

Новые возможности патогенетической терапии в комплексном лечении остеоартроза

Остеоартроз – хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся первичной дегенерацией суставного хряща с последующими структурными изменениями субхондральной кости, капсульно-связочного аппарата и других элементов сустава. Согласно данным эпидемиологических исследований остеоартрозом различной локализации страдают 1-2% населения в возрасте до 45 лет и 15-85% людей старшего возраста. В 10-30% случаев остеоартроз приводит к потере работоспособности различной степени. За последние 30-60 лет зафиксирован рост заболеваемости остеоартрозом в 5-9 раз. По мере продолжения процесса старения населения и увеличения доли лиц старше 60 лет заболеваемость остеоартрозом неуклонно повышается. Эксперты прогнозируют рост заболеваемости остеоартрозом и в трудоспособном возрасте.

Лечение остеоартроза сегодня остается актуальной проблемой, несмотря на значительные успехи в изучении многочисленных аспектов этиологии и патогенеза данного заболевания. Это связано с многофакторностью развития остеоартроза, с одной стороны, и с симптоматическим действием большинства лекарственных средств, применяемых для лечения данной патологии, — с другой.

Задачами лечения остеоартроза являются:

- замедление прогрессирования заболевания;
- уменьшение выраженности болевого синдрома;
- повышение функциональной активности и качества жизни больных.

В настоящее время терапия данной патологии базируется на клинических рекомендациях по лечению остеоартроза коленных и тазобедренных суставов Европейской антиревматической лиги (EULAR) 2003/2004 г., основанных на анализе результатов большого количества исследований, проведенных по стандартам доказательной медицины. Указанные рекомендации предусматривают три основные группы лечебных мероприятий: нефармакологическое, фармакологическое и хирургическое лечение.

Нефармакологическое лечение включает обучение пациентов, уменьшение избыточной массы тела, коррекцию питания, ортопедический режим, физические упражнения, физиотерапевтическое лечение.

Фармакологическое лечение основано на применении противовоспалительных средств (НПВП, парацетамол, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды) и модифицирующих средств замедленного действия (глюкозамин, хондроитинсульфат, гиалуроновая кислота, диацилглицерин и др.). Данные препараты применяются перорально или вводятся интраартикулярно.

Хирургические мероприятия включают проведение лечебно-диагностической артроскопии, коррекционных остеотомий, эндопротезирование и артропластику суставов, артродез.

В последнее время активно изучается влияние состояния синовиальной жидкости на течение остеоартроза. Известно, что ее механические свойства (вязкость и упругость), обеспечивающие поглощение и распределение механических нагрузок, коррелирует с концентрацией гиалуроновой кислоты и ее молекулярной массой.

Гиалуроновая кислота является природным полисахаридом (гликозаминогликаном) и важным структурным компонентом синовиальной жидкости. При остеоартрозе концентрация и молекулярная масса гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости снижаются, что приводит к ухудшению ее вязкоэластических свойств. Экзогенное введение гиалуроновой кислоты в сустав способствует восстановлению вязкоэластических свойств синовиальной жидкости. Гиалуроновая кислота является необходимым структурным компонентом агрекана — основного протеогликана хрящевого матрикса, который играет важную роль в обеспечении структурной и функциональной целостности суставного хряща.

Доказаны противовоспалительные и обезболивающие свойства гиалуроновой кислоты. Взаимодействуя со специфическими рецепторами клеток (CD-44, RHAMM, I-CAM), гиалуроновая кислота снижает продукцию медиаторов воспаления и их концентрацию в синовиальной жидкости. Она оказывает непосредственное воздействие на ноцицепторы промежуточного слоя синовиальной оболочки, снижает индукцию медиаторов боли, что обуславливает ее анальгетический эффект.

Клиническая эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при остеоартрозе была продемонстрирована во многих многоцентровых контролируемых исследованиях.

В 2002 г. были проанализированы результаты 39 клинических испытаний по изучению эффективности применения гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов. При этом из 20 плацебо-контролируемых исследований 18 указывали на явное преимущество гиалуроновой кислоты в сравнении с плацебо.

Одно из исследований продемонстрировало снижение потребности во внутрисуставных инъекциях кортикостероидов на фоне терапии гиалуроновой кислотой и уменьшение количества обострений заболевания в течение одного года наблюдения (M. Dougados et al., 1993).

Результаты сравнительного исследования внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты и глюкокортикоидов у больных с остеоартрозом свидетельствуют об их сопоставимой эффективности. Однако в случае применения гиалуроновой кислоты ремиссия заболевания была более длительной (J. Stove, W. Puhl, 1999).

В эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты смогли убедиться и отечественные специалисты. Результаты собственных исследований были представлены в рамках научно-практической школы семинара «Менопауза, андропауза и заболевания костно-мышечной системы», состоявшегося 28 октября в г. Луганске.



Президент Украинской ассоциации менопаузы, Украинской ассоциации андропаузы и заболеваний костно-мышечной системы, заместитель председателя Научного медицинского общества геронтологов и гериатров Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, доктор медицинских наук, профессор Владислав Владимирович Поворознюк, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Марина Анатольевна Быстрицкая, ведущий научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата, заведующая отделением возрастных изменений опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», кандидат медицинских наук Татьяна Васильевна Орлик представили результаты, полученные при использовании отечественного препарата Гиалураль-АРТРО корпорации «Юрия-Фарм» у больных с остеоартрозом коленных суставов.

— Отличительной особенностью препарата Гиалураль-АРТРО является наличие эффективной комбинации сукцината натрия и гиалуроновой кислоты для внутрисуставного введения. Наличие сукцината натрия в препарате обуславливает возможность влияния на основные патогенетические звенья остеоартроза: гипоксия, энергодефицит, ацидоз, свободнорадикальное перекисное окисление липидов (табл.).

На базе ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины» мы изучали эффективность препарата Гиалураль-АРТРО, содержащего

1,8% раствор гиалуроновой кислоты с сукцинатом натрия, в лечении остеоартроза коленных суставов у пациентов старших возрастных групп.

В исследование вошли мужчины и женщины в возрасте 50-70 лет с первичным остеоартрозом коленных суставов II-III степени по Kellgren-Lawrence с выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) 4 см и более. Перед участием в исследовании пациенты подписывали информированное согласие.

Критериями исключения служили: вторичный остеоартроз коленных суставов, повышенная чувствительность к какому-либо из компонентов препарата, нарушение целостности кожных покровов в области коленных суставов, варикозная болезнь вен нижних конечностей с распространением варикозных узлов в зоне коленного сустава (наличие узлов могло повлиять на процедуру введения препарата).

Для подтверждения диагноза применяли рентгенографическое, ультразвуковое и клиническое исследование коленного сустава. Также определяли выраженность болевого синдрома с помощью метода анкетирования (Мак-Гилла, 4-компонентная ВАШ), функциональную активность (индекс Лекена, опросник WOMAC, функциональные тесты), а также качество жизни с помощью опросника EuroQol-5D.

Пациентов разделили на две группы по 10 человек в каждой, сопоставимых по возрасту и массе тела. Первая группа получала Гиалураль-АРТРО в виде внутрисуставных инъекций в два коленных сустава — 2 мл 1,8% раствора 1 раз в 7 дней, трижды на курс, вторая (группа контроля) — НПВП (диклофенак в дозе 100 мг/сут в таблетированной форме в течение 21 дня). Пациентов обследовали 4 раза: до лечения, на 21 день от начала лечения, через 1 и 2 месяца после окончания терапии. Инъекцию препарата Гиалураль-АРТРО осуществляли в области верхнего полюса надколенника (с медиальной или латеральной стороны). Кроме того, были разработаны мероприятия по предупреждению осложнений внутрисуставных инъекций: асептические условия проведения процедуры (в манипуляционной); обработка кожи асептическими средствами; проведение процедуры в перчатках; пребывание конечности в состоянии покоя на протяжении 2 часов после инъекции и применение эластических наколенников в течение суток после введения препарата; визуальный мониторинг коленного сустава, который проводился как самими пациентами, так и медицинским персоналом; контроль температуры тела. Пациенты были информированы о возможности развития побочных явлений и путях их устранения при своевременном обращении к врачу. Следует уточнить, что в ходе исследования не возникло ни одного побочного эффекта, связанного с внутрисуставной инъекцией.

У пациентов основной группы наблюдалось снижение выраженности болевого синдрома в коленных суставах на фоне комплексного лечения с применением препарата Гиалураль-АРТРО по всем используемым диагностическим тестам.

С помощью опросника боли Мак-Гилла проводился расчет индекса дескрипторов (количество выбранных слов-определений) и индекса рангов (сумма баллов, присвоенных каждому из выбранных дескрипторов). По данным этого опросника, на фоне комплексного лечения с применением препарата Гиалураль-АРТРО через 2 месяца после окончания терапии произошло достоверное снижение выраженности боли согласно индекса дескрипторов (до лечения 11,0±6,1, после — 7,8±5,4; p=0,05) и индекса рангов (до лечения 24,0±7,9, после — 15,3±6,1; p=0,05).

При оценке болевого синдрома по шкале ВАШ отмечалось достоверное уменьшение боли во всех точках обследования пациентов. Кроме того, снижение выраженности болевого синдрома наблюдалось в лучший (до лечения 3,5±1,2, после — 2,9±1,5; p=0,05) и худший (до лечения 7,8±1,4, после — 6,3±1,8; p=0,05) периоды течения болезни (рис. 1).

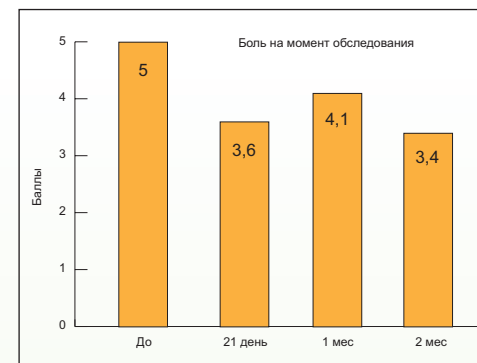


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ

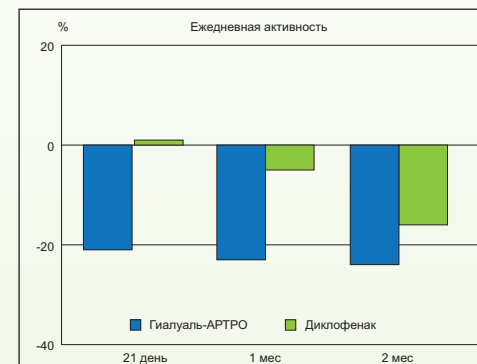


Рис. 2. Сравнительная динамика показателя повседневной активности (WOMAC 8-24) у пациентов основной группы и группы сравнения

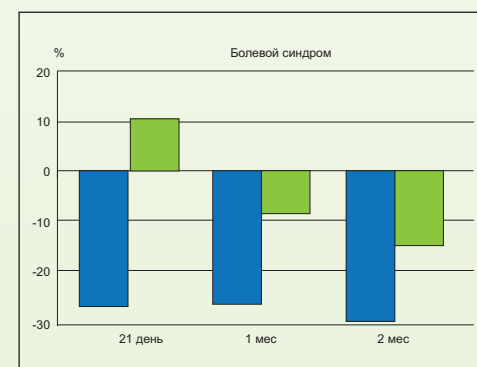


Рис. 3. Сравнительная динамика показателя подшкалы боли (WOMAC 1-5) у пациентов основной группы и группы сравнения

Состояние коленных суставов на фоне лечения препаратом Гиалураль-АРТРО оценивали по данным опросника WOMAC. Отдельно оценивали болевой синдром, скованность и повседневную активность. При сравнении результатов лечения пациентов основной группы с группой сравнения мы наблюдали достоверное улучшение состояния пациентов в виде снижения выраженности болевого синдрома, начиная с 21-го дня лечения. Через 1 и 2 месяца после окончания лечения сохранялся достигнутый уровень снижения боли, чего не наблюдалось в контрольной группе. Сходные результаты были получены в отношении снижения скованности суставов и повседневной активности.

Таблица. Влияние препарата Гиалураль-АРТРО на основные патогенетические звенья остеоартроза

Основные патогенетические звенья остеоартроза	ВЛИЯНИЕ СУКЦИНАТА НАТРИЯ В ПРЕПАРАТЕ Гиалураль-АРТРО
Гипоксия	Обладает выраженным антигипоксическим действием, которое обусловлено влиянием на транспорт медиаторных аминокислот
Энергодефицит	Является стимулятором синтеза восстановительных эквивалентов в клетке. Система окисления янтарной кислоты минует медленные стадии цикла Кребса и позволяет значительно ускорить процессы энергообразования
Ацидоз	Снижает концентрацию лактата, пировата и цитрата, накапливающихся в клетках на ранних стадиях гипоксии
Свободнорадикальное перекисное окисление липидов	Усиливает компенсаторную активацию аэробного гликолиза, снижает степень угнетения окислительных процессов в митохондриях

Динамика выраженности показателей повседневной активности и болевого синдрома по сравнению с контрольной группой была достоверно лучше у пациентов, получавших Гиалуаль-АРТРО (рис. 2, 3).

Повседневную активность определяли также с помощью нескольких тестов: шестиминутный тест (дистанция, которую пациенты проходили за указанный промежуток времени), 15-метровый тест (время, за которое пациенты походили 15 метров).

Так, по результатам 15-метрового теста в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение показателя как сразу по завершению курса лечения ($p < 0,0001$), так и в течение периода наблюдения через 1 ($p = 0,01$) и 2 ($p < 0,001$) месяца (рис. 4).

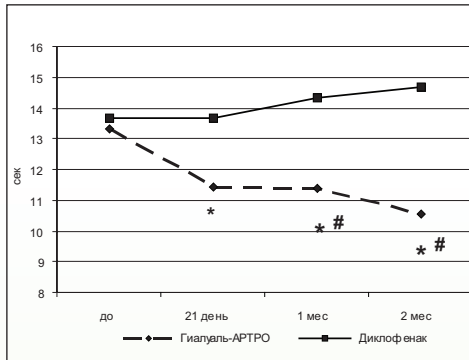


Рис. 4. Динамика результатов 15-метрового теста на фоне проводимого лечения у пациентов основной группы и группы сравнения

По результатам сравнительного анализа между группами установлено достоверно лучшие показатели в основной группе через 1 ($F = 1,18$; $p = 0,01$) и 2 ($F = 2,68$; $p < 0,001$) месяца наблюдения.

Анализ полученных результатов 6-минутного теста показал достоверное улучшение показателя в обеих группах по окончании курса лечения. Однако в течение периода наблюдения положительный эффект достоверно сохранялся только в основной группе ($p < 0,04$) (рис. 5).

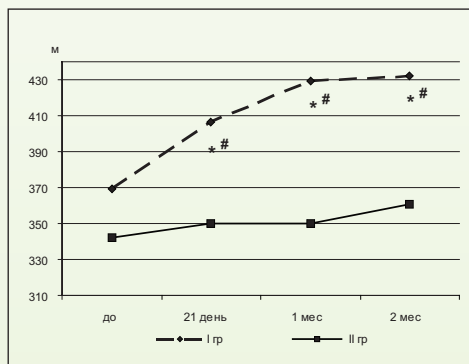


Рис. 5. Динамика результатов 6-минутного теста на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения

По результатам сравнительного анализа между группами установлено достоверно лучшие показатели у пациентов основной группы как по окончании курса лечения ($F = 2,22$; $p = 0,05$), так и в течение периода наблюдения через 1 ($F = 5,86$; $p = 0,01$) и 2 ($F = 6,98$; $p = 0,05$) месяца.

Наилучшие результаты после введения препарата Гиалуаль-АРТРО мы наблюдали после восстановления функционального состояния пациентов.

Эффективность препарата Гиалуаль-АРТРО была продемонстрирована на примере клинического случая.

Пациентка 58 лет, рост 160 см, вес 74 кг предъявляет жалобы на выраженную «механическую», «стартовую» боль, а также ночную боль в коленных суставах. Считает себя больной более 15 лет, когда впервые появилась боль в левом коленном суставе. За последние 2-3 года состояние пациентки значительно ухудшилось. Районный травматолог по месту жительства поставил диагноз: остеоартроз коленных суставов. Назначенное лечение (НПВП, физиотерапевтические процедуры) оказывало краткосрочный и маловыраженный эффект. За это время пациентка нерегулярно принимала препараты глюкозамина и хондроитинсульфата.

Ортопедический осмотр при поступлении пациентки позволил выявить варусную (до 15°) деформацию коленных суставов. Коленные суставы болезненные при пальпации, объем движений в них ограничен. При ультразвуковом обследовании коленных суставов: признаки снижения высоты суставной щели, множественные остеофиты обеих коленных

суставов (в области дистального отдела бедренной и проксимального отдела большеберцовой кости по медиальной и латеральной поверхности). Клинический диагноз: остеоартроз коленных суставов III степени по Kellgren-Lawrence с выраженным ирритативно-болевым синдромом и нарушением функции. Через 2 месяца после начала терапии препаратом Гиалуаль-АРТРО при контрольном ультразвуковом исследовании мы не наблюдали признаков прогрессирования заболевания.

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры травматологии, ортопедии и хирургии экстремальных ситуаций Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького Федор Владимирович Климовицкий рассказал об эффективности внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты.

— На базе НИИ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета мы провели исследование, целью которого было изучить эффективность

препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава. В исследование включили 15 пациентов (9 мужчин и 6 женщин) с остеоартрозом коленного сустава различной этиологии и дефектами суставного хряща, диагностированными на основании результатов артроскопии. Остеоартроз с хондромалией I-II стадии был выявлен у 12 человек, остеоартроз с большими дефектами хряща — у 3. Все пациенты получали внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты. Оценку выраженности болевого синдрома определяли по шкале ВАШ. После лечения у 5 пациентов боль отсутствовала (0 баллов), у 7 отмечалась незначительная боль (1-3 балла), у 2 — умеренная боль (4-6 баллов). Сильная боль (7-10 баллов) оставалась только у 1 пациента с деформирующим остеоартрозом IV стадии и варусной деформацией коленного сустава. При артроскопическом исследовании нам не удалось надлежащим образом выполнить лаваж пораженного сустава у данной пациентки. Введение

препарата гиалуроновой кислоты не позволило достичь значимого эффекта, поэтому больному в дальнейшем было выполнено эндопротезирование коленного сустава. У остальных больных наблюдалась выраженная положительная динамика при лечении препаратами гиалуроновой кислоты. Кроме того, отмечена удовлетворенность пациентов проводимой терапией.

Согласно результатам исследования эффективность применения гиалуроновой кислоты достигала 80% (12 из 15 человек, ответивших на терапию). Начиная с III-IV стадии остеоартроза по Келлгрену эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты была значительно ниже. Полученные данные свидетельствуют о необходимости более раннего внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты, что позволяет оказывать более эффективное лечебно-профилактическое воздействие на пораженный сустав.

Подготовил Вячеслав Килимчук



HYALUAL[®]
ГИАЛУАЛЬ ARTRO

Первый хондромодифицирующий



Гиалуроновая кислота

Симптоматическое действие

- Оказывает обезболивающее действие^{1,2}
- Имеет противовоспалительный эффект^{3,4}

- Снижение потребности больного в НПВП и внутрисуставном введении стероидов²
- Улучшение функционального состояния суставов¹
- Улучшение качества жизни больного²

Сукцинат натрия

Патогенетическое действие

- Нормализует внутриклеточный обмен хондроцитов⁵
- Стимулирует синтез компонентов внеклеточного матрикса хряща^{6,7}

- Увеличение продолжительности жизни хряща⁸
- Отсрочка эндопротезирования⁸

1. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis, Ann Rheum Dis 2000;59:936-944 doi:10.1136/ard.59.12.936
2. EULAR Recommendations 2003, Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155 doi:10.1136/ard.2003.011742
3. Abatangelo G et al. Eur O Cell Biol 1989;49(Suppl 28):18
4. Kvam BJ et al. Exp Cell Res 1995;218:79-86

5. Борисов Ю.Ю., Бухонская Т.Н. Мат. 8-го Международного славянобалтийского научного форума, Санкт-Петербург, 2006.
6. Peyron JG. Osteoarthritis Cartilage 1993;1:85-7
7. Маевский Е.И., Розенфельд А.С., Гришина Е.В. и др. «Субстратное и сигнальное действие введенной в организм янтарной кислоты», 2006.
8. Barrett JP, Siviero P Clin Drug Invest 22:87-97 (2002)

ЮРИЯ ФАРМ

Лідер ринку інфузійних препаратів в Україні,
провідна фармацевтична організація України

Киев, ул. Амосова, 10,
Тел./факс: (044) 275-92-42, (044) 275-01-08
e-mail: hyalual@uf.ua
www.hyalual-artro.com

ISO 9001:2001