

## ПРЕПАРАТЫ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

**Е. Яшина**, кандидат медицинских наук  
Нижегородская государственная медицинская академия  
**E-mail:** ya-lena@mail.ru

*Доказанные эффективность и безопасность препаратов гиалуроновой кислоты являются основанием для широкого их использования в виде внутрисуставного введения при остеоартрозе.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, препараты гиалуроновой кислоты, Суплазин.

Ревматические заболевания — одна из наиболее частых причин обращения к врачам общей практики. В настоящее время остеоартрозом (ОА) страдает 15–20% населения земного шара, а заболеваемость составляет 8,2 на 100 тыс. населения [1]. Кроме того, ОА остается наиболее распространенным заболеванием суставов, ассоциированным с возрастом. Так, в исследовании, посвященном эпидемиологии ОА в Европе [2], распространенность ОА коленного сустава по рентгенологическим данным составила у мужчин 14,1 тыс. и у женщин 22,8 тыс. на 100 тыс. жителей старше 45 лет. В США ОА диагностируется более чем у половины людей в возрасте старше 65 лет и выявляется практически у каждого человека старше 75 лет. В России ОА страдают около 15 млн человек, что составляет 10–12% населения страны, причем темпы роста заболеваемости определяются на уровне примерно 20% в год. В последние годы нетрудоспособность, обусловленная ОА, возросла в 3–5 раз. По существующим прогнозам, увеличение ожидаемой продолжительности жизни и глобальное старение населения к 2020 г. могут сделать ОА 4-й по значимости причиной инвалидности (ВОЗ), так как заболеванием будут страдать 71% населения в возрасте старше 65 лет [3].

Следует отметить, что при кажущейся доброкачественности ОА значительно снижает качество жизни в такой же степени, как и сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, депрессия, а также уменьшает продолжительность жизни у женщин на 10–15 лет.

Общепринятые схемы лечения ОА базируются на рекомендациях, разработанных OARSI (Osteoarthritis Research Society International) и EULAR (European League Against Rheumatism) [4], и включают целый спектр медикаментозных и немедикаментозных мероприятий. Несомненно, наиболее эффективен комплексный подход к лечению заболевания. Следует отметить, что, несмотря на большой арсенал лекарственных средств, 60% пациентов нуждаются в эндопротезировании пораженного сустава.

Внедрение в клиническую практику препаратов гиалуроновой кислоты (ПГК) рассматривается как качественный прорыв в лечении пациентов с ОА, особенно при локализации процесса в коленных суставах: такая терапия позволяет избежать или хотя бы отсрочить протезирование сустава [5].

Первые исследования, посвященные использованию гиалуроновой кислоты (ГК) при ОА коленного сустава у че-

ловека, выполнены в начале 1970-х годов. Позже появились ПГК Artz (Япония, 1987) и Hyalgan (Италия, 1988). С 2003 г. внутрисуставная инъекционная терапия ПГК входит в список мероприятий, рекомендуемых ВОЗ при лечении ОА [6].

Эффективность применения ПГК доказана не только при ОА коленных суставов, но и при других его локализациях — в плечевом, голеностопном, ключично-акромиальном, тазобедренном, височно-нижнечелюстном суставе и мелких суставах кистей и запястья [7, 8].

Показанием для назначения ПГК был неудовлетворительный контроль болевого синдрома при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и внутрисуставном введении глюкокортикостероидов [9]. Опрос врачей общей практики в Великобритании показал, что около 15% больных ОА коленных суставов получают внутрисуставные введения ПГК. Стоимость подобного лечения очень высокая (затраты на 1 введение составляют от 110 до 230 долларов; стоимость разового курса лечения в США может превышать 1 тыс. долларов) [10]; однако эти затраты часто покрываются страховыми системами. Так, в Австрии социальной страховой системой на компенсацию затрат на лечение ПГК ежегодно тратится более 10 млн евро.

С появлением ПГК на фармацевтическом рынке России популярность этих лекарств наблюдается и в нашей стране. Однако четкой статистики по их использованию мы не нашли.

С целью получения первичной информации для оценки потенциала рынка ПГК в России нами в 20 центрах в 18 городах (Москва, Санкт-Петербург, Барнаул, Белгород, Екатеринбург, Казань, Краснодар, Красноярск, Иркутск, Новосибирск, Омск, Пермь, Ростов-на-Дону, Самара, Ставрополь, Тула, Чебоксары, Уфа) изучено мнение врачей (ревматологов, травматологов, хирургов, врачей спортивной медицины), а также самих пациентов с ОА — с целью изучения самооценки больными эффективности лечения ОА.

Проведено анкетирование 600 пациентов с ОА II–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence. Большинство опрошенных страдали гонартрозом (68,9%) и коксартрозом (23%). Практически половину пациентов составляли пенсионеры в возрасте 50–69 лет; преобладали женщины (70%). У 73% респондентов отмечены классические для больного первичным ОА признаки — избыточная масса тела и сопутствующая соматическая патология. Преваляровали пациенты с низким и средним уровнем физической активности (соответственно 38 и 39%). Врожденная патология опорно-двигательного аппарата наблюдалась лишь у 7% обследованных. Распределение пациентов с учетом локализации ОА было следующим: поражение коленных суставов — у 69%, тазобедренных — у 23%, суставов кистей — у 6%, других — у 2%.

Практически все пациенты ранее получали комплексное лечение: НПВП — 84%, хондропротекторы для приема внутрь — 78%, физиотерапию — 58%, санаторно-курортное лечение — 36%. У 54% пациентов отмечен хороший эффект при приеме НПВП (купирование болевого синдрома в течение 3 дней), у 42% увеличилась подвижность суставов, у 40% респондентов развилась продолжительная ремиссия, на удобство применения НПВП указали 90%. Однако у 22% пациентов на фоне их приема возникли диспепсические явления.

Всем больным внутрисуставно вводили ПГК по стандартной схеме: трижды 1 раз в неделю. Стихание болевого синдрома к 3-му дню после введения отметили 58% пациен-

тов, увеличение подвижности сустава и продолжительную ремиссию — соответственно 73 и 79% опрошенных, что явно больше, чем на фоне лечения НПВП. Удобство использования препарата оценили 88% пациентов.

Как показывает практика, навыком внутрисуставных инъекций в настоящее время владеют большинство ревматологов и хирургов-травматологов. Введение ПГК пациенты обычно переносят хорошо: крайне редки местные реакции (кратковременное припухание и боль в суставе), требующие использования холода (местно) и ограничения нагрузки. Данные возможные реакции на препарат прописаны в инструкции к гиалуронану любого производителя и не являются препятствием для повторного введения. Системные реакции на введение препарат практически не встречаются. Диспепсические явления отметили 4% опрошенных (скорее всего, они были обусловлены не введением препарата, а иными причинами).

В целом эффект ПГК считают достаточно сильным 52% пролеченных больных; умеренный эффект наблюдался у 35%; крайне слабый или его отсутствие — соответственно у 10 и 3% пациентов. В случае незначительного эффекта следует в первую очередь исключить другие причины сохранения симптоматики — это высокая степень артроза, требующая оперативного лечения, хондромы тела в полости сустава, сохраняющиеся высокие нагрузки на пораженный сустав, патология околосуставного аппарата (энтезопатии, бурситы, теносиновиты), вторичный синовит на фоне остеоартроза, не купированный предварительно, и др.

Полученные нами результаты анкетирования вполне соотносятся с оценкой эффективности и безопасности ПГК в Кокрановском систематическом обзоре, где также не выявлено значительных проблем при их введении и подтверждается симптоматическая эффективность внутрисуставного введения ПГК как терапевтического класса для лечения ОА. Фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в США, продемонстрировали высокую безопасность одобренных для применения гиалуронанов. При их введении уменьшается болевой синдром и улучшается функция сустава; эффект сохраняется до 13 нед после завершения курса введения, а по ряду показателей — до 1 года. Следует подчеркнуть, что результаты оценки эффективности для разных ПГК значительно различались, поэтому нельзя утверждать, что все препараты одинаково эффективны [11].

Несмотря на существующую в мировой медицинской практике тенденцию к выработке единой стратегии профилактики и лечения наиболее распространенных заболеваний (стандарты лечения), на выбор конкретного лекарственного препарата влияет ряд факторов: состояние фармацевтического рынка и доступность препаратов, экономические возможности медицинского учреждения или пациента.

По данным опроса российских врачей (выраженность признака — от 1 до 10), наиболее значимыми факторами, влияющими на принятие решения при выборе вида терапии ОА, оказались стадия заболевания (9,7), предполагаемые эффективность лечения (9,3) и длительность ремиссии (9,4), зачастую основанные на собственном опыте применения того или иного вида лечения. Несмотря на желание иметь собственный взгляд (9,7), наличие доказательной базы для врачей также было немаловажным (7,5), хотя такой факт, как наличие в стандартах, имело гораздо меньшее значение (4,7). Кроме того, специалисты немалую роль отводили возрасту пациента (7,6) и материальной составляющей вопроса (6,1),

несомненно, учитывая, что подчас курс лечения более дорогостоящим препаратом обходится пациенту значительно дешевле, чем при использовании недорогого лекарственного средства (за счет быстрого и стойкого проявления терапевтического эффекта и сокращения сроков нетрудоспособности). В целом следует отметить весьма многогранный, не формальный подход к выбору терапии, что свидетельствует о достаточно высоком профессиональном уровне опрошенных специалистов.

Кроме того, был проанализирован механизм принятия решения при выборе того или иного ПГК для внутрисуставных инъекций. Значимость факторов, влияющих на выбор препарата, оказалась следующей: наличие условий для проведения внутрисуставных инъекций – 9,3; стадия ОА – 9,0; эффективность – 9,5; собственный опыт применения – 9,6; наличие доказательной базы – 7,4; цена препарата – 7,4; наличие в аптеках – 5,3; молекулярная масса (ММ) препарата – 8,7; наличие побочных эффектов – 9,0; доверие бренду – 6,5.

Полученные данные вновь демонстрируют многосторонний подход к выбору как данного вида лечения, так и конкретного препарата. Так, врачи ориентируются на возможность выполнения внутрисуставной инъекции (наличие не только условий процедурного кабинета, но и состояния самого сустава, возможность введения лекарства непосредственно в сустав, т.е. достаточная суставная щель, и др.), а также на стадию ОА. Оценивая выраженность дегенеративных изменений сустава, врач взвешивает соотношение риск-польза данного вида лечения, целесообразность его проведения. Подчас имеет смысл сразу направить пациента на эндопротезирование сустава, а не использовать далеко не дешевый препарат, заведомо не ожидая какого-то значимого и продолжительного эффекта. Хотя, при наличии тяжелой сопутствующей соматической патологии (препятствие к проведению оперативного лечения) введение ПГК может быть средством выбора для уменьшения проявления симптомов заболевания, в первую очередь болевого.

Самым значимым при выборе лекарства оказался собственный опыт применения препарата, показывающий его достаточную эффективность и безопасность. Намного большее значение придается ММ препарата, чем таким составляющим, как его цена, наличие в аптеке, доверие бренду. Оценивая механизм действия ПГК, большинство специалистов отметили не только их амортизационные и лубрикантные свойства, но и положительное воздействие на хрящ, стимуляцию выработки хрящом собственной ГК.

Действительно, выбрать ПГК из представленных на фармацевтическом рынке подчас непросто. Можно выделить 2 группы средств, отличающихся по своим физико-химическим и биологическим свойствам. Первая группа – препараты ГК (натрия гиалуронат); они содержат длинные несulfатированные, прямые полимерные цепи из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты различной длины, в физиологических растворителях образуют петли случайной формы. ММ препаратов не превышает 4000–5000 кДа. Вторая группа – гиланы; они содержат перекрестно-сшитые молекулы гиалуроната, у которых карбоксильные и N-ацетилловые группы свободны, могут быть плохо растворимы в воде и представлены в виде геля. В этой группе препараты имеют высокую ММ (6000 кДа для гилана G-F 20).

Акцент при выборе препарата на его ММ не случаен. Проведено множество исследований, сравнивающих действие

ПГК с различной ММ, но вопрос до сих пор остается дискуссионным. Существующие сравнительные исследования эффективности высоко- и низкомолекулярных соединений ГК, зачастую демонстрируют, что эффект высокомолекулярного соединения в отношении купирования болевого синдрома значительно выше (Wobia M. и соавт., 1999) (QS 21), однако другие данные позволяют предположить наличие диапазона ММ, оптимального для возбуждения определенных биологических действий. По данным одних исследований, главным образом, *in vitro*, более эффективны гиалуронаны с высокой ММ, по данным других – гиалуронаны с низкой и средней ММ. Доклинические исследования на моделях животных с ОА показывают, что для структурно-модифицирующего действия на заболевание более эффективен гиалуронат с низкой и средней ММ [12].

Установлено также, что ПГК с низкой ММ проникают в поврежденные ткани хряща и стимулируют выработку собственного эндогенного гиалуроната, тогда как препараты с крупной молекулой с трудом проникают в хрящ, а при расщеплении образуют разнородные фрагменты, способные даже вызвать выработку специфических антител. Гидрофильная молекула ГК способствует регенерации хряща, создавая оптимальные условия для пролиферации клеток, а также на длительный срок восстанавливает вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости. Кроме того, обезболивающий эффект осуществляется путем угнетения ноцицептивных рецепторов сустава, а также посредством прямого противовоспалительного действия на синовиоциты путем угнетения выделения арахидоновой кислоты и блокировки синтеза простагландина-E2. Эти механизмы, видимо, и объясняют длительный терапевтический эффект препарата, превышающий его жизненный цикл внутри сустава (в среднем от 10 до 18 ч).

ПГК с низкой ММ довольно хорошо переносятся пациентами при внутрисуставном введении; низкая ММ обуславливает быстрое расщепление молекул ГК в суставе и тканях. Данные литературы дают основание для использования низкомолекулярных ПГК (500–750 кДа) животного происхождения и для внесуставных инъекций. Речь идет о таких локализациях, где имеется синовиальная ткань и ГК природно вырабатывается для осуществления метаболических процессов, в частности о синовиальных влагиалищах и синовиальных оболочках сухожилий при хроническом воспалении в этой зоне (тендиниты, теносиновиты, бурситы) [13].

В России зарегистрирован препарат Суплазин® (Bioniche Teoranta Co., Ирландия), представляющий собой высокоочищенный искусственный гиалуронат ММ 500–1000 кДа с дозировкой 20 мг в 2 мл. Проведенные клинические исследования [14, 15], доказывают не только достаточно выраженный механический эффект (амортизационный и лубрикантный) препарата, но и описанные долгосрочные эффекты, обусловленные именно ММ. К тому же Суплазин® создается благодаря инновационным технологиям бактериальной ферментации непатогенных штаммов, в связи с чем не вызывает аллергических реакций, которые присущи препаратам животного происхождения. Кроме этого, в процессе приготовления препарата при стерилизации методом микроультрафильтрации достигается однородность размеров его молекул, что обуславливает уникальность фармакологических свойств и долгосрочность эффекта.

Таким образом, будучи высокотехнологичным препаратом с четко выверенной ММ, Суплазин® характеризуется та-

кими преимуществами, как оптимальный лечебный эффект, минимум риска иммунного ответа после инъекции, легкость введения.

Длительный эффект внутрисуставного введения препарата Суплазин® при ОА позволил пересмотреть не только традиционный режим дозирования, но и количество инъекций в сторону уменьшения. В настоящее время препарат представлен в 2 формах выпуска, что предоставляет свободу выбора как врачу, так и пациенту. Кроме препарата с дозировкой 20 мг в шприце 2 мл, выпускается Суплазин® 1-ШОТ в виде шприца, содержащего 60 мг/6 мл гиалуроната натрия. Возможно не только многократное (до 3 раз) введение препарата в сустав (классический Суплазин®) — по 2 мл с промежутком 1 нед, но и однократное — 6 мл за 1 инъекцию (Суплазин® 1-ШОТ). Однократное введение позволяет сократить количество визитов к врачу и снизить риск побочных эффектов внутрисуставного вмешательства; а это удобно как для молодых активных пациентов, спортсменов, так и пожилых пациентов с ограниченными возможностями для передвижения.

Безопасность и эффективность применения препарата Суплазин® 1-ШОТ в виде однократной инъекции подтверждает международное многоцентровое неинтервенционное исследование ASKOT, проведенное в 2010–2011 г. в отделениях ревматологии и ортопедии Германии, Испании, Чешской Республики и Словакии [16]. По данным этого исследования, увеличение объема вводимого препарата в 3 раза (по сравнению со стандартной инъекцией) не повлияло на безопасность инъекции. Отмечались лишь небольшие транзиторные местные реакции, не требовавшие особого лечения; возникали они при использовании препарата Суплазин® 1-ШОТ реже, чем при применении высокомолекулярных ПГК (соответственно 2,2 и 5,7%) [17].

При этом через 3 и 6 мес лечения наблюдалось значительное улучшение всех параметров, используемых для оценки эффективности лечения (боль, качество жизни). Более чем у половины пациентов, участвовавших в исследовании, наблюдалось клинически значимое снижение индекса Лекена (соответственно на 3,35 и 3,75). Кроме того, результаты исследования подтверждают эффективность однократной инъекции и сохранение терапевтического действия в течение по меньшей мере 6 мес.

Наличие на фармацевтическом рынке разных форм ПГК с различной ММ позволяет выбрать лекарство, оптимальное для достижения поставленных целей. Доказанные эффективность и безопасность, а также многогранность положительного действия являются основанием для широкого использования при ОА таких препаратов для внутрисуставного введения, как Суплазин® и Суплазин® 1-ШОТ (Bioniche Teoranta Co., Ирландия).

## Литература

1. Adatia A., Rainsford K., Kean W. Osteoarthritis of the knee and hip. Part I: aetiology and pathogenesis as a basis for pharmacotherapy // J. Pharm. Pharmacol. – 2012; 64 (5): 617–25.
2. EULAR Compendium on Rheumatic Disease. Ed. J.W.J. Bijl // BMJ. – 2009; 824 p.

3. Насонова В.А., Мендель О.И., Денисов Л.Н. и др. Остеоартроз и ожирение: клиничко-патогенетические взаимосвязи // Профилактическая медицина. – 2011; 1: 29–37.

4. Hochberg M., Altman R., April K. et al. ACR 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee // Arthritis Care Res. (Hoboken). – 2012; 64: 465–74.

5. Barrett J., Siviero P. Retrospective study of outcomes in Hyalgan® – treated patients with osteoarthritis of the knee // Clin. Drug. Invest. – 2002; 22: 87–97.

6. Marshall K. Intra-articular hyaluronan therapy // Foot Ankle Clin. N. Am. – 2003; 8 (2): 221–32.

7. Schumacher H., Meador R., Sieck M. et al. Pilot investigation of hyaluronate injections for first metacarpalcarpal osteoarthritis // J. Clin. Rheumatol. – 2004; 10 (2): 59–62.

8. Silverstein E., Leger R., Shea K. The use of intra-articular hylan G-F 20 in the treatment of symptomatic osteoarthritis of the shoulder: a preliminary study // Am. J. Sports. Med. – 2007; 35 (6): 979–85.

9. Maheu E., Hatimi J., Ravaud P. Intra-articular treatment for osteoarthritis for the knee: a French survey on use habits and perceptions by rheumatologists. Abstr. Ann. EULAR Congress. Berlin, 2004; 364.

10. Сузук Е.А. Оценка эффективности препаратов гиалуроновой кислоты в лечении остеоартрита с позиций доказательной медицины [электронный ресурс] / М., 2007; режим доступа: <http://www.go-on.rotta.ru>

11. Hamburger M., Lakhanpal S., Mooar P. et al. Intra-articular hyaluronans: a re-view of product-specific safety profiles // Semin. Arthritis Rheum. – 2003; 32 (5): 296–309.

12. Gosh P., Guidolin D. Potential Mechanism of Action of Intra-articular Hyaluronan Therapy in Osteoarthritis: Are the Effects Molecular Weight Dependent? // Semin. Arthritis Rheum. – 2002; 32 (1): 10–37.

13. Страхов М.А., Скороглядов А.В. Современные тенденции использования средств, замещающих синовиальную жидкость, на основе связанной гиалуроновой кислоты в лечении пациентов с травмами и заболеваниями опорнодвигательного аппарата // Вестн. травматол. и ортопед. им. Н.Н. Приорова. – 2013; 4: 2–7.

14. Moreland L. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of actions // Arthritis Res. Ther. – 2003; 5: 54–67.

15. Gydek A. et al. Efficacy and safety of intra-articular use of Hyaluronic acid (Suplasyn) in the treatment of knee osteoarthritis // Przegl. Lek. – 2011; 68 (6): 307–10.

16. Blanch-Rubiò J., Badstübner R., Schnee B. et al. ASKOT study: Effectiveness and safety of a 1-shot injection of sodium Hyaluronate for knee osteoarthritis treatment [электронный ресурс] / Springer Experience & Drug Evidence – режим доступа: [http://www.orthops.si/documents/suplasyn-askot\\_2012\\_blanch.pdf](http://www.orthops.si/documents/suplasyn-askot_2012_blanch.pdf)

17. Chevalier X. et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial // Ann. Rheum. Dis. – 2010; 69: 113–9.

## HYALURONIC ACID IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

*E. Yashina, Candidate of Medical Sciences*

*The introduction of the hyaluronic acid is still considered as a qualitative breakthrough in the treatment of patients with osteoarthritis (OA). In order to obtain primary information to assess the market potential of hyaluronan in Russia in 20 centers in 18 cities conducted in-depth interviews with medical professionals as well as patients with OA. The data reveal a large potential market hyaluronic acid in Russia, which manifests itself as a high level of training, and a good response in patients with OA treatment. Proven efficacy and safety, as well as the diversity of the positive effect is the basis for the widespread use of these drugs in OA for intraarticular injection as Suplazin and Suplazin 1-SHOT (Bioniche teoranta Co., Ireland).*

**Key words:** osteoarthritis, hyaluronic acid, Suplazin.