

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТА ГИАЛУАЛЬ АРТРО В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ II-III СТЕПЕНИ

Поворознюк В.В., Орлик Т.В., Бистрицька М.А., Дзерович Н.И., Козицкая С.В.

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины»,
Международный остео-артрологический центр, г. Киев

Внедрение в клиническую практику нового класса препаратов – модифицирующие препараты замедленного действия – значительно расширило возможности проведения лечебных и реабилитационных мероприятий в лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов. К данной группе относятся препараты хондроитина, глюкозамина и гиалуриновой кислоты. Отличительной чертой этих средств является более медленное наступление эффекта по сравнению с симптоматическими средствами, который длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Гиалуронат был открыт Karl Meyer в 1934 году во время работы в глазной клинике в Университете штата Колумбия. Он выделил это соединение из стекловидного тела глаза коровы в кислых условиях и назвал его гиалуриновой кислотой от греческого *hyalos* - стекловидный и уроновой кислоты, которая входила в состав этого полимера. В течение следующих десяти лет Karl Meyer и еще целый ряд авторов выделили гиалуронат из различных тканей. Так, например, он был обнаружен в суставной жидкости, пуповине и ткани петушиного гребня. Химическая структура полисахаридной молекулы была расшифрована Karl Meyer и его коллегами в 1950-е. Гиалуронат является длинной полимерной молекулой, состоящей из дисахаридных звеньев, компонентами которых являются N-ацетил-D-глюкозамин и D-глюкуроновая кислота, связанные между собой В1-4 и В1-3 связями.

В 1972 Hardingham и Muir показали, что гиалуронат может связываться с протеогликаном хрящевой ткани. Исследования Hascall и Heinegard показали, что гиалуронат может специфично связываться с N-концевым доменом глобулярной части протеогликанов и соединительных белков. Данная связь является достаточно прочной и на одну цепь гиалуроната могут садиться несколько протеогликанов, в результате чего в хряще и иных тканях формируются крупные агрегации молекул. В 1979 Underhill и Toole показали, что гиалуронат связывается клетками, а в 1985 году был выделен отвечающий за это взаимодействие рецептор. В 1989 году сразу 2 группы авторов опубликовали работы, в которых было показано, что рецептор хоуминга лимфоцитов CD44 обладает способностью связываться с гиалуронатом в хрящевой ткани. Еще одним гиалуронат-связывающим белком, выделенным позднее из супернатанта культуры клеток 3T3 в 1982 году Turley с соавторами оказался РГРП (рецептор гиалуроната, опосредующий подвижность). В начале 1970-х Bryan Toole и Jerome Gross показали, что во время регенерации конечности у головастиков гиалуронат синтезируется в самом начале, а затем его количество уменьшается под действием гиалуронидазы, но при этом происходит замещение гиалуроната хондроитинсульфатом. Это исследование лягло в основу действия современных препаратов гиалуриновой кислоты.

В последние десятилетия основной интерес ученых прикован к свойствам гиалуроната, содержащегося в суставной жидкости, особенно к изменению его уровня при заболеваниях суставов. Было показано, что гиперпродукция гиалуроната наблюдается при целом ряде заболеваний, например, при злокачественных опухолях – мезотелиомах. При ревматоидном артрите содержание гиалуроната в крови возрастает при физических нагрузках, особенно по утрам, что дает объяснение симптому «утренней скованности» в суставах. При различных воспалительных заболеваниях уровень гиалуроната в крови повышается как местно, так и системно.

Рост интереса связан, во многом, с успешными работами Endre Balazs, который разработал основные положения и идеи, первым синтезировал форму гиалуроната, которую хорошо переносили больные, продвигал идею промышленного производства гиалуроната и популяризовал идею применения полисахаридов в качестве лекарственных средств. В 1951 году Balazs сообщил о биологической активности самых первых из полученных тогда производных гиалуроната. В 1970 гиалуронат был впервые введен в суставы беговым лошадям, страдавшим от артритов, причем был получен клинический выраженный ответ на лечение с уменьшением симптомов заболевания.

Применение препаратов гиалуроновой кислоты открыло новое направление лечения остеоартрозов. При остеоартрозе концентрация и молекулярная масса гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости снижаются, что приводит к ухудшению ее вязкоэластических свойств, а введение экзогенной гиалуроновой кислоты в сустав восстанавливает их, нормализует синтез хондроцитами эндогенного протеогликана и таким образом замедляет и останавливает процесс деградации гиалинового хряща. Поэтому, особое внимание ученых и клиницистов привлекает изучение эффективности гиалуроновой кислоты в уменьшении выраженности болевого синдрома и улучшении функционального состояния суставов. Препараты на основе гиалуроновой кислоты можно разделить на 2 основные группы: высоко- и низкомолекулярные. Признано, что терапевтическая эффективность высокомолекулярных соединений выше. Рандомизированное контролируемое сравнительное исследование эффективности высоко- и низкомолекулярных соединений гиалуроновой кислоты, проведенное на протяжении 12 недель, продемонстрировало, что эффект высокомолекулярного соединения в отношении купирования болевого синдрома значительно выше (Wobia M. et al., 1999). До февраля 2002 г. опубликованы результаты 39 клинических испытаний гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленных суставов: из 20 плацебо-контролируемых исследований 18 указывали на явное преимущество гиалуроновой кислоты. Однако улучшение состояния пациента на фоне терапии гиалуроновой кислотой может быть достигнуто в течение более длительного времени по сравнению с симптоматическим лечением, что связано с более медленным началом действия.

Несмотря на то, что на сегодняшний день выходит большое количество публикаций по изучению свойств гиалуроновой кислоты и определения ее места в медицинской практике, клинических исследований в пользу модифицирующего эффекта гиалуроновой кислоты остается недостаточно.

Цель работы. Изучить эффективность, переносимость, безопасность и длительность последствия препарата Гиалуаль Артро в лечении пациентов с остеоартрозом коленных суставов II и III степени.

Объект исследования. В клинике ГУ «Институт геронтологии АМН Украины» обследовано 20 пациентов 50-75 лет с первичным остеоартрозом коленных суставов II и III степени по Kellgren-Lawrence, подтвержденным клиническими и рентгенологическими методами диагностики. В исследование включались женщины с болевым синдромом по ВАШ 4-6 см и более при первичном остеоартрозе коленных суставов. На момент включения все пациенты находились под амбулаторным наблюдением в Международном остео-артрологическом центре, но не принимали в данный момент или в течение последних 4-х недель какие-либо медикаментозные или немедикаментозные средства лечения остеоартроза. В исследование также не включались пациенты с вторичным остеоартрозом коленных суставов, повышенной чувствительностью к любому компоненту исследуемых препаратов, а также с какими-либо нарушениями целостности кожных покровов в области коленных суставов. В зависимости от схемы лечения пациенты были разделены на группы:

I группа – основная, 10 пациентов, принимавших Гиалуаль Артро один раз в 7 дней (3 инъекции), или 21 день (средний возраст $61,8 \pm 6,5$ лет);

II группа – сравнения, 10 пациентов, принимающих диклофенак натрия ежедневно по 50 мг два раза в сутки в течение 21 дня (средний возраст $63,2 \pm 7,4$ года).

С целью изучения эффекта последствия всех пациентов после завершения курса лечения наблюдали в течение 2-х месяцев.

Методы исследования. В исследовании применялись клинические, инструментальные и нейро-ортопедические обследования с целью установления диагноза первичного остеоартроза коленных суставов. Рентгенография коленных суставов проводилась с целью установления степени остеоартроза по Kellgren-Lawrence. Ультразвуковое исследование коленных суставов проводилось с целью дифференциальной диагностики и оценки состояния мягких тканей коленных суставов. Оценка выраженности и динамики болевого синдрома в коленных суставах проводилась методом анкетирования с помощью опросника Мак-Гилла (Хачкинсона, Мелзака), 11-ти компонентной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), уровень боли ежедневно оценивался индивидуально пациентом и фиксировался в дневнике боли. Альго-функциональный статус пациентов оценивался с помощью опросника WOMAC. Функциональное состояние коленных суставов определяли с помощью функциональных тестов – 15-метрового и 6-минутного тестов. Качество жизни пациентов оценивалось с помощью опросника EuroQol-5D (1), а изменение этого показателя на фоне лечения - EuroQol-5D (2). Оценка переносимости и контроль побочных реакций проводились на каждом визите. Фиксировались нежелательные явления и побочные эффекты проводимой терапии. Обследования пациентов проводятся до начала лечения, по окончании лечения (через 21 день), через 1 и 2 месяца от начала курса лечения.

Результаты исследования.

По результатам изучения особенностей болевого синдрома по данным Мак-Гилловского опросника установлено, что эмоциональная характеристика болевых ощущений в коленных суставах, которую характеризуют дескрипторный и ранговый индексы, по окончании курса лечения (21 день) и в течение периода наблюдения (1 и 2 месяца) в обеих исследуемых группах изменялась однотипно. Однако, было установлено достоверное уменьшение дескрипторного индекса у пациентов I группы через 2 месяца наблюдения (до лечения $11,0 \pm 6,1$ и через 2 месяца $7,8 \pm 5,4$; $t=2,61$, $p=0,05$; рис. 1 А). В то же время по индексу боли установлено достоверное снижение показателя по окончании курса лечения в I группе (до лечения $5,2 \pm 0,9$ и через 21 день $4,2 \pm 1,4$; $t=1,94$, $p=0,05$; рис. 1 В), хотя различия между группами были не достоверны.

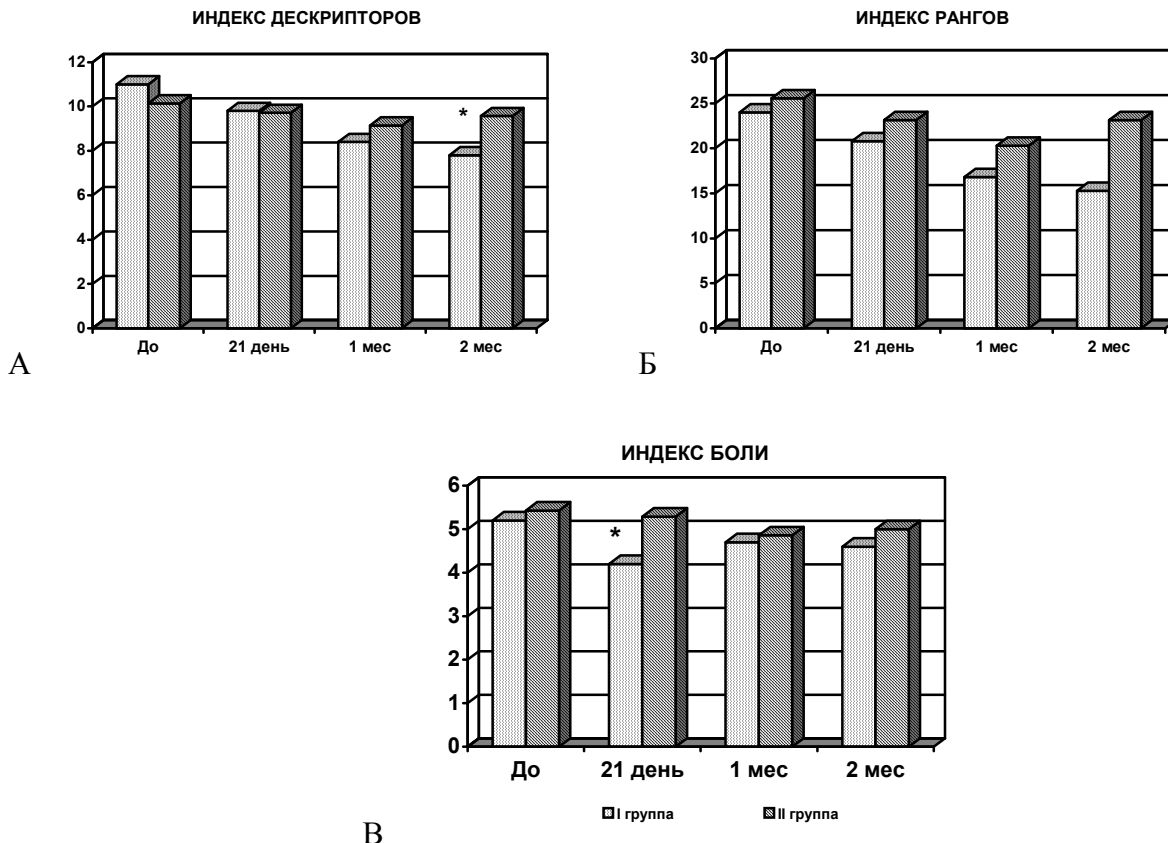


Рис. 1. Изменение показателей Мак-Гилловского опросника на фоне лечения Гиалуалем и в течение периода наблюдения: А – индекс дескрипторов, Б – индекс рангов, В – индекс боли, * - $p < 0,05$ достоверные изменения по отношению к исходному показателю.

Динамика снижения показателя по отношению к исходному составила для индекса дескрипторов в I группе 6,1% и во II – 0,2% через 21 день лечения, через 1 месяц наблюдения 16,5% и 8,3%, через 2 месяца – 25,4% и 2,7% соответственно. Индекс рангов снизился в I группе на 4,7% и во II – на 10,7% через 21 день лечения, через 1 месяц наблюдения на 16,8% и 29,3%, через 2 месяца – 25,8% и 2,7% соответственно. Индекс боли через 21 день лечения снизился в I группе на 17% и во II – на 2,4%, через 1 месяц наблюдения на 4,7% и 4,9%, через 2 месяца – 8,8% и 8,3% соответственно. Достоверных различий в снижении показателей между группами не установлено.

Коленные суставы являются самыми крупными суставами скелета, на которые приходится наибольшая веснесущая нагрузка, поэтому болевой синдром при остеоартрозе данных суставов наиболее многогранен и может проявляться с различной выраженностью (интенсивностью) как в покое, так и при физической нагрузке. По результатам изучения особенностей изменения выраженности болевого синдрома при различных статико-динамических условиях на фоне проводимого лечения установлены достоверные различия как с показателями до лечения в каждой группе, так и между группами (табл. 1).

Таблица 1. Динамика выраженности болевого синдрома на фоне проводимого лечения по данным 11-ти компонентной ВАШ, баллы (M±SD).

Характеристика боли	Период лечения			
	До лечения	21 день	1 месяц	2 месяца
I группа				
Боль на момент опроса	5,00±1,25	3,60±1,84*	4,10±1,29*	3,40±1,43* #
Типичный или средний уровень боли	5,50±1,43	4,90±0,74	4,40±1,43	4,50±1,08*
Уровень боли в наилучшие периоды болезни	3,50±1,18	2,80±1,32*	3,60±1,26	2,90±1,45
Уровень боли в наихудшие периоды болезни	7,80±1,40	6,60±1,65*	6,60±1,43*	6,30±1,89*
Стартовая боль	4,40±1,90	4,30±1,70	3,70±1,49	4,00±2,31
Боль при продолжительной ходьбе	6,90±1,20	6,10±1,60	6,30±1,16	5,40±1,43*
Боль при продолжительном отдыхе	3,70±1,34	2,50±1,43* #	3,10±1,20	2,70±1,49
Постоянные непрекращающиеся боли	4,20±1,69	3,20±1,55* #	3,30±1,42*	2,60±1,78* #
Боли при ходьбе по лестнице вверх	5,90±2,64	4,90±2,38	4,60±1,90	4,40±2,37*
Боли при ходьбе по лестнице вниз	5,70±2,00	5,60±2,46	4,80±1,99	5,00±2,05
Боли при ходьбе по ровной местности	4,80±0,79	3,80±1,69* #	4,10±1,66	4,10±1,52
II группа				
Боль на момент опроса	5,86±1,77	5,29±2,06*	5,29±2,14	5,43±2,57
Типичный или средний уровень боли	6,14±1,68	5,71±1,60	5,29±1,60	5,00±1,83
Уровень боли в наилучшие периоды болезни	4,71±2,14	4,14±1,95	3,57±1,90	4,14±2,48
Уровень боли в наихудшие периоды болезни	8,14±1,21	7,71±1,38	6,86±1,21	6,86±1,86
Стартовая боль	5,57±1,72	5,14±1,68	4,86±1,77	4,86±2,41
Боль при продолжительной ходьбе	7,29±2,69	6,71±2,43	6,57±2,51	6,29±2,50
Боль при продолжительном отдыхе	4,71±1,80	4,71±1,98	3,86±1,35	3,86±2,12
Постоянные непрекращающиеся боли	5,14±1,57	5,29±2,21	4,29±2,14	4,71±2,50
Боли при ходьбе по лестнице вверх	5,86±1,35	6,29±1,70	5,86±1,35	6,00±2,45
Боли при ходьбе по лестнице вниз	7,00±1,83	6,43±3,05	6,14±3,13	6,00±3,11
Боли при ходьбе по ровной местности	6,14±1,35	6,00±2,38	5,14±2,19	5,29±2,56

Примечания: * - $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению с показателями до лечения в каждой группе; # - $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению между группами.

Так, уровень боли на момент опроса (ВАШ-1) достоверно снизился после курса лечения в обеих группах (I гр. - $t=4,12$; $p=0,003$; II гр. - $t=2,83$; $p=0,03$). Однако, в течение периода наблюдения достоверное снижение данного вида боли в коленных суставах наблюдалось только

в I группе (через 1 мес. - $t=2,38$; $p=0,04$, через 2 мес. - $t=2,75$; $p=0,02$). Типичный или средний уровень боли (ВАШ-2) достоверно снизился в I группе в течение периода наблюдения (через 1 мес. - $t=2,18$; $p=0,05$, через 2 мес. - $t=2,37$; $p=0,04$), в то время как в группе сравнения наблюдалась только тенденция к снижению данного показателя. В I группе по окончании курса лечения установлено также достоверное снижение уровня боли в наилучшие периоды болезни (минимальный уровень боли, ВАШ-3), чего не наблюдалось во II группе, не смотря на это в течение периода наблюдения достоверного изменения данного показателя не установлено в обеих группах. А вот уровень боли в наихудшие периоды болезни (максимальный уровень боли, ВАШ-4) и постоянные непрекращающиеся боли (ВАШ-8) достоверно изменились в I группе как после завершения курса лечения ($t=2,34$; $p=0,04$ и $t=2,74$; $p=0,02$ соответственно), так и сохранился через 1 ($t=2,17$; $p=0,05$ и $t=2,86$; $p=0,02$ соответственно) и 2 ($t=2,29$; $p=0,05$ и $t=2,95$; $p=0,02$ соответственно) месяца наблюдения. Во II группе достоверных изменений уровня максимальной боли не установлено. На фоне проведенного лечения достоверных изменений уровня стартовой боли (ВАШ-5) и болей при передвижении по лестнице вниз (ВАШ-10) не установлено ни в одной группе. Уровень боли при продолжительной ходьбе (ВАШ-6) и при ходьбе по лестнице вверх (ВАШ-9) достоверно снизились только через 2 месяца наблюдения в I группе ($t=3,14$; $p=0,01$ и $t=3,74$; $p=0,005$ соответственно), а боль при продолжительном отдыхе (ВАШ-7) и при ходьбе по ровной местности (ВАШ-11) – в той же группе по окончании курса лечения ($t=2,88$; $p=0,02$ и $t=2,24$; $p=0,05$ соответственно). В группе сравнения достоверных изменений уровней указанных болей не наблюдалось.

Несмотря на полученные положительные результаты проведенного лечения в I группе по сравнению с показателями до лечения, по сравнению со II группой достоверные различия установлены только по уровню боли на момент опроса через 2 месяца наблюдения ($F=3,24$, $p=0,05$), уровню боли при продолжительном отдыхе по окончании курса лечения ($F=1,9$, $p=0,02$), постоянные непрекращающиеся боли – по окончании курса лечения ($F=2,04$, $p=0,04$) и через 2 месяца наблюдения ($F=1,98$, $p=0,05$), а также по окончании лечения боли при передвижении по ровной местности ($F=1,99$, $p=0,04$).

Согласно международной шкале Womac по изучению динамики альго-функционального состояния пациентов с остеоартрозом коленных суставов установлено достоверные изменения в I группе. Так, по данным подшкалы болевого синдрома (Womac 1-5) установлено достоверное снижение выраженности боли в коленных суставах через 21 день лечения ($t=2,64$; $p=0,03$), через 1 ($t=2,96$; $p=0,02$) и 2 ($t=3,13$; $p=0,02$) месяца наблюдения (рис. 2 А). По результатам сравнения эффективности терапии между группами установлено достоверно большее снижение показателя Womac 1-5 в I группе как по окончании курса лечения ($F=2,27$; $p=0,01$), так и в течение периода наблюдения (1 месяц - $F=1,15$; $p=0,01$ и 2 месяца $F=2,11$; $p=0,05$). Динамика показателя составила через 21 день в основной группе 25,6%, в группе сравнения – (-12,7%), через 1 месяц – 25,6% и 6,1%, через 2 месяца – 29,0% и 13,2% соответственно в I и II группах (рис. 2 Б).

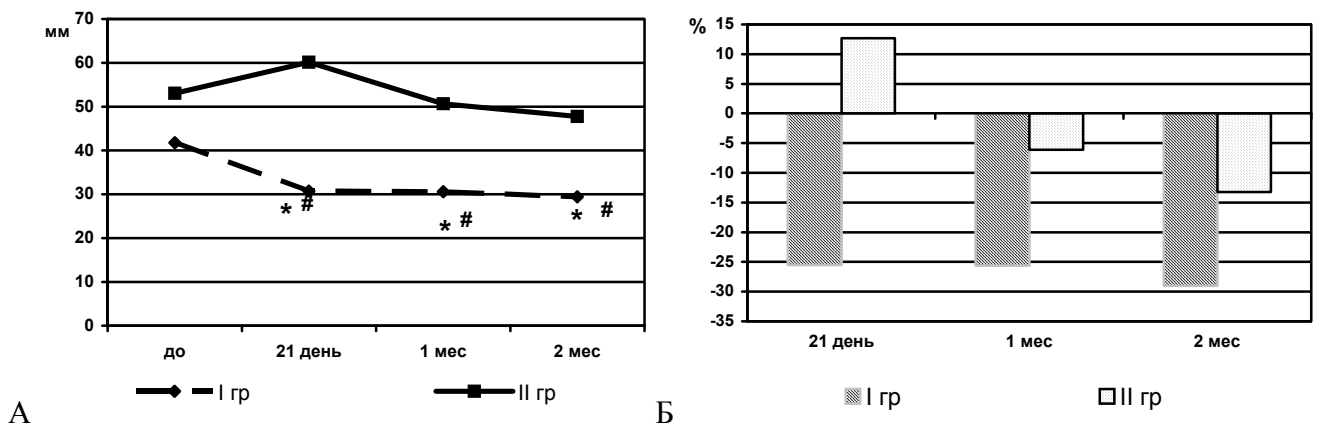


Рис. 2. Динамика показателей подшкалы боли (Womac 1-5) на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения: А – в баллах к исходному показателю; Б – в % к исходному

показателю; * - достоверные изменения по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$; # - $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению между группами.

По результатам анализа динамики подшкалы скованности (Womas 6-7) не установлено достоверных изменений показателя в обеих группах как по окончании терапии, так и через 1 и 2 месяца наблюдения, в I группе наблюдалась только тенденция (рис. 3 А). По результатам сравнения эффективности терапии между группами установлено достоверно большее снижение показателя Womas 6-7 в I группе по окончании курса лечения ($F=1,47$; $p=0,03$) и через 1 месяц наблюдения ($F=1,78$; $p=0,04$). Динамика показателя составила через 21 день в основной группе 8,1%, в группе сравнения – (-10,2)%, через 1 месяц – 18,2% и (-0,3)%, через 2 месяца – 14,9% и 6,6% соответственно в I и II группах (рис. 3 Б).

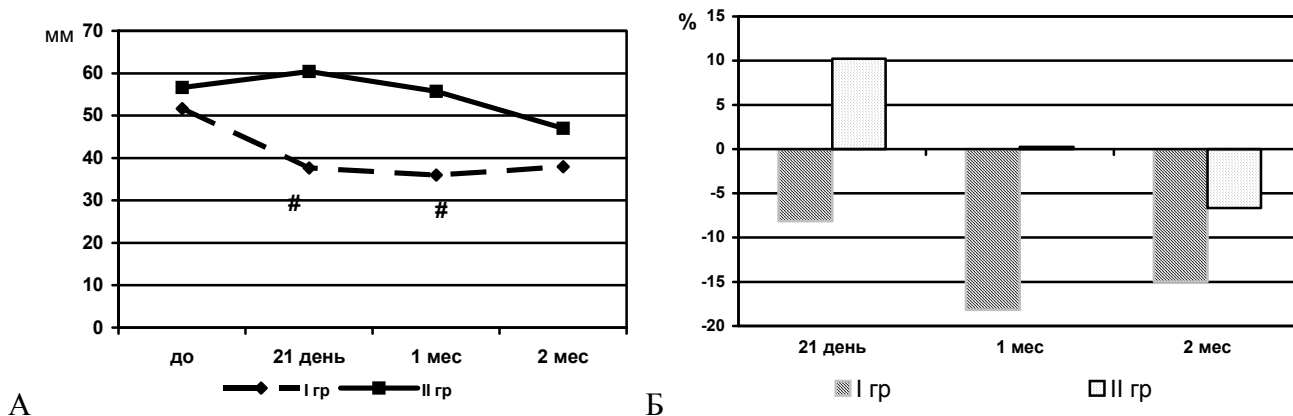


Рис. 3. Динамика показателей подшкалы скованности (Womas 6-7) на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения: А – в баллах к исходному показателю; Б – в % к исходному показателю; # - $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению между группами.

Результаты изменения подшкалы повседневной активности (Womas 8-24) показали достоверное улучшение состояния пациентов, применявших Гиалуаль по окончании курса терапии ($t=2,58$; $p=0,03$), через 1 ($t=2,64$; $p=0,03$) и 2 ($t=3,15$; $p=0,01$) месяца наблюдения (рис. 4 А). Несмотря на полученную положительную динамику показателя Womas 8-24, не выявлено достоверных различий в эффективности терапии между группами. Установлена только тенденция к более выраженному снижению показателя в I группе по сравнению со II-й через 21 день ($F=1,29$; $p=0,08$) и через 1 месяц ($F=1,22$; $p=0,06$). Динамика показателя составила через 21 день в основной группе 17,6%, в группе сравнения – (-0,6)%, через 1 месяц – 21,8% и 3,9%, через 2 месяца – 23,8% и 12,6% соответственно в I и II группах (рис. 4 Б).

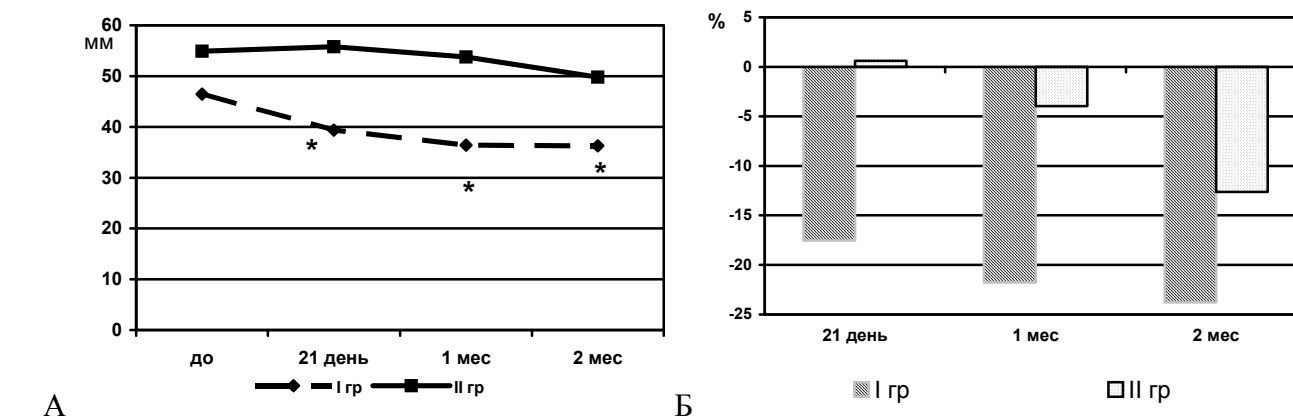


Рис. 4. Динамика показателей подшкалы повседневной активности (Womas 8-24) на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения: А – в баллах к исходному показателю; Б –

в % к исходному показателю; * - достоверные изменения по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$.

По результатам изучения динамики функциональных тестов на фоне лечения и в период наблюдения установлены особенности влияния терапии на физические возможности пациентов, в частности ходьбу на расстояние и по времени. Так, по результатам 15-метрового теста (время прохождения пациентом расстояния в 15 метров обычным шагом) не выявлено достоверных изменений показателя на протяжении исследования в группе сравнения, в то время как в основной группе наблюдалось достоверное уменьшение времени прохождения пациентом 15-метровой дистанции как сразу по завершению курса лечения ($t=6,11$; $p < 0,0001$), так и в течение периода наблюдения 1 ($t=1,18$; $p=0,01$) и 2 ($t=2,68$; $p < 0,001$) месяца (рис. 5). 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.

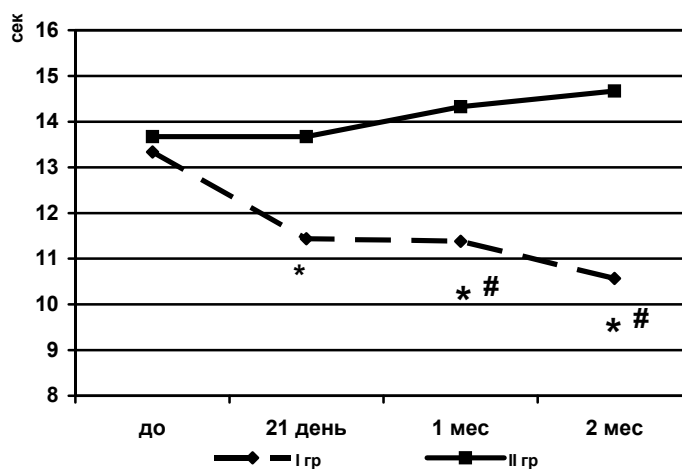


Рис. 5. Динамика результатов 15-метрового теста на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения; * - достоверные изменения по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$; # - $p < 0,05$ достоверные различия по сравнению между группами.

Анализ полученных результатов 6-минутного теста (расстояние, преодолеваемое пациентом за 6 минут ходьбы в обычном темпе) показал достоверное улучшение показателя в обеих группах по окончании курса лечения (I гр. - $t=5,3$; $p=0,001$ и II гр. - $t=4,62$; $p=0,04$). Однако в течение периода наблюдения положительный эффект достоверно сохранялся только в I группе (1 мес. - $t=4,62$; $p=0,04$ и 2 мес. - $t=4,62$; $p=0,04$) (рис. 6). 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.

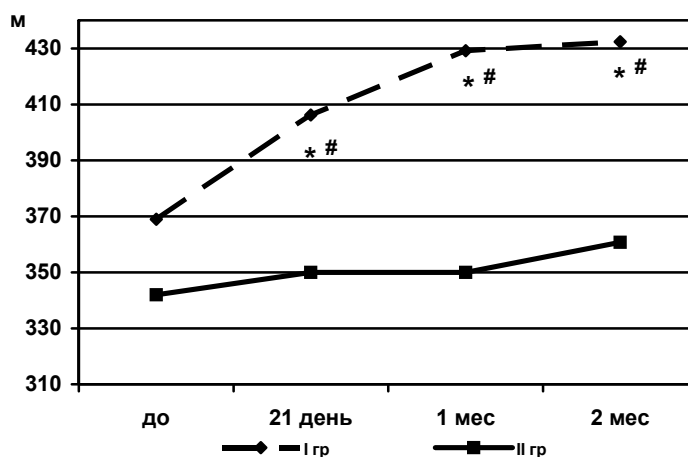


Рис. 6. Динамика результатов 6-минутного теста на фоне проводимой терапии и в течение периода наблюдения: А – в метрах к исходному показателю; Б – в % к исходному показателю; * - достоверные изменения по сравнению с показателем до лечения, $p < 0,05$; # - достоверные различия по сравнению между группами, $p < 0,05$.

После проведенного лечения установлено достоверное улучшение качества жизни пациентов по данным опросника EuroQol-5D (1) в I группе по окончании курса лечения (от $5,2 \pm 0,63$ до $4,6 \pm 0,97$, $t=2,6$; $p=0,05$), через 1 (до $4,5 \pm 1,3$, $t=2,9$; $p=0,05$) и 2 (до $4,2 \pm 1,7$, $t=2,3$; $p=0,05$) месяца. Во II группе установлена только тенденция к улучшению данного показателя на протяжении всего исследования. По результатам изучения влияния терапии на качество жизни пациентов (EuroQol-5D (2)) установлено достоверное улучшение в обеих группах через 1 месяц наблюдения (I гр. - от $1,0 \pm 0,47$ до $0,3 \pm 0,48$, $t=2,6$; $p=0,03$; II гр. - от $0,86 \pm 0,38$ до $0,29 \pm 0,49$, $t=2,8$; $p=0,03$). Не выявлено достоверных отличий между группами по показателям качества жизни и влияния терапии на качество жизни пациентов с остеоартрозом коленных суставов.

Выводы. Таким образом, применение препарата Гиалуаль Артро у пациентов старших возрастных групп с остеоартрозом коленных суставов положительно влияет на течение заболевания: наблюдается выраженное снижение болевого синдрома и улучшение функционального состояния. Влияние препарата Гиалуаль Артро на альго-функциональный статус пациентов превосходит эффект применения традиционной терапии НПВП. Положительный эффект последствия препарата после трехкратного его применения в течение 21 дня (1 инъекция в неделю) сохраняется на протяжении двух месяцев и проявляется лучшей функциональной активностью пациентов.