

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТОВ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ПОЛИАКРИЛАМИДНОГО ГЕЛЯ НОЛТРЕКС™ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ

В. В. Зар¹, В. П. Волошин¹, М. Д. Мартынов²

¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва

² Московский областной госпиталь для ветеранов войн

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, вязкоэластическая защита, внутрисуставная инъекция, индекс Лекена, полиакриламидный гель, Нолтрекс

На основании разработанной ранее теории о вязкоэластической защите сустава возникла актуальность изучения препаратов, корригирующих вязкостные характеристики синовиальной жидкости при остеоартрозах. По данным Кокрановских обзоров, достоверно доказанная эффективность инъекций препаратов гиалуроновой кислоты сохраняется в течение 13 недель. Проведенное многоцентровое открытое клиническое исследование показывает стойкий эффект после однократного внутрисуставного введения полиакриламидного эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрекс™ у пациентов с гонартрозом на протяжении 24-недельного исследования.

Остеоартроз — гетерогенная группа дегенеративных заболеваний суставов различной этиологии со сходными клинико-морфологическими проявлениями и исходом. Это наиболее часто встречающаяся нозология в любой ортопедической клинике: от нее страдают от 6,4 до 12% людей в популяции. В мире на сегодняшний день насчитывается около 585 млн человек с деформирующим артрозом, а в России — около 15 млн. Большая часть пациентов — старше 60 лет, но при этом остеоартроз — самая частая в ортопедии причина инвалидизации социально активной группы людей [2, 6, 10, 12]. В настоящее время в ортопедических клиниках применяют различные методики лечения артроза: консервативные (фармакологические, нефармакологические, физиотерапевтические, внутрисуставные инъекции) и оперативные. К последним относят артроскопические лаваж и дебридмент, туннелизацию субхондральной кости, эндопротезирование. В то же время корригирующие остеотомии и артродез утрачивают свою актуальность [4, 5, 7, 8, 9, 13, 14, 15, 16, 17]. Патогенез развития остеоартроза можно объяснить тем, что оказываемая на суставной хрящ нагрузка превышает его способность эту нагрузку выдерживать. Кроме того, нарушаются ферментативные факторы регуляции, вследствие чего развиваются дегенерация и деструкция гиалинового хряща. В последние годы была разработана концепция вязкоэластической защиты сустава, отражающая понимание зависимости реологических свойств синовиальной жидкости и устойчивости хряща к нагрузкам. При этом упруго-вязкие свойства синовиальной жидкости определяются содержанием в ней гиалуроновой кислоты (hyaluronic acid — HA) [5]. В 2003 году на конференции Европейской антиревма-

Нолтрекс™ — полимер, имеющий близкие с синовией физические параметры, содержащий ионы серебра, ареактивный по отношению к биологическим тканям, способен длительно находиться в полости сустава

тической лиги была рекомендована для практического применения вискозаплементирующая терапия (ВСТ), которая впоследствии быстро получила свое развитие в различных ортопедических клиниках Европы и США [12]. Российские авторы также приводят данные об эффективности ВСТ как изолированной, так и в сочетании с другими методами лечения [8].

Самые распространенные ранее методики лечения остеоартроза — инъекции НА, пероральные хондропротекторы, лаваж и дебридмент — в настоящее время претерпели критическую оценку, отраженную в Кокрановских обзорах. Основные выводы исследователей-аналитиков звучат так:

1. позитивный эффект инъекций препаратов НА доказан только для терапии в течение 13 недель;
2. результаты лечения пациентов с гонартрозом тремя упомянутыми выше методами не позволяют говорить об их однозначной клинической эффективности [11].

Около 15 лет назад в клинике ортопедии МОНКИ в практику был внедрен новый биомеханический эндопротез синовиальной жидкости под торговым наименованием Нолтрекс™ [1, 3]. Ранее группой отечественных авторов для оценки защитных свойств смазывающих жидкостей было внедрено понятие сдвиговой вязкости и разработан прибор для его измерения [18]. Предшествующие клиническим исследованиям трибологические испытания показали, что полиакриламидный гидрогель с ионами серебра обладает схожей с синовией сдвиговой вязкостью

[18]. Таким образом, этот полимер, имеющий близкие с синовией физические параметры, содержащий ионы серебра, которые защищают эндопротез от бактериального обсеменения, и ареактивный по отношению к биологическим тканям, способен длительно находиться в полости сустава, выполняя функцию корректора синовиальной жидкости больного сустава.

Цель настоящего исследования — определение клинической эффективности внутрисуставного введения полиакриламидного геля Нолтрекс™ для увеличения вязкости синовиальной жидкости при гонартрозе II–IV стадий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Многоцентровое неконтролируемое (открытое) клиническое исследование проведено на базе МОНКИ им. М. Ф. Владимирского, Московского областного госпиталя для ветеранов войн и муниципальных больниц Московской области (МУ Дзержинская ГБ, МУ Ивантеевская ЦРБ, МУ Домодедовская ЦРБ). Исследование запланировано и осуществлено в соответствии с национальным стандартом ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика».

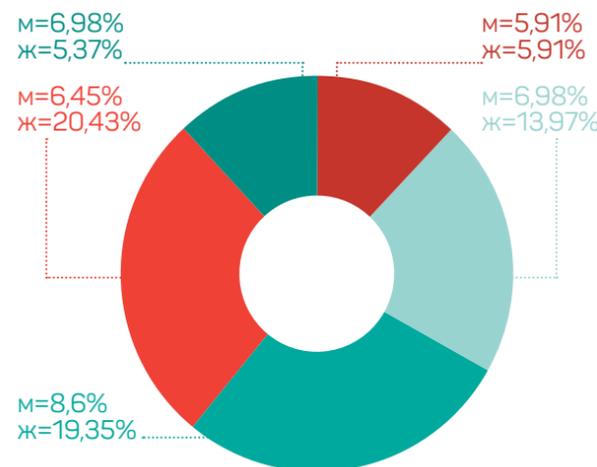
В исследовании принимали участие пациенты обоих полов в возрасте от 43 до 89 лет с одно- или двусторонним гонартрозом. Критерии включения в исследование:

1. верифицированный клинически идиопатический гонартроз;
2. рентгенологически верифицированный гонартроз II–IV по Келлгрэн;
3. длительность заболевания не менее 1 года.

Критерии исключения:

- / вторичный гонартроз;
- / хроническая активная фибромиалгия;
- / поражение кожи вокруг сустава;
- / интеркуррентные заболевания в стадии декомпенсации;
- / введение НА в исследуемый сустав не более чем за 6 месяцев до исследования;
- / введение кортикостероидов и /или выполнение артроскопического лечения не более чем за 3 месяца до исследования;
- / курсовой прием НПВП менее чем за 1 месяц до исследования и во время всего 24-недельного периода;
- / введение Нолтрекс™ менее чем за 2 года до исследования.

Препарат вводили одновременно в полость коленного сустава в количестве 5 мл в верхний заворот, с наружной стороны, в положении лежа; перед введением препарата из сустава эвакуировался экссудат. При двустороннем поражении препарат вводили одновременно в оба сустава.



40–49 лет 50–59 лет 60–69 лет
70–79 лет 80–89 лет

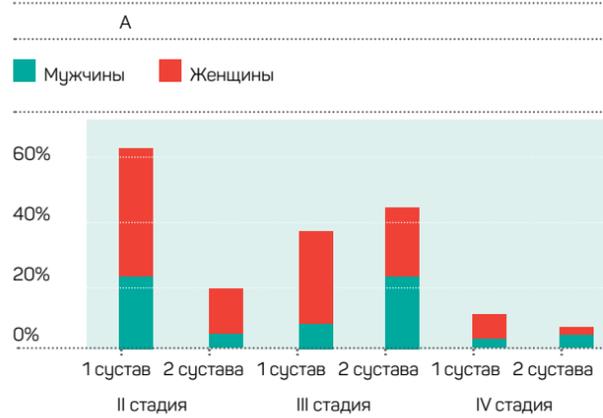


Рис. 1
Распределение пациентов, прошедших клиническое исследование:
А — в зависимости от возраста;
В — в зависимости от степени гонартроза и количеству поражённых суставов

Клинико-функциональную оценку состояния проводили перед введением и на 1-й, 6-й и 24-й неделе после инъекции препарата. Сбор данных выполняли путем заполнения опросника Лекена. При двустороннем поражении (в случае его асимметричности) оценку состояния проводили с акцентом на сустав с исходно более выраженными патологическими симптомами. Результаты обрабатывали с применением пакета SPSS 13.0. Анализ проводили параметрическими и непараметрическими методами: оценивали значения отдельно взятых признаков (балльная оценка каждого из вопросов в опроснике Лекена) и суммарного индекса Лекена; при этом пациентов делили на условные группы по полу и стадии поражения суставов.

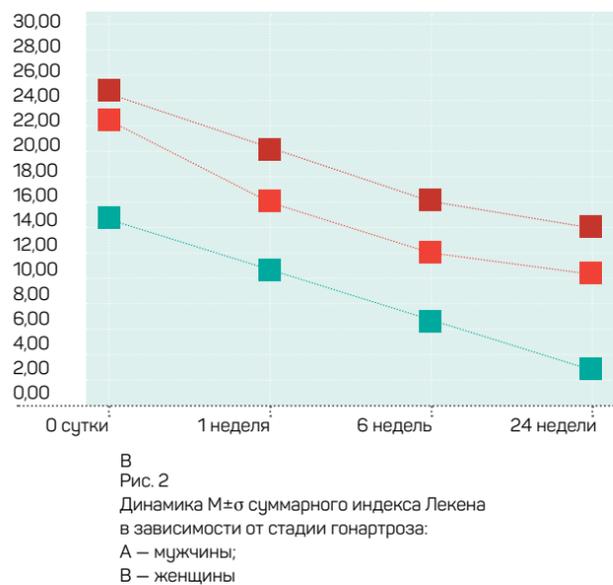
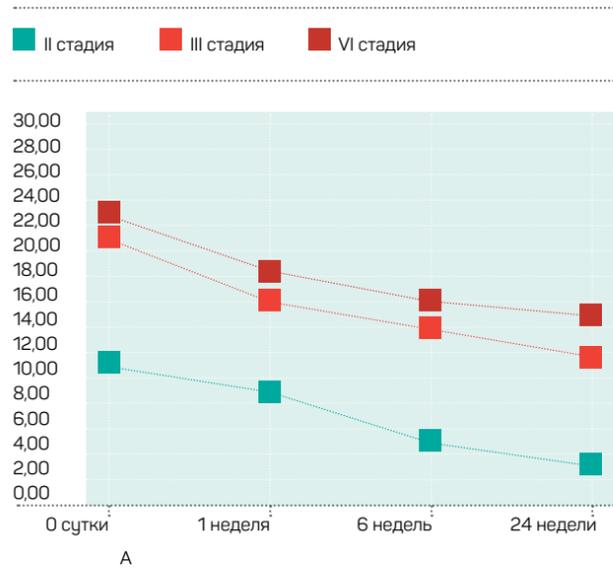
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Перед исследованием был проведен скрининг 303 пациентов, 236 из которых соответствовали критериям и были включены в исследование. Всем 236 пациентам было выполнено однократное внутрисуставное введение Нолтрекс™. До конца исследования дошли 186 пациентов, 18 человек прекратили участие до наступления конечного этапа (14 вышли по желанию, 4 принимали НПВП в течение не менее двух недель). На завершающем этапе участие прекратили 32 пациента: трое из них по причине развития патологических состояний, не связанных с проводимым лечением, 12 вернулись к исходному состоянию, остальные прекратили исследование по желанию, без объяснения причин. Средний возраст пациентов составил 65,3±11,56 лет; соотношение мужчин к женщинам составило 1:2. Соотношение пациентов со II, III и IV стадиями гонартроза в группах составило 5,8:6,2:1 — у мужчин и 4,9:4,1:1 — у женщин. Демографические характеристики и распределение пациентов по стадиям процесса и количеству пораженных коленных суставов представлены схематически (рис. 1).

В одновыборочном тесте Колмогорова — Смирнова распределение значений балльной оценке не подчиняется, а суммарного индекса — подчиняется нормальному распределению, поэтому балльные признаки оценивали при помощи непараметрических критериев, а значения индекса — при помощи параметрических. На диаграмме, представленной на рис. 2, показана динамика значения среднего «суммарного индекса Лекена» и его стандартной ошибки для условных групп по стадиям гонартроза.

Тенденцию к более быстрому снижению индекса и, соответственно, улучшению клинических показателей имеют пациенты со II стадией артроза. У пациентов с III и IV стадиями выявлено постепенное уменьшение индекса. При проведении многофакторного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони в общей группе обнаружены статистически значимые различия между всеми группами в разные сроки. При попарных сравнениях в Post Hoc-тесте среди пациентов-мужчин отсутствовали значимые различия между группами с III и IV стадиями на 0-е сутки и на первой неделе (что не имеет значимого влияния на результаты исследования), а среди женщин различия были во всех случаях. Полученные данные говорят о достоверной разнице в значениях индекса Лекена внутри группы в различные сроки и между группами в одинаковые сроки исследования.

Корреляционный анализ Пирсона выявил наличие средней и сильной положительной статистически достоверной корреляционной связи между возрастом пациентов и стадией артроза, а также между возрастом



и величиной индекса Лекена в различные сроки исследования. Эти данные соответствуют тому факту, что в старшем возрасте больше пациентов с более тяжелыми формами гонартроза и, естественно, с более выраженными клиническими проявлениями. Такая взаимосвязь явлений лишь отображает закономерность процесса при гонартрозе. Выявлена сильная и очень сильная положительная связь между стадией артроза и значениями индекса Лекена, рассчитанными в разные сроки исследования для общей группы, а также для мужчин и женщин в отдельности. Это подтверждает тот факт, что индекс Лекена, вне зависимости от срока определения,

достоверно увеличивался в группе с более тяжелыми проявлениями артроза (см. табл.). При сравнении количества пораженных суставов и величины индекса взаимосвязь достоверная, но слабая. Следовательно, количество пораженных суставов оказывает невыраженное влияние на результат проводимого лечения, хотя тенденция к тому имеется.

Дескриптивная статистика в виде частотной характеристики некоторых признаков балльной оценки опросника Лекена приведена графически на гистограммах. В группе пациентов-женщин изначально преобладает ночная боль, которая тем не менее уходит быстрее, чем у мужчин, признак «утренняя скованность в суставах» в нулевой срок также более выражен у женщин (рис. 3). Это касается и изменения максимальной дистанции ходьбы без боли, тем более что женщины реже пользуются костылями или тростью. Уже к первой неделе после инъекции значительная часть группы со II стадией заболевания освобождалась от болевого синдрома, в то время как в группе с III стадией улучшение в большинстве случаев наступало чаще к шестой неделе, а с IV стадией болевой синдром стихал, но не исчезал. В группе больных со II стадией максимальная дистанция к концу первой недели после инъекции увеличилась в среднем на 500 м, а через шесть недель составила 1 км, причем достигнутое расстояние без боли через 24 недели осталось прежним и стало таковым в большинстве случаев. Для групп с III и IV стадиями стартовое расстояние было меньшим (100–300 м), и прирост расстояния был более растянутым во времени — к шестой неделе пиковым расстоянием было 300–500 м. Однако в группе с III стадией к 24-й неделе оно улучшилось и в части случаев достигало 1 км, а у больных с IV стадией только наметило тенденцию к достижению расстояния в 500–900 м. Для группы со II стадией позиция «ходьба с тростью» была неактуальна, так как большинство пациентов этой группы ходили без приспособлений (рис. 3 D). Уже через одну неделю после инъекции больные с III стадией начинали отказываться от использования трости (чаще женщины), а к 24-й неделе уже большинство перемещались без нее. В группе с IV стадией с более выраженной и давней патологией, где с тростью или костылем ходили 9 пациентов, а с двумя костылями — 8, к шестой неделе отказались от одного костыля 7 пациентов, а к 24-й неделе уже все ходили либо с тростью, либо с одним костылем.

Проведены попарные и групповые сравнения значений всех признаков из опросника при помощи теста Манна — Уитни и медианного теста Краскела — Уоллиса. Во все сроки наблюдений при сравнении значений между парами групп со II и III и со II и IV стадиями определены значимые различия. При сравнении пациентов с III и IV стадиями на 0-е сутки отсутствовали различия

по признакам «ночная боль» и «боль при ходьбе», на первой неделе — по четырем признакам, на шестой неделе — по пяти, в конце исследования — по половине признаков различия между группами не отмечено. При проведении однофакторного анализа Фридмана с тестом χ^2 выявлено влияние сроков исследования на балльные показатели во всех группах, исключение составили признаки «боль при вставании» на первой неделе и «спуск вниз по лестнице» — на 24-й. Корреляционный анализ Спирмэна показал:

- / отсутствие значимой связи проявления 36 из 48 признаков и пола пациентов, остальные связи были слабые и разнородные;
- / наличие слабой связи между количеством суставов и проявлением 27 из 48 признаков и отсутствие ее в остальных случаях, чаще в конце первой недели;
- / наличие значимой средней, сильной и очень сильной положительной связи между проявлением 45 из 48 признаков и возрастом пациентов, а также между проявлением всех признаков и стадией гонартроза.

При этом в анализе взаимосвязи стадии и клинических проявлений наибольшую выраженность показали признаки «максимальная дистанция ходьбы без боли» (0–1–6 недели), «ходьба по лестнице» (0–6–24 недели), а также «боль при вставании», «боль при стоянии», «ходьба с тростью» (шестая неделя). В результате проведенного многоцентрового клинического исследования в большинстве случаев мы получили стойкий клинический эффект после однократного внутрисуставного введения Нолтрекс[™], причем ни у одного из 186 пациентов не было отмечено развития осложнений или побочных реакций, а также гиперчувствительности к полимеру.

Отмечена прямая зависимость между стадийностью процесса и скоростью купирования (или ослабления) болевого синдрома и улучшением функционального состояния коленного сустава, которые, естественно, быстрее проявлялись в группе со II стадией и чуть запаздывали в группах с III и IV. Этот эффект в некоторой степени также касался и пациентов с двусторонним гонартрозом по сравнению с односторонним, а также представителей более старшей возрастной группы. Значимой разницы при сравнении результатов мужской и женской групп получено не было. Очевидное клиническое улучшение в группе со II стадией наступало уже к концу первой недели после инъекции, в то время как в группах с III и IV стадиями в полной мере эффект вискоапплементации наступал между первой и шестой неделями.

В ходе исследования мы пришли к выводу, что эндопротез, помимо своего основного действия в качестве ВСТ, оказывает также и непрямой эффект: за счет большой продолжительности защитного действия достигается столь длительная разгрузка сустава и компенсирующая его функцию мышц, что происходит восстановление изометрических и динамических возможностей нижних конечностей.

В заключение приводим данные частичного катамнестического опроса 20 пациентов из группы исследования, которые не были включены в исследование. Пациенты были опрошены спустя 3 года после инъекции Нолтрекс[™]. У 4 человек эффект длился не более 6 месяцев, причем 1 пациент отметил лишь незначительное временное улучшение; несколько пациентов показали заметное или выраженное улучшение состояния на протяжении 1–1,5–2 лет (2–6–6 пациентов соот-

Таблица

Корреляционная связь стадии гонартроза и значений индекса Лекена в зависимости от сроков исследования

| Стадии гонартроза | | Индекс Лекена | | | |
|---------------------|--------------------|---------------|------------|------------|-------------|
| | | 0-е сут | 1-я неделя | 6-я неделя | 24-я неделя |
| Общая группа, n=186 | Корреляция Пирсона | 0,822 | 0,781 | 0,793 | 0,831 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Мужчины n=65 | Корреляция Пирсона | 0,893 | 0,827 | 0,837 | 0,843 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Женщины n=121 | Корреляция Пирсона | 0,791 | 0,762 | 0,772 | 0,831 |
| | p | <0,001 | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

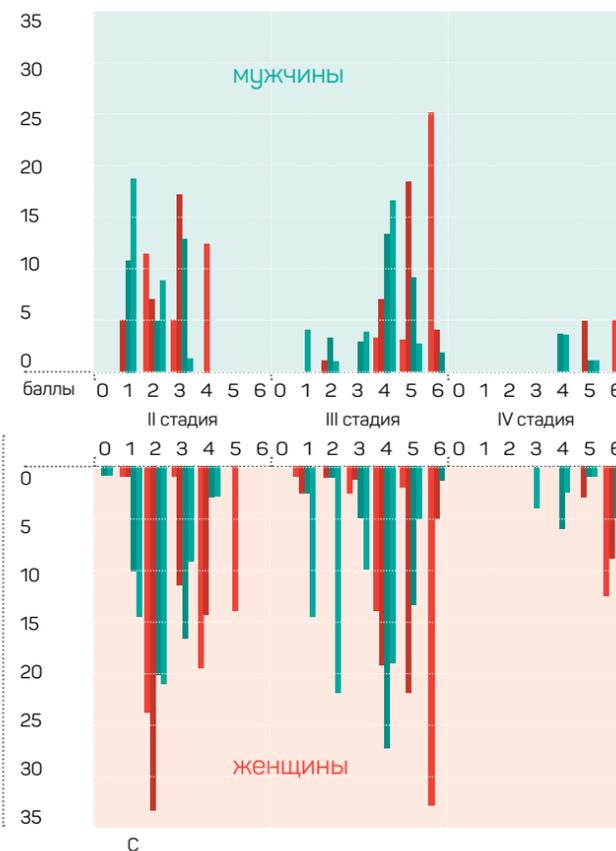
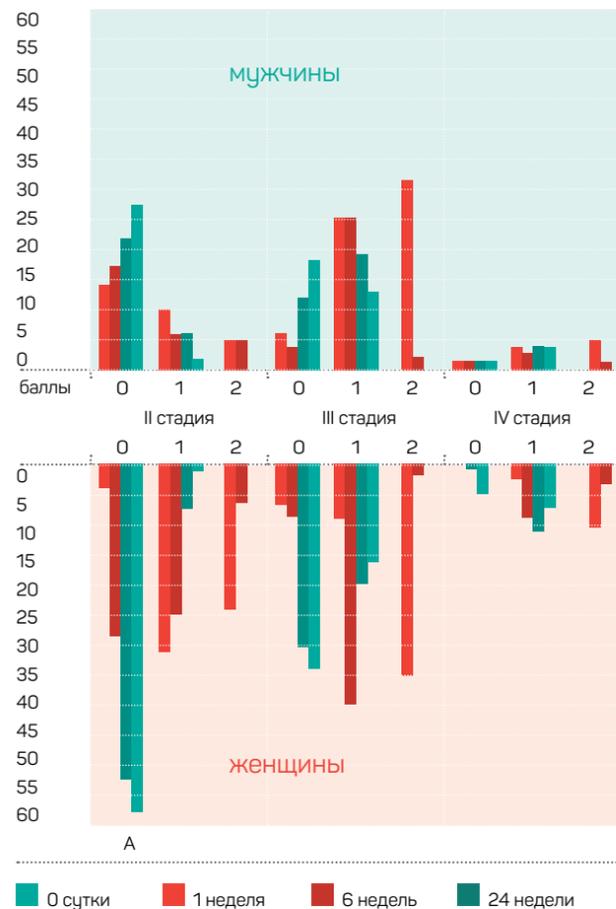


Рис. 3
Частотная характеристика функциональных (балльных) признаков из опросника Лекена в зависимости от стадии гонартроза и срока исследования:
А — признак «ночная боль в суставе»;
В — признак «утренняя скованность в суставе»;
С — признак «максимальная дистанция ходьбы без боли»;
Д — признак «ходьба с тростью/костылями»

ветственно). У двух человек эффект от единственной инъекции Нолтрекс™ длился около 3 лет, и лишь в последнее время при почти полностью восстановленной функции стал возвращаться болевой синдром. Анализ данных, полученных в результате проведенного клинического исследования, показал выраженную и пролонгированную эффективность полиакриламидного протеза синовиальной жидкости Нолтрекс™ у пациентов с гонартрозом II–IV стадий, что делает применение этого изделия новым конкурентоспособным методом вискоасплементирующей терапии идиопатических форм дегенеративного поражения суставов.



ВЫВОДЫ

1. После внутрисуставной инъекции быстро (в течение 1–6 недель) улучшается двигательная активность пациентов, снижается или купируется болевой синдром, существенно улучшается качество жизни.
2. Через 24 недели после инъекции эффект от применения препарата не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным.
3. У пациентов улучшаются изометрические и динамические возможности нижних конечностей за счет длительной разгрузки сустава и мышц, компенсирующих недостаточность его функции.
4. Внутрисуставное введение синтетического эндопротеза синовиальной жидкости Нолтрекс™ обеспечивает длительную защиту суставных поверхностей коленного сустава у пациентов с одно- или двусторонним гонартрозом.
5. Не зарегистрировано побочных явлений или осложнений при внутрисуставном применении Нолтрекс™ у 186 больных с гонартрозом.

Литература

1. Абу Захра Т.М.Д. Применение искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
2. Бунчук Н. В. Диагностические критерии остеоартроза коленного сустава // Consilium medicum. 2002. № 8. С. 396–399.
3. Загородний Н. В., Зар В. В. Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава Нолтрексом — полимером с перекрестными связями // Эффективная фармакотер. 2011. № 1. С. 58–65.
4. Каратеев А. Е., Яхно Н. Н., Лазебник Л. Б. и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС, 2009. 167 с.
5. Лучихина Л. В. Артроз, ранняя диагностика и патогенетическая терапия. М., 2001. 168 с.
6. Насонов Е. Л. Международная декада, посвященная костно-суставным нарушениям // РМЖ. 2002. № 22. С. 991.
7. Насонова В. А., Насонов Е. Л. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний. Практическое руководство. М.: Литтерра, 2003. Т. 3, гл. 12.
8. Самусев С. Р. Сравнительный анализ кристаллизационных свойств современных эндопротезов синовиальной жидкости // Новые технологии в медицине: Сб. трудов, посвящ. 70-летию ВМУ. Т. 61. Вып. 1. Волгоград, 2005. С. 314–315.
9. Шостак Н. А., Клименко А. А. Современные аспекты диагностики и лечения дегенеративных заболеваний позвоночника и суставов // Фарматека, 2005. № 20 (115). С. 42–45.
10. Baker K. R., Nelson M. E. et al. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled trail // J. Rheumatol. 2001. V. 28. P. 1655–1665.
11. Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. V. 19, No. 2. P.CD005321. Review.
12. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report or a Task Force of the ESCISIT // Ann. Rheum. Dis. 2003. V. 62. P. 1145–1155.
13. Goldberg V. M., Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis // J. Pain Res. 2010. V. 10. No. 3. P. 51–56.
14. Huskisson E. C. Nimesulide, a balanced drug for the treatment of osteoarthritis // Clin. Exp. Rheumatol. 2001. V. 19, No. 1, Suppl. 22. S21–S25. Review.
15. Kulkarni C., Leena A. et al. A randomized comparative study of safety and efficacy of immediate release glucosamine HCL and glucosamine HCL sustained release formulation in the treatment of knee osteoarthritis: A proof of concept study // J. Pharmacol. Pharmacother. 2012. V. 3. No. 1. P. 48–54.
16. Lückner P. W., Pawlowski C. et al. Double-blind, randomised, multi-centre clinical study evaluating the efficacy and tolerability of nimesulide in comparison with etodalac in patients suffering from osteoarthritis of the knee // Eur. J. Rheumatol. Inflamm. 1994. V. 14, No. 2. P. 29–38.
17. Ulus Y., Tander B. et al. Therapeutic ultrasound versus sham ultrasound for the management of patients with knee osteoarthritis: a randomized double-blind controlled clinical study // Int. J. Rheum. Dis. 2012. V. 15. No. 2. P. 197–206.
18. Zar V. V., Troitsky V. M., Stepanov A. I., Lopatin V. V. Future of viscoelastic behavior of 3-D structure of artificial and natural samples of articular liquids at the pressure 0.1–100 МПа / Труды 16-й Международной конференции по химической термодинамике. Суздаль, 2007. Т. 1.