

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ НОВОГО ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ GO-ON®

Г.Ш. Голубев, В.Г. Голубев, О.А. Евсеев, В.Г. Жданов, И.В. Кролевец, Д.В. Макаренко

*ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет
Росздрава», ректор - д.м.н. профессор В.Н. Чернышев г. Ростов-на-Дону*

Для оценки эффективности и безопасности протеза синовиальной жидкости Go-On® (предварительно наполненные шприцы 2,5 мл 1% раствора натрия гиалуроната, производитель Rottapharm Limited, Ирландия) было предпринято открытое проспективное когортное исследование.

Наблюдали 20 пациентов (мужчин - 7, женщин - 13, средний возраст 54 ± 8 лет) с артрозом (2 ст. по Ahlback - 9 чел., 3 ст. - 11) коленного сустава (МКБ-10 M17.0-M17.4), удовлетворявшие критериям включения/исключения. Go-On® вводился в верхний заворот коленного сустава по 2,5 мл один раз в неделю в течение 5 последовательных недель. Оценка эффективности Go-On® проводилась на основании регистрации субъективных и объективных проявлений артроза с использованием шкалы Goldberg и визуальной аналоговой шкалы боли, по данным лабораторных анализов крови, мочи, полученных неоднократно в соответствии с протоколом исследования. Стадия артроза классифицировалась рентгенографически по шкале Ahlback. Проведенное исследование позволяет утверждать, что протез синовиальной жидкости Go-On® обладает очевидным симптоматическим эффектом, приводящим к снижению выраженности боли, улучшению функциональных характеристик коленных суставов. У 18 из 20 пациентов симптоматический эффект сохранился в течение 16 недель с момента завершения курса лечения. При проведении терапии протезом синовиальной жидкости Go-On® не зарегистрировано системных реакций и осложнений.

Open prospective cohort study was undertaken to assess the effectiveness and safety of synovial fluid prosthesis Go-On® (previously filled syringes with 2,5 ml 1% sodium hyaluronate solution, the producer - Rottapharm Limited, Ireland).

20 patients (7 men, 13 women, the mean age - 54 ± 8) with gonarthrosis (of second stage by Ahlback - 9 and third stage - 11 patients) who answered entry/exclusion criteria were observed. Go-On® was introduced into upper knee torsion in 2,5 ml once a week during 5 sequential weeks. The assessment of the effectiveness of Go-On® was carried out on the basis of the registration of the subjective and objective manifestations of gonarthrosis with the use of Goldberg score and visual analogous pain score, by laboratory blood and urine analyses that were received repeatedly in accordance with the protocol of the study. The stage of gonarthrosis was classified radiographically by Ahlback score. The conducted study allows to assert that synovial fluid prosthesis Go-On® has evident symptomatic action leading to the reduction of pain intensity and the improvement of the functional characteristics of knee joints. The symptomatic action remained during 16 weeks since the completion of the course of treatment in 18 of 20 patients. Systemic reactions and complications were not registered at the conduction of treatment by synovial fluid prosthesis Go-On®.

Введение

Снижение смазывающих способностей синовиальной жидкости, вызванное рядом патологических состояний (травма, ревматоидный артрит, артроз), приводит к прогрессивному разрушению суставного хряща. При дегенеративных заболеваниях суставов нарушается структура любрицина, снижается концентрация гиалуроновой кислоты в синовиальной жидкости, изменяется содержание протеогликанов в экстрацеллюлярном матриксе гиалинового хряща [15], что приводит к ухудшению трибологических свойств и ускоренной деструкции хрящевой поверхности [31].

Терапия артроза медленно действующими препаратами (SYSADOA), рекомендованная EULAR-2003, может улучшить функциональные исходы и существенно отдалить тотальное эндопротезирование [4]. Результаты мета-анализа контролируемых многоцентровых испытаний подтверждают клиническую эффективность внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при лечении артроза. Клиническое воздействие объясняется как протективным эффектом в отношении синовиальной оболочки, так и изменением метаболизма и трибологических свойств синовиальной жидкости [16,18].

Цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности протеза синовиальной жидкости Go-On® (предварительно наполненные шприцы 2,5 мл 1% раствора натрия гиалуроната, производитель - Rottapharm Limited, Ирландия) при использовании его для лечения артроза коленного сустава II - IV стадий по Ahlback [1].

Испытание проводилось в соответствии с разрешением Управления регистрации лекарственных средств и медицинской техники Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 294-05/1675L от 12.10.2005 г. и Приказом МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону № 123 от 05.04.2006 г. Использован дизайн открытого проспективного когортного исследования длительностью 21 неделя.

Материал и методы

В исследуемую группу были включены 20 пациентов с артрозом коленного сустава (МКБ-10 M17.0-M17.4), отобранных из базы данных ортопедического отделения МЛПУЗ «Городская больница № 1 им. Н.А. Семашко» г. Ростова-на-Дону по критериям включения/исключения, перечисленным в таблице 1. Кроме того, учитывалась способность пациента заполнять оценочные формы и адекватно сотрудничать с врачом-исследователем.

Пациенты, удовлетворявшие критериям включения и согласившиеся на участие в испытании, подписали соглашение об информированном согласии, соответствующее требованиям Основ законодательства № 5487-1 от 22 июля 1993 г. «Об охране здоровья граждан» и федеральному закону № 86-ФЗ от 22 июня 1998 г. «О лекарственных средствах».

Участнику испытания присваивался индивидуальный код, по которому в дальнейшем идентифицировались все формы, заполнявшиеся им. Полученные результаты накапливались в базе данных и по завершении испытания подвергались статистической обработке с расчетом показателей описательной статистики и непараметрических критериев Mann-Whitney [8]. Использовались программное обеспечение MsOffice 2003 и Statistics 6.0 (StatSoft, Inc. (2001), STATISTICA (data analysis software system), version 6. www.statsoft.com.).

Пациентам рекомендовалось воздержаться от использования нестероидных противовоспалительных препаратов или анальгетиков. Однако в случае необходимости протокол исследования не запрещал применение НПВС или парацетамола, а также других анальгетиков в дозировках, подбиравшихся в зависимости от выраженности болевого синдрома и функциональных суставных расстройств.

Go-On® вводился еженедельно в больной коленный сустав в количестве 2,5 мл путем пункции верхнего заворота медиальным или латеральным доступом. Частота введения составляла одну инъекцию в неделю в течение 5 последовательных недель.

Таблица 1

Критерии включения/исключения пациентов в исследование эффективности протеза синовиальной жидкости Go-On®

Критерии включения в исследование	Критерии исключения из исследования
<p>Возрастная группа в интервале 45 - 70 лет</p> <p>Клинические проявления умеренного или сильного артроза крупных синовиальных суставов, подтвержденные рентгенологически в соответствии с критериями ACR</p> <p>Степень артроза по Ahlback II – IV</p> <p>Пациенты, применявшие НПВС в течение не менее 3 мес. и имевшие побочные эффекты</p> <p>Отсутствие выпота в полости коленного сустава</p>	<p>Пациенты, получавшие внутрисуставное введение кортикостероидов в течение последних 6 мес</p> <p>Пациенты с выраженными осевыми деформациями (вальгусными или варусными) - более 15° по переднезадней рентгенограмме</p> <p>Пациенты с выраженным артрозом более одного сустава</p> <p>Пациенты с артрозом вследствие септического артрита</p> <p>Пациенты с поражением кожи вокруг сустава</p> <p>Пациенты с неконтролируемым сахарным диабетом и/или Другой эндокринной патологией</p> <p>Пациенты с посттравматическим артрозом</p> <p>Пациенты с избыточным весом и выраженными дегенеративными изменениями межпозвонковых дисков</p> <p>Пациенты с ментальными расстройствами</p>

Оценка эффективности протеза в соответствии с задачами клинического испытания протеза синовиальной жидкости Go-On проводились на основании:

- регистрации субъективных и объективных проявлений артроза с использованием шкалы Goldberg [10] и визуальной аналоговой шкалы боли [17];
- лабораторного обследования пациентов до и после проведения лечения с регистрацией показателей: общий анализ крови; общий анализ мочи; мочевины крови; креатинин крови; билирубин крови; АЛТ, АСТ;
- рентгенографического обследования больного сустава с классифицированием стадии артроза по шкале Ahlback, причем рентгенографические изображения дополнительно оцифровывались и сохранялись в формате JPEG.

Оценка безопасности лечения основывалась на регистрации побочных эффектов, для каждого из которых, если он возникал, указывались: дата возникновения; описание патологии; исход осложнения; проведенное лечение и влияние на исход лечения препаратом; оценка тяжести побочного явления после его купирования.

Был предусмотрен сценарий досрочного прекращения испытания по инициативе пациента с подробным описанием причины.

Оценка побочного эффекта осуществлялась исследователем и пациентом по четырехбалльной шкале:

- 4 - тяжелый побочный эффект;
- 3 - незначительный эффект;
- 2 - хорошо переносится;
- 1 - прекрасно переносится.

Лабораторное обследование проводилось накануне первого введения Go-On®, в течение 1-3 дней после пятого введения, а также через 1 и 4 месяца после прекращения курса лечения. Заполнение оценочных форм, клиническое обследование с соблюдением протокола "2000 IKDC knee Examination Form - surgeons part" [2] проводилось перед началом курса, в день очередного введения препарата, по завершении курса и через 1 и 4 месяца после пятого введения Go-On®. Перед итоговым осмотром проводилось лабораторное обследование в том же объеме, что и при включении в испытание.

Все пациенты, включенные в исследуемую группу, прошли курс лечения Go-On® (табл. 2). Досрочного прекращения участия пациентов в исследовании вследствие отказа или возникновения осложнений не было. На контрольный осмотр через 4 месяца после пятого

введения Go-On® прибыли 18 больных, двое прислали заполненные формы по почте. Во время четырехмесячного наблюдения трое больных с 3 ст. артроза по Ahlback вернулись к кратковременному приему нестероидных противовоспалительных препаратов.

В группе было 7 мужчин (средний возраст 54 ± 8 лет) и 13 женщин (средний возраст 55 ± 9 лет).

Распределение пациентов по степени тяжести артроза по классификации Ahlback приведено на диаграмме (рис. 1).

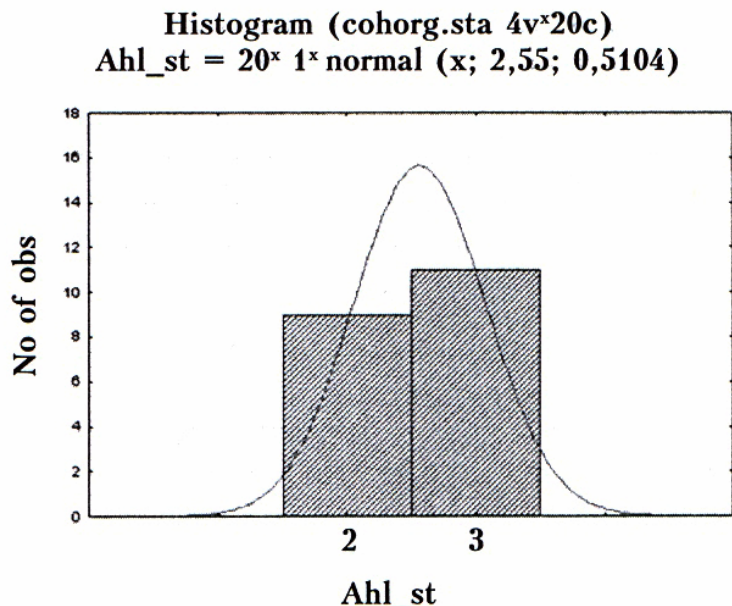


Рис. 1. Распределение пациентов исследуемой группы по степени тяжести артроза по Ahlback.

Таблица 2

Демографическая и клиническая характеристики группы пациентов

Код	Пол	Возраст (лет)	Диагноз	Стадия по Ah I
637,1204	жен	55	двусторонний гонартроз, стадия обострения слева	2
587,0504	муж	54	двусторонний гонартроз 3 ст., пателло-фemorальный артроз 3 ст., варусная деформация	3
587,0704	муж	41	правосторонний гонартроз 2 ст.	2
586,0504	муж	66	двусторонний гонартроз 2 ст.	2
594,0504	жен	51	двусторонний гонартроз 3 ст., варусная деформация голеней 2 ст.	3
592,0804	муж	59	правосторонний гонартроз 3 ст., пателло-фemorальный артроз 2 ст.	3
603,0704	жен	66	левосторонний гонартроз 3 ст.	3
604,0504	жен	51	правосторонний гонартроз 2 ст.	2
605,0504	жен	64	двусторонний гонартроз 3 ст.	3
616,0504	жен	42	правосторонний гонартроз 2 ст.	2
609,1004	жен	70	двусторонний гонартроз 3 ст.	3
607,0504	жен	55	двусторонний гонартроз 3 ст.	3
629,0504	жен	62	правосторонний гонартроз 2 ст.	2
617,0704	жен	50	деформирующий артроз коленных суставов, стадия обострения с синовитом справа 3 ст.	3
625,0504	муж	51	двусторонний гонартроз 3 ст.	3
613,0504	жен	51	правосторонний гонартроз 2 ст.	2 -
626,0504	жен	58	двусторонний гонартроз 3 ст.	3
619,0504	жен	42	двусторонний гонартроз 3 ст., пателло-фemorальный артроз 2 ст.	2
608,0504	муж	49	правосторонний гонартроз 2 ст.	2
623,0504	муж	56	двусторонний гонартроз 3 ст.	3

Очевидно, что группа пациентов однородна по этому показателю. Помимо основного заболевания, у пациентов зарегистрированы сопутствующие патологии, свойственные лицам второй половины жизни: ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, по поводу чего они получали соответствующую терапию.

Лабораторные показатели не имели статистически достоверных различий как между мужчинами и женщинами, так и в подгруппах со II и III стадиями артроза по Ahlback. В результате исследования также не выявлено различий между показателями в подгруппах с II и III стадиями артроза (табл. 3, 4).

Субъективная оценка выраженности болевого синдрома и функционального состояния сустава в настоящее время является неотъемлемой частью диагностического процесса и контроля качества лечения [4]. Шкала Goldberg, коррелирующая с другими оценочными шкалами [12], позволяет достаточно объективно оценить выраженность патологии.

Динамика средних балльных оценок по шкале Goldberg в зависимости от рентгенологической степени тяжести артроза приведена в таблице 5.

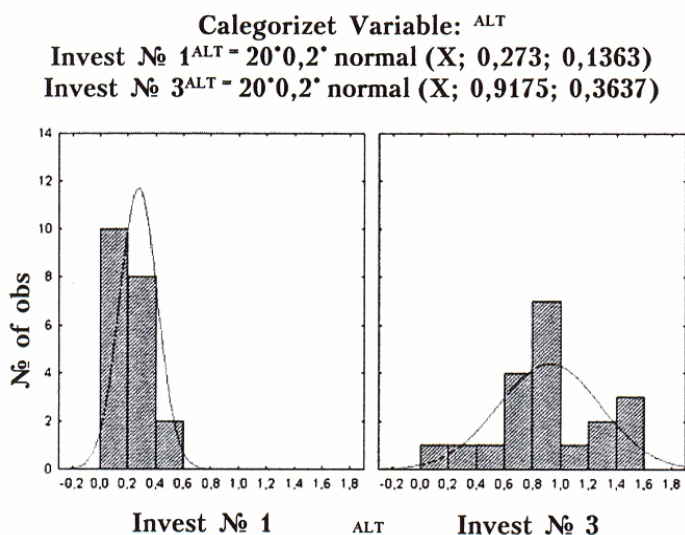


Рис. 2. Снижение уровня ALT через 4 мес. после заключительного введения Go-On® (слева — до начала терапии, справа — через 4 мес. после окончания).

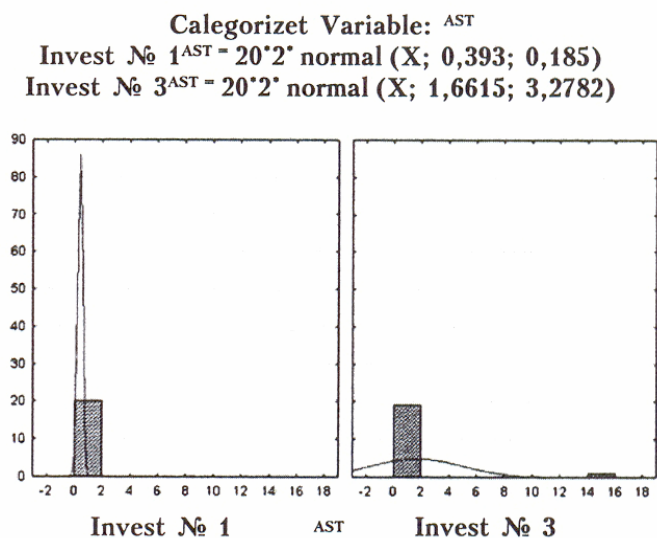


Рис. 3. Снижение уровня AST через 4 мес. после заключительного введения Go-On® (слева — до начала терапии, справа — через 4 мес. после окончания).

Таблица 3

Сравнение лабораторных показателей в подгруппах с II и III ст. артроза по критерию Манна-Уитни до включения в испытание (классифицирующий признак stage, $p < 0,05$)

	Rank Sum II ст.	Rank Sum III ст.	U	Z II ст.	p-level II ст.	Z III ст.	p-level III ст.	Valid N II ст.	Valid N III ст.	2*1 sided
er	103,50	106,50	40,50	0,68	0,49	0,69	0,49	9,00	11,00	0,50
hb	119,50	90,50	24,50	1,90	0,06	1,91	0,06	9,00	11,00	0,06
leuk	95,00	115,00	49,00	0,04	0,97	0,04	0,97	9,00	11,00	1,00
eos	102,00	88,00	33,00	0,98	0,33	1,03	0,31	9,00	10,00	0,36
neutr	89,50	120,50	44,50	-0,38	0,70	-0,40	0,69	9,00	11,00	0,71
segm	106,00	104,00	38,00	0,87	0,38	0,88	0,38	9,00	11,00	0,41
lymph	63,00	147,00	18,00	-2,39	0,02	-2,41	0,02	9,00	11,00	0,02
mono	99,00	111,00	45,00	0,34	0,73	0,35	0,72	9,00	11,00	0,77
SR	84,50	105,50	39,50	-0,45	0,65	-0,45	0,65	9,00	10,00	0,66
bilir	80,50	129,50	35,50	-1,06	0,29	-1,08	0,28	9,00	11,00	0,29
bil direct	80,50	129,50	35,50	-1,06	0,29	-1,08	0,28	9,00	11,00	0,29
ALT	100,50	109,50	43,50	0,46	0,65	0,47	0,64	9,00	11,00	0,66
AST	102,50	107,50	41,50	0,61	0,54	0,61	0,54	9,00	11,00	0,55
urea	84,50	125,50	39,50	-0,76	0,45	-0,77	0,44	9,00	11,00	0,46
kreat	74,00	116,00	38,00	-0,50	0,62	-0,50	0,62	8,00	11,00	0,66
u_weight	88,00	122,00	43,00	-0,49	0,62	-0,56	0,58	9,00	11,00	0,66
u_alb	96,00	114,00	48,00	0,11	0,91	0,22	0,83	9,00	11,00	0,94
u_sug	94,50	115,50	49,50	0,00	1,00			9,00	11,00	
u_leuk	106,00	104,00	38,00	0,87	0,38	0,91	0,36	9,00	11,00	0,41
u_epit	98,50	111,50	45,50	0,30	0,76	0,32	0,75	9,00	11,00	0,77
u_cyl	90,00	100,00	45,00	0,00	1,00			9,00	10,00	

Условные обозначения сокращений в таблице: er - эритроциты* 10^9 , единицы; hb - гемоглобин, г/л; leuk - количество лейкоцитов* 10^6 , единицы; eos - эозинофилы, %; neutr - нейтрофилы, %; segm - сегментоядерные, %; lymph - лимфоциты, %; mono - моноциты, %; SR - скорость оседания эритроцитов, мм/час; bilir - билирубин, Моль/л; bil_direct - билирубин прямой, моль/л; ALT - аланин-трансаминаза, моль/л; AST - аспартат-трансаминаза, Моль/л; urea - мочевина крови, моль/л; kreat - креатинин крови, моль/л; u_weight - удельный вес мочи; u_alb - белок мочи, г/л; u_sug - сахар мочи, г/л; u_leuk - количество лейкоцитов в моче, единицы; u_epit - количество клеток эпителия в моче, единицы; u_cyl - количество цилиндров в моче, единицы.

Условные обозначения статистических показателей в таблице: Rank Sum - суммы рангов; p-level - и уровень значимости; Valid N - истинное количество наблюдений; U - критерий Манна-Уитни; 2 - критерий; 2*Isided - двухсторонний критерий.

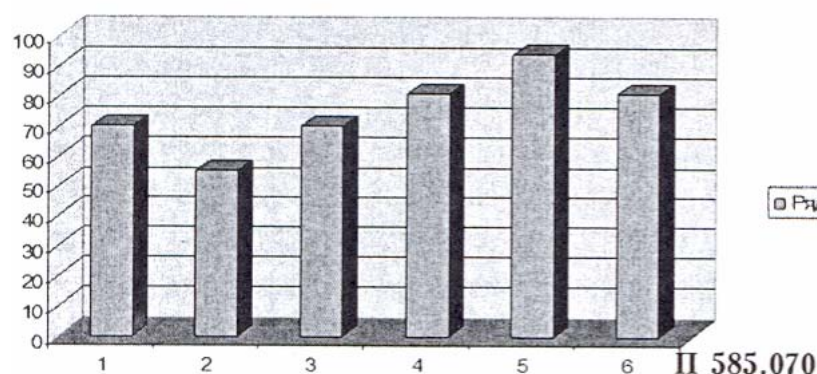


Рис. 4. Пациент 587,0704. Ухудшение функциональной оценки по Goldberg после первого введения Go-On®: 1—5 соответствуют первому-пятому введению Go-On®; 6 — оценке при контрольном осмотре через 1 мес. после завершения курса.

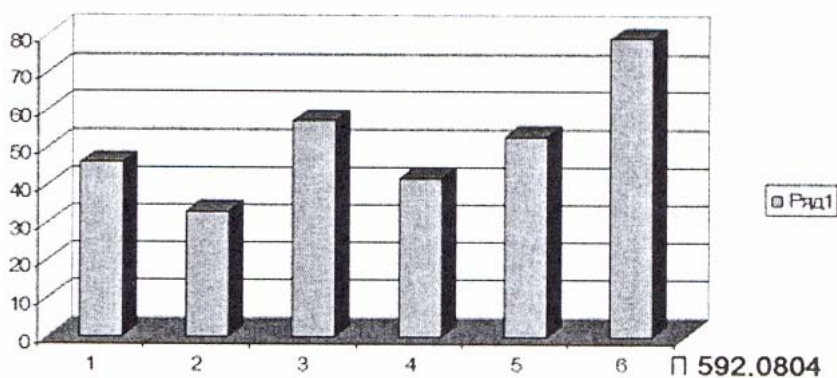


Рис. 5. Пациент 592,0804. Длительная отрицательная динамика в ответ на введение Go-On®: 1-5 соответствуют первому-пятому введению Go-On®; 6 — оценке при контрольном осмотре через 1 мес. после завершения курса.

Таблица 4

Сравнение лабораторных показателей пациентов до начала (*) лечения и спустя 4 месяца (**)

Показатель	Rank Sum	Rank Sum(*)	U	Z(*)	p-level (*)	Z (**)	p-level (*)	Valid N (*)	Valid N (**)	2*1sided
er	346,00	474,00	136,00	-1,73	0,08	-1,73	0,08	20	20	0,09
hb	395,00	425,00	185,00	-0,41	0,68	-0,41	0,68	20	20	0,70
leuk	427,00	393,00	183,00	0,46	0,65	0,46	0,65	20	20	0,66
eos	334,00	446,00	144,00	-1,29	0,20	-1,30	0,19	19	20	0,20
neutr	363,00	457,00	153,00	-1,27	0,20	-1,28	0,20	20	20	0,21
segm	374,00	446,00	164,00	-0,97	0,33	-0,97	0,33	20	20	0,34
lymph	437,00	383,00	173,00	0,73	0,47	0,73	0,46	20	20	0,48
mono	385,00	435,00	175,00	-0,68	0,50	-0,68	0,50	20	20	0,51
SR	420,50	359,50	149,50	1,14	0,26	1,14	0,25	19	20	0,26
bilir	388,00	432,00	178,00	-0,60	0,55	-0,60	0,55	20	20	0,56
bil direct	412,00	408,00	198,00	0,05	0,96	0,05	0,96	20	20	0,97
ALT	229,00	591,00	19,00	-4,90	0,01	-4,92	0,00	20	20	0,00
AST	245,00	575,00	35,00	-4,46	0,01	-4,47	0,00	20	20	0,00
urea	410,00	410,00	200,00	0,00	1,00	0,00	1,00	20	20	1,01
kreat	366,00	414,00	176,00	-0,39	0,69	-0,39	0,69	19	20	0,71
u weight	390,00	430,00	180,00	-0,54	0,59	-0,55	0,58	20	20	0,60
u alb	227,50	438,50	17,50	-4,54	0,01	-4,85	0,00	20	16	0,00
u sug	210,00	610,00	0,00	-5,41	0,01	-5,78	0,00	20	20	0,00
u leuk	316,00	504,00	106,00	-2,54	0,01	-2,55	0,01	20	20	0,01
u epit	389,00	391,00	181,00	0,25	0,80	0,25	0,80	19	20	0,81
u_cyl	136,00	242,00	0,00	-4,34	0,01	-4,88	0,00	16	11	0,00

Примечание: независимая переменная - дата обследования, $p < 0,05$; условные обозначения смотри после таблицы 3; жирным шрифтом выделены статистически достоверно различающиеся показатели.

При включении в исследование отмечены в среднем худшие оценки функции суставов в подгруппе больных с III стадией артроза, однако этот факт не получил статистически достоверного подтверждения (Mann-Whitney U test $p=0,086$). В дальнейшем больные по-разному реагировали на проводимое лечение. У трех пациентов после первой и второй инъекций наблюдалось ухудшение функциональной оценки, связанное, прежде всего, с усилением боли в суставе. Но это не было расценено ни пациентом, ни врачом-исследователем как побочное явление (рис. 4, 5).

Средние значения оценки по шкале Goldberg у больных со 2 стадией артроза

Введение	Valid N	Mean	Mm.	Max.	Std.Dev	Valid N	Mean	Min.	Max.	Std.Dev.
	II ст. артроза по Ahlback					III ст. артроза по Ahlback				
1	9	57,33	41,00	70,00	9,64	11	49,36	40,00	69,00	9,38
2	9	58,78	0,00	83,00	24,13	11	62,45	33,00	86,00	16,02
3	9	71,33	54,00	90,00	11,99	11	66,00	31,00	84,00	15,08
4	9	76,56	60,00	89,00	9,96	11	69,18	42,00	89,00	13,29
5	9	85,44	60,00	94,00	10,09	11	69,64	53,00	89,00	11,38
1 мес	9	85,11	63,00	95,00	9,87	11	76,55	55,00	94,00	15,12
4 мес	9	88,00	74,00	96,00	7,50	11	75,82	60,00	94,00	12,41

Примечание: Valid N - истинное количество наблюдений; Minитит - минимальная величина; Maxитит - максимальная величина; Std.Dev - стандартное отклонение.

Отмечена положительная динамика оценки состояния сустава в процессе лечения, что хорошо видно на диаграмме (рис. 6), и ее достоверное улучшение после окончания курса лечения, сохраняющееся практически неизменным в течение 4 месяцев после завершения терапии. Лишь трое пациентов с III ст. артроза по Ahlback вернулись к приему нестероидных противовоспалительных препаратов к моменту их итогового осмотра.

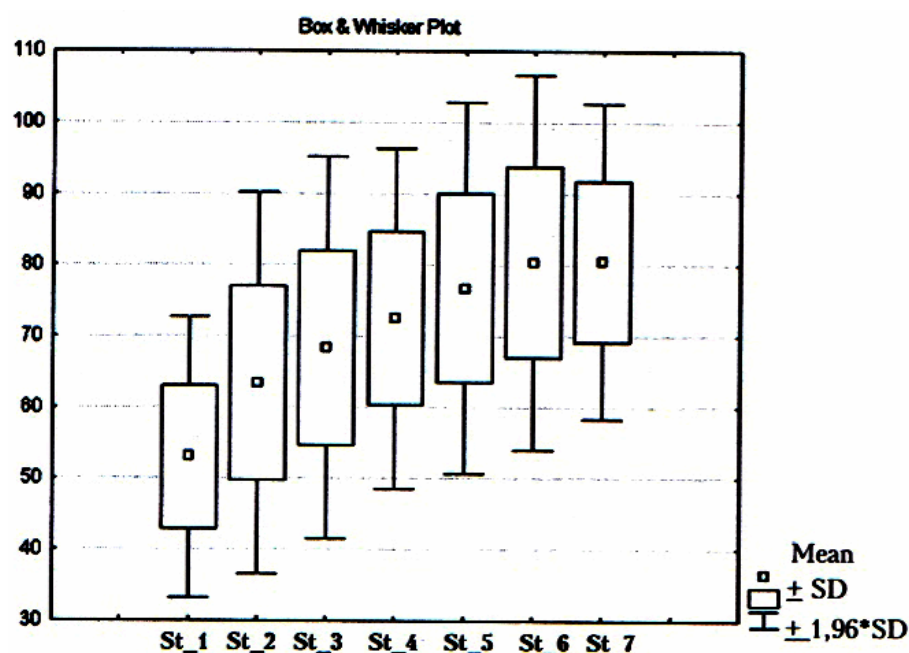


Рис. 6. Динамика средних величин функциональной оценки сустава по Goldberg в процессе лечения: st1— st5 соответствуют первому — пятому введению Go-On®, st6 — st7 — оценке при контрольном осмотре через 1 и 4 мес. после завершения курса соответственно.

Сравнение оценок функционального состояния суставов у пациентов со II и III ст. артроза по Ahlback выявило некоторые отличия в исходных функциональных оценках, динамике улучшения и сохранения результатов в течение периода наблюдения (рис. 7).

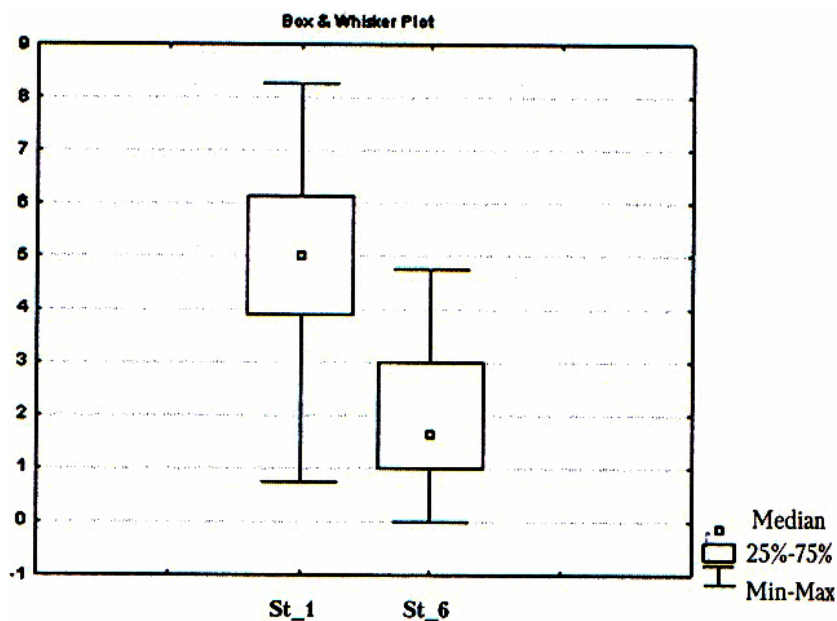


Рис. 7. Динамика показателей функционального состояния коленных суставов до начала (st_1), через 1 (st_6) и 4 (st_7) мес. после завершения курса у пациентов с II ст. (белые коробчатые диаграммы) и III ст. (желтые коробчатые диаграммы) артроза по Ahlback.

Визуальный анализ показывает, что при почти сходном начальном функциональном состоянии суставов достигнутые значения в подгруппе с III ст. артроза были недостоверно ниже, а через 4 месяца после завершения курса отмечается тенденция к незначительному снижению величины оценки.

Сравнение средних величин болевых ощущений, регистрировавшихся по шкале ВАШ (рис. 8), позволило отметить явное уменьшение болевого синдрома после проведенного курса лечения. Графический анализ позволяет сделать заключение о достоверном уменьшении средних величин болевых ощущений после завершения лечения.

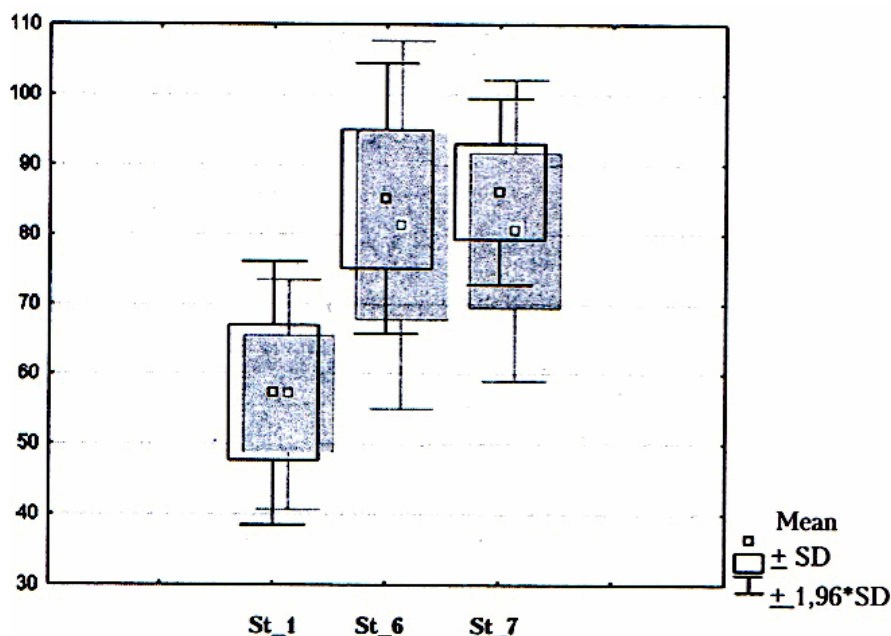


Рис. 8. Средние значения шкалы ВАШ при включении пациента (St_1) и по завершении курса лечения (St_6).

Результаты и обсуждение

Полученные данные дают основание утверждать, что внутрисуставное введение Go-On® приводит к положительному симптоматическому эффекту, смягчая проявления артроза (боль и

функциональные расстройства) независимо от стадии заболевания, что свойственно всем производным гиалуроновой кислоты и многократно подтверждено [14].

Выявлены несколько типов ответа на курсовое лечение протезом синовиальной жидкости Go-On®. Независимо от степени поражения сустава и характера первоначального ответа, у больных исследованной группы получены положительные результаты, проявившиеся статистически достоверным снижением болевых ощущений и улучшением функциональной оценки. Вместе с тем, выраженность ответа и зависимость сохранения достигнутого результата от рентгенологической стадии заболевания заставляет присоединиться к мнению, что вискоасплиментарная терапия имеет ограниченное значение (как вариант монотерапии) у больных пожилого возраста и при тяжелых стадиях артроза [16].

Пациенты с различной рентгенологической стадией артроза коленного сустава до включения в исследование не имели существенных различий в состоянии системы крови, показателях функции печени и системы мочевого выделения. Через 1 и 4 месяцев после завершения терапии также не возникло различий между подгруппами. Следовательно, проведенное внутрисуставное введение Go-On® не приводит к системным эффектам и не вызывает изменений показателей гомеостаза у пролеченных больных, независимо ни от степени тяжести артроза, ни от пола субъекта. Отмеченная нормализация уровней активности ALT, AST, некоторых характеристик анализа мочи, скорее всего, связана с ограничением употребления или полным отказом большинства пациентов от приема нестероидных противовоспалительных препаратов [13, 19].

Неприятные ощущения в виде кратковременных болей, чувства тяжести в подвергнутом введению Go-On® суставе отмечены у трех больных. Результаты опубликованных исследований [9] свидетельствуют, что внутрисуставное введение протезов синовиальной жидкости может вызывать локальные воспалительные реакции: боли, отечность, иногда - формирование гранул [6]. Частота подобных явлений оценивается, в частности, для Synvisc®, в интервале от 2% до 8%, однако в мета-анализе [16] высказано мнение, что эти цифры могут быть занижены, поскольку исследования были организованы при поддержке компаний-производителей. Возможно также, что на частоту побочных эффектов влияют кратность курсов лечения, происхождение гиалуроновой кислоты, технология стерилизации препаратов, но эти предположения пока не имеют достоверных доказательств [7].

Кратковременность наблюдения не позволяет сделать никаких заключений относительно структурно-модифицирующего эффекта Go-On®, что, впрочем, справедливо и для других протезов синовиальной жидкости [5].

Выводы

Проведено изучение клинической эффективности протеза синовиальной жидкости Go-On® (предварительно наполненные шприцы 2,5 мл 1% раствора натрия гиалуроната, производства фирмы Rottapharm Limited, Ирландия). На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

1. Протез синовиальной жидкости Go-On® обладает очевидным симптоматическим эффектом, приводя к снижению выраженности боли, улучшению функциональных характеристик коленных суставов.

2. Симптоматический эффект сохранялся, как минимум, в течение 16 недель с момента завершения курса внутрисуставного введения у 18 из 20 пациентов, принимавших участие в исследовании.

3. При проведении терапии протезом синовиальной жидкости Go-On® не зарегистрировано системных реакций и осложнений.

4. Отбор пациентов для проведения лечения следует проводить с учетом выраженности структурных изменений в суставе.

5. Вискоасплиментарная терапия не может рассматриваться как альтернатива показанным хирургическим методам лечения артроза.

Литература

1. Altman, R.D. Criteria for classification of clinical osteoarthritis / R.D. Altman // *J. Rheumatol.* - 1991. - Vol. 18, Suppl. 27. - P. 10-12.
2. Anderson, A APOSSM ; M. ICRS Cartilage injury evaluation package / A. Anderson // 3rd ICRS Meeting. -Goteborg, 2000.
3. Berrien, Sh. J. Biotribology: studies of the effects of biochemical environments on the wear and damage of articular cartilage // PhD thesis, Date of Defence : 1999-06-28 ; etd-071399-125450.
4. EULAR Recommendations 2003: an evidence-based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K.M. Jordan [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* - 2003. - N 62. - P. 1145-1155.
5. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis / T. Pham [et al.]// *Ann. Rheum. Dis.* - 2004. - Vol. 63. - P. 1611-1617.
6. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases / A.L. Chen [et al.] // *J. Bone Joint Surg.*, - 2002. - Vol. 84-A. - P. 1142-1147.
7. Increased frequency of acute local reaction to intra-articular hylan Gf-20 (Synvisc) in patients receiving more than one course of treatment / S.S. Leopold [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* - 2002, - Vol. 84-A, N 9. - P. 1619-23.
8. Lehmann, E. L. Nonparametrics: statistical methods based on ranks / E.L. Lehmann. — San Francisco : Holden-Day, 1975. - 267 p.
9. Martens, P.B. Bilateral symmetric inflammatory reaction to hylan G-F 20 injection / P.B. Martens // *Arthritis Rheum.* - 2001. - Vol. 44. - P. 978-979.
10. Osteoarthritis: diagnosis and medical/surgical management / ed. by R.W. Moskowitz. - 2nd ed. - Toronto, Ontario, Canada : WB Saunders Co, 1992. - 472 p.
11. Osteoarthritis: new insights. Part 2: Treatment approaches / D. T. Felson [et al.]. - 2000. - Vol. 133, N 9. - 737 p.
12. Reliability, validity, and responsiveness of the lysholm knee scale for various chondral disorders of the knee / M.S. Kocher [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* - 2004. - Vol. 86-A. - P. 1139-1145.
13. Rostom, AA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients / A.A. Rostom, L.L. Goldkind, L.L. Laine // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* - 2005. - Vol. 3, N 5. - P. 489-498.
14. Sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the ankle: a controlled, randomized, double-blind pilot study / R.S. Salk [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* - 2006. - Vol. 88-A, N 2. - P. 295-302.
15. Swann, D.A. Macromolecules of synovial fluid / D.A. Swann // *The joints and synovial fluid.* — New York : Academic Press, 1980. - P. 407-435.
16. Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials / C.T. Wang [et al.] // *J. Bone Joint Surg.* — 2004, - Vol. 86-A. - P. 538-545.
17. Thomee, R. Rasch analysis of visual analog scale measurements before and after treatment of patellofemoral pain syndrome in women / R. Thomee [et al.] // *Scand. J. Rehabil. Med.* - 1995. - Vol. 27, N 3. - P. 145-151.
18. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee / N. Bellamy [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2006. — Issue 2. — Art. No.: CD005321. DOI: 10.1002/14651858.CD005321.pub2.
19. Wolfe, F.F. Blood pressure destabilization and edema among 8538 users of celecoxib, rofecoxib, and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAID) and nonusers of NSAID receiving ordinary clinical care / F.F. Wolfe, S.S. Zhao, D.D. Pettitt // *J. Rheumatol.* - 2004. - Vol. 31, N6. - P. 1143-1151.