

КЛИНИЧЕСКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ЛЕЧЕНИИ СУСТАВНЫХ БОЛЕВЫХ СИНДРОМОВ СИНТЕТИЧЕСКОГО ВИСКОПРОТЕЗА НОЛТРЕКС™

Numerous publications on the treatment of osteoarthritis of large joints and evidence-based medicine data show significant changes in synovial fluid at osteoarthritis (OA). Reduced molecular weight, changes in the fine structure of hyaluronic acid (HA) and aggrecan, increased metabolism due to the predominance of catabolic processes among intra-articular glycosaminoglycans (GAG), lack of biological effects of the latter, aimed at alleviating pain and inflammation, as well as regulation of cellular and tissue regeneration, all are observed as pathogenetic elements of the development of OA. Used for injection therapy of OA, HA preparations have found their use primarily for the relief of joint pain syndromes. However, the effectiveness of such injections is a topic of discussion in the medical world. Therefore, it is so important to expand the range of drugs that primarily affect the biomechanical and viscosupplementing properties of the joint.

The Russian manufacturer, after numerous experimental works, since 2003 has offered an interesting solution to the problem of viscosupplementation and the restoration of the lost mechanical properties of the synovial fluid in OA — the synthetic drug NOLTREX™ and its later generation, MATREX.

РУБРИКА



Н. В. Загородний¹



М. А. Страхов^{2,3}

¹ ФГБУ НМИЦ травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова, Москва

² ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова, кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ, Москва

³ ИПК ФМБА России, кафедра травматологии и ортопедии, Москва

Ключевые слова: остеоартрит, вискосупплементация, внутрисуставные инъекции, полиакриламидный гидрогель, НОЛТРЕКС, гиалуроно-полиакриламидный гель, МАТРЕКС, PRP-терапия, плазмолифтинг

Публикации по лечению остеоартрита крупных суставов и данные доказательной медицины показывают значительные изменения синовиальной жидкости при остеоартрите (ОА). Снижение молекулярного веса, изменение тонкой структуры гиалуроновой кислоты (ГК) и агрекана, усиление метаболизма за счет преобладания катаболических процессов среди внутрисуставных гликозаминогликанов (ГАГ), дефицит биологических эффектов последних, направленных на купирование болевого синдрома и воспаления, регуляцию клеточной и тканевой регенерации, наблюдаются как патогенетические элементы развития ОА. Эффективность инъекций препаратов ГК, применяемых при ОА прежде всего для купирования суставных болевых синдромов, — тема для дискуссий в медицинском мире. Поэтому так актуально расширение линейки препаратов, влияющих в первую очередь на биомеханические и вискосупплементационные свойства сустава. Российский производитель предложил с 2003 года интереснейший вариант решения проблемы вискосупплементации и восстановления утраченных механических свойств синовиальной жидкости при ОА — синтетический препарат НОЛТРЕКС™ и его более поздние генерации — МАТРЕКС.

Описанный процесс перехода локального воспаления в системное «low-grade» на фоне постоянного действия факторов риска приводит к нарушению репарации тканей сустава: замедлению пролиферации и дифференцировки хондроцитов, снижению синтеза протеогликанов и гиалуроната, нарушению минерализации и ремоделирования субхондральной кости. Как следствие, прогрессирующее снижение устойчивости к статической и динамической нагрузке и при сохраняющихся факторах риска — повторяющийся каскад патогенетических воспалительных процессов и дегенерации внутрисуставных структур, субхондральной кости и хряща [1].

Используемые для инъекционной терапии ОА препараты ГК применяются в первую очередь для купирования суставных болевых синдромов. Однако эффективность таких инъекций — тема для дискуссий в медицинском мире. Проведенный в сентябре 2017 года анализ имеющихся к тому времени метаанализов показал высокую эффективность ГК для купирования болевого синдрома, улучшения подвижности сустава и уменьшения скованности. Очень показательным является факт включения в обзор «cross linked» препаратов и формирование основной доказательной базы именно по этой группе ГК. Однако при всех ожиданиях от «cross linked» чуда не случилось... В погоне за высоким молекулярным весом и вискосупплементационными свойствами препаратов ГК последние при стабилизации и многочисленных мо-

Актуально расширение линейки препаратов, влияющих в первую очередь на биомеханические и вискоупплементационные свойства сустава

дернизациях теряют в другом — в переносимости и побочных нежелательных явлениях [2].

Поэтому так актуально расширение линейки препаратов, влияющих в первую очередь на биомеханические и вискоупплементационные свойства сустава.

Российский производитель после многочисленных экспериментальных работ предложил с 2003 года интереснейший вариант решения проблемы вискоупплементации и восстановления утраченных механических свойств синовиальной жидкости при ОА — синтетический препарат НОЛТРЕКС™ и его более поздние генерации — МАТРЕКС (проходит Российскую регистрацию). Оба препарата выпускаются НЦ БИОФОРМ, Россия. С 2008 года НОЛТРЕКС™ получил европейскую сертификацию и был разрешен к применению в Европе. И не так давно — с 2012 года стал применяться в Латинской Америке. НЦ БИОФОРМ сотрудничает в научно-производственном направлении со швейцарской компанией BIONOLTRA S.A. Сегодня BIONOLTRA S.A. по лицензии производит модифицированный полиакриламидный вископротез НОЛТРЕКСИН™ для европейского рынка.

НОЛТРЕКС™ представляет собой 4% поперечно-сшитый полиакриламидный гидрогель (ПААГ). В состав НОЛТРЕКС™ добавлены ионы серебра для предотвращения бактериальной контаминации. С

целью улучшения потребительских свойств в 2016 году в состав НОЛТРЕКС™ был добавлен фосфатный буфер. Это привело к изменению рН вископротеза с 4,0–5,0 до 7,7–8,0, что приблизило данный показатель к значению рН синовиальной жидкости. В результате снизилось количество жалоб пациентов на боль и жжение в суставе.

БЕЗОПАСНОСТЬ ПААГ И ДОЛГОСРОЧНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА В ДОКЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ (АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ)

Использование ПААГ в клинической практике с самого начала было сопряжено с формированием значительной доказательной базы на доклинических исследованиях. Это тем более важно, потому что зарубежных аналогов российской разработке оказалось не так много. В связи с этим существующая тенденция формирования доказательной базы по методу лечения и составления российских клинических рекомендаций является приоритетной в определении эффективности и безопасности терапии ОА синтетическими вископротезами. Применение НОЛТРЕКС™ в ветеринарной практике позволило дополнительно сформировать первичную базу по безопасности и эффективности ПААГ.

Публикация — обзор Н. В. Загородного по использованию ПААГ в

ветеринарной клинической практике — демонстрирует сразу несколько значительных исследований на эту тему [3].

Пилотное исследование эффективности внутрисуставного применения ПААГ было выполнено Janssen I. и соавт. на 12 лошадях с различной степенью ОА. У всех лошадей была хромота на одну или обе передние конечности в течение не менее 3 месяцев. До включения в исследование всем лошадям провели не менее 2 курсов стандартного лечения ОА, оказавшегося безуспешным. Через 6 месяцев после инъекций у 8 из 12 лошадей отмечалось отсутствие хромоты, у 2 — значимое улучшение.

В 2014 году были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования по применению ПААГ при хирургически индуцированном ОА у коз. Через 3 месяца после операции в пораженный сустав вводился ПААГ, а в контроле — физиологический раствор. Исследование показало эффективность применения ПААГ при ОА до 75%. Морфологический анализ выявил снижение жесткости суставной капсулы после введения ПААГ. Оно не оказало влияния на гематологию, биохимию или белки острой фазы. Отмечались умеренная гиперплазия синовиальной оболочки, интегрированной с ПААГ, повышенный ангиогенез и продукция коллагена.

L. H. Christensen и соавт. провели контролируемое исследование результатов в/с введения ПААГ животным со здоровыми и пораженными ОА суставами. 10 здоровым кроликам вводили в один коленный сустав ПААГ, а в другой — физиологический раствор или гиалуронат с последующим гистологическим исследованием. ПААГ был введен 7 лошадям в 13 суставов, пораженных ОА. Благодаря ПААГ у кроликов через 10 дней после инъекции отмечалось утолщение в 5–10 раз си-

новиальной оболочки сустава, оно сохранялось на протяжении 1 года. В лошадиных суставах отмечалось утолщение синовиальной оболочки и неравномерная интеграция ПААГ. В целом картина интеграции ПААГ в больных суставах лошадей была аналогична здоровым суставам кроликов.

В ходе 2-летнего многоцентрового исследования эффективности ПААГ 43 лошадям с ОА одного сустава, подтвержденным клинической оценкой и рентгенографией, вводили 2 мл ПААГ в пораженный сустав. Эффективность определяли по клинической оценке хромоты. Было отмечено значимое снижение уровня хромоты и суставного выпота, причем эффект от лечения с течением времени усиливался [3]. Экспериментальное контролируемое исследование влияния НОЛТРЕКС™ на состояние здорового сустава было выполнено на 20 беспородных кроликах. В полость правого коленного сустава вводили 1–2,5 мл геля, а левый сустав служил контролем. Для того чтобы вызвать максимальную реакцию суставных тканей на введение геля, в полость сустава намеренно вводилось максимальное количество геля. Результаты исследования показали: гель образовывал единую субстанцию с синовиальной жидкостью сустава, не ухудшая при этом метаболизма суставных тканей. Внутрисуставное введение геля не приводило к развитию воспалительного процесса в синовиальной оболочке и дистрофического процесса в хрящевой ткани. Тканевая реакция на введение геля в сустав была минимальной и сводилась в основном к гиперплазии и миграции в суставную полость синовиоцитов типа А, осуществляющих постепенную резорбцию геля [4, 5].

Оценка хондрогенетической и вискоупплементационной составляющей применения НОЛТРЕКС™

была проведена в МГАВМиБ имени К. И. Скрябина. На первом этапе у 27 крыс хирургическим путем вызывали ОА коленного сустава. Было установлено, что смоделированный дефект суставного хряща и субхондральной кости можно квалифицировать как ОА, что подтверждалось тугоподвижностью сустава, увеличением его в объеме и неравномерностью суставной щели при рентгенографии. В контрольной группе в сустав вводился физиологический раствор, а в опытной — НОЛТРЕКС™. В контрольной группе через 2 недели наблюдения было выявлено отсутствие репаративных реакций, а через месяц — прогрессия нарушения зональной дифференцировки суставного хряща, уменьшение количества хондроцитов и нарушение минерализации хряща. В опытной же группе уже через 2 недели была выявлена регенерация хряща, которая привела к восстановлению структурной организации суставного хряща и его взаимосвязей с субхондральной костью. Продемонстрирована оптимизация репаративного хондро- и остеогенеза в поврежденных тканях коленного сустава животных, что подтверждается формированием целостного суставного покрытия с органоспецифической зональной дифференцировкой, а также наличием очагов оссеохондрального соединения, свидетельствующего о восстановлении взаимосвязей между кальцифицированной зоной суставного хряща и субхондральной костью. Авторы пришли к выводу, что НОЛТРЕКС™ возмещает вискоупплементационные свойства синовиальной жидкости и оптимизирует биомеханику, способствует улучшению репаративного хондро- и остеогенеза в поврежденном суставе [6, 7, 8].

В США было проведено исследование с целью оценки клинических, гистологических и метаболиче-

ских эффектов ПААГ на здоровый сустав. Исследование подтвердило, что ПААГ в полости сустава фагоцитируется синовиоцитами. Клеточный ответ заключался в увеличении числа моноцитов и синовиоцитов. Отсутствовали признаки воспаления, не было хромоты или других симптомов после введения ПААГ. Через 7 дней после введения ПААГ отмечалось значимое увеличение маркеров синтеза хряща и деградации коллагена [9].

Второй эксперимент оценивал эффективность в/с введения 2,5 мл 4% ПААГ у лошадей с ОА различных суставов, подтвержденным клинически и рентгенологически. Было выявлено значимое снижение хромоты. Эффективность лечения составила 82% через 45 дней после инъекции и 75% через 90 дней. В ходе исследования было выполнено 43 инъекции ПААГ, в том числе 8 лошадям сделано двукратное введение, и при этом не было отмечено каких-либо побочных эффектов [10].

Применение НОЛТРЕКС™ у 18 собак различных пород в возрасте от 1 года до 12 лет показало улучшение функции конечности на всех сроках и стадиях ОА. Отмечалось снижение или полное купирование болевого синдрома на следующий день после инъекции. Существенное снижение или полное исчезновение хромоты наблюдалось в 94% случаев. Длительность эффекта сохранялась до 12 месяцев [11].

Крупное исследование В. В. Зара, А. Б. Шехтера, Е. Н. Суханова посвящено оценке регенеративной способности суставного хряща после инъекции нового заменителя синовиальной жидкости на основе комплексного соединения гиалуроната и ПААГ в скакательных суставах кроликов с экспериментальным папиновым остеоартрозом. Сделан вывод об эффективности лечения ОА путем индукции регенерации суставного хряща. Такой эффект

свидетельствует о хондропротекторном действии комплексного гиалуроново-полиакриламидного геля МАТРЕКС, который обладает вязкостью, близкой к синовиальной жидкости, и замедленным выведением из сустава.

В исследованиях на животных было показано, что НОЛТРЕКС™ длительно сохраняется в суставе. Это связано с особенностями тканевой реакции и биодegradации НОЛТРЕКС™: так как его основным компонентом является ПААГ, то распад НОЛТРЕКС™ происходит исключительно путем резорбции макрофагами [5]. Этот процесс у людей в отличие от животных может занимать до 2–3 лет, что подтверждается длительным клиническим эффектом, отмеченным в исследованиях В. В. Зара и Н. В. Загородного [12, 13].

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПААГ ПРИ ОА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Цель исследования — определить встречаемость нежелательных явлений (НЯ) и осложнений при использовании ПААГ в клинической практике лечения ОА крупных суставов.

Задачи:

/ на основании данных литературы (ранние публикации и доклады) провести анализ переносимости препарата, оценить количество НЯ и осложнений;

/ дать сравнительную оценку выявленным НЯ, определить место НОЛТРЕКС™ по переносимости среди других препаратов для инъекционной терапии ОА.

Проведен анализ опубликованных работ по клиническому использованию НОЛТРЕКС™, а также проанализированы доступные доклады о числе пациентов, получавших НОЛТРЕКС™, и общем количестве сделанных инъекций, видах и чис-

ле побочных эффектов. В исследование включались работы, только если в них собирались данные по безопасности либо было указано на отсутствие побочных эффектов. Всего в анализ было включено 6 статей.

Эффективность и безопасность применения НОЛТРЕКС™ была подтверждена в исследовании Н. В. Загородного и соавт. (2012). В исследовании участвовало 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин) в возрасте 55–85 лет. Длительность исследования составила 9 мес. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек. Пациентам I группы вводили НОЛТРЕКС™ по одной инъекции (2,5 мл) в коленный сустав еженедельно (всего пять инъекций). Дополнительно они получали нестероидный противовоспалительный препарат Мовалис в течение 10 дней. В результате проведенного лечения у больных с ОА коленного сустава отмечалось значительное уменьшение болей. Значимых НЯ не получено. Два (6,7%) пациента отметили боль в эпигастрии, что было обусловлено вливанием препаратов группы НПВП и не имело отношения к НОЛТРЕКС™. На основании проведенного комплексного исследования авторы утверждают, что НОЛТРЕКС™ имеет высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов на всех стадиях ОА коленного сустава [13]. По данным литературы, препарат НОЛТРЕКС™ можно вводить в крупные суставы 2,5 мл одновременно от 1 до 4 инъекций с интервалом в 1 неделю, имеется публикация об использовании одной инъекции 5,0 мл одновременно. С целью сокращения риска осложнений, связанных с инвазивностью процедуры, была разработана методика однократного введения НОЛТРЕКС™. Оценка клинической эффективности и безопасности этой методики проводилась В. П. Волошиным и В. В. Заром в

ЛПУ Московской области. В исследование было включено 236 пациентов обоих полов в возрасте от 43 до 89 лет с одно- или двусторонним ОА коленного сустава. НОЛТРЕКС™ вводили в полость коленного сустава в количестве 5 мл с верхнелатерального доступа в верхний заворот, с предварительной эвакуацией транссудата. Анализ данных, полученных в результате проведенного клинического исследования, показал выраженную и пролонгированную эффективность НОЛТРЕКС™ у пациентов с ОА коленного сустава II–IV стадий, что делает применение ПААГ новым конкурентоспособным методом внутрисуставной терапии идиопатических форм поражения суставов и лечения внутрисуставного болевого синдрома. Внутрисуставное применение препарата НОЛТРЕКС™ при ОА коленного сустава не вызывает развития побочных эффектов или осложнений. После инъекции быстро (в течение 1–6 недель) улучшается двигательная активность пациентов, снижается или купируется болевой синдром, существенно улучшается качество жизни. Через 24 недели после инъекции эффект от применения препарата не только не ослабевает, но в большинстве случаев закрепляется или становится чуть более выраженным. Применение инъекции вископротеза НОЛТРЕКС™ обеспечивает длительную защиту суставных поверхностей коленного сустава у пациентов с одно- или двусторонним поражением [14]. НОЛТРЕКС™ демонстрирует очень хороший профиль безопасности с минимальным количеством НЯ, приближающийся к низкомолекулярным препаратам ГК. По данным литературы (35 РКИ, только в 3-х исследованиях НЯ), препараты ГК показали профиль НЯ при лечении ОА коленного сустава: боль, отек и артралгия 8,4% для

ГК и 4,7% для плацебо. В анализ включались преимущественно препараты высокомолекулярной и «cross linked» ГК [2].

В общей сложности по всем публикациям 1068 пациентов получили 5967 внутрисуставных инъекций НОЛТРЕКС™ во включенных исследованиях. Не было отмечено серьезных или системных побочных эффектов. Наиболее общим осложнением было жжение, отмеченные побочные эффекты указаны в табл. 1.

Интересно использование ПААГ, аналогичного по составу препарату НОЛТРЕКС™, под торговым наименованием DAM+ в детской хирургии. Лечение недержания мочи, кала, пузырно-мочеточникового рефлюкса, где DAM+ (НОЛТРЕКС™) выступает как филер. Маленькие пациенты первого года жизни очень хорошо переносят инъекционную терапию, с помощью которой многие из них решают проблемы своего здоровья.

Имеются данные о совместном применении НОЛТРЕКС™ с другими препаратами. Были прослежены результаты консервативного лечения 45 пациентов, получавших внутрисуставную терапию НОЛТРЕКС™ (2,5 мл) и инъекции других препаратов периартикулярно: Цель-Т (2,2 мл) и Алфлутоп (1,0 мл). Авторы не отметили каких-либо осложнений, связанных

с введением НОЛТРЕКС™ [15, 16]. Поскольку НОЛТРЕКС™ не содержит материалов животного происхождения, вероятность аллергической реакции крайне низкая. За все время клинического использования с 2003 года не сообщалось о реакциях гиперчувствительности или случаях отторжения.

В клинической практике мы столкнулись с необходимостью совмещения НОЛТРЕКС™ с PRP или другими видами биологической терапии. В одном из докладов на конференции сообщалось о совместном введении плазмы, обогащенной тромбоцитами, с ПААГ внутрисуставно. Сообщение вызвало отрицательную оценку со стороны авторов в связи с отсутствием разрешения этического комитета на проведение такого вида лечения. В отсутствие данных о реакциях после смешивания этих препаратов их клиническое использование требует научного обоснования. Считаем, что нужно придерживаться традиционной тактики последовательного введения каждого из этих препаратов. И целесообразность начального использования НОЛТРЕКС™ перед PRP очевидна, так как решение проблем восстановления вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости создает предпосылки для более тонкого влияния на клеточную и тканевую регенерацию

плазмы, обогащенной тромбоцитами. Для детального взгляда на эту тему приводим клинический пример.

Клинический пример

Пациент Сергей, 32 года, вид спорта — спортивная ходьба. Диагноз: ОА обоих коленных суставов 3 ст. Хондромалиция суставных поверхностей бедра и большеберцовой кости. Синовит. Состояние после парциальной резекции медиального мениска правого коленного сустава.

Клинически: выраженный болевой синдром при нагрузке. Увеличение нагрузок приводит к практически полной невозможности тренировочного процесса. Пациенту рекомендовано прекращение занятий спортом и плановое оперативное лечение. Однако пациент настаивает на консервативной поддержке и продолжении спортивных нагрузок ограниченное время — до 2–3 лет, связанное с особенностями данного вида спорта. Принято решение о внутрисуставном введении МАТРЕКС (НОЛТРЕКС™ + ГК № 3) с промежутком между уколами 2 недели. По снижению и стабилизации болевого синдрома через 3 месяца проведена инъекция АСПСВФ (плазма, обогащенная тромбоцитами, + стромально-васкулярная фракция жировой ткани) в оба коленных сустава.

Таблица 1

Побочные эффекты, отмеченные в ходе исследований

Нежелательное явление (НЯ)	Число НЯ	Частота НЯ на 1 пациента	Частота НЯ на 1 инъекцию
Жжение	69	0,065	0,01
Артралгия	41	0,038	0,007
Выпот, синовит	5	0,005	0,001
Боль в месте укола	17	0,016	0,003
Эпигастральная боль	2	0,002	0,0003
Гранулема инородного тела	2	0,002	0,0003

Таблица 2

Наиболее распространенные побочные эффекты при применении НОЛТРЕКС™, меры профилактики и лечения

Возможные побочные эффекты	Причины возникновения	Способы предупреждения	Способы устранения
Болевой синдром при введении и в течение не более 72 часов после инъекции	Жалобы на боль и жжение отмечались до 2016 года как реакция на низкий pH 4,0–5,0. С 2016 года НОЛТРЕКС™ выпускается с pH 7,7–8,0 (близкий к pH синовиальной жидкости). НОЛТРЕКС™ защищен ионами серебра от бактериального обсеменения , которые также могут провоцировать боль и жжение при воздействии на поврежденные ткани	Не вводить в воспаленный сустав! Не вводить сразу после артроскопической операции! Обезболить новокаином или лидокаином внутри сустава и в месте введения. Рекомендуем введение через иглу 21Gx1½ , что снижает повреждение тканей и болезненность инъекции, но увеличивает время введения. Вводить в верхний заворот с наружной стороны в положении лежа. Не подкладывать валик!	Купируется приемом анальгетиков, НПВП или проходит самостоятельно
Чувство жжения в суставе при введении и в течение не более 72 часов после инъекции		Проходит самостоятельно	
Чувство распирания в околосуставных тканях	Несоблюдение методики введения. Случайное введение в мягкие ткани (не вызывает осложнений, но может вызывать дискомфорт физически и эстетически)	Соблюдать методику введения! Вводить в тазобедренный сустав под контролем УЗИ!	Желательна эвакуация НОЛТРЕКС™ из мягких тканей. Промывание перекисью водорода и дренаж
Чувство наполнения в суставе при введении	Это свидетельство того, что игла находится в широкой супрапателлярной сумке, полость сустава наполняется плотным, высоковязким материалом НОЛТРЕКС™. Техника введения соблюдена верно	Вводить медленно (3–5 мин на инъекцию) для обеспечения распределения в полости сустава	Обязательно произвести несколько пассивных качательных движений в суставе после окончания процедуры для лучшего распределения плотного высоковязкого материала в полости сустава
Чувство переполнения и скованности в суставе при дополнительных (3-я и 4-я) и сверхрекомендованных инъекциях	НОЛТРЕКС™ медленно резорбируется в отличие от гиалуронатов. Вследствие введения лишнего объема сустав переполняется	Необходима внимательная диагностика перед повторными инъекциями и определение необходимости дополнительных (3-й, 4-й) и сверхрекомендуемых инъекций	При хорошем клиническом результате курс рекомендуется прекратить!

Возможные побочные эффекты, не зависящие от препарата НОЛТРЕКС™

Внутрисуставная инъекция как вид инвазивного вмешательства	Нарушение техники внутрисуставной инъекции
/ боль или опухоль в месте инъекции	/ механическое повреждение тканей
/ инфекции (септический или дрожжевой артрит, остеомиелит, сепсис и т. д.)	/ боль в месте инъекции
/ подкожные нейропатии	/ увеличение объема мягких тканей в месте инъекции
/ медикаментозная эмболия сосудов	/ повреждение нервов иглой
/ асептический острый артрит	/ подкожная невралгия
/ суставной выпот, синовит	
/ ощущение распирания, жжение, артралгия	
/ внутреннее кровотечение при травмировании сосудов и др.	

Необходимо соблюдать обычные меры предосторожности! Введение эндопротеза синовиальной жидкости НОЛТРЕКС™ возможно только в условиях чистой перевязочной или операционной квалифицированным медицинским персоналом с соблюдением техники и методики введения, указанной в инструкции по применению.

Таблица 3

Основные противопоказания к применению НОЛТРЕКС™

Противопоказания/предупреждения	Вероятные последствия	Рекомендации	Примечания
Воспалительные состояния кожных покровов в области введения	Проникновение бактерий в сустав. Инфекции: септический артрит, остеомиелит, сепсис и т. д.	Не назначать при воспалительных процессах в кожных покровах, подкожном слое и мягких тканях в области введения!	Не зарегистрировано инфекционных осложнений , связанных с НОЛТРЕКС™, за все время клинического применения с 2003 года
Введение в инфицированный сустав (септическое воспаление)	Контакт с инфекцией. Обострение инфекционного процесса: септический артрит, остеомиелит, сепсис и т. д.	Не назначать при подозрении на инфицирование сустава!	
Введение в воспаленный сустав (асептическое воспаление)	Контакт с воспаленными тканями	Не назначать при воспалении сустава! Контролировать процесс экссудации и вводить НОЛТРЕКС™ через 48–72 часа после прекращения воспаления	Наиболее часто нарушаемое противопоказание!
Введение после артроскопической операции	Синовит (боль, выпот в суставе и т. д.)	Вводить не ранее, чем через 1 неделю после вмешательства и при условии снятия воспаления	В научной литературе описан 1 случай синовита , возникший в результате нарушения противопоказаний — введения НОЛТРЕКС™ сразу после артроскопической операции . Все остальные заявления имели устный и неподтвержденный характер
Инъекция в мягкие ткани	Механическое повреждение мягких тканей, чувство распирания, боль	Необходима эвакуация НОЛТРЕКС™ из мягких тканей при физическом или эстетическом дискомфорте, промывание перекисью водорода и дренаж	Введение в мягкие ткани не приводит к внутрисуставным или мягкотканым осложнениям . Эквивалентные по составу продукты используются для протезирования мягких тканей в урологии и детской хирургии
Комбинация с другими материалами и веществами, предназначенными для внутрисуставного введения	Возможное ухудшение свойств НОЛТРЕКС™, возможное образование токсичных веществ, как следствие — боль и другие непредвиденные эффекты	Совместим с местными анестетиками. В литературе имеются данные о совместном применении с ГКС, НПВС, хондропротекторами, гомеопатическими препаратами. Возможно применение через 1 неделю после инъекций препаратов на основе гиалуроната натрия, а также PRP-терапии. Не смешивать в рамках одной процедуры с иными внутрисуставными препаратами!	Производителем не проводились исследования на совместимость с другими препаратами для внутрисуставной инъекции
Аутоиммунные заболевания	Контакт НОЛТРЕКС™ с дисфункцией иммунной системы. Обострение аутоиммунного заболевания	Является относительным противопоказанием. На усмотрение лечащего врача	Применение у данной категории пациентов отдельно не исследовалось , в этой связи не рекомендовано
Диабет	Травмы кровеносных сосудов, кровотечение. Проникновение бактерий в мягкие ткани и суставы во время процедуры, как следствие — инфекции (септический артрит, остеомиелит, сепсис и т. д.)	Является относительным противопоказанием. На усмотрение лечащего врача	

Комплексная терапия болевого синдрома различными препаратами совместно с высоковязким и долгосрочным по клиническому действию вископротезом НОЛТРЕКС™ целесообразна и перспективна в клинической практике лечения ОА

Отмечается стабилизация состояния с регрессом болевого синдрома, с учетом снижения спортивных нагрузок. Время наблюдения после всего курса инъекционной терапии составило 6 мес. Клинический результат — отсрочка оперативного вмешательства с возможностью продолжения спортивных нагрузок.

ВЫВОДЫ

Таким образом, различные методики использования ПААГ показали свою эффективность и безопасность в различных клинических ситуациях на протяжении длительного периода практических наблюдений (до 17 лет) с минимальным количеством НЯ.

Комплексная терапия болевого синдрома различными препаратами совместно с высоковязким и долгосрочным по клиническому действию вископротезом НОЛТРЕКС™ целесообразна и перспективна в клинической практике лечения ОА. Сравнительная оценка выявленных НЯ показывает, что переносимость НОЛТРЕКС™ на уровне низкомолекулярных препаратов ГК и не превышает 0,01%.

Литература

1. Каратеев А.Е., Лиля А.М. ОА: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы // Научно-практическая ревматология. 2018. Т. 56. № 1. Р. 70-81.
2. Bhandari M. et al. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a Canadian evidence-based perspective // Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2017. Т. 9. № 9. Р. 231-246.
3. Загородный Н. В. Применение эндопротезов синовиальной жидкости на основе полиакриламидного гидрогеля при остеоартрозе // Opinion Leader. 2018. № 8. Р. 84-93.
4. Абу Захра Т.М.-Д. Применение искусственной синовиальной жидкости на основе полиакриламидного геля в лечении артроза коленного сустава // Автореферат диссертации на соиск. уч. ст. к. м. н. Москва, 2004.
5. 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. Р. 20-24.
6. Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Оптимизация репаративного хондрогенеза при индуцированном гонартрозе у животных // Ветеринарная медицина. 2011. № 3-4. Р. 8-10.
7. Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остео- и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // Российский ветеринарный журнал. 2012. № 1. Р. 6-8.

8. Широкова Е.О. Морфологические и функциональные предпосылки повреждений коленного сустава у представителей семейства собачьих // Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук. Москва, 2015.
9. McClure S.R., Yaeger M., Wang C. Clinical and Histologic Evaluation of Polyacrylamide Gel in Normal Equine Metacarpal/Metatarsal-Phalangeal Joints // Journal of Equine Veterinary Science. 2017. Т. 54. Р. 70-77.
10. McClure S.R., Wang C. A. Preliminary Field Trial Evaluating the Efficacy of 4% Polyacrylamide Hydrogel in Horses With Osteoarthritis // Journal of Equine Veterinary Science. 2017. Т. 54. Р. 98-102.
11. Зуев Д. В. Испытания препарата Нолтрекс для лечения собак с остеоартрозом // Ветеринария. 2017. № 6. Р. 45-49.
12. Zar V.V., Zagorodny N.V., Martinov D.V. Effectiveness and safety of injectable endoprosthetics of synovial fluid by cross-linked polymer NOLTREX™ for treatment OA knee // European Journal of Musculoskeletal Diseases. 2012. Т. 1. № 1. Р. 23-32.
13. Загородный Н.В., Карпович Н.И., Абдулхабирова М.А., Дирин В.А., Тихонов О.А., Таруходжаев Ф.А., Малков В.А. Применение нового биополимерного материала «Нолтрекс» в комплексном лечении пациентов с гонартрозом // Земский врач. 2012. Т. 17. № 6. Р. 49-52.
14. Зар В.В., Волошин В.П., Мартынов М.Д. Функциональная оценка результатов внутрисуставного введения полиакриламидного геля «Нолтрекс» при лечении пациентов с гонартрозом // Альманах клинической медицины. 2012. № 27. Р. 18-24.
15. Брагина С.В., Матвеев Р.П. Роль локальной инъекционной терапии в улучшении качества жизни пациентов с гонартрозом // Экология человека. 2015. № 8. Р. 48-52.
16. Матвеев Р.П., Брагина С.В. Сравнительная оценка эффективности консервативного лечения гонартроза в зависимости от стадии заболевания. I Войно-Ясенецкие чтения: к 135-летию со дня рождения святителя Луки (В.Ф. Войно-Ясенецкого) // Сборник научных трудов. Архангельск: Изд-во Северного государственного медицинского университета, 2012. Р. 140-146.



NOLTREX

ВЫБИРАЙ ДВИЖЕНИЕ
ВЫБИРАЙ ЖИЗНЬ

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВИСКОПРОТЕЗ
СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

>10 000 000 ДАЛЬТОН



Научный центр «БИОФОРМ»
Тел.: +7 495 223 70 95
e-mail: info@bioform.ru

www.noltrex.ru