

<https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-17>

Гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения: эффективность и безопасность

В. Привольнев¹, кандидат медицинских наук,
О. Агафонов², кандидат медицинских наук,
А. Родин³, кандидат медицинских наук,
Р. Федоров⁴, кандидат медицинских наук,
А. Шилина³

¹Медицинский департамент АО «Р-Фарм», Смоленск

²1409 Военно-морской клинический госпиталь
Минобороны России, Черняховск

³Смоленский государственный медицинский университет

⁴Федеральный центр травматологии, ортопедии
и эндопротезирования Минздрава России, Смоленск

E-mail: doc82@yandex.ru

Препараты гиалуроновой кислоты (ГК) известны достаточно давно. Более 20 лет назад Food and Drug Administration (США) было разрешено их клиническое применение. За это время накоплен огромный опыт, отраженный в многочисленных высокоуровневых исследованиях и метаанализах. Приводятся данные по патогенетическому обоснованию клинического применения препаратов ГК, его результатам, в том числе – в сравнении с другими препаратами для терапии остеоартроза (ОА). Отдельно рассмотрены показания к их использованию, эффективность, безопасность при внутрисуставном введении. На основании приведенных данных определена роль препаратов ГК в лечении ОА.

Ключевые слова: ревматология, остеоартроз, гонартроз, гиалуроновая кислота.

Для цитирования: Привольнев В., Агафонов О., Родин А. и др. Гиалуроновая кислота для внутрисуставного введения: эффективность и безопасность // Врач. – 2019; 30 (3): 76–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-17>

РОЛЬ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ В СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

Гиалуроновая кислота (ГК) была открыта в 1930-х годах Карлом Мейером. ГК, также часто называемая на врачебном жаргоне гиалуронатом, является гликозаминогликаном с высокой молекулярной массой, состоящим из повторяющихся дисахаридных субъединиц N-ацетилглюкозамина и ГК [1]. Средняя молекулярная масса этой молекулы в естественной синовиальной жидкости (СЖ) – от 5 до 7 МДа. ГК широко представлена в тканях млекопитающих, но наибольшая ее концентрация обнаружена в СЖ. Синовиоциты типа В и фибробласты синтезируют ГК и секретируют ее в полость суставов. Высокая эластичность и текучесть молекулы ГК обусловлены ее структурой: в гидратированном состоянии она принимает сфероид-

дальнюю форму [2]. ГК обеспечивает в СЖ важную функцию смазки, уменьшая износ хрящевой ткани в суставе [3]. Она ограничивает также проникновение крупных белковых молекул из плазмы крови в СЖ, но не препятствует проникновению в нее малых протеинов, которые обеспечивают нутритивную функцию клеток оболочек сустава.

Обычно коленный сустав (КС) взрослого человека содержит приблизительно 2 мл СЖ с концентрацией ГК 2,5–4,0 мг/л. В воспаленном суставе концентрация и молекулярная масса ГК изменяются, снижаясь на 33–50% из-за того, что ее синтез нарушается присутствием провоспалительных цитокинов, свободных радикалов и протеиназ [4]. Эти изменения приводят к значительному снижению эластических свойств молекулы. Снижение смазывающей способности увеличивает нагрузку на хрящевую ткань, которая и так поражена воспалением. При этом разрушаются коллагеновые связи и разрушается поверхность хряща. Изменения ухудшают питание хрящевой ткани и удаление продуктов метаболизма. В худшем варианте ГК с малой молекулярной массой может стать провоспалительной субстанцией [2].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТОВ ГК ПРИ ВНУТРИСУСТАВНОМ ПРИМЕНЕНИИ

Протезирование СЖ является врачебной манипуляцией, впервые предложенной Balasz в 1980-х годах. В ходе манипуляции интраартикулярно вводят высокоочищенную ГК, которая увеличивает смазку суставных поверхностей пораженного сустава; таким образом, этот терапевтический подход направлен на восстановление естественных защитных и амортизирующих функций ГК в суставах больных остеоартрозом (ОА). Немедленный эффект ГК проявляется облегчением боли и увеличением подвижности сустава благодаря улучшению эластических и вязких свойств СЖ после курса инъекций. В долгосрочной перспективе улучшение подвижности суставов и их функции, как считают, происходит путем восстановления нормального метаболического гомеостаза во внутрисуставном микроокружении.

ГК, введенная в полость сустава, вызывает снижение выраженности боли и воспаления вследствие влияния на различные функции лейкоцитов, что показано *in vitro* и *in vivo* [5]. Внутрисуставные инъекции препаратов ГК уменьшают концентрацию медиаторов воспаления, в частности простагландинов и фибронектина [6]. Показано положительное влияние ГК на метаболизм в синовиоцитах и хондроцитах. Действие ГК проявляется ускорением заживления благодаря стимулированию роста хондроцитов и ускорению синтеза компонентов матрикса хряща: коллагена, протеогликанов, эндогенных гиалуронанов [2]. *In vitro* продемонстрирован синтез ГК фибробластами в ответ на введение ее препаратов извне. Этот эффект зависит от массы и концентрации ГК [7]. В целом экзогенная ГК уменьшает механический, химический и термальный стресс болевых рецепторов,

восстанавливает нормальный гомеостаз и снижает болевой синдром и тугоподвижность [8].

ПРЕПАРАТЫ ГК В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ЛЕЧЕНИЯ ОА

Первые попытки создания протезов СЖ предприняты в 1960-х годах. Тогда же были сформулированы требования к идеальному высокоэластичному внутрисуставному препарату: отсутствие иммуногенности; молекулярная масса, близкая к массе молекулы СЖ; длительный период полураспада. Наиболее соответствующими приведенным требованиям оказались препараты на основе ГК. Препараты подобного рода разрешены для внутрисуставного введения Food and Drug Administration (FDA) США (1997). Однако это разрешение касалось только КС [8]. Дефицит крупномасштабных исследований, касающихся прочих суставов, формально не позволяет ответить на некоторые вопросы об эффективности и безопасности препаратов в соответствии с требованиями FDA. Многие врачебные ассоциации травматологов-ортопедов и ревматологов рассматривают протезирование СЖ как метод лечения ОА синовиальных суставов других локализаций, что патогенетически оправдано.

Первые препараты ГК вводились неоднократно, поскольку имели относительно небольшую молекулярную массу и короткий период жизни. Сейчас доступны препараты ГК молекулярной массы от 0,5 до 6 мДа. Препараты молекулярной массы <0,5 мДа оказались неэффективными в уменьшении болевого синдрома и (или) улучшении функций сустава. Для увеличения длительности жизни препарата в полости сустава разработаны молекулы с дополнительными перекрестными связями (cross-link), называемые иногда в медицинской литературе гиланами (hylans). По сути, это та же молекула, но с измененными свойствами, позволяющими увеличить молекулярную массу и период полураспада [9].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ГК

Существует большое число клинических исследований препаратов ГК для внутрисуставного введения. По данным Кокрейновской библиотеки, >70 исследований отвечают строгим современным требованиям, являясь рандомизированными плацебоконтролируемыми, соответствующими методологии клинических исследований [10]. Препараты исследовались в течение 1–52 нед, и в большинстве случаев исследователи пришли к заключению, что функция КС улучшается, болевой синдром снижается в основном в период с 5-й по 13-ю неделю после инъекции. Эту информацию подтверждают метаанализы работ об инъекционном введении ГК в КС [10]. Обнаружено достоверное снижение боли и показано, что препараты с дополнительными связями и без них положительно влияют на пациентов с ОА КС и превосходят по этому действию плацебо [11]. Выявлено значительное влияние препаратов на боль и функцию сустава. В отдельных работах отмечается большая

эффективность гиалуронатов с перекрестными связями: ослабление боли в 33–80 против 21–26% случаев при использовании плацебо [12].

Изучение еженедельных инъекций препаратов для лечения ОА КС также показало значительное ослабление боли в покое и при нагрузке и улучшение результатов терапии в целом. Спустя полгода после курса 3 инъекций в неделю выявлены улучшение и снижение потребления пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с целью обезболивания при ОА [13].

ГК И (ИЛИ) НПВП

Инъекции ГК и прием НПВП – методы консервативного лечения. Несколько клинических исследований с отличным дизайном посвящены их сравнению. Во всех случаях внутрисуставные инъекции превосходят по эффективности НПВП или не уступают им и, конечно, не вызывают известных гастроинтестинальных проявлений [12]. Интересно исследование 3 групп пациентов: получавших монотерапию НПВП, монотерапию ГК и комбинированную терапию [10]. Через 6 мес обе группы, в которых применялась ГК, превосходили по эффективности лечения группу, получавшую монотерапию НПВП. Таким образом, интраартикулярные инъекции ГК могут быть добавлены к ранее назначенной терапии НПВП и улучшить результаты лечения.

ГК И (ИЛИ) ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Неудивительно, что исследователей и практических врачей интересовало сравнение применения ГК и глюкокортикостероидов (ГКС) – чаще это триамцинолон; препараты обеих групп вводят в полость сустава практически идентичным способом. Определено, что выраженность болевого синдрома снижается в обоих случаях, но по-разному. ГКС вызывают уменьшение боли в первые 4 нед после инъекции, в то время как ГК – через 5–13 нед после введения. Уменьшение боли больше выражено на фоне ГКС в первые 2 нед, но не на 4-й неделе после процедуры. Напротив, обезболивающий эффект ГК нарастал к 8-й неделе и оставался на адекватном уровне до 14-й недели и иногда дольше [10]. Если сравнивать однократную инъекцию ГКС с 3 еженедельными инъекциями ГК, обнаруживается похожая закономерность. ГКС дает более быстрый эффект на 2-й неделе, но при анализе результатов через 3 и 6 мес после инъекций выявляется превосходство препаратов ГК [14]. В целом однократное внутрисуставное введение ГКС может быть рекомендовано для купирования обострения [15] с последующим курсовым введением препаратов ГК.

ГК НИЗКОЙ ИЛИ ВЫСОКОЙ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МАССЫ

Убедившись в эффективности и безопасности препаратов ГК, исследователи сконцентрировались на выборе конкретного препарата. Важнейшей характери-

стикой препаратов ГК является их молекулярная масса, поскольку она связана с механизмом их действия. Ряд работ посвящены сравнению курса инъекций препаратов малой, большой молекулярной массы и плацебо [16, 17]. В настоящее время не доказано достоверного различия при сравнении 3-недельных курсов терапии препаратами разной молекулярной массы. Хотя предполагается, что препараты большой молекулярной массы должны иметь большую клиническую эффективность, нет убедительных данных, свидетельствующих о том, что снижение боли и восстановление функции сустава после их применения отличается от таковых в случаях применения препаратов другой молекулярной массы. В этих работах в очередной раз показано, что улучшение проявляется в срок до 14 нед и затем эффект уменьшается [10].

МНОГОКРАТНЫЕ ИЛИ ОДНОКРАТНЫЕ ИНЪЕКЦИИ ГК

Доказано, что результаты курсового лечения ГК превосходят результаты однократной инъекции в КС. Изучена и эффективность 2-го курса терапии по сравнению с перенесенным впервые в жизни. Пациенты, прошедшие 2-й курс лечения в течение 12 мес после 1-го и имевшие положительный результат, тщательно обследовались. Показаны эффективность и безопасность повторных инъекций без данных о более частых местных и системных нежелательных явлениях (НЯ) [12, 18–20]. Аналогичные позитивные данные получены и в метаанализе [21].

Самым крупным и показательным исследованием безопасности и эффективности многократного применения ГК является 40-месячное исследование AMELIA ($n > 300$) пациентов, у которых применялся препарат молекулярной массы 900 кДа 3 курсами в сравнении с плацебо. Клиническая эффективность препарата составила 80,5%, что на 22% выше ($p = 0,004$), чем в группе плацебо. Доказаны безопасность многократных инъекций в течение нескольких лет, низкая частота НЯ в основной группе, их слабая интенсивность, обратимость и отсутствие необходимости в дополнительных лечебных мероприятиях. У 153 пациентов за весь период наблюдения зарегистрировано всего 6 случаев боли в области инъекции, 2 случая боли в суставе и 4 прочих НЯ слабой интенсивности [22]. Производители препаратов ГК средней молекулярной массы рекомендуют 3–5 инъекций в течение курса терапии (см. таблицу).

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРЕПАРАТОВ ГК

Клиническая безопасность многих препаратов ГК оценивалась в течение 20 лет, и собранных данных достаточно, чтобы сделать однозначные выводы. Не существует препарата, который был бы отозван с рынка за эти годы ввиду его опасности. Внутрисуставные инъекции в целом хорошо переносятся пациентами, частота НЯ низкая [23]. Вероятность развития любых, даже незначительных, НЯ оценивается разными авторами в

1–4% на 1 инъекцию [24], что намного ниже частоты НЯ при оперативном лечении или приеме НПВП. Самое частое из регистрируемых НЯ – местные изменения: боль в месте инъекции, отек, выпот в суставе, локальное покраснение и повышение температуры кожи. Подобные явления чаще всего носят ограниченный, обратимый характер, имеют легкую выраженность, разрешаются в течение 1–3 дней, хорошо отвечают на прием НПВП [25]. Частота НЯ не превышает таковую при других интраартикулярных инъекциях. Она зависит от техники выполнения инъекции. Распространено мнение, что частота НЯ больше коррелирует с техникой выполнения инъекции, чем с собственно вводимой субстанцией [5]. Так, НЯ при инъекциях с медиальной стороны сустава встречаются в 2–3 раза чаще, чем при инъекциях с латеральной стороны [26].

В целом препараты ГК имеют хороший профиль безопасности, переносимость, поэтому применяются в клинической практике. Однако растет число сообщений, согласно которым препараты с дополнительными связями (cross-link) могут ассоциироваться со специфическими НЯ, в частности с псевдосепсисом [25]. Подобные реакции имитируют воспалительный ответ высокой тяжести, который сложно дифференцировать с синдромом системной воспалительной реакции. Как правило, специфическая реакция сопровождается сильной болью в суставе в течение 1–3 дней после инъекции, развивается после повторной инъекции, сопровождается значительным внутрисуставным выпотом, который характеризуется большим числом клеточных элементов, кристаллов и бактерий. При подобной реакции требуются специальные меры: лечебно-диагностическая пункция сустава, введение ГКС, прием НПВП. Некоторые признаки указывают на иммунообусловленную природу данного осложнения. Об этом следует помнить, планируя повторную инъекцию высокомолекулярных препаратов с искусственными дополнительными связями.

ГК И ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕАКЦИЯ

С учетом приведенного выше исследователи попытались доказать связь между cross-link-препаратами и иммунным ответом. Появились работы, подтверждающие более выраженный иммуногенный эффект препаратов, изготовленных по технологии cross-linked [27]. Связанные с этим осложнения чаще проявляются при повторных введениях [28]. В настоящее время таких работ немного [29]. Обычно пациентам, у которых в анамнезе отмечена выраженная реакция на введение препаратов очень высокой молекулярной массы, предлагают пройти кожные пробы с разведенным препаратом. Во всех случаях реакции наблюдались при 2-м или 3-м введении препарата в сустав. Внутрикожный тест с 50% (разведенным) гиалуронатом через 30 мин показал ответ в течение нескольких часов в виде эритемы и зуда, которые убывали в течение 1 нед. Часть пациентов со-

Сравнительная характеристика препаратов ГК, представленных на отечественном рынке

| Препарат | Производитель | Действующее вещество | Молекулярная масса, мДа | Число инъекций (интервал) | Дозировка на курс, мг | Суставы |
|---|---|------------------------|---------------------------|---|-----------------------|--|
| Адант | Meiji seika (Pharma Co Ltd., Япония) | Гиалуронат натрия | 0,9 | 5 (1 нед) | 125 | КС, плечевой, запястно-пястный, другие |
| Версан флюид | «Валенсис» (Швейцария) | То же | 0,65–1,20 | 1–3 (1 нед) | 25–75 | Не уточняются |
| ВискоПлюс | BioMedical B. (Baumann GmbH, Германия) | —»— | 2 | 3–5 (1 нед) | 60–100 | Межпозвоночный, височно-нижнечелюстной, голеностопный, тазобедренный, КС |
| Гиалган Фидия | Fidia Pharmaceutici S.p.A. (Италия) | —»— | 0,500–0,735 | 5 (1 нед) | 100 | КС, тазобедренный |
| Гиастат | «Тульская индустрия» (Россия) | —»— | 3 | 3–5 (1 нед) | 60–100 | Не уточняются |
| Гиалрипайер-02 Хондрорепарат [®] | ООО «Лаборатория Тоскани» (Россия) | —»— | Нет данных | 3–4 (2 нед) | 90–120 | То же |
| Гиалуаль Artro | «Юрия-Фарм» (Украина) | —»— | 3 | 3–5 (1 нед) | 108–180 | —»— |
| ГиалуромCS | «К.О.Ромфарм» (Румыния) | —»— | Нет данных | 3 (1 нед) | 90 | —»— |
| Гируан плюс | LG Life Sciences (Южная Корея) | —»— | 3 | 3 (1 нед) | 60 | —»— |
| Гоу-он (Go-on) | «Роттафарм» (Ирландия) | —»— | 1,4 | 5 (1 нед) | 125 | —»— |
| Дьюралан | «Смит энд Нефью» (США) | —»— | 1 (cross-linked) | 1 | 60 | Синовиальные суставы |
| Остенил [®] Плюс | TRB Chemedica AG (Германия) | —»— | 1,4–1,7 | 1–3 (2 нед) | 40–120 | Не уточняются |
| РусВиск | «Русвиск» (Россия) | —»— | 3,5a | 3–5 (1 нед) | 96–160 | То же |
| Синвиск | «Джензайм» (Биосерджерс, США) | Гилан (Hylan G-F 20) | 6 (cross-linked) | 3 (1 нед) – для КС, 1–2 (1–3 мес) – для остальных | 8–24 | КС, тазобедренный, голеностопный, плечевой |
| СинвискI | —»— | То же | 6 (cross-linked) | Однократно | 48 | КС |
| Синовиаль | Сотекс (Россия) | Гиалуронат натрия | 0,500–0,735 мДа | 5 (1 нед) | 100 | КС, тазобедренный |
| Синокрот | «Крома Фарма ГмБХ» (Австрия) | То же | 1,6 | 3–5 (1 нед) | 60–100 | Не уточняются |
| Синокрот [®] мини | То же | —»— | 1,6 | 3–5 (1 нед) | 30–50 | Суставы с небольшим количеством СМ |
| Синокрот [®] форте | —»— | —»— | 2,1 | 3 (1 нед) | 120 | Не уточняются |
| Суплазин | «Байониче Теоранта». Коилл Руа, Инверин, Со. (Ирландия) | —»— | 0,5–1,0 | 3–6 (1 нед) | 60–120 | То же |
| Ферматрон | «Хайэлтек Лтд.» (Великобритания) | —»— | 1 | 1–5 (1 нед) | 10–50 | КС, тазобедренный, голеностопный, плечевой |
| Ферматрон плюс | То же | НМВ-гиалуроната натрия | 1 | 1–3 (1 нед) | 15–45 | То же |
| Ферматрон S | —»— | Гиалуронат натрия | Нет данных (cross-linked) | Однократно | 69 | —»— |
| Хиалубрикс | «Фидия Фармацеутици» (С.п.А., Италия) | То же | 1,5 | 3 (1 нед) | 90 | Не уточняются |

Примечание. В таблицу включены препараты, имеющие или имевшие регистрацию и разрешение к применению в России как лекарственные средства или как препараты медицинского назначения, находящиеся в продаже на момент написания статьи; молекулярная масса указана на основании данных, опубликованных производителем или в научной печати.

гласились на биопсию кожи в месте теста. Кожная биопсия выявила периваскулярную реакцию, миграцию лимфоцитов в дерму, большое число эозинофилов, базофилов. Иммуногистохимический анализ обнаружил

ряд маркеров воспаления, маркеры CD3-, CD5-, CD7-лимфоцитов. Эти данные должны быть учтены при планировании повторных инъекций препаратов, например Hylan G-F-20 [30].

В ПОИСКАХ ИДЕАЛЬНОГО ПАЦИЕНТА ДЛЯ ВНУТРИСУСТАВНОГО ВВЕДЕНИЯ ГК

Прежде чем начать лечение ОА препаратами ГК, необходимо убедиться в том, что стратегия лечения отвечает современным требованиям. Назначая терапию, врач учитывает ряд факторов, рекомендованных ассоциациями ревматологов и ортопедов [23, 31]:

- факторы риска (ФР) в отношении пораженного сустава (возраст, масса тела, механические факторы, степень физической активности);
- общие ФР (возраст, сопутствующие заболевания, сопутствующая терапия);
- выраженность боли и дисфункции сустава;
- признаки воспаления;
- локализация и степень структурных изменений.

В соответствии с современными стандартами, лечение ОА должно носить комплексный характер:

- нелекарственная терапия (модификация образа жизни);
- фармакологическая терапия (НПВП, топические препараты и др.);
- инвазивные процедуры.

На любом этапе терапия ОА предусматривает обучение пациента, улучшение функции сустава, профилактику осложнений.

Идеальный кандидат на терапию препаратами ГК еще не может быть детально описан. Однако очевидно, что такой пациент должен соответствовать ряду критериев: не отвечать на нелекарственную терапию ОА, прием неселективных НПВП, терапию селективными НПВП [32]. Более вероятен успех внутрисуставных инъекций у пациентов моложе 65 лет и с начальными стадиями ОА [23]. Лучший результат ожидается при комбинировании ГК с прочими мерами лечения ОА, включая прием НПВП [33]. Если ориентироваться на данные рентгенографии, то инъекции ГК показаны при I–III стадиях ОА по Келлгрэну; при этом следует учесть, что при ОА I стадии показания относительные. Инъекции ГК могут уменьшить необходимость приема НПВП и ГКС, но специально выбирать монотерапию не следует.

Согласно данным ряда исследований, лечение ГК отодвигает сроки эндопротезирования КС даже при значительных структурных изменениях. Так, показано, что у пациентов с IV степенью ОА операция выполняется в среднем на 2 года позже [34]. По другим данным, использование препаратов ГК может сместить срок протезирования КС на срок до 3 лет [35].

Оптимальная частота инъекций в пораженный сустав в настоящее время не определена. Следует учесть приведенные данные и рекомендации каждого производителя по конкретному препарату (см. таблицу).

Применение препаратов ГК противопоказано при гиперчувствительности к ГК и прочим компонентам препаратов, кожной инъекции. Значительных системных НЯ не наблюдалось, значимые лекарственные взаимодействия не выявлены [10].

Данные клинических исследований и большой практический опыт применения препаратов ГК позволяют сформулировать ряд положений, касающихся их использования при ОА:

- механизм действия препаратов ГК изучен, понятен и предсказуем;
- значительная доказательная база эффективности и безопасности ГК существует только в отношении КС;
- накоплен большой опыт применения препаратов ГК при патологии других синовиальных суставов (плечевой, голеностопный, тазобедренный, височно-нижнечелюстной, межпозвонковый и др.), но он еще не оформлен на уровне международных рекомендаций, требуются дополнительные исследования и анализ;
- и однократное, и курсовое введение препарата вызывает уменьшение боли и улучшение функции сустава, повторные введения переносятся обычно так же, как и 1-я инъекция;
- эффект препаратов развивается, постепенно достигая наибольшей выраженности в период с 5-й по 14-ю неделю после инъекции; их действие может сохраняться в срок до 6–12 мес, однако возможно постепенное снижение эффекта; клинические исследования, направленные на изучение отдаленных результатов действия ГК, не проводились;
- сейчас нельзя выделить какие-либо отдельные препараты как наиболее эффективные на основании их ключевых характеристик; однако препараты молекулярной массы <0,5 мДа имеют низкую клиническую эффективность, а применение препаратов высокой молекулярной массы, изготовленных по технологии cross-link, чревато риском редких тяжелых НЯ; таким образом, на данный момент оптимальны препараты средней молекулярной массы – от 0,5 мДа;
- в целом препараты ГК имеют хороший профиль безопасности; НЯ имеют низкую частоту, слабую степень выраженности, локальный и обратимый характер; для большинства препаратов не описано значимых системных НЯ и лекарственных взаимодействий;
- в отличие от ГКС у препаратов ГК нет ограничений в отношении числа суставов для одномоментного введения, поскольку действие – локальное и практически отсутствует системный эффект; объем вводимого в каждый конкретный сустав препарата ограничен; большинство производителей все же ограничивают число суставов – 1 за 1 процедуру;
- существенное значение в плане безопасности имеют условия выполнения инъекции и сама ее техника, поэтому производить процедуру должен подготовленный специалист с соблюдением соответствующих инструкций;

- введение препаратов ГК должно производиться строго в синовиальную полость; для пункции отдельных суставов (тазобедренный, плечевой и др.) и контроля позиции иглы можно использовать такие методы визуализации, как УЗИ-контроль, рентгенологический контроль и др. (перечни методов содержатся в инструкциях ряда производителей);
- монотерапия внутрисуставными инъекциями ГК эффективнее монотерапии НПВП; рекомендуется использовать комбинированное лечение с учетом ФР для конкретного пациента;
- препараты ГК могут замедлить прогресс ОА; сроки протезирования пораженного сустава больше, чем у пациентов, не получавших ГК;
- ввиду многообразия препаратов ГК на рынке необходимо изучать особенности каждого из них перед введением и учитывать рекомендации производителя.

* * *

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/Reference

- Balazs E., Denlinger J. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis // J. Rheum. – 1993; 39: 3–9.
- Conduah A., Baker C., Baker Jr C. Managing joint pain in osteoarthritis: safety and efficacy of hylan G-F 20 // J. Pain Res. – 2009; 2: 87–98.
- Goldberg V., Buckwalter J. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity // Osteoarthritis Cartilage. – 2005; 31: 216–24. DOI: 10.1016/j.joca.2004.11.010
- Moreland L. Intra-articular hyaluronan (hyaluronic acid) and hylans for the treatment of osteoarthritis: mechanisms of action // Arthritis Res. Ther. – 2003; 5 (2): 54–67. DOI: 10.1186/ar623.
- Brockmeier S., Shaffer B. Viscosupplementation therapy for osteoarthritis // Sports Med. Arthrosc. Rev. – 2006; 14 (3): 155–62. DOI: 10.1097/00132585-200609000-00007.
- Miyakoshi N., Kobayashi M., Nozaka K. et al. Effects of intra-articular administration of basic fibroblast growth factor with hyaluronic acid on osteochondral defects of the knee in rabbits // Arch. Orthop. Trauma Surg. – 2005; 125 (10): 683–92. DOI: 10.1007/s00402-005-0052-y.
- Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid // Clin. Exper. Rheumatol. – 1994; 12 (1): 75–82.
- Goldberg V., Goldberg L. Intra-articular hyaluronans: the treatment of knee pain in osteoarthritis // J. Pain Res. – 2010; 3: 51–6. DOI: 10.2147/JPR.S4733.
- Lussier A., Cividino A., McFarlane C. et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada // J. Rheumatol. – 1996; 23 (9): 1579–85.
- Bellamy N., Campbell J., Robinson V. et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee // Cochrane Database Syst. Rev. – 2006; 2: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
- Wang C., Lin J., Chang C. et al. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials // J. Bone Joint Surg. Am. – 2004; 86 (3): 538–45.
- Brzusek D., Petron D. Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans // Curr. Med. Res. Opin. – 2008; 24 (12): 3307–22. DOI: 10.1185/03007990802490124.
- Dickson D., Hosie G., English J. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis // J. Clin. Res. – 2001; 4: 41–52.
- Caborn D., Rush J., Lanzer W. et al. A randomized, single-blind comparison of the efficacy and tolerability of hylan G-F 20 and triamcinolone hexacetonide in patients with osteoarthritis of the knee // J. Rheumatol. – 2004; 31 (2): 333–43.

15. Wang S., Wu D., Chang Q. et al. Intra-articular, single-shot co-injection of hyaluronic acid and corticosteroids in knee osteoarthritis: A randomized controlled trial // Exp. Ther. Med. – 2018; 16 (3): 1928–34. DOI: 10.3892/etm.2018.6371.

16. Karlsson J., Sjogren S., Lohmander L. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis: a controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study // Rheumatology (Oxford). – 2002; 41 (11): 1240–8. DOI: 10.1093/rheumatology/41.11.1240.

17. Kotevoglou N., Iyibozkurt P., Hiz O. et al. A prospective randomized controlled clinical trial comparing the efficacy of different molecular weight hyaluronan solutions in the treatment of knee osteoarthritis // Rheumatol. Int. – 2006; 26 (4): 325–30. DOI: 10.1007/s00296-005-0611-0.

18. Raynauld J., Goldsmith C., Bellamy N. et al. Effectiveness and safety of repeat courses of hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis // Osteoarthritis Cartilage. – 2005; 13 (2): 111–9. DOI: 10.1016/j.joca.2004.10.018.

19. Webber T., Webber A., Matzkin E. Rate of adverse reactions to more than 1 series of viscosupplementation // Orthopedics. – 2012; 35 (4): e514–9. DOI: 10.3928/01477447-20120327-26.

20. Altman R., Rosen J., Bloch D. et al. Safety and efficacy of retreatment with a bioengineered hyaluronate for painful osteoarthritis of the knee: results of the open-label Extension Study of the FLEXX Trial // Osteoarthritis Cartilage. – 2011; 19 (10): 1169–75. DOI: 10.1016/j.joca.2011.07.001.

21. Pagnano M., Westrich G. Successful nonoperative treatment of chronic osteoarthritis pain of the knee: safety and efficacy of retreatment with intra-articular hyaluronans // Osteoarthritis Cartilage. – 2005; 13 (9): 751–61. DOI: 10.1016/j.joca.2005.04.012.

22. Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines // Arthritis Rheum. – 2000; 43 (9): 1905–15. DOI: 10.1002/1529-0131(200009)43:9<1905::AID-ANR1>3.0.CO;2-P.

23. Hammesfahr J., Knopf A., Stitik T. Safety of intra-articular hyaluronates for pain associated with osteoarthritis of the knee // Am. J. Orthop. – 2003; 32 (6): 277–83.

Association of Sports Traumatology, Arthroscopy, Osteosports, Rehabilitation / Ассоциация Спортивной Травматологии, Артроскопии и Остеоспорта / 2019

Артроскопическая хирургия | Спортивная медицина | Реабилитация

V Международный Конгресс АСТАОР

18–19 Апреля, 2019

Москва, Россия

2019

Arthroscopic surgery | Sports medicine | Rehabilitation

V International ASTAOR Congress

April 18–19, 2019

Moscow, Russia

Со-Президенты Конгресса

Проф. Андрей ИМЕЕФ (Москва, Бразилия) / Проф. Дзуравна МИЛАНО (Рив, Италия) / Проф. Андрей КОРОВЕВ (Москва, Россия)

EMC / ECSTO / Congress-operator / MEDI Expo / ПОДПИСАННОЕ ОБЩЕСТВО ПРОФИТЕРАПЕВТОВ / ESKA

Регистрация участников: Санкт-Петербург, Россия / Контакт: +7 (812) 546-5458 / Сайт: www.astoor.org

Размещение участников: Ляльчанин Елена / Контакт: +7 (812) 546-5458 / Сайт: www.astoor.org

Спонсорство и участие в выставке: Ольга Васильева / Контакт: +7 (812) 546-5458 / Сайт: www.astoor.org

Менеджер по маркетингу: Светлана Кочеток / Контакт: +7 (812) 546-5458 / Сайт: www.astoor.org

Предварительная регистрация | Preliminary registration | www.medexpo.ru / www.astoor.medexpo.ru | astoor@mail.ru

24. Waddell D. Viscosupplementation with hyaluronans for osteoarthritis of the knee // *Drugs Aging*. – 2007; 24 (8): 629–42.
25. Goldberg V., Coutts R. Pseudoseptic reactions to hylanviscosupplementaion: diagnosis and treatment // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2004; 419: 130–7.
26. Jackson D., Evans N., Thomas B. Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002; 84 (9): 1522–7. DOI: 10.2106/00004623-200209000-00003.
27. Goomer R., Leslie K., Maris T. et al. Native hyaluronan produces less hypersensitivity than cross-linked hyaluronan // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2005; 434: 239–45. DOI: 10.1097/01.blo.0000152443.04202.43.
28. Leopold S., Warme W., Pettis P. et al. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan GF-20 (synvisc) in patients receiving more than one course of treatment // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2002; 84-A (9): 1619–23. DOI: 10.2106/00004623-200209000-00015.
29. Ottaviani R., Wooley P., Song Z. et al. Inflammatory and immunological responses to hyaluronan preparations. Study of a murine biocompatibility model // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2007; 89 (1): 148–57. DOI: 10.2106/JBJS.E.01135.
30. Monfort J., Lisbona M., Gimenez-Arnau A. et al. Immunoallergic reaction following intraarticular injection of high molecular weight hyaluronic acid // *Joint Bone Spine*. – 2013; 80 (5): 551–2. DOI: 10.1016/j.jbspin.2013.02.010.
31. Guidelines for the diagnosis, investigation and management of osteoarthritis of the hip and knee. Report of a Joint Working Group of the British Society for Rheumatology and the Research Unit of the Royal College of Physicians // *J. R. Coll. Physicians Lond.* – 1993; 27: 391–6.
32. Allen E., Krohn K. Adverse reaction to hylan GF-20 // *J. Rheumatol.* – 2000; 27 (6): 1572.
33. Kahan A., Llleu P., Salin L. Prospective randomized study comparing the medico-economic benefits of hylan G-F 20 vs conventional treatment in knee osteoarthritis // *Joint Bone Spine*. – 2003; 70 (4): 276–81.
34. Waddell D., Bricker D. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis // *J. Manag. Care Pharm.* – 2007; 13 (2): 113–21. DOI: 10.18553/jmcp.2007.13.2.113.
35. Altman R., Lim S., Steen R. et al. Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: evidence from a large U.S. health claims database // *PLoS One*. – 2015; 10 (12): e0145776. DOI: 10.1371/journal.pone.0145776.

HYALURONIC ACID FOR INTRA-ARTICULAR INJECTION: EFFICACY AND SAFETY

V. Privolnev¹, Candidate of Medical Sciences, **O. Agafonov**², Candidate of Medical Sciences; **A. Rodin**³, Candidate of Medical Sciences; **R. Fedorov**⁴, Candidate of Medical Sciences; **A. Shilina**³

¹Medical Department, AO “R-Pharm”, Smolensk

²Naval Clinical Hospital No. 1409. Ministry of Defense of Russia, Chernyakhovsk

³Smolensk State Medical University

⁴Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Endoprosthesis, Ministry of Health of Russia, Smolensk

Hyaluronic acid (HA) preparations have been known for a rather long time. More than 20 years ago, the Food and Drug Administration (FDA) in the USA permitted their clinical use. Vast experience reflected in numerous high-level studies and meta-analyses has been accumulated during this time. The paper presents data on the pathogenetic substantiation of the clinical use of HA preparations, their results, including those in comparison with other drugs for the therapy of osteoarthritis (OA). Indications for their use, efficacy, and safety during intra-articular injection are separately considered. The role of HA preparations in the treatment of OA is defined on the basis on the above data.

Key words: rheumatology, osteoarthritis, gonarthrosis, hyaluronic acid.

For citation: Privolnev V., Agafonov O., Rodin A. et al. Hyaluronic acid for intra-articular injection: efficacy and safety // *Vrach.* – 2019; 30 (3): 76–82. <https://doi.org/10.29296/25877305-2019-03-17>