

УДК 616.728.3-007.2-085(045)

Современные тенденции и концепции в лечении остеоартроза коленного сустава препаратами гиалуроновой кислоты

П. В. Болховитин

ГУ «Институт патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенко НАМН Украины», Харьков

Pharmacological treatment of knee osteoarthritis (OA) supposes to use drugs of symptomatic action (with immediate and prolonged effect) and structure-modifying action. Goal: to analyse modern concepts (visco-elastic protection and visco-analgesic effect) and modern tendencies (enlargement of molecular weight and concentration) in the using of hyaluronic acid (HA) agents to treat OA. Methods: information sources which provide the results of clinical investigation of HA using are studied. Results: in the concept of viscosupplementation the molecular weight and concentration of HA in normal synovial fluid are considered as a reference standard. Exogenous intake of HA with high molecular weight and concentration increases the suspension properties of synovial fluid and prevent further degenerative changes in joint structures. In the concept of viscoanalgesia that also bases on the biomechanical properties of synovial fluid biological aspects are emphasized. Synolis VA became an innovation; it contents viscoelastic, sterile, apyretic, isotonic 2 % solution of sodium hyaluronate (molecular weight 2 000 000 Da) that placed in sorbitol matrix. Synolis VA is recommended to use under the conditions of knee OA on early stages (I-II according to Kellgren-Lawrence), when OA is accompanied by pain, despite other drug and drug-free therapy, with minor radiological signs; in case of OA with severe synovitis - anti-inflammatory therapy should be added (corticosteroids, NSAIDs and so on). There are some other indications: severe pain syndrome on the end-stages of knee OA (III-IV) in cases when joint replacements are contraindicated or patient refuse to perform it; alternative therapy, when NSAIDs are contraindicated, had some side-effects or no effect. Conclusion: the use of sodium hyaluronate cross-linked with sorbitol (Synolis VA) is prospective to treat all the stages of OA due to intense analgesic effect. Key words: osteoarthritis, hyaluronic acid, knee joint.

Фармакологічне лікування остеоартрозу (ОА) колінного суглоба передбачає використання препаратів симптоматичної (зі швидким або повільним ефектом) та структурно-модифікувальної дії. Мета: проаналізувати сучасні концепції (в'язкоеластичного захисту і в'язкознеболювального ефекту) й сучасні тенденції (збільшення молекулярної маси і концентрації) застосування препаратів гіалуронової кислоти (ГК) за ОА. Методи: вивчені джерела інформації, де представлено результати клінічних досліджень щодо використання препаратів ГК. Результати: у концепції в'язкоеластичності (viscosupplementation) еталоном вважають молекулярну масу і концентрацію ГК у нормальній синовіальній рідині. Екзогенне введення ГК із високою молекулярною масою і концентрацією підвищує амортизаційні властивості синовіальної рідини і перешкоджає подальшим дистрофічним змінам у структурах суглоба. У концепції в'язкознеболювання (viscoanalgesia), яка також базується на біомеханічних властивостях синовіальної рідини, акцент зроблено на біологічних аспектах. Інновацією став препарат Synolis VA — поміщений у матрицю із сорбітолу в'язкопружний, стерильний, апірогенний, ізотонічний 2 % розчин гіалуронату натрію (молекулярна маса 2 000 000 Да). Synolis VA рекомендовано застосовувати за умов ОА колінного суглоба на ранніх стадіях (I–II за Kellgren-Lawrence), коли ОА супроводжується болем, незважаючи на проведення іншої медикаментозної та немедикаментозної терапії, з помірними рентгенологічними ознаками; в разі ОА з вираженим синовітом — у поєднанні з протизапальною терапією (кортикостероїдами, НПЗП тощо). Іншими показаннями можуть бути: виражений больовий синдром на кінцевих стадіях ОА колінного суглоба (III–IV) у випадках, коли неможливе ендопротезування або пацієнт відмовляється від нього; альтернативна терапія, якщо НПЗП протипоказані, не переносяться або неефективні. Висновки: застосування зшитого з сорбітолом гіалуронату натрію (Synolis VA) є перспективним у лікуванні всіх стадій остеоартрозу завдяки вираженому знеболювальному ефекту. Ключові слова: остеоартроз, гіалуронова кислота, колінний суглоб.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуроночная кислота, коленный сустав

Введение

Остеоартроз (ОА) коленного сустава является распространенным заболеванием среди лиц трудоспособного возраста. Фармакологическое лечение ОА коленного сустава включает препараты симптоматического (с быстрым или медленным эффектом) и структурно-модифицирующего действия. Такое разделение предлагается [1–4] вне зависимости от введения препарата (внутрь, в полость сустава или местно).

Лечение патологии суставов путем внутрисуставного введения препаратов появилось еще в 1938 г. [5]. С этого времени с разными результатами применяли многие препараты — солевые растворы, прокаин, осмиевую кислоту, кортикостероиды (начиная с 1950-х гг.), позднее стали использовать мукополисахаридную полисерную кислоту, аprotинин, орготеин и препараты гиалуроновой кислоты (ГК) с высокой концентрацией и молекулярной массой (которые, по мнению многих авторов, обладают высокой эффективностью при ОА [6, 7]). ГК обладает множественными биологическими эффектами, а именно: обеспечивает амортизацию и улучшает скольжение суставных поверхностей, оказывает анальгезирующее и противовоспалительное действие путем снижения раздражения (покрытия) болевых рецепторов, а также барьерное — за счет транспортной функции гиалуроната Na⁺ для удаления органических веществ, генерируемых разрушающимся хрящом. Экзогенный гиалуронат стимулирует синтез внутрисуставной ГК [8–10].

Цель работы: проанализировать современные концепции (вязкоэластичной защиты и вязкообезболивающего эффекта) и тенденции (увеличения молекулярной массы и концентрации) применения препаратов гиалуроновой кислоты при остеоартрозе.

Материал и методы

Изучены источники информации, в которых представлены результаты различных клинических исследований по применению препаратов ГК.

Результаты и их обсуждение

ГК является важным компонентом синовиальной жидкости и хрящевой ткани. Это полисахарид с высокой молекулярной массой, состоящий из длинных, не содержащих серы, прямых цепочек дисахаридов различной длины из N-ацетилглюкозамина. ГК выполняет ряд ключевых функций в трофике хряща и регуляции среды в полости сустава. При ОА молекулярная масса и концентрация ГК снижаются. В настоящее время предположение, что благоприятный эффект ГК при симптомах ОА связан

с ее молекулярной массой, является дискуссионным [9]. Поэтому существуют препараты ГК с различной концентрацией и молекулярной массой (таблица).

Исходя из этих данных возникла концепция вязкоэластичности (*viscosupplementation*), базирующаяся на механических свойствах ГК, которые, в свою очередь, зависят от молекулярной массы и концентрации [11, 12]. Эталоном по данной концепции является молекулярная масса и концентрация ГК в нормальной синовиальной жидкости, что связано с ее биомеханическими свойствами и имеет определенный смысл. Экзогенное введение ГК с высокой молекулярной массой и концентрацией повышает амортизационные свойства синовиальной жидкости и препятствует дальнейшим дистрофическим изменениям со стороны суставного хряща и других внутрисуставных структур. В связи с этим обоснованным является применение ГК исключительно на ранних стадиях ОА коленного сустава, когда дистрофические изменения незначительны.

Американский колледж ревматологии (ACR) и Европейская лига против ревматизма (EULAR) опубликовали анализ рекомендаций по лечению ОА [13, 14]. ACR рекомендует применение препаратов ГК отдельным пациентам, в то время как EULAR указывает, что «ГК, возможно, эффективна при ОА коленного сустава, но степень выраженности эффекта относительно невелика, и пациенты, у которых возможна подобная терапия, определены недостаточно четко». Был выполнен обзор физиологических и фармакологических свойств ГК [6–10]. По данным научной литературы, первоначальная концепция «вязкоэластичности» как механизма действия ГК недостаточна для объяснения долгосрочных клинических эффектов подобной терапии [11, 12]. Установлено, что ГК обладает множественными биологическими эффектами [7]. Однако гипотеза о том, что высокая молекулярная масса ГК является ключевым фактором ее клинической эффективности, недавно была поставлена под сомнение [9]. A. D. Aviad и T. B. Houpt [6] предполагают, что концентрация ГК более важна, чем ее молекулярная масса.

Первые исследования применения ГК при ОА коленного сустава у человека были выполнены в начале 1970-х годов N. V. Rydell и E. A. Balasz [15], J. G. Peyron и E. A. Balasz [16], а через несколько лет C. Weiss и соавт. [17]. В 1974 г. N. V. Peyron вводил 1, 2 или 3 мл ГК (Healon®) в 23 коленных сустава и получил положительные результаты у 74 % пациентов. Наилучшей схемой терапии стала комбинация двух инъекций по 2 мл ГК. В ряде работ были

Таблица

Препараты гиалуроновой кислоты, применяемые при ОА у человека

Торговое наименование	Производитель	Молекулярная масса (Дальтон)	Концентрация раствора (%)	Количество в 1 дозе (мл)	Рекомендуемое количество инъекций на курс
Ostenil®	Chemedica (Швейцария)	1,200,000	1,0	2,0	5,0
Ostenil® Plus	Chemedica (Швейцария)	1,400,000–1,600,000	2,0	2,0	2,0–3,0
Сингиал	Фармак (Украина)	3,000,000	1,0	2,0	5,0
Гиалган®	Fidia (Италия)	500–730,000	1,0	2,0	5,0
Synocrom	Стомарфарма (Австрия)	1,600,000	1,0	2,0	5,0
Synocrom Forte	Стомарфарма (Австрия)	2,100,000	2,0	2,0	3,0
Ostenil® Plus	Chemedica (Швейцария)	1,400,000–1,600,000	2,0	2,0	2,0–3,0
Durolane	Smith&Nephew (США)	1,000,000	2,0	3,0	1,0
Artz® (или Supartz®) (1987)	Seikagaku (Япония)	600–1,200,000	1,0	2,0	5,0
Healon® (не выведен на рынок)	Biotrics (США)	2,000,000	1,0	2,0	2,0
Гиалган® (1988)	Fidia (Италия)	500–730,000	1,0	2,0	5,0
Synvisc® (1992, Канада)	Genzyme (США)	7,000,000 + гель	1,0	2,0	3,0
NRD 101	Roussel (Япония)	1,8–2,000,000	1,0	2,5	5,0 в исследовании
Orthovisc®	Anika (США)	1,7–2,000,000	1,0	2,0	3,0
Adant®	Meiji Seika (Япония)	600–1,200,000	1,0	2,5	5,0
Arthrum®	LCA (Франция)	2,000,000	1,0	2,0	3,0
Hyalart®	Fidia (Италия)	500–730,000	1,0	2,0	5,0

выполнены обзоры клинических исследований, опубликованных за последние 25 лет с использованием различных препаратов ГК [7, 18, 19].

В канадском ретроспективном исследовании 336 пациентов, страдающих ОА коленного сустава (458 суставов), получали в течение 2–5 лет терапию препаратом Гиалган GF 20 (перекрестносшитой ГК). Выявлено, что эффект терапии ГК зависел от степени тяжести структурных нарушений в суставе при ОА и наличия/отсутствия явлений синовита. У пациентов с ранними стадиями ОА коленного сустава, независимо от вовлеченного его отдела (медиального, латерального или феморопателлярного), были получены лучшие результаты, чем у лиц с конечными стадиями (72–91 % против с 44–58 % соответственно). Эффективность ГК была снижена у больных с синовитом перед первой инъекцией ГК. При этом 71 % пациентов охарактеризовали результат лечения как «лучше» или «намного лучше», 7,3 % — «намного хуже» по сравнению с 70 и 1,1 % у больных без синовиального выпота ($p = 0,05$). В последующем в инструкции по применению препарата Гиалган появилось предупреждение, что препарат не должен применяться у пациентов с большим

объемом внутрисуставного выпота. Применение ГК на ранних стадиях ОА коленного сустава рекомендовано, в частности, из-за симптоматической эффективности (аналгезирующего и противовоспалительного эффекта). Использование ГК в качестве терапии первой линии при наличии большого количества выпота не показано даже после аспирации синовиальной жидкости. Это связано с тем, что наличие выпота в суставе является маркером воспалительного процесса при ОА с потенциальным риском ускорения разрушения хряща [21]. В острых ситуациях рекомендуется применять препараты с более быстрым развитием эффекта, такие как кортикостероиды для внутрисуставного введения [13, 14]. Препараты с медленным развитием эффекта, например ГК, можно применять в сочетании с внутрисуставными инъекциями кортикостероидов [22] или начинать их использование на неделю позже на «сухом» коленном суставе для усиления действия кортикостероида и получения более длительного симптоматического эффекта. Различные исследователи подтверждают эффективность вязкоэластичной концепции, однако ограничивают применение ГК ранними стадиями ОА [23–25].

Концепция вязкообезболивания (viscoanalgesia) также основана на биомеханических свойствах синовиальной жидкости, однако с акцентом больше на «биологических», чем на «механических» [26, 27].

Инновацией в этой области стал препарат Synolis V-A, представляющий собой вязкоупругий, стерильный, апирогенный, изотонический 2 % раствор гиалуроната натрия, который заключен в матрицу сорбитола с помощью запатентованной технологии сшивки молекул (право на патент принадлежит компании APTISSEN). Гиалуронат натрия, используемый в Synolis V-A, синтезируется путем бактериальной ферментации и характеризуется молекулярной массой больше средней — 2 000 000 Да.

Вязкоэластичное действие препарата Synolis V-A при ОА с клиническими проявлениями обусловлено высокой концентрацией и молекулярной массой гиалуроната натрия больше средней, а также сшивкой с сорбитолом, который препятствует распаду ГК.

Вязкообезболивающее действие Synolis V-A обеспечивается именно сшивкой гиалуроната натрия с сорбитолом и основано на механических и биологических свойствах самой ГК и эффектах, связанных с сорбитолом [23]. Подтверждено позитивное влияние ГК/сорбитола при ОА путем восстановления окислительно-восстановительного статуса, уменьшения апоптоза, воспаления и катаболизма, участвующих в повреждении хряща.

При отсутствии четких прогностических факторов наилучшими показаниями для применения ГК/сорбитола (Synolis V-A) являются:

- ранние стадии ОА (I–II стадия по Kellgren-Lawrence) коленного сустава, сопровождающиеся болью, несмотря на проведение иной медикаментозной и немедикаментозной терапии, с умеренными рентгенологическими признаками, отсутствием или небольшими проявлениями синовита без механических симптомов (которые могут служить показанием для операции под артроскопическим контролем) [28];
 - ОА с выраженным синовитом — в сочетании с противовоспалительной терапией (кортикостероидами пролонгированного действия, НПВС и т. д.).
- Прочие показания:
- выраженный болевой синдром при конечных (III–IV по Kellgren-Lawrence) стадиях ОА коленного сустава, когда противопоказано эндопротезирование или пациент отказывается от него;
 - как альтернатива терапии НПВС, если они противопоказаны, не переносятся или неэффективны.

Выводы

Основными концепциями применения препаратов гиалуроновой кислоты являются классическая (вязкоэластичности) и инновационная (вязкообезболивания).

Тенденции развития в системе лечения ОА направлены на механические и биологические аспекты патогенеза, что находит отражение в механизме действия инновационных препаратов гиалуроновой кислоты.

Применение гиалуроната натрия, сшитого с сорбитолом (Synolis V-A), является перспективным в лечении всех стадий ОА за счет выраженного обезболивающего эффекта.

Список литературы

1. Guidelines for testing slow acting an disease modifying drugs in osteoarthritis / M. Lequesne, K. Brandt, N. Bellamy [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21, Suppl. 41. — P. 65–71.
2. Recommendations for the registration of drugs in the treatment of osteoarthritis / Group for the Respect of Ethics and Excellence in Science (GREES): osteoarthritis section (M. Dougados, J. P. Devogelaer, M. Annfeldt [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 1996. — Vol. 55 (8). — P. 552–557, doi: 10.1136/ard.55.8.552.
3. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop / R. D. Altman, K. Brandt, M. Hochberg [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1996. — Vol. 4 (4). — P. 217–243.
4. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis: consensus development in OMERACT III / N. Bellamy, J. Kirwan, R. D. Altman [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1997. — Vol. 24 (4). — P. 799–802.
5. Desmarais M. H. Value of intra-articular injections in osteoarthritis / M. H. Desmarais // *Ann. Rheum. Dis.* — 1952. — Vol. 11 (4). — P. 277–281.
6. Aviad A. D. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? / A. D. Aviad, J. B. Houpt // *J. Rheumatol.* — 1994. — Vol. 21 (2). — P. 297–301.
7. Abantangelo G. Hyaluronan: biological role and function in articular joints / G. Abantangelo, M. O'Regan // *Eur. J. Rheumatol. Inflamm.* — 1995. — Vol. 15. — P. 9–16.
8. George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis / E. George // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 637–640, doi:10.1136/ard.57.11.637.
9. Brandt K. D. Intraarticular injections of hyaluronan as treatment for knee osteoarthritis: what is the evidence? / K. D. Brandt, G. N. Smith, L. S. Simon // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43. — P. 1192–1203, doi: 10.1002/1529-0131(200006)43:6<1192::AID-ANR2>3.0.CO;2-L.
10. Adams M. E. A risk-benefit assessment of injections of hyaluronan and its derivatives in the treatment of osteoarthritis of the knee / M. E. Adams, A. J. Lussier, J. G. Peyron // *Drug Saf.* — 2000. — Vol. 23 (2). — P. 115–130, doi:10.2165/00002018-200023020-00003.
11. Balazs E. A. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis / E. A. Balazs, J. L. Denlinger // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20, Suppl. 39. — P. 3–9.
12. Waddell D. D. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee: clinical efficacy and economic implications / D. D. Waddell // *Drugs Aging.* — 2007. — Vol. 24.

- P. 629–642, doi: 10.2165/00002512-200724080-00002.
13. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update / R. D. Altman, M. C. Hochberg, R. W. Moskowitz [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43 (9). — P. 1905–1915.
 14. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutic trials (ESCISIT) / R. Pendleton, N. Arden, M. Dougados [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2000. — Vol. 59. — P. 936–944, doi: 10.1136/ard.59.12.936.
 15. Rydell N. W. Effect of intra-articular injection of hyaluronic acid on the clinical symptoms of osteoarthritis and on granulation tissue formation / N. W. Rydell, E. A. Balasz // *Clin. Orthop.* — 1971. — Vol. 80. — P. 25–32.
 16. Peyron J. G. Preliminary clinical assessment of Na-hyaluronate injection into human arthritic joint / J. G. Peyron, E. A. Balasz // *Pathol. Biol.* — 1974. — Vol. 22. — P. 731–736.
 17. Clinical studies of the intraarticular injections of Hyalon® (sodium hyaluronate) in the treatment of osteoarthritis of human knees / C. Weiss, E. A. Balasz, R. St Onge, J. L. Denlinger // *Semin Arthritis Rheum.* — 1981. — Vol. 11, Suppl. 1. — P. 143–144.
 18. Peyron J. G. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review / J. G. Peyron // *J. Rheumatol.* — 1993. — Vol. 20, Suppl. 39. — P. 10–15.
 19. Maheu E. Sel sodique de l'acide hyaluronique (hyaluronan) et gonarthrose / E. Maheu, J. Lamotte, M. Lequesne // *L'actualité rhumatologique* / S. DeSèze, A. Ryckewaert, M. F. Kahn [et al.]. — Paris, Expansion Scientifique Française: 1994. — P. 324–339.
 20. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada / A. Lussier, A. A. Cividino, C. A. McFarlane [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1996. — Vol. 23. — P. 1579–1585.
 21. Longitudinal radiologic evaluation of osteoarthritis of the knee / M. Dougados, A. Gueguen, M. Nguyen [et al.] // *J. Rheumatol.* — 1992. — Vol. 19. — P. 378–384.
 22. Grecomoro G. Therapeutic synergism between hyaluronic acid and dexamethasone in the intra-articular treatment of osteoarthritis of the knee: a preliminary open study / G. Grecomoro, F. Piccione, G. Letizia // *Curr. Med. Res. Opin.* — 1992. — Vol. 13. — P. 49–55.
 23. The effects of hyaluronic acid on articular chondrocytes / M. Akmal, A. Singh, A. Anand [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Br.* — 2005. — Vol. 87-B. — P. 1143–1149.
 24. Early effect of hyaluronic acid intra-articular injections on serum and urine biomarkers in patients with knee osteoarthritis: An open-label observational prospective study / T. Conrozier, J. C. Balblanc, P. Richette [et al.] // *J. Orthop. Res.* — 2012. — Vol. 30 (5). — P. 679–685, doi: 10.1002/jor.21580.
 25. Moreland L. W. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action / L. W. Moreland // *Arthritis Res. Ther.* — 2003. — Vol. 5. — P. 54–67.
 26. Heisel J. Safety and efficacy findings from a non-interventional study of a new hyaluronic acid/sorbitol formulation (GO-ON(R) matrix) for intra-articular injection to relieve pain and disability in osteoarthritis patients / J. Heisel, C. Kipshoven // *Drug Res. (Stuttg.)*. — 2013. — Vol. 63 (9). — P. 445–449, doi: 10.1055/s-0033-1343425.
 27. Bausani M. Assessing the efficacy of a viscosupplement combining hyaluronic acid and sorbitol (Synolis-VA) in patients with high grades knee osteoarthritis for whom corticotherapy is contraindicated / M. Bausani // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2013. — Vol. 21. — Article S270, doi: 10.1016/j.joca.2013.02.564.
 28. Орлянский В. Руководство по артроскопии коленного сустава / В. Орлянский, М. Л. Головаха. — Днепропетровськ: Пороги, 2007. — 149 с.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872015475-79>

Статья поступила в редакцию 04.11.2015

MODERN TENDENCIES AND CONCEPTS IN TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS USING HYALURONIC ACID DRUGS

P. V. Bolkhovitin

SI «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkiv

