

# Оценка эффективности и безопасности курсового применения эндопротеза синовиальной жидкости НОЛТРЕКС™ у пациентов с гонартрозом II–IV стадии

М.А. Страхов, кафедра травматологии и ортопедии ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, кафедра травматологии-ортопедии и военно-полевой хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России, Москва

Более ранние клинические исследования различных схем применения вископротеза НОЛТРЕКС™ показали свою эффективность и безопасность на протяжении длительного периода наблюдений. Комплексная терапия болевого синдрома различными препаратами совместно с высоковязким и долгосрочным по клиническому действию материалом НОЛТРЕКС™ целесообразна и перспективна в клинической практике лечения остеоартрита. Нами проведено клиническое испытание безопасности и эффективности курсового применения данного эндопротеза у пациентов с гонартрозом в течение 6 месяцев. Оценка эффективности включала в себя 100-балльную ВАШ, опросник Лекена и измерение максимальной амплитуды движений. Получено подтверждение высокой безопасности и эффективности курса НОЛТРЕКС™, состоящего из 4-х инъекций.

*Ключевые слова:* остеоартрит, коленный сустав, гонартроз, синовиальная жидкость, индекс Лекена, полиакриламид, Нолтрекс.

## Evaluation of efficiency and safety of the course application of NOLTREX™ synovial fluid endoprosthesis in patients with gonarthrosis II-IV grade

M.A. Strakhov, Department of Traumatology and Orthopedics of the Federal Research and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Department of Traumatology and Orthopedics and Field Surgery of the Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, FRCC of Sports Medicine of the FMBA of Russia

Earlier clinical studies of various NOLTREX™ viscoprostheses application regimens have shown their efficacy and safety over a long observation period. Combined therapy of pain with various preparations, together with the highly viscous and long-term effective device NOLTREX™, is appropriate and promising in the clinical practice of osteoarthritis treatment. We conducted a clinical trial of the safety and efficacy of the injection course of this endoprosthesis in patients with gonarthrosis during 6 months. Evaluation of effectiveness included 100-point VAS, Lequesne questionnaire, and measurement of the maximum amplitude of movements. Confirmation of the high safety and effectiveness of the NOLTREX™ course consisting of 4 injections has been received.

*Key words:* osteoarthritis, knee joint, gonarthrosis, synovial fluid, Lequesne index, polyacrylamide, Noltrex.

Публикации по лечению остеоартрита (ОА) крупных суставов и данные доказательной медицины показывают значительные изменения синовиальной жидкости при ОА. При дегенеративных изменениях в суставе ухудшается качество гиалуронана – снижается молекулярная масса и ухудшается качество его структуры. Ослабевают и строение агрекана, а также его способность связывать гиалуронан, участвовать во взаимодействии хондроцитов и внеклеточного матрикса хряща. В гиалиновом хряще и синовиальной жидкости отмечается усиление метаболизма за счет преобладания катаболических процессов. Из-за разрушения гликозаминогликанов возникает дефицит их эффектов, они не оказывают должного влияния на купирование боли и воспаления, регуляцию клеточной и тканевой регенерации. Наблюдается каскад патогенетических элементов прогрессирования ОА [1-3].

Эффективность инъекций препаратов гиалуроновой кислоты, применяемых при ОА прежде всего для купирования суставных болевых синдромов, – тема

для дискуссий в медицинском мире [4]. По результатам экспертного консенсуса в 2019 года на основании объективного обзора качественных мета-аналитических данных были обновлены международные рекомендации по лечению пациентов с гонартрозом, коксартрозом и «полиартикулярным» ОА [5,6]. Сформулирован базовый принцип и ключевые положения в пошаговом алгоритме терапии гонартроза. Согласно этапам лечения, уже на Шаге 2 при неэффективности НПВП в купировании болевого синдрома предложена внутрисуставная инъекционная терапия: стероиды при острой боли и воспалении, либо инъекции гиалуронатов в случае менее выраженной боли, но при необходимости достижения более длительного эффекта. Таким образом, эксперты утвердили обоснованность вискозамплектирующей терапии на ранних этапах в алгоритме лечения ОА. Как следствие, мы видим актуальным расширение линейки препаратов, влияющих, в первую очередь, на биомеханические характеристики сустава и вязкостные свойства синовиальной жидкости.

С 2003 года российский производитель предложил оригинальный вариант решения проблемы вискозупплементации и восстановления утраченных механических свойств синовиальной жидкости при ОА – синтетический препарат НОЛТРЕКС™ (далее – Нолтрекс). Полиакриламидный эндопротез Нолтрекс является хорошо известным медицинским изделием, и уже 17 лет применяется в клинической практике в России, европейских странах, США и Канаде. За этот период проведено более 1000000 внутрисуставных инъекций. Безопасность и эффективность Нолтрекс была доказана в 11 клинических исследованиях [7]. Известны другие вязкоэластичные полиакриламидные гели (ПААГ), которые также показали свою высокую эффективность при симптоматическом лечении ОА и исследованы в том числе в детском возрасте [8,9].

Нас заинтересовал накопленный материал по исследованиям влияния синтетического материала на биологические ткани, чтобы всесторонне убедиться в безопасности ПААГ для клинической практики. Ранее была доказана высокая совместимость эндопротеза с тканями сустава, не вызывающая изменений в структуре гиалинового хряща и синовиальной оболочки, при этом биодеградация происходит через внеклеточный лизис и медленную резорбцию макрофагами, макро- и микроскопически все ткани сустава остаются интактными [11,12].

При цитологических исследованиях не наблюдалось воздействия на клетки крови человека после их инкубации с 5% ПААГ в течение 24 часов. Токсикологические исследования на животных не выявили влияния ПААГ на параметры периферической крови, функции жизненно важных внутренних органов даже после внутрибрюшинного или внутривенного введения, а также не показали формирование воспалительных очагов после имплантации. Максимально вводился объём до 5 % от массы тела животного [13].

Наши зарубежные коллеги исследовали вопросы кинетики и динамики ПААГ на биологическом материале, предоставив интересные данные по результатам комплекса аналитических тестов после внутривенного введения материала, предварительно помеченного радиоактивными изотопами и другими маркерами. Выяснили, что ПААГ не разлагается на мономеры, и в процессе макрофагальной резорбции преобразуется в олигомеры и выводится путём ренальной и билиарной экскреции. Выведение через мочу путём клубочковой фильтрации происходит вскоре после инъекции и не зависит от общей концентрации в крови, а выведение с калом происходит медленнее и пропорционально концентрации в крови, при этом функция почек и печени остаётся полностью сохранной [14]. Эти данные подтверждают безопасность компонентов ПААГ при расщеплении Нолтрекс и их полное выведение из организма. На основании проанализированной информации эндопротез обладает прогнозируемой биосовместимостью и длительностью безопасной резорбции.

По данным программы тестов в химико-аналитической лаборатории, был подробно исследован состав и характеристики Нолтрекс 2-го поколения, который был получен путём введения в технологию производства фосфатно-солевого буфера. Эндопротез состоит из трёхмерного полиакриламида (3,0 %), очищенной воды и буфера (97,0 %) и ионов серебра ( $0,0001 \div 0,0005$  %). Материал имеет улучшенный профиль безопасности за счёт показателя pH  $6,0 \div 8,5$ . Наибольший интерес представляют параметры: молекулярная масса 10 МДа и динамическая вязкость 450000 мПа\*сек, которые отображают высокие вязкостные свойства Нолтрекс и, по всей видимости, обеспечивают его длительную эффективность с функцией вискозупплементирующей защиты более 1 года. Особенностью материала является более длительное действие в сравнении с фармацевтическими препаратами и материалами, восполняющими вязкость синовиальной жидкости, а также бактериостатические свойства за счёт присутствия ионов серебра.

Несмотря на отсутствие ПААГ в международных рекомендациях по ведению пациентов с ОА, мы видим перспективу по применению Нолтрекс при вискозупплементирующем лечении. В этой связи принято решение провести клинические испытания высоковязкого материала у пациентов с гонартрозом II-IV стадии, изучив не только альгофункциональные показатели, а также динамику объёма движений в коленном суставе.

## Материалы и методы

В течение 2019 г. были проведены пострегистрационные клинические испытания медицинского изделия «Эндопротез синовиальной жидкости Нолтрекс» в шприце 2,5 мл (производитель ООО «НЦ «БИОФОРМ»). Нолтрекс предназначен для лечения любой стадии остеоартроза (остеоартрита) суставов и действует, восстанавливая вязкость синовиальной жидкости в суставах, пораженных ОА. В результате этого купируется болевой синдром и улучшается подвижность сустава. Программа испытаний включала оценку показаний к проведению терапии с использованием Нолтрекс, выявление симптоматических эффектов, а также выявление и оценку нежелательных явлений при проведении процедур.

Отбор пациентов с гонартрозом II-IV стадии проводили после предварительного обследования, включавшего обязательную рентгенографию и УЗИ обоих коленных суставов с определением основных критериев и стадии ОА, наличия остеофитов, остеоэрозий или субхондральных кист, состояния синовиальной оболочки и качества синовиальной жидкости (при УЗИ). Также выполняли общеклинические анализы крови и мочи, по показаниям – тесты на ревмопробы и иные исследования.

Курсовую инъекционную терапию Нолтрекс выполняли с учетом показаний к применению, исключения противопоказаний, а также условий подготовки боль-

ных к манипуляциям. Не включали в исследование пациентов после артроскопических операций, инъекций других эндопротезов  $\leq 6$  месяцев, внутрисуставных инъекций стероидов  $\leq 3$  месяца. Изначально планировали включать больных в том числе из старшей возрастной категории, у которых могут наблюдаться метаболические нарушения, не исключали пациентов с сахарным диабетом, так как диабет является относительным противопоказанием к введению Нолтрекс. В этих случаях пациенты набирались при условии постоянного наблюдения эндокринологом и имели компенсированную стадию.

Схема визитов для проведения оценки и выполнения инъекционных манипуляций:

1. Все параметры измеряли при скрининге (первый визит), на визитах через 1, 3 и 6 месяцев после начала инъекций.

2. Инъекции выполняли на первом визите, а также на еженедельных визитах через 1, 2 и 3 недели от начала лечения. Таким образом, 4-ая инъекция была проведена за 1 неделю до оценочного визита через 1 месяц от начала исследования и лечения.

Внутрисуставные инъекции производили в чистой перевязочной при исключении воспалительных состояний суставов. Пациентов с наличием свободной жидкости в суставе при пункции не выявляли, так как при скрининге пациенты с синовитом были исключены. Схема введения Нолтрекс: 1 шприц 2,5 мл в сустав, 1 раз в неделю, 4 инъекции на курс, общая длительность курса 3 недели. При введении эндопротеза в сустав использовали иглу 18Gx1½" или 21Gx1½". Как наиболее безопасный выбирали доступ в верхний заворот с наружной стороны при положении пациента лёжа с полностью выпрямленными нижними конечностями. Не применяли валик под частично согнутый коленный сустав, так как в этом положении повышается риск повреждения внутрисуставных хрящевых структур. По этой же причине, а также с учётом длины иглы (1½ дюйма = 40 мм) во избежание рисков внесуставного введения, не использовали доступы в сустав при сгибании под углом 90°. Внутрисуставные инъекции проводили с предварительной анестезией местных тканей

и полости сустава. До 3-х суток после манипуляции вертикальные нагрузки были строго ограничены. Пациентов инструктировали о необходимости информировать лечащего врача при возникновении боли и любых других явлений после каждой инъекции, а также в течение 14 дней по завершению курса.

Оценка эффективности лечения проводилась с применением: 100-балльной шкалы ВАШ при описании выраженности боли при движении, альгофункционального опросника Лекена, регистрации максимальной амплитуды движений в коленном суставе с помощью гониометра. При заполнении шкалы боли по ВАШ использовали специальное изображение с разметкой на 100 делений. Опросник Лекена заполнялся стандартным образом. Суммарный индекс Лекена оценивали с учётом градации: 0 баллов – проявления отсутствуют, 1–4 балла – слабая тяжесть гонартроза, 5–7 – средняя, 8–10 выраженная, 11–13 значительно выраженная, 14 и выше – чрезвычайно тяжёлая. Амплитуду измеряли с учётом нормы объёма движений в коленном суставе: разгибание 0°, сгибание 140–145°, в отдельных случаях до 150° (у астеничных пациентов).

## Результаты

В клиническом исследовании приняли участие 26 пациентов (20 женщин, 6 мужчин), все пациенты завершили исследование. Средний возраст составил  $65 \pm 7,5$  лет. Двусторонний гонартроз выявлен в 100% случаев, длительность заболевания 3–15 лет. Учитывая билатеральное поражение, оценку по шкалам и гониометрию выполняли на каждом суставе. В дальнейшем расчёт результатов включали показатели по количеству суставов, а не пациентов. II стадия ОА выявлена в 16 случаях, II–III в 6, III в 26 и IV в 4.

Отмечена быстрая динамика купирования боли при движении по ВАШ – спустя 1 месяц (через 1 неделю после 3-ей инъекции) показатель боли снижался в 2 раза и выходил на плато: на первом визите  $64 \pm 11,1$  балла, через 1 месяц  $34 \pm 6,9$ , спустя 3 месяца от начала курса  $33 \pm 7,2$ , через 6 месяцев –  $33 \pm 6,7$  (рис. 1). При этом помимо шкалы пациенты оценивали своё состояние как «устранение боли после первой инъекции».

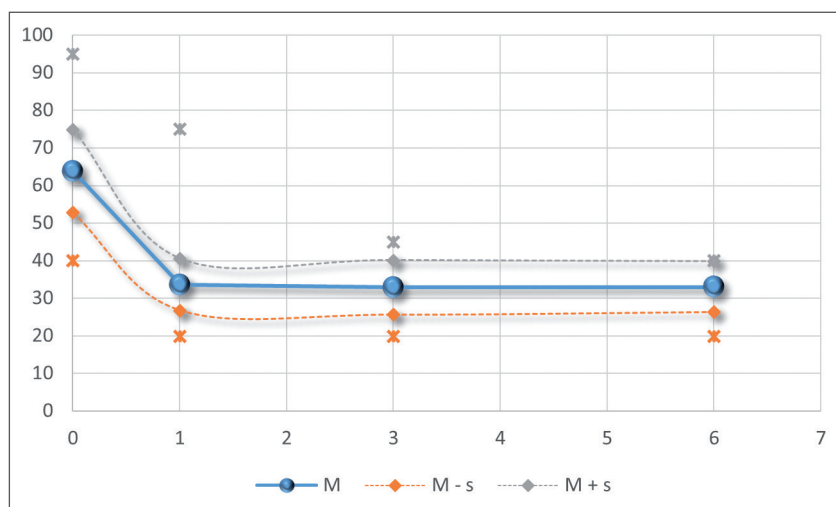


Рис. 1. Изменение балльной оценки боли при движении по ВАШ перед исследованием и через 1, 3 и 6 месяцев после начала инъекционного курса.

Подпись: M – среднее значение, s – стандартная ошибка ( $p = 0,05$ ), \* – крайние значения

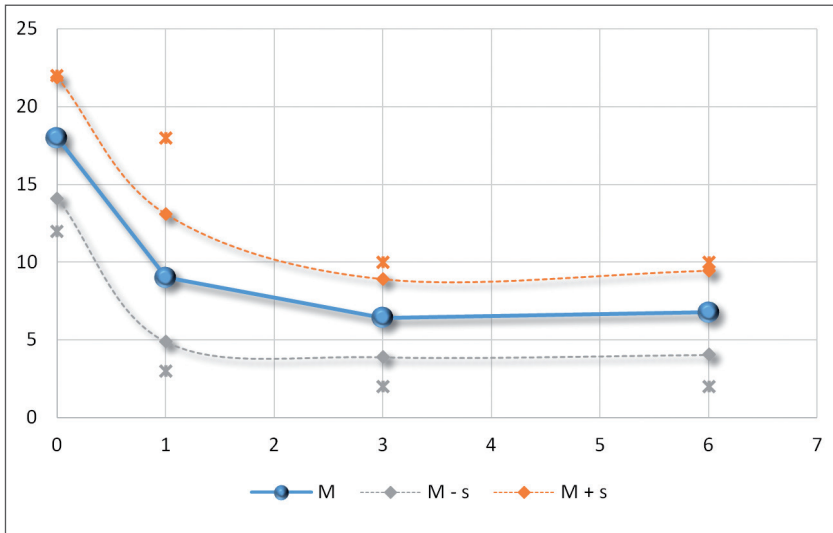


Рис. 2.  
Изменение суммарного индекса Лекена в течение 6 месяцев  
Подпись: M – среднее значение, s – стандартная ошибка ( $p = 0,05$ ), \* – крайние значения

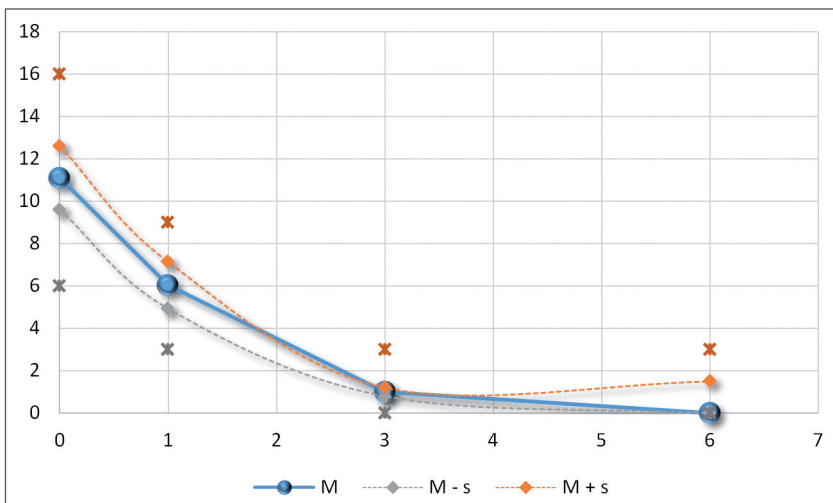
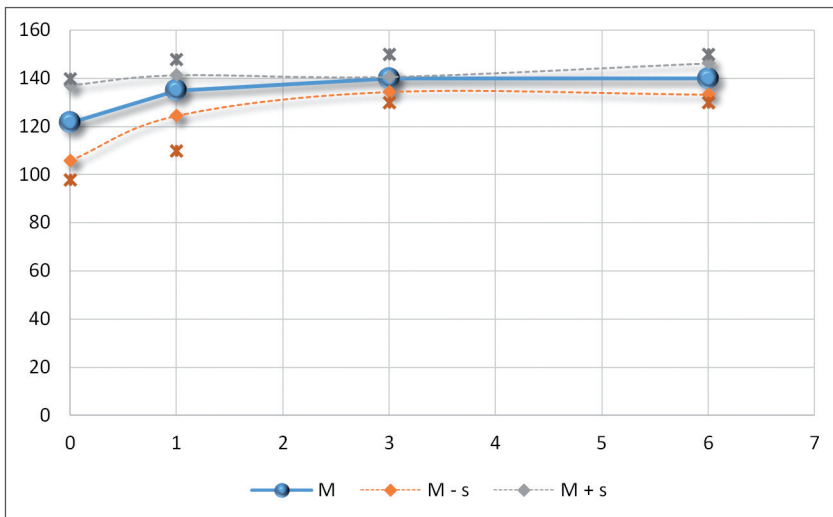


Рис. 3. Изменение объёма движений (максимальной амплитуды) в коленном суставе в течение 6 месяцев

А – динамика угла разгибания



Б – динамика угла сгибания

Аналогичный паттерн снижения выраженности проявлений мы отметили при анализе суммарного индекса Лекена. Исходное значение индекса  $18 \pm 3,9$  балла к визиту через 1 месяц снижалось до  $9 \pm 4,1$ , далее уменьшалось незначительно до  $6 \pm 2,5$  и  $7 \pm 2,7$  на 3 и 6 месяц соответственно. Приемлемый результат был достигнут даже у самых тяжёлых пациентов с крайне выраженным болевым синдромом и ограничением функции суставов:  $22 - 18 - 10 - 10$  баллов на 4 визитах, что говорит о сме-

не состояния с чрезвычайно тяжёлой на выраженную тяжесть гонартроза по опроснику Лекена (рис. 2).

Улучшение объёма движений в коленных суставах было достигнуто во всех случаях, однако имело более растянутую во времени динамику с постепенным увеличением амплитуды при сгибании и разгибании вплоть до 6 месяца наблюдения. Быстрее восстанавливалась функция разгибания:  $11 \pm 1,6$  градуса на первом визите, далее  $6 \pm 1,1$  через 1 месяц, норма амплитуды разгибания

1±0,2 и 0,9±0,5 выявлена на 3 и 6 месяц соответственно (рис. 3А). Максимальная амплитуда сгибания менялась от 122±15,6 градусов на первом визите до 135±10,3 через 1 месяц, доходила до нормы 140±5,4 через 3 месяца и стабилизировалась на 140±6,5 через 6 месяцев. То есть изначально амплитуда сгибания выполнялась пациентами на 87,1%, на втором визите на 96,4%, а к последующим визитам стала равна 100% (рис. 3Б).

В ходе исследования не было выявлено случаев серьезных нежелательных явлений. Из местных побочных явлений отмечено временное усиление боли в суставе после инъекции у 3 пациентов, которое наблюдалось до 24–36 часов с момента инъекции. В 1 случае боль купирована однократным применением парацетамола, в 2-х случаях потребовался приём НПВП в течение 1–1,5 суток (2–3 дозы). Таких явлений как жжение в суставе после инъекции, гиперемия, отёк, синовит, гиперчувствительность не отмечено.

## Заключение

Применение в нашей клинической практике эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрекс показало высокую эффективность и безопасность у пациентов с гонартрозом II, III и IV рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence.

В результате курсового лечения Нолтрекс из 4-х инъекций при оценке боли и нарушения функции по ВАШ и опроснику Лекена уже на визите спустя 1 месяц от начала курса отмечено снижение выраженности симптомов в 2 раза. Показатели данных параметров стабилизировались к 3 месяцу и далее не изменялись до завершения исследования. Купирование боли и увеличение функциональности суставов обеспечивалось улучшением состояния синовиальной среды и хондропротекцией за счёт вискозаплементирующего действия высоко плотного эндопротеза.

Существенное увеличение максимальной амплитуды разгибания и сгибания наступало через 1 месяц после первой инъекции, однако объём движений постепенно восстанавливался до нормальных показателей к 3-му месяцу после начала курса и сохранялся к 6-ому. Нормализация биомеханических показателей наступала медленнее (к 3 месяцу), так как в симптомокомплексе гонартроза у этих пациентов также присутствовала болевая мышечная контрактура, которая требовала соответствующих дополнительных методик лечения.

## Литература

1. Henrotin Y, Deberg M, Mathy-Hartert M et al. Biochemical biomarkers of oxidative collagen damage. *Adv Clin Chem.* 2009;49:31-55.
2. Henrotin Y, Sanchez C, Bay-Jensen AC et al. OA biomarkers derived from cartilage extracellular matrix: Current status and future perspectives. *Ann Phys Rehabil Med.* 2016 Jun;59(3):145-8.
3. Regan EA, Bowler RP, Crapo JD. Joint fluid antioxidants are decreased in OA joints compared to joints with macroscopically intact cartilage and subacute injury. *Osteoarthritis Cartilage.* 2008 Apr;16(4):515-21.
4. Henrotin Y, Raman R, Richette P et al. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of OA. *Semin Arthritis Rheum.* 2015 Oct;45(2):140-9.
5. Bannuru RR et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2019;27(11):1578-89.
6. Bruyere O et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin in Arth and Rheum.* 2019; 4:1-14.
7. Загородний Н.В., Страхов М.А. Клиническое использование в лечении суставных болевых синдромов синтетического вископротеза Нолтрекс. *Opinion Leader.* 2019, 25, 97-104.
8. Henriksen M, Overgaard A, Hartkopp A, Bliddal H. Intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for the treatment of knee osteoarthritis: an observational proof-of-concept cohort study. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(6):1082-5.
9. Overgaard A, Henriksen M, Bliddal H. Safety assessment of intra-articular 2.5% polyacrylamide hydrogel for treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2018;26:292.
10. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03060421?term=polyacrylamide&cond=Osteoarthritis&draw=2&rank=5>
11. Шехтер А.Б., Зар В.В., Волошин В.П., Лопатин В.В. Тканевая и клеточная реакция синовиальной среды на внутрисуставное введение полимерного вископротеза «Нолтрекс» в условиях эксперимента // Альманах клинической медицины. 2013. № 28. P. 20-24.
12. L.H. Christensen H et al. The effects of polyacrylamide hydrogel in normal and osteoarthritis animal joints. *Osteoarthritis and Cartilage.* 2016;24:449-50.
13. Zarini E, Supino R, Pratesi G et al. Biocompatibility and tissue interactions of a new filler material for medical use. *Plast Reconstr Surg.* 2004;114(4):934-42.
14. Wenger Y, Schneider RJ, Reddy GR et al. Tissue distribution and pharmacokinetics of stable polyacrylamide nanoparticles following intravenous injection in the rat. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2011;251(3):181–90.

## Выводы:

1. Подтверждена высокая безопасность и эффективность эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрекс при внутрисуставном применении у пациентов с гонартрозом II–IV стадии.

2. Нолтрекс обеспечивает быстрое и выраженное уменьшение болевого синдрома и улучшение биомеханических показателей.

Для понимания причины разных сроков достижения купирования боли и улучшения биомеханики, следует повторно обратиться к базовым принципам алгоритма терапии гонартроза. Обязательными методами на Шаге 1 являются: пероральный приём SYSADOA, парацетамола по показаниям и местное применение НПВП. Необходимыми методиками также являются физические методы лечения, направленные не только на снятие боли, но также на разгрузку сустава, улучшение трофики и мобильности тканей и, в том числе, мышц конечностей. Пероральные НПВП и внутрисуставная терапия подключаются уже на Шаге 2. Таким образом, согласно последним обновлениям рекомендаций, во время Шага 1 пациентам должно проводиться полноценное лечение физическими методами, что будет улучшать их общее состояние и переносимость боли, а также позволит дополнить действие локальной инъекционной терапии.

Следует подчеркнуть, что успешный результат локальной инъекционной терапии обеспечивается диагностической и лечебной тактикой. Необходимо полноценно определить клиническую картину, выявить возможные скрытые противопоказания. При манипуляции важно соблюдать рутинные меры предосторожности (только в условиях чистой перевязочной или операционной), а также выбрать правильную технику внутрисуставного введения эндопротеза. Инъекционное введение медленно биодеградируемых эндопротезов синовиальной жидкости безопаснее выполнять под ультразвуковым контролем.

Методы локальной инъекционной терапии показывают большую эффективность в комплексном лечении, включающем в себя и другие методы из алгоритма лечения ОА. Мы рекомендуем к применению НОЛТРЕКС™ – зарекомендовавший себя на рынке вископротез для улучшения качества жизни.