеоартрозом.

NOLTREX™ прошёл сертификацию в различных странах и активно применяется врачами России, СНГ, Турции, Южной Америки.

**Система менеджмента качества  
сертифицирована в соответствии с  
ISO 13485**



## 2. КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ NOLTREX™

### 2.1. Клинические исследования Фазы I и II, проведённые к 2016 году в России и СНГ

NOLTREX™ внедрён в клиническую практику с 2003 года.

Синтетический вископротез NOLTREX™ отмечен как **хорошо переносимый, безопасный и эффективный** полимерный материал у пациентов с остеоартрозом различных крупных суставов.

Средняя продолжительность исследования составляла 6 месяцев, но некоторыми авторами были проведены более длительные исследования, превышающие порог в 2 года.

Было завершено 2 сравнительных (контролируемых) исследования, **доказавших значимую эффективность локального введения NOLTREX™**.

В настоящее время NOLTREX™ применяется врачами при остеоартрозах для протезирования синовиальной жидкости в плечевом, лучезапястном, тазобедренном, коленном и голеностопном суставах.

В 2011 году методика однократного введения NOLTREX™ (т.е. одновременного введения в течение курса) оценена как **эффективный способ лечения гонартроза**.

В Клинике травматологии и ортопедии NOLTREX™ применили у пациентов после артропластических вмешательств на коленном суставе, что позволило **уменьшить сроки послеоперационной реабилитации**.

**ОА** – остеоартроз, **НПВП** – нестероидные противовоспалительные препараты, **ФI** – 1-ая фаза клинических исследований, **ФII** – 2-ая фаза клинических исследований, **МЦ** – многоцентровые исследования, **Р** – рандомизированные исследования, **НК** – неконтролируемые (открытые) исследования, **К** – контролируемые исследования.

Исследования (учреждения, авторы, год)	План
НИИ Травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена Емельянов В.Г., 2003	ФI-II
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского Буачидзе О.Ш., Зар В.В., 2003	ФI-II
Московский областной госпиталь для ветеранов войн Мартынов Д.В., 2003	ФI-II
Российский университет дружбы народов (ГКБ 13, ГКБ 31) Загородний Н.В., 2003	ФI-II
Украинская Медицинская стоматологическая академия (Украина, Полтава) Мохначёв О.В., Пелипенко В.П., 2007 <sup>11</sup>	ФI-II
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского Буачидзе О.Ш., Зар В.В., Тарек М. 2004 <sup>13</sup>	ФI-II
ГКБ 59 Парахин Ю.В., Попов А.В., Мякушева Т.М., 2009	ФI-II
МОНИКИ, РУДН, МОГВВ Загородний Н.В., Зар В.В., 2006 <sup>3</sup>	ФIIa, МЦ, НК
Клинический учебный центр Семипалатинской государственной медицинской академии (Казахстан, Семей) Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б., 2007 <sup>1</sup>	ФIIb, Р, К
РУДН (ГКБ 13, ГКБ 31), ГКБ 12 Загородний Н.В., Карпович Н.И., 2011 <sup>2</sup>	ФIIa, Р, К
МОНИКИ, МОГВВ, ЦРБ г. Домодедово, ЦРБ г.Дзержинский, Ивантеевская ЦРБ Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов Д.В., 2011 <sup>5</sup>	ФIIb, МЦ, НК

Количество пациентов	Количество инъекций	Длительность, мес	Результаты исследований
----------------------	---------------------	-------------------	-------------------------

10	3	6	
32	3	6,5	
18	3	6	
30	3	6,5	
67	3	7	
50	3	18,5	Коэффициент эффективности через 6 мес после курса инъекций составил 88-95%, через 18 мес 67-85%. Значительное улучшение через 6 мес сохраняется у 70% пациентов с ОА, через 18 мес. у 56%.
38	3-4	7	55,3% показали положительный эффект после 2 инъекции, 26% после 3-4 инъекции. Положительный эффект до конца исследования сохранялся у 76,3% пациентов.
408	3	26	80% пациентов с ОА удовлетворены лечением, 92% оценивают его положительно. Синовит получен в 0,5%, артралгии в 9,3% случаев. Длительность эффекта зависит от стадии и активности прогрессирования ОА – от 6 до 12 мес. Стойкий эффект к 6 мес наблюдается в 75,7%, к 12 мес в 65,9% и к 18 мес в 55,6% случаев.
150	3	1,5	Пациенты с РА и ОА получали лечение: Ксефокам, Амбене, Дипроспан, NOLTREX™, контроль – стандартный пероральный курс. NOLTREX™ обеспечивает местный клинический эффект без наличия системных влияний, кроме связанных со снижением воспаления в суставе.
60	5	9	Контроль – приём НПВП. К концу исследования «NOLTREX™+НПВП» у больных с ОА превосходит контроль по боли и функциональной активности пациента.
186	1	6	NOLTREX™ показал отсроченный эффект на 6 неделе. Через 24 недели после инъекции эффект не ослабевает и закрепляется.

**Инъекции у больных ОА не вызывают побочных действий, хорошо переносятся пациентами, иногда возникает чувство жжения в суставе при введении материала. Инъекции вызывают длительное облегчение или исчезновение боли и купирование нарушения функции в суставе на протяжении всего срока клинического исследования.**

## 2.2. Фаза II клинических исследований. Исследования переносимости, продолжительности действия и эффективности NOLTREX™

### 2.2.1. Открытое исследование IIa фазы. Долгосрочное исследование продолжительности действия материала-биополимера.

**МОНИКИ, РУДН, МОГВВ (Загородний Н.В., Зар В.В., 2006)<sup>3</sup>**

**527 пациентов с гонартрозом (ГА) I-IV стадии в возрасте 57,2 ± 7,3 лет.**

Исследование завершили: 408 пациентов (выбыли 119).

**Методика лечения:** всем испытуемым пациентам введено по 3 инъекции NOLTREX™ в объёме 2,5 мл, каждая с интервалом в 6-7 дней.

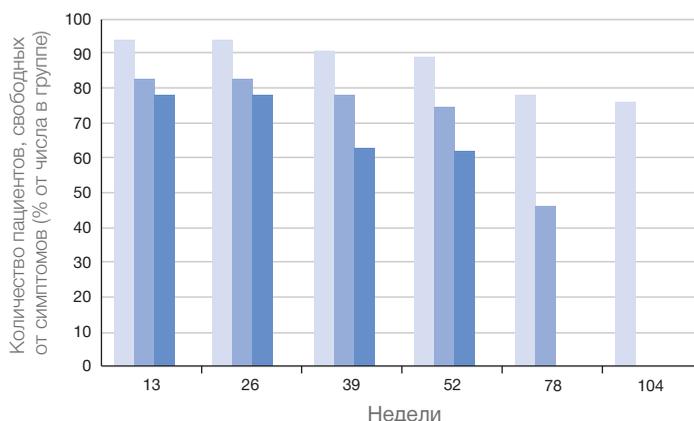
**Визиты:** перед началом лечения и на 0, 13, 26, 39, 52, 65, 78, 91 и 104 неделе после введения 3-ей инъекции.

**Оценка результатов:** альгофункциональная оценка по упрощённому опроснику WOMAC (максимально возможный балл равен 3,0).

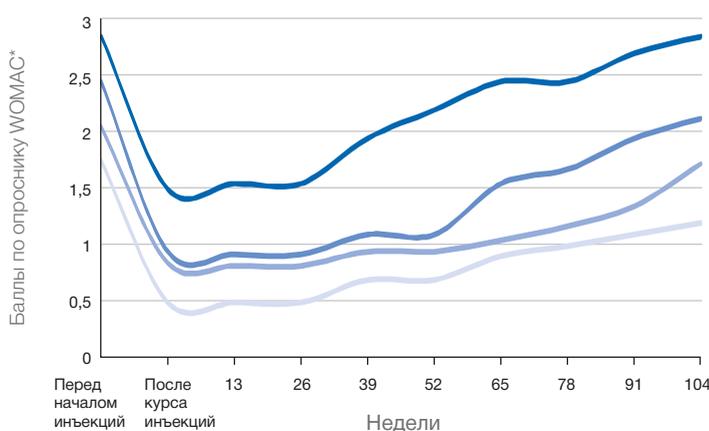
#### ⇒ Выводы:

- Хорошая переносимость и безопасность материала-биополимера была подтверждена при применении у 527 пациентов с ГА.
- Выраженные положительные результаты применения NOLTREX™ достигнуты у пациентов с ГА, независимо от стадии процесса.
- Продолжительность эффекта при лечении ГА составила не менее 52 недель.
- Нежелательные явления наблюдались в виде артралгии и каузалгии в 16% случаев, синовит после введения геля выявлен у 2 больных (0,5%).
- Доказана длительная эффективность NOLTREX™ при отсутствии местных и общих ятрогенных осложнений, свойственных фармацевтическим препаратам, предназначенным для локального (интраартикулярного) введения.

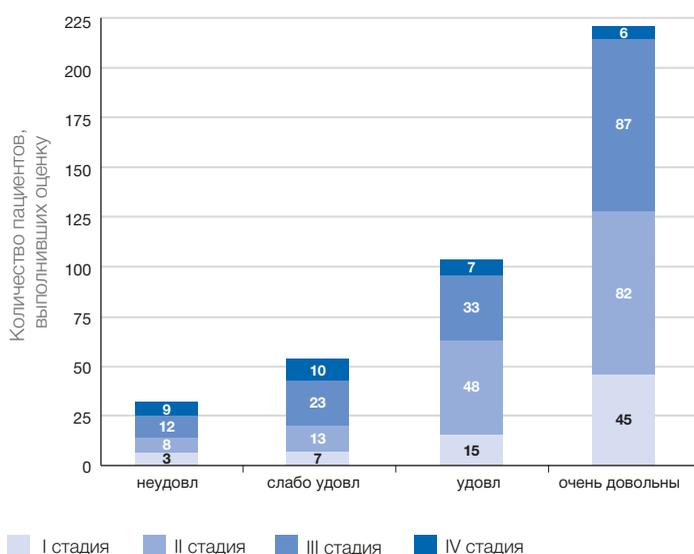
**Динамика симптомов ОА по модифицированному опроснику WOMAC**



**Динамика болевого синдрома при лечении**



**Субъективная оценка лечения пациентами**



## 2.2.2. Контролируемое исследование IIb фазы. Сравнительное исследование эффективности введения NOLTREX™ в сопоставлении со стандартными противовоспалительными внутрисуставными схемами лечения

Клинический учебный центр СемГМА, Республика Казахстан, г. Семей (Иванова Р.Л., Агибаева Ж.Б., 2007)<sup>1,7</sup>

76 пациентов с ГА I-III стадии в возрасте 55,3 ± 3,1 лет.

Средняя длительность болезни 6,8 ± 3,2 лет.

Исследование завершили: все пациенты.

1 группа – Ксефокам, 2 группа – Амбене, 3 группа – Дипроспан, 4 группа – NOLTREX™, 5 группа – контроль.

Методика лечения в группе 4: эвакуация выпота при его наличии и введение Ксефокама (или Дипроспана), через 1-3 дня введение 3 инъекций NOLTREX™ по 2,5 мл с интервалом в 6-7 дней.

Визиты: на 0, 1, 7 и 30 суток после курса инъекций препаратов или после введения 3-ей инъекции NOLTREX™ – соответственно.

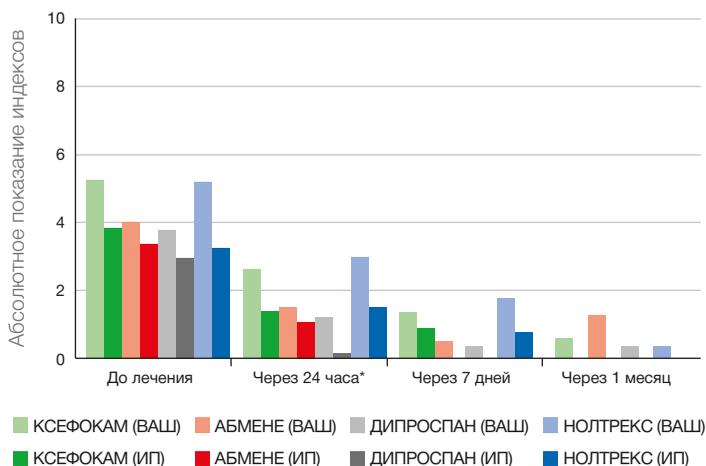
Оценка результатов:

- боль – оценка по ВАШ в баллах (0÷10),
- индекс припухлости в баллах (0÷4),
- максимальная скорость ходьбы при прохождении пациентом 30 метров, в секундах,
- уровень гликозаминогликанов в сыворотке крови по Карякиной Е., в опт. ед.

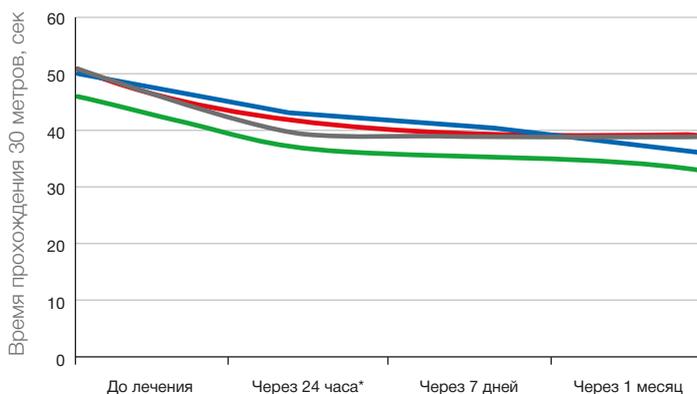
### ⇒ Выводы:

- Эффективность NOLTREX™ показана при применении у 20 пациентов с ОА.
- Применение материала у пациентов с остеоартрозом при отсутствии активного синовита позволяет добиться улучшения функции суставов.
- NOLTREX™ обеспечил значительное улучшение клинических показателей, выраженный местный клинический эффект без наличия системных влияний.
- NOLTREX™ существенно снижает уровень ГАГ в крови, что отражает его прямой эффект на снижение деструкции суставного хряща.
- Рекомендовано применение NOLTREX™ в сочетании с Дипроспаном или Ксефокамом у пациентов с ГА, обеспечивающее улучшение функционального состояния, купирование системных воспалительных процессов и защиту гиалинового хряща.

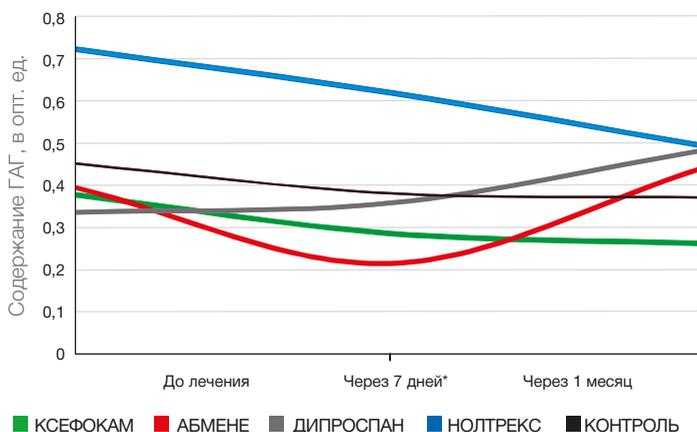
Динамика средних значений оценки по ВАШ и Индекса припухлости (p < 0,05)



Динамика максимальной скорости ходьбы на расстояние 30 метров на фоне лечения



Уровень ГАГ в сыворотке крови



\* после проведения курса лечения

## 2.2.3. Открытое исследование IIa фазы. Сравнительное исследование эффективности введения NOLTREX™ в сопоставлении со стандартной противовоспалительной пероральной схемой лечения

РУДН (ГКБ 13, ГКБ 31), ГКБ 12 (Загородный Н.В., Карпович Н.И., Абдулхабирова М.А., Дирин В.А., 2011)<sup>2</sup>

60 пациентов с гонартрозом (ГА) II-IV стадии в возрасте  $63,1 \pm 4,9$  лет.

Средняя длительность болезни  $7,2 \pm 3,1$  лет.

Исследование завершили все пациенты.

1 группа – инъекции NOLTREX™ + пероральный приём Мовалис по схеме, 2 группа – пероральный приём Мовалис по схеме.

Методика лечения в группе 1: каждому пациенту введено по 5 инъекций NOLTREX™ в объёме 2,5 мл, каждая с интервалом в 6-7 дней // схема приёма Мовалис: по 7,5 мг x 2 раза в сутки в течение 10 дней.

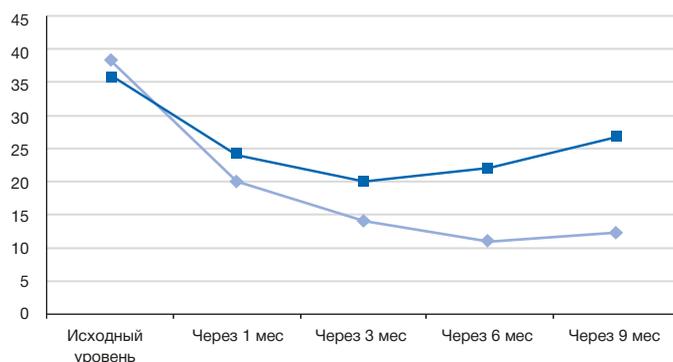
Визиты: перед началом лечения и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после 1-й инъекции.

Оценка результатов: оценка боли в покое и при ходьбе по визуально-аналоговой шкале, альго-функциональная оценка по опроснику WOMAC.

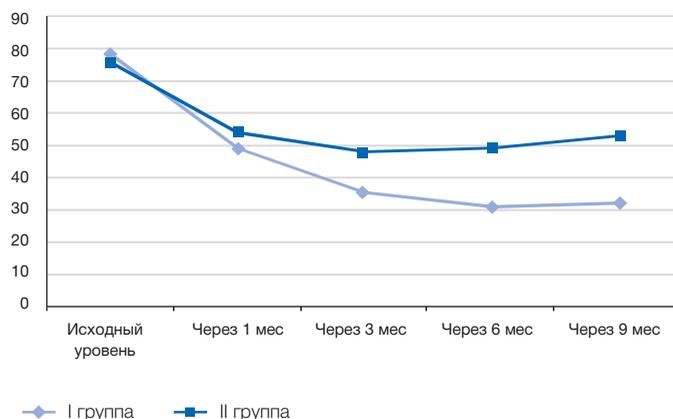
### ⇒ Выводы:

- Значительная эффективность в отношении болевого синдрома при одновременном применении NOLTREX™ и Мовалис в сравнении с пероральным курсом отмечена врачом и пациентом в 43,3 и 46,7% случаев против 33,3 и 26,7%.
- Динамика индекса WOMAC в группе с NOLTREX™ имеет тенденцию к быстрому и стойкому снижению в сравнении с изолированным пероральным курсом Мовалис.
- NOLTREX™ в качестве гелевого эндопротеза способствует снижению контакта трущихся поверхностей сустава, быстро и на длительное время облегчая симптоматику остеоартроза за счёт создания охранительных условий во внутренней среде коленного сустава.
- NOLTREX™ имеет высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов со II-IV стадиями ГА.

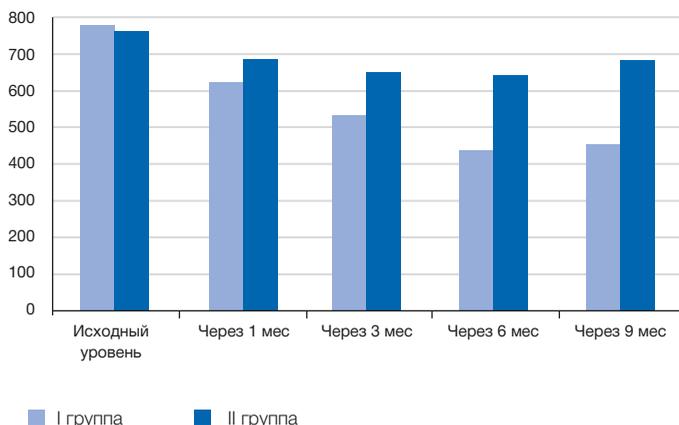
Динамика боли в покое по ВАШ



Динамика боли при ходьбе по ВАШ



Динамика индекса по WOMAC в группах исследования



## 2.2.4. Открытое исследование IIb фазы. Разработка новой методики однократного введения NOLTREX™ и определение её эффективности

МОНИКИ, МОГВВ, ЦРБ г.Домодедово, ЦРБ г. Дзержинский, Ивантеевская ЦРБ (Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов Д.В., 2011)<sup>5</sup>

**236 пациентов с гонартрозом в возрасте 65,3 ± 11,56 лет.**

Соотношение II:III:IV стадий у мужчин и женщин 5,8:6,2:1 и 4,9:4,1:1 соответственно.

Исследование завершили 186 пациентов с 1 и 2 сторонним ГА (выбыли 50).

Методика лечения: 1 инъекция 5,0 мл NOLTREX™.

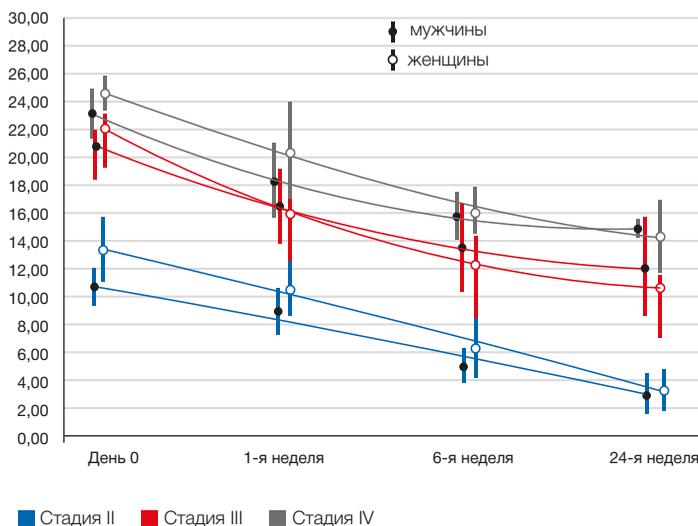
Визиты: перед началом лечения и на 1, 6 и 24 неделе после введения.

Оценка результатов: альгофункциональная оценка по опроснику Лекена.

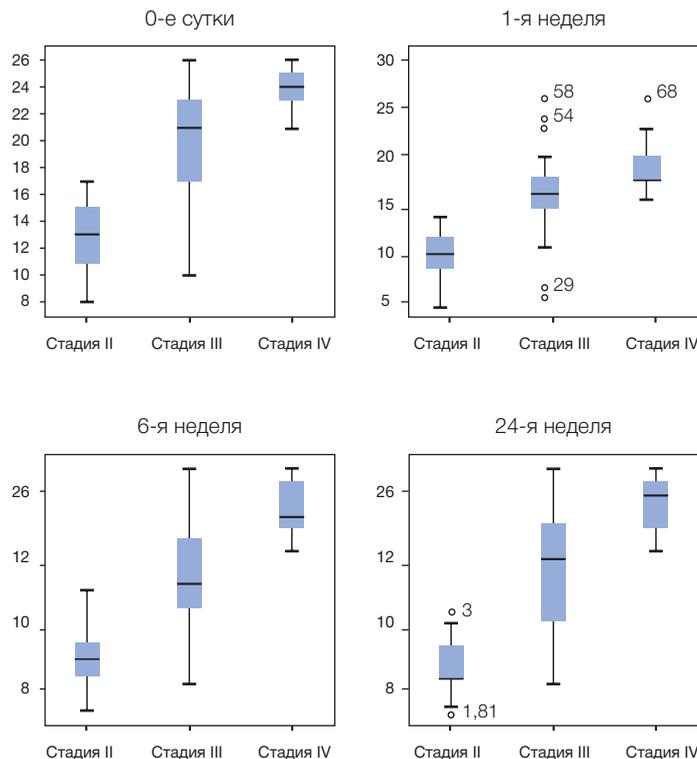
### ⇒ Выводы:

- Внутрисуставное применение NOLTREX™ при гонартрозе не показало развития побочных эффектов или осложнений у 186 больных.
- После инъекции быстро (в течение 1-6 недель) улучшается двигательная активность пациента, снижается или купируется болевой синдром, существенно улучшая качество жизни пациента.
- Через 24 недели после инъекции эффект от применения NOLTREX™ не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным.
- За счёт пролонгированного действия улучшаются изометрические и динамические возможности нижних конечностей за счёт длительной разгрузки сустава и мышц, компенсирующих недостаточность его функции.

Суммарный индекс Лекена в группах в динамике



Динамика суммарного индекса Лекена



# 3. МЕТОДИКИ ВНУТРИСУСТАВНОГО ИНЪЕКЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА ВИСКОПРОТЕЗОМ NOLTREX™

## 3.1. Рекомендуемая методика введения NOLTREX™ (разработана сотрудниками кафедры травматологии и ортопедии РУДН):<sup>4</sup>

Вводить NOLTREX™ в полость сустава с использованием иглы 18Gx1½ и 21Gx1½, находящейся в комплекте. Введение через иглу 21Gx1½ уменьшает болезненность инъекции, но требует большего давления на поршень и увеличения времени введения.

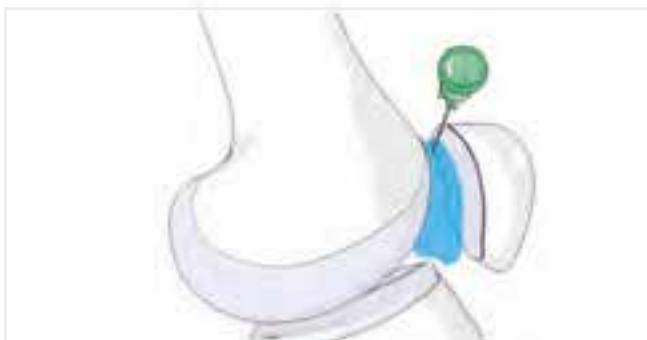
При наличии свободной жидкости в суставе желательно добиться прекращения экссудации и вводить материал через 48-72 часа после ликвидации воспалительного процесса. Введение в сустав без предварительной эвакуации свободной жидкости нецелесообразно. Вводить материал следует в верхний заворот предпочтительно с наружной стороны (пациент находится в положении лёжа).

Для уменьшения болевых ощущений непосредственно при инъекции рекомендуется обезболивание новокаином или лидокаином (по усмотрению врача) как внутри сустава, так и непосредственно в месте введения.

При введении в полость сустава пациент может ощущать чувство наполнения, а при случайном введении в мягкие ткани – распирающие. Средняя рекомендуемая скорость введения 3-5 минут на инъекцию.



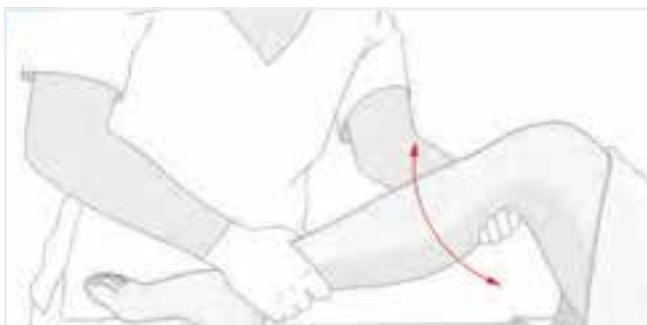
**1.** Перед введением NOLTREX™ зону следует обезболить.



**2.** Введение в верхний заворот обеспечивает значимую безопасность введения.



**3.** Введение NOLTREX™ через иглу 18Gx1½ технически более удобно для врача, но потенциально опаснее для пациента.



**4.** После инъекции для равномерного распределения производят несколько маятникообразных движений в суставе.

## 3.2. Рекомендуемые схемы курсового введения NOLTREX™.

**100% синтетический инертный вископротез NOLTREX™ – средство выбора при паллиативном лечении пациентов с остеоартритом**



**Дозируйте NOLTREX™ индивидуально**

Правильная техника введения и индивидуально подобранная схема инъекций вископротеза – критическая точка эффективного результата лечения.

Тип сустава <sup>7)</sup>	Стадия ОА	Схема введения NOLTREX™ <sup>1),2),3),6)</sup>	Интервал между курсами (мес) <sup>5)</sup>
Коленный сустав	I	2,5 мл	18-24
	II	2,5 мл → 2,5 мл, либо 5,0 мл (2 шприца) одновременно	12-18
	III	2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл (по необходимости <sup>4)</sup> , либо 5,0 мл (2 шприца) одновременно, либо 2,5 мл → 5,0 мл → 2,5 мл <sup>4)</sup> , либо 5,0 мл → 2,5 мл → 2,5 мл <sup>4)</sup>	6-12
	IV	2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл <sup>4)</sup> , либо 2,5 мл → 5,0 мл → 5,0 мл <sup>4)</sup>	6-9
Тазобедренный сустав	I	2,5 мл	18-24
	II	2,5 мл → 2,5 мл	12-18
	III	2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл <sup>4)</sup>	6-12
	IV	2,5 мл → 2,5 мл → 2,5 мл	6-9

- 1) Рекомендуемый интервал между инъекциями – одна неделя.
- 2) Методика введения рассчитывается индивидуально в зависимости от стадии остеоартроза и по усмотрению врача.
- 3) Неоднократное введение в коленный сустав в положении пациента сидя через переднемедиальный доступ создает вероятность повредить иглой большого диаметра хрящевой покров суставных поверхностей и мениски.

- 4) Во избежание переполнения сустава плотным медленно резорбируемым материалом при хорошем клиническом результате курс рекомендуется прекратить!
- 5) Курсы целесообразно повторять 1 раз в 6 – 24 мес в зависимости от клинических проявлений.
- 6) Схема повторного курса инъекций может быть сокращена по показаниям.
- 7) В другие суставы материал вводится по 2,5 мл и менее, в зависимости от размера сустава.

\* Данная схема является ориентировочной. Решение о количестве инъекций принимает лечащий врач, в зависимости от состояния пациента.

### 3.3. Особые условия введения материала

Процедура лечения протезом синовиальной жидкости NOLTREX™ аналогично другим внутрисуставным инъекциям несёт минимальный риск осложнений (воспаление, артралгия, внутреннее кровотечение при травмировании сосудов, микротравма внутрисуставных структур).

Активное серебро при воздействии на повреждённые или воспалённые ткани провоцирует развитие болевого синдрома в виде сильного жжения внутри сустава.

Применение материала рекомендовано не ранее, чем через 1 неделю после проведения диагностической артроскопии и/или артроскопической операции, либо после купирования синовита.

Различные клиники травматологии и ортопедии и ревматологии рекомендуют следующую методику лечения с применением вископротеза NOLTREX™ при наличии синовита:

- однократное внутрисуставное введение Дипроспана;
- курсовые инъекции NOLTREX™ (одномоментное или кратное введение в зависимости от схемы лечения) одновременно с введением противовоспалительного препарата или через 1-3 дня.

Возможно одномоментное или сочетанное курсовое применение NOLTREX™ с местными анестетиками, и инъекционными препаратами Дипроспан, Traumeel-S или Zeel-T.

Допустимо одномоментное или последовательное введение NOLTREX™ и препаратов гиалуроната натрия. Таким образом достигается сочетанный эффект NOLTREX™ как синтетического вископротеза пролонгированного действия со свойствами депо лекарственных препаратов и продукта гиалуриновой кислоты.

### 3.4. Противопоказания к применению NOLTREX™

Внутрисуставные инъекции исключены при любых воспалительных состояниях кожных покровов в области предполагаемого введения материала.

Введение материала в инфицированный или воспалённый сустав не рекомендовано.

Диабет является относительным противопоказанием, поэтому, принимая во внимание лёгкую уязвимость тканей при диабете, необходимо внимательнее относиться к использованию материала у этой категории пациентов.

Тем не менее, антибактериальные свойства материала имеют очевидные преимущества перед другими перед другими средствами для вискоапплементирующей терапии при остеоартрозе.

Испытания на животных показали сохранность репродуктивной функции вследствие применения NOLTREX™. Влияние материала на эмбриогенез и лактацию не исследовано. Адекватные и строго контролируемые исследования у беременных и кормящих женщин не проводились. Применение при беременности и лактации не рекомендовано.

## 4. ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МАТЕРИАЛА

Доклинические исследования на токсичность, сенсибилизирующее действие, мутагенность, совместимость с биологическими тканями были проведены в 2003 году в следующих аккредитованных учреждениях:

(1) Испытательная химико-аналитическая лаборатория, ФГУП Научно-Исследовательский Институт Резиновых и Латексных изделий РАН

(2) Лаборатория медицинских биотехнологий, ФГУП НИИ Биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича РАН

(3) Лаборатория проблем клинической микробиологии и контроля за госпитальными инфекциями, ГОУ Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

(4) Лаборатория экспериментальной патоморфологии, ГОУ Московская Медицинская Академия им. И.М. Сеченова

(5) Лаборатория токсикологических испытаний и исследований материалов и изделий медицинского назначения, ГУН Всероссийский научно-исследовательский и испытательный институт медицинской техники МЗ РФ

## Содержание доклинических исследований NOLTREX™ 8,9

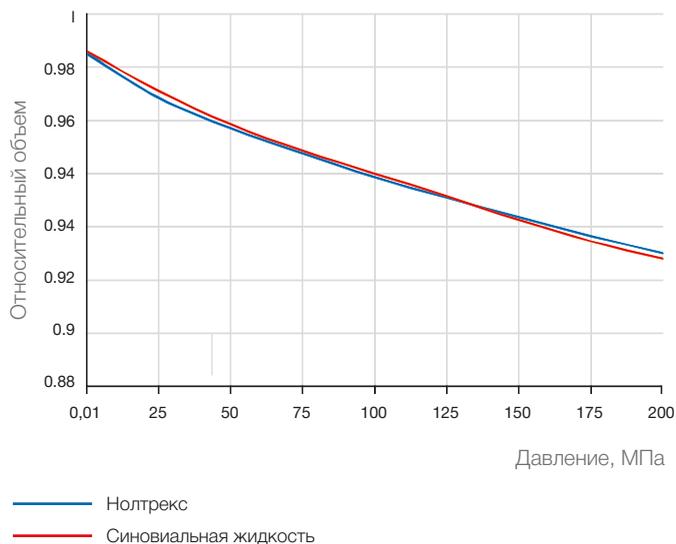
Метод исследования (учреждение, проводившее исследование)	Нормативный Документ	Краткое описание тестов	Результаты
Химическая стабильность(1)	ГОСТ Р ИСО 10993.12-99 (ЕН 30993-12-1994)	Определение pH, содержание сухого остатка, показатель преломления	Значения указанных показателей не выходят за пределы допустимых уровней, материал химически стабилен
Определение содержания мономера (акриламида) (1)	ГОСТ Р ИСО 10993.9-99 (ЕН 30993-9-1994), ГОСТ Р ИСО 10993.12-99, ГОСТ Р ИСО 10993.13-99	Определяли содержание акриламида в условиях хроматографирования	Содержание мономера не превышает допустимых значений
Определение содержания металлов (1)	ГОСТ Р ИСО 10993.15-99 (ЕН 30993-15-1994)	Содержание металлов проводилось с помощью метода лазерной спектроскопии на приборе "ЭМАЛ-2"	Найденные количества металлов не превышают допустимых уровней
Антибактериальная активность (3)	Метод. указания "Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ", Москва, 2000	В опытах использовали штаммы: 1. Staphylococcus aureus ATCC 25 923 2. Staphylococcus aureus ATCC 43300 MRSA 3. Escherichia coli ATCC 25922 4. Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	Материал обладает антибактериальным эффектом
Изучение цитотоксического действия (2)	ГОСТ Р ИСО 10993.5-99 (ЕН 30993-5-1994)	Цитотоксичность изучали на линии клеток феохромоцитомы крыс PC12 с использованием МТТ-теста	Не цитотоксичен
Изучение острой токсичности (5)	ГОСТ Р ИСО 10993.11-99 (ЕН 30993-11-1994), Приложения Б, Б1	Острую токсичность изучали на белых мышах при внутрибрюшинном введении материала	При введении дозы 50мл/кг массы тела животных не отмечено гибели мышей и клинических признаков интоксикации
Изучение субхронической токсичности (4)	ГОСТ Р ИСО 10993.11-99 (ЕН 30993-11 1994)	Субхроническую токсичность изучали на белых крысах при подкожном введении	В течение 2,5 месяцев не выявлено общетоксического действия материала
Изучение хронической токсичности (4)	ГОСТ Р ИСО 10993.11-99 (ЕН 30993-11-1994)	изучали на белых крысах при подкожном введении	В течении 18 месяцев не выявлено токсического эффекта
Изучение гемолитического действия (5)	ГОСТ Р ИСО 10993.4-1999 (ЕН 30993-4-1994), Приложение Б	Хроническую токсичность изучали на собаках при подкожном введении	Вытяжки из всех испытанных образцов не проявили гемолитической активности
Изучение сенсibiliзирующего действия (5)	ГОСТ Р ИСО 10993.10-99 (ЕН 30993-10-1994), Приложение Е	Изучали гемолитическое действие вытяжек из материала "in vitro" на изолированных эритроцитах кроликов	Сенсибилизирующего действия материала не выявлено
Мутагенное действие (5)	ГОСТ Р ИСО 10993.3-99 (ЕН 30993-3-1994)	В эксперименте на белых крысах использовали иммунологическую реакцию дегрануляции тучных клеток (РДТК)	Мутагенную активность материал не проявил
Гонадотоксичность (4)	ГОСТ Р ИСО 10993.3-99 (ЕН 30993-10-1994)	Исследовали с помощью микроядерного теста на препаратах костного мозга бедра белых мышей	Отклонений от нормы структуры гонад не выявлено
Патоморфологическое исследование внутренних органов (4)	ГОСТ Р ИСО 10993.3-99 (ЕН 30993-3-1994)	Гонадотропное действие оценивали по состоянию гистоструктуры органов воспроизведения крыс-самцов	Не обнаружено изменений гистоструктуры внутренних органов
Имплантационный тест (4)	ГОСТ Р ИСО 10993.6-99 (ЕН 30993-6-1994)	Морфологическое изучение органов проводили в субхроническом опыте на белых крысах и хроническом опыте на собаках	Отмечена слабовыраженная тканевая реакция и высокая степень биосовместимости материала

## 4.1. Физические свойства NOLTREX™

Исследования физических свойств NOLTREX™ показали идентичность характеристик материала и естественных свойств синовиальной жидкости здорового организма<sup>6,10,16</sup>.

Материал-биополимер стабилизирует состояние суставных поверхностей за счёт расширения суставной щели и защиты поверхностей гиалиновых хрящей путём уменьшения их трения. Механическая стабилизация влечёт за собой снижение или купирование процессов повреждения хрящей, что приводит к снижению выброса в полость сустава медиаторов воспаления и протеаз, но, главное, – уменьшает болевой синдром.

**Вязкостные свойства NOLTREX™ и синовии при T = 37°**



## 4.2. Исследования антибактериальной активности NOLTREX™

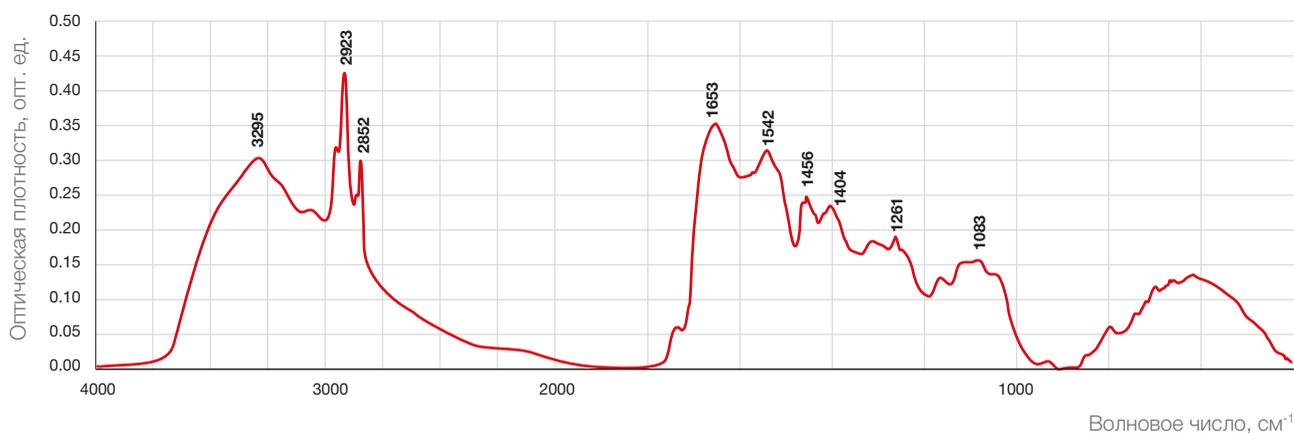
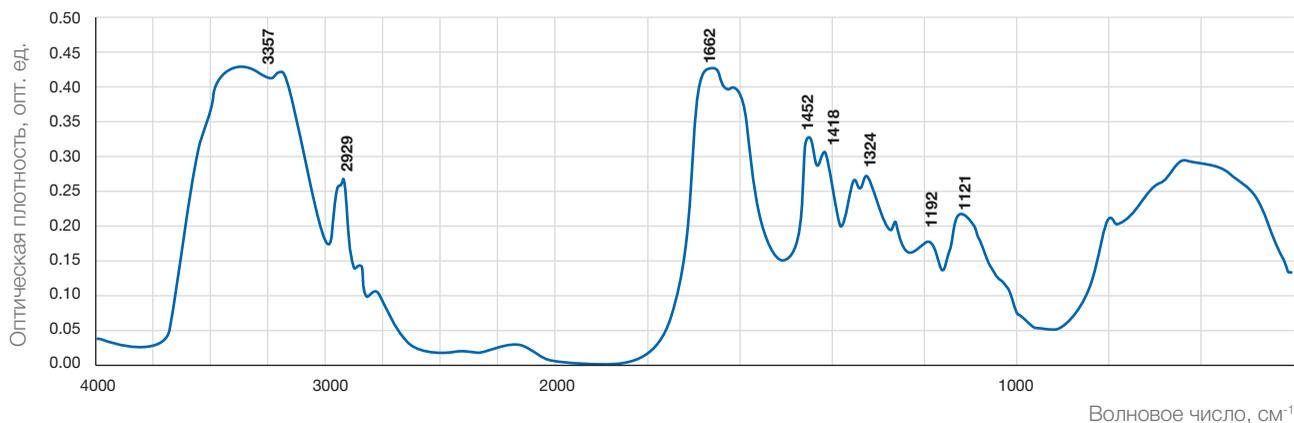
Исследования антибактериальных свойств NOLTREX™ подтверждают его антибактериальную активность в отношении различных штаммов микроорганизмов.<sup>9</sup>

Полимер «Формакрил» без ионов серебра в колодце (2) не подавляет бактериальный рост контрольных культур в отличие от материала «Аргиформ» (NOLTREX™) с активными ионами серебра в колодце (1).



Штаммы бактерий, использованных в опыте	S. aureus 25923 (MSSA)	S. aureus 43300 (MRSA)	E. coli 25922	P. aeruginosa 27853
Ширина зоны задержки роста, мм	4,0	3,0	3,0	5,0

### 4.3. Инфракрасная спектроскопия содержимого сустава после введения NOLTREX™



- Исходный гель
- Гель в смеси с синовиальной жидкостью через 6 месяцев после использования

Проведена ИК-спектроскопия чистого образца геля (1) и порции NOLTREX™ в смеси с синовией (2), извлечённой из сустава экспериментального животного через 6 месяцев после имплантации. <sup>е</sup>

Исследование тщательно высушенных образцов (1) и (2) проводили на ИК-Фурье спектрометре «Magna-IR 750» фирмы «Nicolet» со спектральным разрешением 2 см.<sup>-1</sup>

Длительное присутствие геля в суставе существенно не меняет его химическую структуру, а дополнительные мелкие пики кривой 2 показывают наличие синовиальной жидкости, что свидетельствует о нормализации процесса ее синтеза.

Таким образом, гель образует комплексное соединение с синовией.

Отсутствие в организме специфических ферментов, разрушающих NOLTREX™, определяет его существование в суставе и преимущество перед другими вискозапплентурирующими препаратами.

## 4.4. Патоморфологические исследования биосовместимости

Гистологически подтверждённая биосовместимость и способность сохранять ткани доказана в экспериментальных исследованиях на животных моделях.

### 4.4.1. Исследование влияния NOLTREX™ на репаративный хондрогенез в имплантационном тесте на модели индуцированного гонартроза.<sup>12</sup>

Кафедра анатомии и гистологии животных МГАВМиБ им. К.И.Скрябина

Объект исследования:

27 беспородных крыс

Левый коленный сустав:

клиновидный дефект гиалинового хряща эпифиза бедренной кости

Правый сустав:

интактный (контроль)

Опытная группа:

введение 0,2-0,3 мл NOLTREX™;

контрольная:

0,2-0,3 мл физиологического раствора

#### ⇒ Выводы:

В присутствии NOLTREX™ в полости с повреждённой суставной поверхностью и нарушенными взаимоотношениями между хрящом и синовиальной полостью за счёт оптимизации трибологических свойств возникает благоприятный микроклимат, способствующий ускорению репаративных процессов, как в хрящевой, так и в субхондрально расположенной костной ткани.

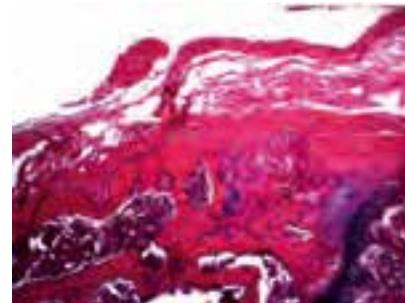
#### Экспериментальная модель остеоартроза, 0-е сутки



#### Состояние хряща на 14-е сутки



Группа с введением NOLTREX™

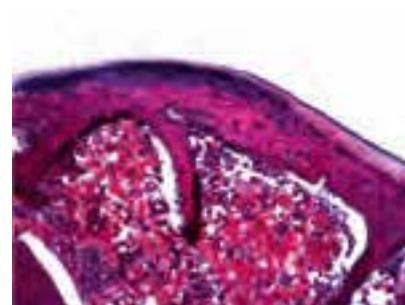


Контрольная группа

#### Состояние хряща на 30-е сутки



Группа с введением NOLTREX™



Контрольная группа

#### 4.4.2. Исследование влияния NOLTREX™ на состояние скакательного сустава в простом имплантационном тесте (на здоровом суставе экспериментального животного).<sup>9,13</sup>

##### Лаборатория патоморфологии ММА им. И.М.Сеченова

###### Объект исследования:

20 беспородных кроликов

###### Левый скаковой сустав:

введено 1 мл NOLTREX™

###### Правый скаковой сустав:

интактный (контроль)

###### Сроки выведения из опыта:

1,3,7,10,14 сутки и 1,3,6,12 и 18 месяцев после введения NOLTREX™

##### ⇒ Выводы:

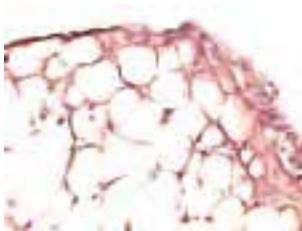
NOLTREX™ не приводит к развитию синовита и дистрофического процесса в хрящевой ткани.

Материал обладает высокой степенью биосовместимости, не вызывает аллергических реакций и продолжительно присутствует в полости сустава.

Пролонгированность и безопасность действия вископротеза обеспечивается отсутствием в макроорганизме ферментов, расщепляющих полимерные связи макромолекулы NOLTREX™.

NOLTREX™ в эксперименте выводится из организма в течение нескольких месяцев посредством фагоцитоза и не клеточного лизиса и свободного прохождения через гломерулярный фильтр в виде водорастворимого полимера с низкой молекулярной массой.

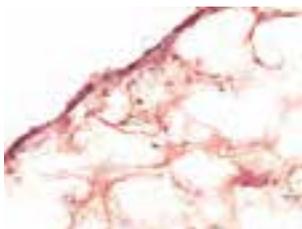
##### Состояние синовиальной оболочки экспериментальных животных на протяжении исследования



3-е сутки после введения NOLTREX™ в сустав



14-е сутки



1 месяц



6 месяцев

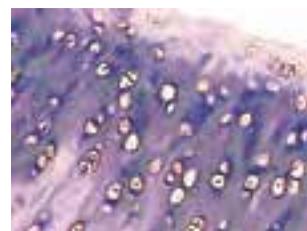


Интактный сустав на протяжении всего опытного периода

##### Состояние гиалинового хряща экспериментальных животных на протяжении исследования



7-е сутки после введения NOLTREX™ в сустав



6 месяцев



## 5. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### Рекомендации Европейской антиревматической лиги (The European League Against Rheumatism): отчёт специальной комиссии постоянного Комитета по международным клиническим исследованиям <sup>19</sup>

- первый препарат выбора при болевом синдроме – Парацетамол;
- внутрисуставные инъекции кортикостероидов обуславливают краткосрочный эффект;
- оптимальная схема терапии гонартроза в комбинации фармакологических и нефармакологических методов (школа артроза для пациентов + лечебная физкультура + ортопедические изделия + снижение массы тела);
- по профилю токсичности внутрисуставные инъекции кортикостероидов и НА (препаратов гиалуроновой кислоты) стоят между оперативными методами лечения и курсовым приёмом НПВП с одной стороны и приёмом Парацетамола, хондропротекторов, Диацереина, применением ортезов и реабилитационными мероприятиями с другой;
- величина показателя «терапевтический эффект» инъекций препаратов НА низкая.

### Анализ побочных эффектов фармацевтических препаратов <sup>15,17,18</sup>

- неселективные НПВП имеют риск развития гастропатий, язв ЖКТ;
- селективные НПВП (коксибы) при длительном приёме, в особенности у пациентов с нарушением функции почек способны приводить к усугублению артериальной гипертензии и повышают риск кардиогенных осложнений на 33-60%;
- производные пропионовой кислоты (Ибупрофен, Напроксен и т.п.) повышают риск развития острого коронарного синдрома без подъёма ST-сегмента.

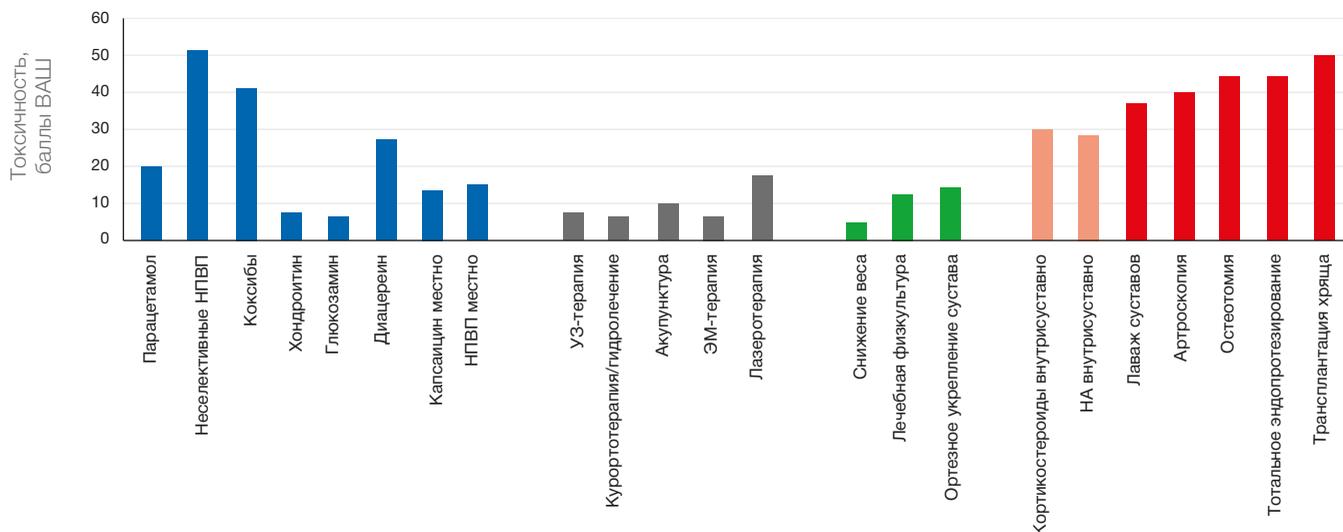
### Обзор Международного Кохрейновского Сотрудничества (Cochrane Stroke Review Group) <sup>14</sup>

Инъекции препаратов НА эффективны не более чем в течение 13 недель

### Отчёт Агентства по изучению качества медицинского обслуживания при департаменте Здравоохранения и Сферы услуг США (The Agency for Healthcare Research and Quality, US Department of Health and Human Services) <sup>20</sup>

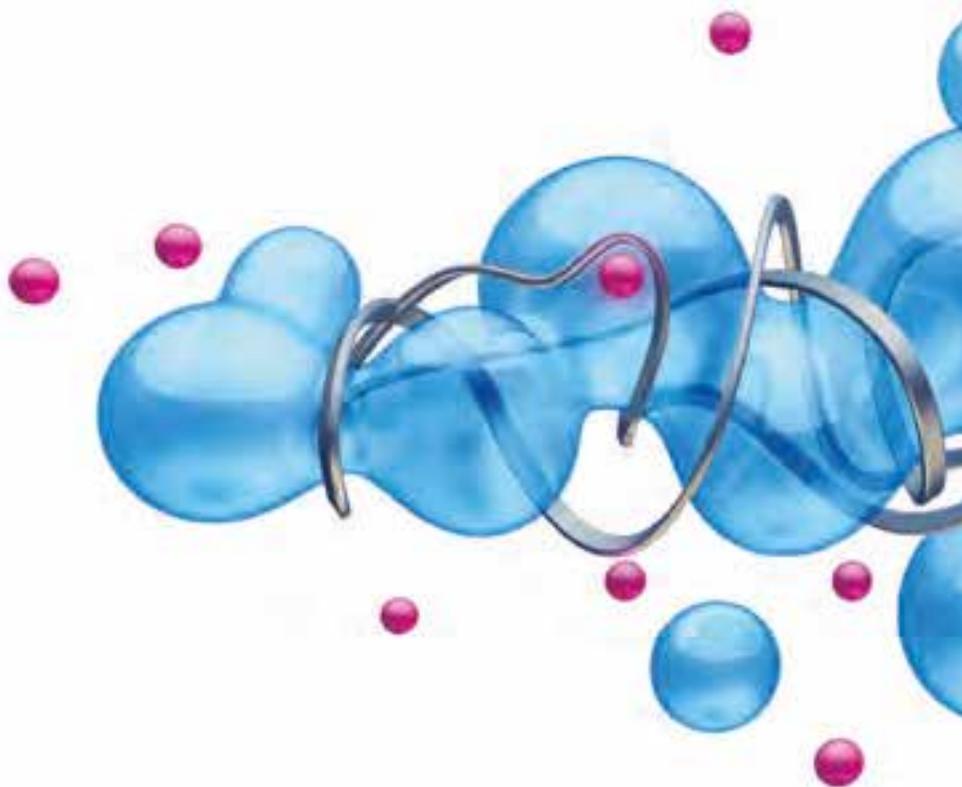
- инъекции препаратов НА, пероральный приём хондропротекторов, артроскопический лаваж или дебридмент показали неоднозначную клиническую эффективность;
- инъекции препаратов НА показали невыраженную эффективность по сравнению с плацебо;
- в США методика вискозапплементации препаратами НА была исключена из перечня медицинских услуг, оплачиваемых страховыми компаниями, как не имеющая статистически доказанной эффективности.

Профиль токсичности методов лечения гонартроза (Jordan KM et al.)



## ССЫЛКИ:

- <sup>1</sup> Агибаева Ж.Б. Дифференцированная локальная терапия ревматоидного артрита и остеоартрита. Дисс. на соиск. уч. степ. к.м.н. Семей, 2007. – 118 с.
- <sup>2</sup> Загородний Н.В., Карпович Н.И., Абдулхабирова М.А., Диринов В.А., Тихонов О.А., Таруходжаев Ф.А., Малков В.А. Применение нового биополимерного материала «NOLTREX™» в комплексном лечении пациентов с гонартрозом. // Земский врач. 2012, № 6(17), с. 49-52.
- <sup>3</sup> Загородний Н.В., Зар В.В. Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава NOLTREX™ ом – полимером с перекрёстными связями. // Эффективная фармакотерапия. 2011, № 1, с. 58-65.
- <sup>4</sup> Загородний Н.В., Карпович Н.И., Ломтатидзе Е.Ш., Диринов В.А., Абдулхабирова М.А. Внутрисуставное введение полиакриламидного геля «NOLTREX™» в комплексном лечении гонартроза. / Учебно-методическое пособие. – Москва, 2012. – 40 с.
- <sup>5</sup> Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов М.Д. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения полиакриламидного геля «NOLTREX™» при лечении пациентов с гонартрозом. // Альманах клинической медицины. 2012, № 27, с. 18-24.
- <sup>6</sup> Зар В.В., Троицкий В.М., Степанов А.И., Лопатин В.В. Будущее вязкоэластических свойств 3-мерной структуры искусственных и нативных образцов суставной жидкости при давлении 0,1-100 МПа. // XVI Международная Конференция по Химической Термодинамике. Россия, Суздаль, 01-06 июля 2007. Vol.1.
- <sup>7</sup> Иванова Р.Л., Омарбекова Ж.Е., Агибаева Ж.Б. Современное лечение остеоартроза (остеоартрита) и вторичных синовитов / Методические рекомендации для врачей общей практики, клинических ординаторов и интернов. – Семипалатинск, 2004. – 20 с.
- <sup>8</sup> Лопатин В.В., Аскадский А.А., Перегудов А.С., Берестнев В.А., Шехтер А.Б. Структура и свойства полиакриламидных гелей, применяемых в медицине. // Высокомолекулярные соединения, Серия А. 2004, Т.46, № 12, с. 2079-90.
- <sup>9</sup> Лопатин В.В., Аскадский А.А. Полиакриламидные гидрогели в медицине. – М.: Научный мир, 2004. – 264 с.
- <sup>10</sup> Лопатин В.В., Белоненко В.Н., Зар В.В., Аскадский А.А. Сравнительное исследование механического поведения суставной жидкости человека и полиакриламидных гидрогелей в зависимости от давления. // Пластические массы. 2004, № 7, с. 24-29.
- <sup>11</sup> Мохначёв О.В., Пелипенко В.П., Ярмола Т.И. Новые базисные хондропротекторы в лечении остеоартрозов. // Летопись травматологии и ортопедии. 2008, № 1-2, с. 177.
- <sup>12</sup> Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остеогенез и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных. // Российский ветеринарный журнал. 2012, № 1, с. 6-8.
- <sup>13</sup> Тарек Мустафа-Джасер Абу Захра. Применение искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава (экспериментально-клиническое исследование). Дисс. на соиск. уч. степ. к.м.н. Москва, 2004. – 107 с.
- <sup>14</sup> Bellamy N, Campbell J. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 1.
- <sup>15</sup> Bello AE. DUEXIS(®) (ibuprofen 800 mg, famotidine 26.6 mg): a new approach to gastroprotection for patients with chronic pain and inflammation who require treatment with a nonsteroidal anti-inflammatory drug. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2012 Oct;4(5):327-39.
- <sup>16</sup> Belonenko V.N. Role of bulk viscosity and acoustic parameters in tribological problems. Ultrasonic. 1991, v.29, 101-8.
- <sup>17</sup> Grimaldi-Bensouda L et al. Risk of ST versus non-ST elevation myocardial infarction associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs. Heart. 2011 Nov;97(22):1834-40. Epub 2011, Aug 31.
- <sup>18</sup> Johnson AJ. et al. The cyclo-oxygenase-2 inhibitor celecoxib perturbs intracellular calcium by inhibiting endoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPases: a plausible link with its anti-tumour effect and cardiovascular risks. Biochem J. 2002 Sep 15;366(Pt 3):831-7.
- <sup>19</sup> Jordan KM, Arden NK 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, Dec;62(12):1145-55.
- <sup>20</sup> Samson DJ et al. Treatment of primary and secondary osteoarthritis of the knee. Evid Rep Technol Assess (Full Rep), AHRQ Publication No. 07-E012. 2007, Sept; 157:1-157.



ООО «Научный центр «Биоформ» приглашает врачей к сотрудничеству по ведению совместной научно-практической деятельности.

Тел./факс: 8 (495) 223 70 95  
E-mail: [info@bioform.ru](mailto:info@bioform.ru)  
[www.noltrex.ru](http://www.noltrex.ru)

## BIOFORM

NOLTREX зарегистрирован как изделие медицинского назначения.  
Регистрационное удостоверение Росздравнадзора № ФСР 2008/02484  
от 07.04.2016.