

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА СФЕРОГЕЛЬ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГОНАРТРОЗА

Р.С. Сайковский, Н.А. Савенкова, А.В. Аверьянов, А.В. Лисица

*Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи
и медицинских технологий ФМБА России*

В работе рассматриваются результаты проспективного, двойного слепого, плацебо-контролируемого, рандомизированного исследования в параллельных группах по оценке эффективности, безопасности и переносимости трехкратного (с интервалом в 7 дней) внутрисуставного введения препарата Сферогель. Установлено положительное действие препарата на симптомы гонартроза, уменьшение боли и улучшение функциональной активности сустава при хорошей переносимости. Положительное действие препарата сохраняется не менее 3-х месяцев.

Ключевые слова: остеоартроз, гонартроз, сферогель

THE EFFECTIVENESS OF SPHEROGEL IN THE TREATMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS

Saykovskiy R.S., Savenkova N.A., Averyanov A.V., Lisitsa A.V.

The results of randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective trial in parallel groups of evaluation the efficiency safety and tolerability threefold (once a week) intraarticular injection of Spherogel are discussed in the study. It is estimated of positive effect of this medication to symptoms of gonarthrits: reducing of pain and improvement of functional activity of joint with a good tolerability. This effect continuos for least 3 month.

Key words: osteoarthritis, gonarthrits, Spherogel.

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов, частота которого нарастает с возрастом. Согласно демографическим прогнозам, к середине XXI столетия число жителей планеты старшего возраста увеличится на 20%, при этом наибольшее распространение остеоартроза будет наблюдаться в возрастной группе 85 лет и старше, особенно среди женщин. Медленное, но, в большинстве случаев, неуклонное прогрессирование клинических и рентгенологических проявлений болезни приводит к постепенному снижению качества жизни больных [1].

В среднем ОА страдает около 10% всего населения и почти 50% всех лиц старше 50 лет [2]. Распространенность ОА в нашей стране составляет более 20 на 1000 населения в возрасте 18 лет и старше. Ежегодно в России впервые регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА.

Прогнозируют, что к 2020 г. встречаемость ОА в популяции может достичь 57%. При этом наблюдается тенденция роста заболеваемости за счет возрастной группы моложе 45 лет [2, 3]. Основными клиническими проявлениями ОА являются хроническая боль различной интенсивности и ограничение подвижности суставов, что значительно ухудшает качество жизни пациентов. У 25% больных старше 50 лет интенсивность боли так высока, что приводит не только к ограничению функциональной активности, но и к полной потере трудоспособности [4, 5].

Точка зрения, что причиной ОА является возрастное изнашивание хряща, давно пересмотрена. В настоящее время это заболевание рассматривается как «гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при кото-

рых в патологический процесс вовлекаются суставная хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и околосуставные мышцы» [2]. Однако поражение хрящевой ткани считается ключевым в патогенезе этого заболевания. В последнее время активно изучается роль воспаления в синовиальной оболочке и ранние патологические процессы в субхондральной зоне кости [6-8]. В здоровой хрящевой ткани сохраняется баланс между катаболическими и анаболическими процессами; при развитии ОА катаболические процессы начинают преобладать.

Наиболее важным компонентом матрикса хряща являются протеогликаны, связанные с гликозаминогликанами (ГАГ). Выделяют 2 основные группы ГАГ: несulfатированные (гиалуроновая кислота, хондроитин) и sulfатированные (хондроитин-sulfат и кератан-sulfат). Именно благодаря ГАГ и коллагеновым волокнам обеспечивается устойчивость хряща к внешним воздействиям. При ОА нарушается регуляция хондроцитами синтеза компонентов хрящевого матрикса. Снижается синтез коллагена II типа и повышается выработка коллагенов III, X типов, что ведет к формированию неполноценного хряща. Функционирование хондроцитов регулируется многими биологически активными медиаторами. Происходит повышенная выработка провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8, 17, 18, фактора некроза опухоли- α), оксида азота, циклооксигеназы (ЦОГ) и ряда других. Важная роль в дегенерации хряща принадлежит матриксным металлопротеиназам (ММП), основными мишенями которых становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген II типа). ММП также воздействуют на функциональную активность клеток субхондральной кости, усиливая остеокластическую резорбцию [7-9].

Вследствие этих процессов происходят дегенеративные изменения хряща: он становится рыхлым, шероховатым, возникают глубокие трещины вплоть до самой кости. Хотя видимое поражение хряща преобладает в нагрузочной части сустава, однако отрицательные биохимические изменения происходят и в других его отделах. Также страдают и все остальные структуры сустава: в синовиальной оболочке развивается воспаление (синовит), в подлежащей субхондральной кости формируются кисты, происходит компенсационное разрастание

костной ткани (остеофиты), ослабевает сухожильно-связочный аппарат [10, 11]. Как следствие, у больного развивается болевой синдром, особенно в нагрузочных суставах (коленных, тазобедренных).

Таким образом, основным патогенетическим механизмом, приводящим к развитию боли, является прогрессирующая дегенерация хряща, потеря им своих амортизационных свойств, изменение качества синовиальной жидкости (снижение вязкости и эластичности), изменения в субхондральной зоне кости, отек костной ткани в подлежащей кости, развитие остеоита и остеофитов.

Изучение патогенеза ОА явилось основой разработки новых лекарственных препаратов [11]. Несмотря на широкий спектр имеющихся лекарств, значительных успехов в консервативном лечении ОА достигнуть не удастся. Прием пероральных хондропротекторов, обладающих низкой биодоступностью, как и длительная монотерапия нестероидными противовоспалительными препаратами, редко позволяют добиться ремиссии заболевания и часто вызывают побочные эффекты. В этой связи большое значение приобретает разработка лекарственных препаратов, способных восстанавливать биохимические и биомеханические характеристики пораженного сустава. Естественно, наибольший эффект можно ожидать при непосредственном подведении лекарственного препарата к суставной поверхности, т.е. – при внутрисуставном введении. В этом случае можно рассчитывать на достижение оптимальной концентрации лечебных компонентов в суставе, что уменьшает потребность в постоянном приеме обезболивающих средств и снижает их токсическое воздействие на организм.

Внутрисуставное введение лекарственных препаратов наиболее широко применяется для лечения артроза коленных суставов – гонартроза (ГА).

Наиболее распространенными лекарственными средствами для внутрисуставного введения в настоящее время являются глюкокортикоиды (гидрокортизон, дипроспан), позволяющие быстро подавить реактивный синовит и обеспечить значительное уменьшение артралгий, и препараты гиалуроновой кислоты (дьюролан, остенил, гиалган, ферматрон и многие другие) [12, 13]. Одним из теоретически возможных направлений лечения ГА, не исследованных ранее, является коррекция нарушен-

ной структуры и функции тканей, в том числе хрящевой, через биостимулирование механизмов регенерации биоимплантатом Сферогель.

Инъекционная композиция гетерогенного имплантируемого геля Сферогель могла бы применяться в данном случае не только как искусственная синовиальная жидкость, но и как средство, обладающее регенеративным действием. Благодаря своим физико-химическим и стехиометрическим свойствам Сферогель может быть использован как депо, способное удерживать присутствующие в нем биологические активные вещества в месте введения, препятствуя их вымыванию, и, тем самым, усиливая регенераторные свойства имплантата.

Сферогель изготовлен на основе коллагена сельскохозяйственных животных и имеет вид желеобразного вещества. Композиция гетерогенного имплантируемого геля-Сферогель представляет собой уникальный комплекс пептидов и гликозаминогликанов.

По аминокислотному составу Сферогель идентичен коллагену, но превосходит его по содержанию гексозаминов в 2 раза, а урсонических кислот – более чем в 15 раз. Размер микрочастиц в геле – от 30 до 300 мкм, набухаемость – не менее 87 %, рН=4.8 - 7.2. Среднее время биоабсорбции в организме – от нескольких недель до 9 месяцев, в зависимости от места имплантации и размера микрочастиц.

Сферогель изготавливается по защищенной оригинальной технологии, он разрешен к клиническому применению в качестве импланта, выпускается в инъекционной форме в шприцах. Изделие стерилизуется радиационным способом и применяется однократно.

Экспериментально доказаны и клинически подтверждены высокие биосовместимые и биостимулирующие свойства Сферогеля, способствующие регенерации собственных клеток пациента в местах повреждения тканей [12, 13]. Именно на этом свойстве исследуемого препарата основана гипотеза его применения при гонартрозе с целью восстановления структуры и функции поврежденного хряща. Благодаря своей уникальной формуле Сферогель должен обладать выраженным противовоспалительным и хондропротекторным эффектами, за счет чего могло бы достигаться восстановление подвижности и функции сустава и снятие болевого синдрома на длительный срок.

Тем не менее, до последнего времени отсутствовали клинические данные об эффектив-

ности данного препарата в лечении заболеваний суставов, основанные на современных принципах доказательной медицины

Целью исследования, результаты которого представлены в нашей статье, была оценка эффективности, безопасности и переносимости трехкратного (с интервалом в 7 дней) внутрисуставного введения препарата Сферогель, применяемого в виде шприцев для внутрисуставных инъекций объемом 2 мл в течение 12 недель у пациентов с первичным гонартрозом II и III стадии в составе комплексной терапии заболевания.

Задачи исследования:

1. Оценить влияние трехкратного (с интервалом в 7 дней) внутрисуставного введения препарата «Сферогель» на динамику болевого синдрома при ГА.

2. Оценить влияние курса терапии препаратом «Сферогель» на динамику основных показателей воспаления в периферической крови.

3. Оценить влияние терапии препаратом «Сферогель» на качество жизни пациентов с ГА по опроснику WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) Выявить возможные неблагоприятные явления, связанные с применением изучаемого метода терапии.

Исследование было проспективным, двойным слепым, плацебо-контролируемым, рандомизированным.

Исследование проводили в период с января по декабрь 2012 г. В него было включено 30 пациентов с достоверным ГА, давших письменное согласие на участие. Диагностику заболевания осуществляли на основе клинических и рентгенографических критериев Американской коллегии ревматологов (Altman et al., 1991). Рентгенологическую стадию ГА оценивали по классификации Келлгрена-Лоуренса.

Критериями включения в исследование являлись: интенсивность боли в анализируемом суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), отсутствие клинически значимых нарушений функции внутренних органов, прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в неизменной дозе не менее 4 недель до начала исследования.

Не допускалось применение глюкокортикостероидов в течение последних 3 месяцев в любой лекарственной форме. В исследование не включали больных с вторичным ГА (при сопутствующих воспалительных заболеваниях

суставов – ревматоидном артрите, анкилозирующем спондилите, псориатическом артрите и др.), посттравматическим ГА, а также больных первичным ГА с сопутствующим реактивным синовитом.

Оценка эффективности и переносимости лечения определялась по следующим критериям:

1. Интенсивность боли по ВАШ отдельно пациентом и исследователем.

2. Качество жизни по опроснику WOMAC.

3. Разница в основных показателях воспаления в периферической крови до и после проведения курса терапии препаратом Сферогель: общий анализ крови, СРБ, общий белок, АЛТ, АСТ, γ -ГТ, билирубин общий, креатинин, коагулограмма с определением уровня фибриногена.

4. Выявление возможных неблагоприятных явлений, связанных с применением изучаемого метода терапии.

Пациентам, подписавшим письменное информированное согласие на визите скрининга было проведено физикальное исследование, собран анамнез, жалобы, произведен забор крови, заполнены опросники WOMAC, выполнена рентгенография коленных суставов (если не были представлены данные рентгенографии не позднее 3 мес до включения в исследование), проведена оценка критериев включения/исключения (Визит 1 – скрининг). В случае соответствия критериев включения/исключения, пациент на Визите 2 был рандомизирован и ему была назначена терапия: группа 1 – препарат Сферогель; группа 2 – плацебо в виде инъекций 2 мл 0,9% NaCl внутрь пораженного сустава, начиная с 7-го дня после включения в ис-

следование (Визит 2 – рандомизация и начало терапии). На Визите 3 и Визите 4 также были выполнены внутрисуставные инъекции исследуемого препарата в той же дозировке, что и на визите 2, проведено физикальное обследование, забор крови и заполнение опросника, оценка боли по ВАШ, оценка нежелательных явлений и сопутствующей терапии. Во время Визитов 5 и 6 (визиты наблюдения) проведено физикальное обследования, забор крови и заполнение опросника WOMAC, оценка боли по ВАШ, оценка нежелательных явлений и сопутствующей терапии.

Таким образом, введение исследуемого препарата осуществлялось трижды, с интервалом 7 ± 3 дня: Визит 2 (рандомизация, начало терапии), Визит 3 и Визит 4. Для оценки продолжительности эффекта проводились Визит 5 (4 недели ± 3 дня после Визита 2) и Визит 6 (12 недель ± 3 дня после Визита 2).

Количественные данные представлены в виде средних значений плюс-минус стандартное отклонение (SD). Статистическую обработку данных проводили на компьютере с помощью пакета программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA).

Результаты исследования

В таблице дана сравнительная характеристика исследованных пациентов основной и контрольной групп. Больные групп, получавших сферогель или плацебо были сопоставимы по полу, возрасту, длительности и тяжести заболевания.

Исследование показало, что внутрисуставное введение Сферогеля приводило к субъективному уменьшению клинических проявле-

Таблица

Общая характеристика больных

	Основная группа	Группа плацебо
Пол	м-3 ж-12	м-4 ж-11
Возраст (годы)	65,23 \pm 6,9	65,93 \pm 6,62
Стадия ГА	II-12 III-3	II-12 III-3
Давность ГА (месяцы)	28,33 \pm 3,06	31,1 \pm 3,46

ний гонартроза. На рис. 1. показана динамика суммарного индекса качества жизни WOMAC, включающего в себя выраженность боли, скованности и функциональной способности при лечении испытуемым препаратом. Получена достоверная разница в основной группе и ее отсутствие в группе плацебо.

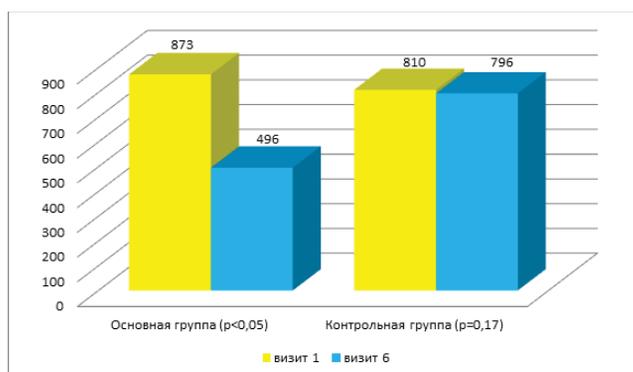


Рис. 1. Динамика индекса WOMAC пациентами

Для оценки динамики боли в исследуемом суставе использовался индекс ВАШ, который оценивался отдельно врачом и пациентом. Достоверное снижение боли получено как в оценке врача, так и пациента (рис. 2, 3).

При анализе лабораторных показателей не отмечено достоверной разницы в динамике между группами сферогеля и плацебо. Необходимо отметить, что в большинстве случаев исследуемые параметры (СРБ, фибриноген, общий анализ крови) исходно не были нарушены. Что касается лабораторной оценки функционального состояния печени и почек, то применение сферогеля, также как и плацебо, не привело к биохимическим нарушениям.

Препарат хорошо переносился пациентами,

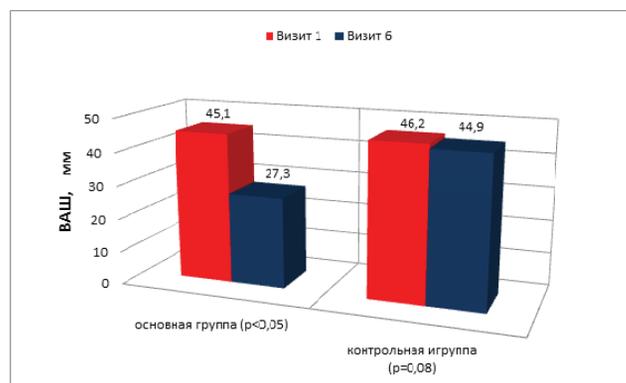


Рис. 2. Динамика ВАШ по оценке врача

нежелательных явлений как общего, так и местного характера в ходе исследования не установлено.

Обсуждение результатов

Как правило, больным с ОА проводится комплексная терапия, включающая применение НПВП и медленно действующих симптоматических средств. К последней группе препаратов в настоящее время относят глюкозамин, хондроитин сульфат, пиаскледин и диасцеин. Они уменьшают выраженность болей в суставах и замедляют прогрессирование структурных нарушений [14]. Заметное место в медикаментозном лечении ОА, и особенно ГА, занимают методы локальной терапии, в первую очередь – внутрисуставные инъекции лекарственных препаратов. Наибольшее распространение среди внутрисуставных препаратов получили глюкокортикостероиды и гиалуроновая кислота. Введенная в полость сустава, гиалуроновая кислота облегчает скольжение суставных поверхностей, и, возможно, положительно влияет на обменные процессы в суставе и непосредственно в хрящевой ткани, улучшает качество синовиальной жидкости, ее смазывающих и амортизационных характеристик. Обсуждается возможное положительное воздействие этой группы препаратов на некоторые патогенетические механизмы ОА, в частности, уменьшают воздействие провоспалительных цитокинов. Основным их недостатком является быстрая биодegradация после введения в полость сустава и возможность возникновения реактивного синовита. Немаловажное значение, затрудняющее широкое применение препаратов гиалуроновой кислоты, имеет их высокая стоимость. Наше исследование показало,

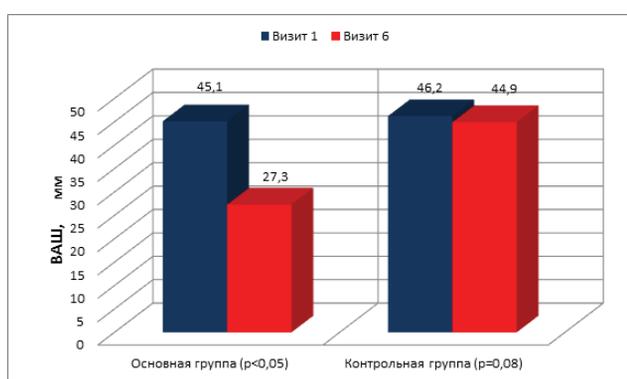


Рис. 3. Динамика ВАШ по оценке пациента

что возможной альтернативой внутрисуставным инъекциям гиалуроновой кислоты может быть применение сферогеля, который продемонстрировал как симптоммодифицирующее, так и обезболивающее действие. По-видимому, сферогель является препаратом, объединившим в себе характеристики медленно действующих симптоматических препаратов и препаратов гиалуроновой кислоты. Мы предполагаем, что препарат стимулирует регенерацию хряща и способен продолжительное время удерживать в суставе биологически активные вещества. Однако для объективного подтверждения его хондропротективного и регенеративного эффекта требуется проведение более длительных исследований с инструментальной и, возможно, гистологической оценкой. Интересным было бы проведение сравнительного исследования эффективности внутрисуставных инъекций сферогеля и гиалуроновой кислоты с отслеживанием отдаленных результатов.

Ценность нашего исследования заключается не только в том, что оно было первым по оценке эффектов сферогеля у пациентов с ГА, но и тем, что оно проведено на высоком методическом уровне с двойным ослепленным плацебо-контролем и рандомизацией, что исклю-

чало субъективное влияние исследователей на результаты. Хотя мы изучали динамику только клинических проявлений заболевания и качества жизни без анализа факторов патогенеза, исследований синовиальной жидкости и хряща, можно с достаточной уверенностью утверждать, что гипотеза о положительном влиянии внутрисуставных инъекций сферогеля на течение ГА нашла свое подтверждение как минимум в краткосрочном периоде.

Нельзя не отметить хорошую переносимость препарата, что безусловно влияет на приверженность пациентов к подобной терапии.

Выводы:

1. Применение внутрисуставных инъекций исследуемого препарата оказало положительное действие на симптомы ГА, продемонстрировало уменьшение боли и улучшение функциональной активности сустава.

2. Положительное действие препарата сохраняется не менее 3-х месяцев.

3. Препарат показал очень хорошую переносимость.

4. Побочных эффектов применения исследуемого препарата не отмечено ни в одном случае.

Литература

1. Насонова В.А. Проблема остеоартроза в начале XXI века // *Consilium medicum*. 2000, 2, 6
2. Ревматология. Национальное руководство. Под ред. акад. Е.Л. Насонова, акад. В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010; 573-582.
3. Галушко Е. А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011.
4. Долгова Е.А., Ракита Д.Р. Фармакоэпидемиология остеоартрита в Рязанской области / *Современные проблемы науки и образования*. 2012, 6.
5. Зайцева Е.М., Алексеева Л.И., Смирнов А.В. Причины боли при остеоартрозе и факторы прогрессирования заболевания // *Научно-практическая ревматология*. 2011;1: 50-57.
6. Бадочкин В.В. Значение воспаления в развитии и течении остеоартроза. *Consilium medicus* 2009; 11(9): 91-5.

7. Алексеева Л.И. Современные подходы к лечению остеоартроза // *PMЖ*. 2003. Т. 11. № 4. С. 201
8. Martel-Pelletier J., Pelletier J-P. *Inflammation and Degradation: A Continuum*, IOS Press, 2007; 3-13.
9. Bruyere O., Dardenne C., Lejeune E., et al. Subchondral tibial bone mineral density predicts future joint space narrowing at the medial femoro-tibial compartment in patients with knee osteoarthritis // *Bone*. 2003, v. 32 (5), p. 541-545.
10. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Mar. Vol. 20 (3). P. 197-200.
11. Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E., et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.*, 2009 Dec 15;61(12):1704-11.
12. Порунова Ю.В., Перова Н.В., Севастьянов В.И. Медико-биологические свойства Сферогель – биодеградируемого коллагенсодержащего матрикса для

биологических искусственных органов и тканей. В сб. Актуальные вопросы клинической транспортной медицины, М., Репроцентр, 2003, т. 11, 250-257.

13. Порунова Ю.В., Перова Н.В., Урьяш В.Ф. и соавт. Биодegradуемый коллагенсодержащий матрикс Сферогель для биоискусственных органов и тканей. Вестник трансплантологии и искусственных органов, 2003; 4: 46-49.

14. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J., et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 month after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Ann. Rheum. Dis. 2011 Jun; 70(6):982-9, Epub 2011 Mar 1.

Информация об авторах:

Сайковский Роман Станиславович – заведующий ревматологическим отделением Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-61-94. E-mail: rheumatolog@yandex.ru

Савенкова Надежда Алексеевна – врач-ревматолог Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России, к.м.н.
Тел.: (495) 395-64-07. E-mail: n.savenk@yandex.ru

Лисица Александр Валерьевич – начальник отдела клинических исследований ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, к.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-6373, e-mail: afox03@mail.ru

Аверьянов Александр Вячеславович – заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ "Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий" ФМБА России, д.м.н.
Тел.: +7 (495) 395-0511, e-mail: averyanovav@mail.ru