



ФГУ ЦИТО  
им. Н.Н. Приорова  
Клиника  
эндопротезирования  
суставов;  
РУДН,  
кафедра  
травматологии и  
ортопедии<sup>[1]</sup>  
ГУ МОНИКИ им.  
М.Ф. Владимирского<sup>[2]</sup>

# Эффективность и безопасность лечения остеоартроза коленного сустава Нолтрексом – полимером с перекрестными связями

Д. м. н., проф. Н.В. ЗАГОРОДНИЙ<sup>[1]</sup>, к. м. н. В.В. ЗАР<sup>[2]</sup>

*Целью исследования было подтверждение эффективности и безопасности внутрисуставного введения нового 100-процентно синтетического полимерного материала (Нолтрекс™), обладающего антибактериальными свойствами и обеспечивающего продолжительный эффект. Многоцентровое (3 клинических центра на территории РФ), проспективное, рандомизированное, слепое контролируемое исследование проводилось на взрослых пациентах (n = 527) с остеоартрозом коленного сустава с симптоматически явным течением на протяжении 104 недель. Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Выраженные положительные результаты лечения были достигнуты в группах с первой, второй и третьей стадиями заболевания. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, что существенно дольше, чем у гиалуроновых препаратов. Исследование показало: Нолтрекс™ как препарат, основанный не на гиалуроновой кислоте, а на трехмерном имеющем перекрестные связи полимере, может успешно применяться для лечения ОА коленного сустава. Безопасность препарата также была подтверждена.*

**В** наши дни остеоартроз – самый распространенный диагноз большинства пациентов любой ортопедической клиники. Доказано, что остеоартрозом страдают от 6,4 до 12% людей в популяции, и этот показатель продолжает расти. По частоте случаи инвалидности, обусловленные остеоартрозом, занимают первое место среди других ортопедических заболеваний. Артрозом

страдают более 50% людей старше 60 лет. Социальная значимость заболевания определяет необходимость срочной разработки новых эффективных методов лечения и профилактики артроза.

Сегодня существуют три наиболее популярных метода лечения остеоартроза (ОА) коленного сустава: внутрисуставные гиалуроновые инъекции для вискоасплементации синовиальной жид-

кости; пероральный прием глюкозамина, хондроитина или комбинированного препарата; артроскопический лаваж или дебридмент (хирургическая обработка). В наши дни внутрисуставные гиалуроновые (IA-HA) инъекции являются всемирно признанным методом лечения остеоартроза (ОА). Курс лечения при этом состоит из серии еженедельных внутрисуставных инъекций (от одной до пяти). Вводят вязкоэластичный раствор препаратов гиалуроновой кислоты или ее производных. Считается, что такой механизм лечения влияет на возможность приостановки дегенерации суставного хряща, позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов благодаря уменьшению болевого синдрома. Последнее имеет большое значение для больных на ранней стадии артроза, как, впрочем, и для пациентов, которым по разным причинам следует воздержаться от распространенного радикального лечения – полного замещения (протезирования) сустава. Этот метод лечения не требует специальных условий и доступен для врачей общей практики.

В последнее время эффективность лечения ОА коленного сустава путем внутрисуставных инъекций препаратами гиалуроновой кислоты стала подвергаться критике. В аналитической публикации «Восполнение вязкости в лечении остеоартроза коленного сустава»[1], в которой по ме-



тодологии Кокрановских обзоров (Cochrane Stroke Review Group) были проанализированы 63 исследования. Авторы сделали вывод: эффективность данного вида лечения доказана только для терапии в течение 13 недель. В Наглядном отчете / оценке технических решений № 157 «Лечение первичного и вторичного остеоартроза коленного сустава» [2], подготовленном для Агентства исследований и оценки качества медицинского обслуживания Министерства здравоохранения и социального обеспечения США, авторы проанализировали результаты трех типов терапии ОА коленного сустава: внутрисуставные гиалуроновые восполняющие вязкость инъекции (42 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ), 1 работа объединяла результаты 6 метаанализов); пероральный глюкозамин, хондроитин или комбинированный препарат (21 РКИ, 16 работ объединяли результаты 6 метаанализов); артроскопический лаваж или дебридмент (хирургическая обработка) (23 публикации по данной теме). В обзоре было показано: все три вида терапии широко применяются в лечении ОА коленного сустава, однако данные даже тех исследований, где были продемонстрированы самые высокие показатели результатов лечения, не позволяют говорить об однозначной клинической эффективности этих видов терапии. «Неопределенность в отношении клинической эффективности может быть решена только путем проведения строгих, многоцентровых РКИ. Учитывая также социальную значимость проблемы остеоартроза коленного сустава, высокий приоритет получает разработка новых подходов к профилактике и лечению этого заболевания», – утверждают Дэвид Самсон (David J. Samson) и соавт. [2].

В настоящее время на рынке существует большое количество препаратов гиалуроновой кислоты (НА) для вискоапплементации. Перечислим некоторые из них: Гиалган (Hyalgan) (Fidia SpA, Падуа, Италия), Супарц (Supartz) (кор-

порация Seikagaku, Токио, Япония), Ортовиск (Orthovisc) (Anika Therapeutics, Woburn, штат Массачусетс, США), Синвиск (Synvisc) (Genzyme Corporation, Кембридж, штат Массачусетс, США). Из доступных в США внутрисуставных препаратов гиалуроновой кислоты четыре производятся из куриных гребней, а значит, требуют проведения очистки от антигенных включений тканей птицы, которые могут вызвать воспалительную или иммунологическую реакцию [3]. Результаты, полученные при оценке эффективности инъекций гиалуроновой кислоты в сравнении с физиологическим раствором в течение 3 месяцев, продемонстрировали статистически значимые отличия при введении того или иного препарата (показатели эффективности варьировали в зависимости от дизайна исследования) [4–7].

### Цель исследования

Главной целью настоящего исследования является подтверждение эффективности и безопасности внутрисуставного введения нового 100-процентно синтетического полимерного материала (Нолтрекс™), обладающего антибактериальными свойствами и обеспечивающего продолжительный эффект. Наше исследование было начато в 2002 г., когда препарат дебютировал на российском рынке. В настоящее время продукт одобрен к использованию в ЕС и в других странах мира.

Нолтрекс™ – гель с высокой вязкостью, представляющий собой трехмерный биополимер уникальной структуры на водной основе с ионами серебра. Нолтрекс™ – полностью синтетический материал, имеющий вязкоэластические свойства, характерные для синовиальной жидкости. Он не содержит веществ животного происхождения, имеет антибактериальное действие.

### Методы

Настоящая работа представляет собой многоцентровое, проспективное, рандомизированное, сле-

пое контролируемое исследование, проведенное на взрослых пациентах с остеоартрозом коленного сустава с симптоматически явным течением. Индекс рандомизации генерировался при помощи компьютера и централизованно назначался каждому образцу. Код рандомизации был доступен только спонсору исследования и был скрыт от клинических центров. Рандомизация была блочной, в группы по 4 пациента. Согласно методике проведения слепого исследования (слепая оценка) врачи, проводившие оценку, были отделены от врачей, выполнявших инъекции. Все связанные с исследованием истории болезни содержали только рандомизационный номер.

Препарат назначался курсом из трех еженедельных инъекций по 2,5 мл. Перед каждой инъекцией синовиальная жидкость откачивалась из коленного сустава. После каждой инъекции пациентам был рекомендован отдых в течение 24 часов, что согласуется с инструкциями по применению большинства внутрисуставных гиалуроновых препаратов. Оценка проводилась при скрининге, на этапе начала исследования (до первой инъекции) и через 3, 6, 9, 12, 18 и 24 месяца после начала инъекций. Для обезболивания позволялось использовать только ацетаминофен (до 4 г в день) с подсчетом количества таблеток. Во время проведения исследования были запрещены нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и другие неанальгинные обезболивающие, а пациенты, принимавшие такие лекарства, исключались из исследования с момента использования лекарства. Исследование было проведено в соответствии с руководством «Надлежащая клиническая практика» (Guideline for Good Clinical Practice) – документом организации «Международная конференция по гармонизации» (МКГ) (редакция 1996 г., с внесенными в сентябре 1997 г. поправками) и в соответствии с Хельсинской декларацией



Рис. 1. Движение пациентов

Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве испытуемого» (1964).

## Пациенты

В исследовании приняли участие пациенты из 3 клинических центров на территории России. Протокол исследования и форма информированного согласия были одобрены ответственными этическими комитетами. Участие в исследовании было открыто для пациентов обоих полов в возрасте 50–80 лет с подтвержденным ОА одного или обоих коленных суставов. Дата установления диагноза ОА и дата постановки рентгенологического диагноза для изучаемого коленного сустава и другого колена были записаны в индивидуальную регистрационную карту на этапе начала (исходное состояние) исследования. У пациентов с двухсторонним ОА коленный сустав, дававший более выраженную симптоматику, утверждался в качестве изучаемого. Решение об этом выносилось исследователем

во время скрининга на основе клинической картины. Применялись следующие критерии включения:

- клинические признаки хронического идиопатического ОА изучаемого коленного сустава в соответствии с критериями Альтмана (Altman);
- рентгенологически верифицированный ОА изучаемого коленного сустава в I–IV стадии в соответствии с модифицированной системой стадийности Келлгрена (Kellgren) и Лоуренса (Lawrence) (стадия I определяется, когда появляются остеофиты и имеется небольшое сужение полости сустава; диагноз «стадия II» ставится, когда имеются явно выраженные остеофиты с сохраненной полостью сустава; стадия III определяется, когда наличие явно выраженных остеофитов сочетается с умеренным сужением полости сустава; стадия IV выявляется при явно выраженных остеофитах с умеренной истертостью кости [8]);
- симптомы со стороны изучаемого колена в течение как минимум 1 года;
- готовность прекратить любое другое лечение ОА, за исключением анальгина;
- наличие болей в колене от умеренных до сильных в соответствии с субъективной аналоговой шкалой оценки боли в баллах от 1 до 3 (в шкале «0» соответствовал отсутствию боли, 3 балла означали самую сильную боль). Опросник включал четыре вопроса о боли во время 1) ходьбы по плоской поверхности, 2) ходьбы вверх и вниз по лестнице, 3) отдыха в ночное время, 4) в положении стоя. По ответам на четыре вопроса о болях вычислялось среднее значение.

Из исследования исключались пациенты в случае вторичного ОА, возникшего из-за травмы коленного сустава, ревматоидного артрита, наличия в анамнезе инфекционного поражения сустава, дерматологических нарушений или кожных инфекций вбли-

зи изучаемого колена, остеонекроза, хронической активной фибромиалгии, любых воспалительных или метаболических артритов, гиперчувствительности к анальгину или полиакриламиду. Исключались также пациенты, имевшие гиалуроновые инъекции в изучаемый коленный сустав в пределах 6 месяцев до и после скрининга, инъекции кортикостероидов, хирургические или артроскопические вмешательства на изучаемом колене в течение 3 месяцев до и после скрининга.

## Результаты измерений

По результатам измерений основная эффективность внутрисуставного введения Нолтрекс™ оценивалась по изменению среднего значения баллов в четырехбалльной шкале боли. Для получения общей оценки эффективности терапии пациента просили ответить на вопрос «Удовлетворены ли вы результатами инъекций?» и ранжировали его ответ по четырехбалльной порядковой шкале: 1) не удовлетворен, 2) слабо удовлетворен, 3) удовлетворен или 4) очень доволен. Это обеспечило возможность измерить основные результаты по болевым ощущениям, а также получить общую оценку согласно рекомендациям Международного общества по изучению остеоартроза (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) для клинических испытаний по ОА [9, 10].

Безопасность оценивалась путем сбора данных по нежелательным явлениям при каждом визите пациентов для обследования или при сообщении пациентами о возникновении нежелательных явлений. Таковыми считались любые внезапно появившиеся признаки или симптомы безотносительно наличия или отсутствия связи с изучаемым лечением. Серьезное нежелательное явление определялось в случае, если оно

- было фатальным;
- было угрожающим жизни;
- приводило к постоянной или значительной нетрудоспособности/инвалидности;



- требовало госпитализации или продолжения лечения в стационаре;
- являлось врожденной аномалией или пороком развития.

Нежелательные явления были закодированы с использованием терминологии MedDRA (Медицинский словарь регуляторной деятельности) с выполнением кодировки до прекращения слепого контроля в исследовании. Биохимические анализы крови и гематологические показатели пациентов были оценены в начале и в конце исследования, основные показатели состояния организма отслеживались в течение 30 мин после каждой инъекции.

### Статистические методы

Анализ проводился на популяции ИТТ (intent-to-treat, подлежащая лечению популяция), определенной как группа из всех пациентов, прошедших рандомизацию по лечению и получивших как минимум одну инъекцию. Все представленные данные относятся к ИТТ/последнему наблюдению, проведенному до основного процесса. Пациенты, принимавшие запрещенные обезболивающие во время испытания, были рассмотрены для исключения из исследования от момента использования лекарства. На начальном этапе (исходной линии) исследования демографические данные и анамнез болезни пациента были рассмотрены для сопоставления с терапевтической группой при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) (для непрерывных переменных) и при помощи теста Кохрана-Мантеля-Гензеля (Cochran-Mantel-Haenszel test) с центральной стратификацией (для категориальных переменных).

Результаты измерений основной эффективности по исследованию заключались в улучшении балльной оценки по шкале боли от начального этапа (исходной линии) исследования (0-я неделя) к сроку последнего визита пациента (104-я неделя). Оценка в 0,3, которая была меньше минимального клинически значимого раз-

личия (0,36–0,4831), была выбрана критерием не меньшей эффективности (по сравнению с контролем). Пациенты с балльной оценкой < 1,0 были определены как «свободные от симптомов», поскольку значение 0–1,0 на дополнительной шкале боли Ликерта (Likert WOMAC) [11]. Полные общие оценки пациентов рассчитывались в конце исследования, анализ проводился с использованием парного теста Вилкоксона (Wilcoxon's two-sample test).

### Расчет размера выборки

Предположив стандартное отклонение в 1,0 для основных измерений, было определено, что необходимый размер выборки для исследования должен составить как минимум 360 пациентов для значения силы 0,8 и уровня значимости 0,05 (односторонний критерий). Учтя наличие нарушений протокола и ранних прерываний в участии на уровне 30%, было запланировано вовлечь в исследование 525 пациентов.

### Результаты исследования

Распределение пациентов во время исследования представлено на рисунке 1. Из 612 пациентов, прошедших скрининг перед исследованием, 527 соответствовали критериям для вступления в исследование, они и были рандомизированы для проведения исследования. Из 85 пациентов, не соответствовавших критериям испытаний для включения и исключения, 27 были исключены на начальном этапе, так как они не соответствовали критериям включения по шкале оценки боли. Из 527 пациентов, прошедших рандомизацию и получивших как минимум одну инъекцию, 408 (77%) прошли завершающий этап исследования (финальный визит), два пациента прервали участие из-за нежелательного явления (выпот в коленном суставе, возможно связанный с лечением). 70 пациентов по неустановленным, но не зави-

Таблица 1. Исходная демографическая характеристика пациентов

Параметр	Количество пациентов, чел.
<b>Пол</b>	
Женщины	305 (74,8%)
Мужчины	103 (25,2%)
<b>Возраст, годы*</b>	57,2 ± 7,3
<b>Исследуемое колено</b>	
Левое	196 (48%)
Правое	212 (52%)
<b>Система стадийности Келлгрена и Лоуренса</b>	
Стадия I	70 (17,2%)
Стадия II	151 (37%)
Стадия III	155 (38%)
Стадия IV	32 (7,8%)
<b>Клиническая симптоматика</b>	
Боль в колене	408 (100%)
Тугоподвижность < 30 минут	384 (94,1%)
Крепитация	399 (97,8%)
Костная болезненность (при пальпации)	352 (86,3%)
Костное увеличение	193 (47,3%)
Не ощущаемое при пальпации повышение температуры	387 (94,8%)
<b>Продолжительность ОА в исследуемом колене**</b>	58,9 ± 49,8

\* Средний возраст + стандартное отклонение (СО)

\*\* Месяцев до приема в список испытуемых (среднее GSD)

сящим от лечения причинам были на этапе последующего наблюдения (вероятно, это связано с длительностью периода исследования – 2 года), 20 пациентов решили выйти из исследования через 1 год после курса инъекций (они ощущали те же боли, что и до лечения), 27 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании по неизвестным причинам. Как упоминалось выше, исследования проводились на ИТТ-популяции, все пациенты прошли рандомизацию и получили как минимум одну инъекцию.

Исходные характеристики для ИТТ-популяции представлены в таблице 1. Среди пациентов были



Таблица 2. Средний исходный балл оценки боли по четырем вопросам\*

	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV
Средний балл по 4 вопросам (0–3 балла)	1,7 ± 0,1	2,0 ± 0,1	2,4 ± 0,1	2,8 ± 0,1

\* Средний исходный балл (+SE)

преимущественно женщины (соотношение 3:1), средний возраст составил 57,2 лет, средняя продолжительность ОА изучаемого коленного сустава составила 63,9 месяца. Рентгенологические стадии по Келлгрэну и Лоуренсу были распределены следующим образом: I – 17% (70 пациентов), II – 37% (151 пациент), III – 38% (155 пациентов), IV – 8% (32 пациента). У всех пациентов заболевание соответствовало как минимум четырем из шести критериев Алтмана для диагностики коленного ОА. Во время врачебного осмотра до лечения пациенты были обследованы на наличие выпота в изучаемом коленном суставе (объем измерялся в мл).

Исходные балльные оценки боли, тугоподвижности, сохранности функций сустава представлены в таблице 2.

### Основные результаты измерений

В таблице 3 представлены абсолютные цифры изменений и процент улучшения от этапа начала исследования для групп, разделенных по стадиям. Показате-

ли определены отдельно для каждого вопроса в дополнительной шкале боли и для средних значений по четырем вопросам (результаты основных измерений). Все группы достигли статистически значимых и клинически существенных улучшений по сравнению с исходными показателями на начальном этапе исследования ( $p < 0,0001$ ). На конечном этапе исследования среднее улучшение по основному показателю эффективности для группы «Стадия I» составило 1,25 (73-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,25 (73-процентное улучшение) – за 26 недель; 1,05 (61-процентное улучшение) за 1 год и 0,55 (32-процентное улучшение) в течение двух лет. Основным показателем эффективности для группы «Стадия II» составил 1,225 (61-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,225 (61-процентное улучшение) – за 26 недель;

1,1 (55-процентное улучшение) за 1 год и 0,325 (16-процентное улучшение) в течение двух лет. Основным показателем эффективности для группы «Стадия III» составил 1,525 (63-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени, такой же результат – 1,525 (63-процентное улучшение) – за 26 недель; 1,35 (55-процентное улучшение) за 1 год и 0,325 (13-процентное улучшение) в течение двух лет. Основным показателем эффективности для группы «Стадия IV» составил 1,3 (46-процентное улучшение по сравнению с исходным значением) за 13-недельный промежуток времени; такой же результат – 1,3 (46-процентное улучшение) – за 26 недель; 0,65 (23-процентное улучшение) за 1 год и без результатов в течение двух лет.

Рисунок 2 показывает среднее изменение в балльной оценке по основному показателю эффективности во время всего периода исследования, иллюстрируя тем самым клинически значимое снижение болевых ощущений, продолжавшееся после завершения 15-дневного периода инъекций для пациентов во всех терапевтических группах. В течение 26-недельного интервала исследования средний балл по суммарному болевому показателю в терапевтических группах снизился приблизительно на 1,0.

Те пациенты, которые имели суммарный балл по четырем вопросам о болях < 1,0 (определенные раньше как «свободные от симптомов» пациенты), сравнивались (по количеству, в %) с терапевтическими группами по post hoc анализу. Как показано в таблице 4, количество пациентов, свободных от симптомов, от начала исследования к конечному этапу испытаний снизилось. Для группы «Стадия I» снижение составило от 65 пациентов (93%) на 13 неделях исследования до 53 пациентов (75%) на 104 неделях исследования. Для групп с II и III стадиями заболевания ре-

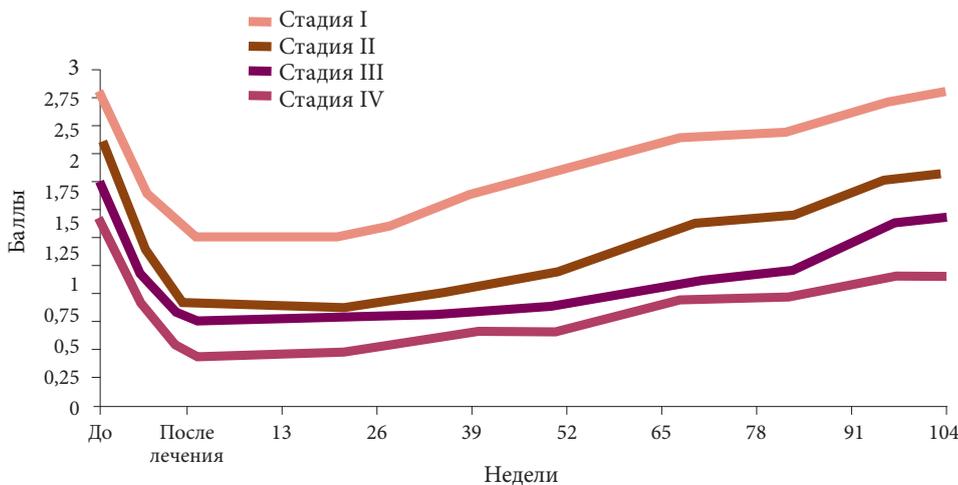


Рис. 2. Улучшение после лечения



Таблица 3. Снижение от этапа начала исследования по отдельным вопросам\*

Недели	13	26	39	52	78	104
<b>Стадия I</b>	<b>1,25</b>	<b>1,25</b>	<b>1,05</b>	<b>1,05</b>	<b>0,75</b>	<b>0,55</b>
Ходьба по плоской поверхности	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	0,8 ± 0,1 (47 ± 6)	0,6 ± 0,1 (35 ± 6)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,3 ± 0,2 (76 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	1,1 ± 0,2 (64 ± 11)	0,8 ± 0,1 (47 ± 6)	0,6 ± 0,1 (35 ± 6)
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	0,7 ± 0,1 (41 ± 6)	0,5 ± 0,1 (29 ± 6)
Положение стоя	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,2 ± 0,2 (70 ± 11)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	1,0 ± 0,15 (59 ± 9)	0,7 ± 0,1 (41 ± 6)	0,5 ± 0,1 (29 ± 6)
<b>Стадия II</b>	<b>1,225</b>	<b>1,225</b>	<b>1,1</b>	<b>1,1</b>	<b>0,875</b>	<b>0,325</b>
Ходьба по плоской поверхности	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	0,9 ± 0,15 (45 ± 7)	0,5 ± 0,1 (25 ± 5)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,3 ± 0,2 (65 ± 10)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	1,2 ± 0,15 (60 ± 7)	0,9 ± 0,15 (45 ± 7)	0,4 ± 0,1 (20 ± 5)
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,1 (60 ± 5)	1,2 ± 0,1 (60 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	0,9 ± 0,15 (45 ± 10)	0,2 ± 0,1 (10 ± 5)
Положение стоя	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	1,1 ± 0,1 (55 ± 5)	0,9 ± 0,1 (45 ± 5)	0,9 ± 0,1 (45 ± 5)	0,8 ± 0,2 (45 ± 5)	0,2 ± 0,1 (10 ± 5)
<b>Стадия III</b>	<b>1,525</b>	<b>1,525</b>	<b>1,35</b>	<b>1,35</b>	<b>0,775</b>	<b>0,325</b>
Ходьба по плоской поверхности	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,5 ± 0,15 (62 ± 6)	1,3 ± 0,15 (54 ± 6)	0,9 ± 0,1 (37 ± 4)	0,5 ± 0,1 (20 ± 4)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,6 ± 0,2 (66 ± 8)	1,5 ± 0,15 (62 ± 6)	1,3 ± 0,15 (54 ± 6)	0,9 ± 0,1 (37 ± 4)	0,4 ± 0,1 (17 ± 4)
Отдых в ночное время	1,5 ± 0,1 (62 ± 4)	1,5 ± 0,1 (62 ± 4)	1,3 ± 0,1 (54 ± 4)	1,1 ± 0,1 (46 ± 4)	0,7 ± 0,1 (29 ± 4)	0,2 ± 0,1 (8 ± 4)
Положение стоя	1,4 ± 0,1 (58 ± 4)	1,4 ± 0,1 (58 ± 4)	1,1 ± 0,1 (46 ± 4)	1,0 ± 0,1 (42 ± 4)	0,6 ± 0,1 (25 ± 5)	0,2 ± 0,1 (8 ± 4)
<b>Стадия IV</b>	<b>1,3</b>	<b>1,3</b>	<b>0,9</b>	<b>0,65</b>	<b>0,4</b>	<b>0</b>
Ходьба по плоской поверхности	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,0 ± 0,1 (36 ± 4)	0,7 ± 0,1 (25 ± 4)	0,5 ± 0,1 (18 ± 4)	0
Ходьба вверх и вниз по лестнице	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,4 ± 0,1 (50 ± 4)	1,0 ± 0,1 (36 ± 4)	0,7 ± 0,1 (25 ± 4)	0,5 ± 0,1 (18 ± 4)	0
Отдых в ночное время	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	0,8 ± 0,1 (29 ± 4)	0,6 ± 0,1 (21 ± 4)	0,3 ± 0,1 (11 ± 4)	0
Положение стоя	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	1,2 ± 0,1 (42 ± 4)	0,8 ± 0,1 (29 ± 4)	0,6 ± 0,1 (21 ± 4)	0,3 ± 0,1 (11 ± 4)	0

\* Среднее (%) снижение от этапа начала исследования (+ стандартная ошибка (CO))

зультаты были отмечены следующие результаты: 124 (82%) пациента после 13 недель, 112 (74%) после 52 недель, 120 (77%) пациентов после 13 недель, 95 (61%) пациентов после 52 недель соответственно. В группе с IV стади-

ей пациентов, свободных от симптомов, не было.

#### Вторичные результаты измерений

Результаты по общей оценке пациентов, полученные на конеч-

ном этапе исследования (104 недели), представлены в таблице 5. Несмотря на то, что состояние пациентов после 104 недель исследования было таким же или приближалось к таковому перед лечением, по всем ис-



**Таблица 4. Количество пациентов, свободных от симптомов (балл ниже 1,0), по ответам на четыре вопроса о болях (отдельные категории и средние баллы) за время исследования**

Недели	13	26	39	52	78	104
<b>Стадия I</b>	<b>65 (93%)</b>	<b>65 (93%)</b>	<b>63 (90%)</b>	<b>62 (88%)</b>	<b>54 (77%)</b>	<b>53 (75%)</b>
Ходьба по плоской поверхности	65 (93%)	65 (93%)	64 (91%)	63 (90%)	57 (81%)	55 (78%)
Ходьба вверх и вниз по лестнице	63 (90%)	63 (90%)	61 (87%)	61 (87%)	52 (74%)	51 (72%)
Отдых в ночное время	67 (96%)	67 (96%)	65 (93%)	64 (91%)	54 (77%)	54 (77%)
Положение стоя	65 (93%)	65 (93%)	62 (88%)	62 (88%)	53 (75%)	52 (74%)
<b>Стадия II</b>	<b>124 (82%)</b>	<b>124 (82%)</b>	<b>116 (77%)</b>	<b>112 (74%)</b>	<b>69 (45%)</b>	
Ходьба по плоской поверхности	127 (84%)	127 (84%)	117 (77%)	114 (75%)	72 (48%)	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	116 (77%)	116 (77%)	107 (70%)	102 (67%)	64 (42%)	–
Отдых в ночное время	131 (87%)	131 (87%)	125 (82%)	122 (81%)	77 (51%)	–
Положение стоя	123 (81%)	123 (81%)	115 (76%)	111 (73%)	65 (43%)	–
<b>Стадия III</b>	<b>120 (77%)</b>	<b>120 (77%)</b>	<b>96 (62%)</b>	<b>95 (61%)</b>		
Ходьба по плоской поверхности	121 (78%)	121 (78%)	97 (62%)	95 (61%)	–	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	109 (70%)	109 (70%)	77 (49%)	76 (49%)	–	–
Отдых в ночное время	132 (85%)	132 (85%)	113 (73%)	111 (71%)	–	–
Положение стоя	119 (76%)	119 (76%)	99 (64%)	97 (63%)	–	–
<b>Стадия IV</b>						
Ходьба по плоской поверхности	–	–	–	–	–	–
Ходьба вверх и вниз по лестнице	–	–	–	–	–	–
Отдых в ночное время	–	–	–	–	–	–
Положение стоя	–	–	–	–	–	–

**Таблица 5. Субъективная оценка лечения пациентами**

	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Количество пациентов, выполнивших оценку	70 (100%)	151 (100%)	155 (100%)	32 (100%)	408 (100%)
Неудовлетворенные	3 (4,2%)	8 (5,2%)	12 (7,7%)	9 (28,1%)	32 (7,9%)
Слабо удовлетворенные	7 (10%)	13 (8,6%)	23 (14,8%)	10 (31,2%)	53 (13%)
Удовлетворенные	15 (21,4%)	48 (31,8%)	33 (21,4%)	7 (21,9%)	103 (25,2%)
Очень довольные	45 (64,4%)	82 (54,4%)	87 (56,1%)	6 (18,8%)	220 (53,9%)

следовательским группам приблизительно 92% пациентов показали некоторый уровень удовлетворенности лечением и приблизительно 80% были удовлетворены или очень довольны лечением.

#### **Использование обезболивающих лекарств**

Использование обезболивающих лекарственных средств (ацетаминофен) в исследуемой популяции по всем этапам проведения оценки детально представлено в таблице 6. По всей исследуемой популяции во время исследования 40% (165/408) пациентов нуждались в использовании обезболивающих лекарственных средств.

#### **Клиническая безопасность**

Нежелательные явления были закодированы с использованием терминологии MedDRA до прекращения слепого контроля в исследовании. Из 134 курсов лечения о внезапных нежелательных явлениях сообщили 84 пациента. Тяжесть этих нежелательных явлений была закодирована исследователем как легкая или средняя в 93/134 случаях (69,4%). Смертельных случаев не было ни в одной из терапевтических групп. Во время испытаний были зарегистрированы шесть серьезных нежелательных явлений; ни один из случаев не был квалифицирован как связанный с изучаемым лечением и ни один не привел к выходу пациента из исследования. Не



Таблица 6. Количество пациентов, нуждавшихся в обезболивающих лекарствах

Время	Стадия I	Стадия II	Стадия III	Стадия IV	Всего
Во время курса инъекций и 1 неделя после курса	4	40	60	18	132
13 недель	2	15	26	22	65
26 недель	2	25	33	24	84
52 недели	7	32	42	27	117
78 недель	8	38	51	27	124
104 недели	8	41	57	32	138
За все время исследования	11	52	70	32	165

было отмечено ни одной значимой системной реакции. За весь курс исследования внутри групп и между группами не было зарегистрировано значимых изменений в средних значениях клинических лабораторных показателей состояния организма. Нежелательные явления, встречавшиеся более чем у 5% пациентов, представлены в таблице 7. Наиболее часто фиксировались случаи жгучей боли (во время курса инъекций и неделю после них), артралгий, выпота в полость сустава. У двух пациентов наблюдался сильный выпот в сустав (возможно, это было связано с изучаемым лечением); эти пациенты были исключены из исследования.

### Обсуждение

В настоящее время для лечения коленного ОА в США применяются различные внутрисуставные гиалуроновые препараты, более 20 подобных препаратов доступны в других странах мира. Эти лекарственные средства могут существенно различаться по таким показателям, как молекулярная масса, отсутствие примесей и концентрация [12–14]. Эффективность лечения ОА путем использования гиалуроновых препаратов доказана исследованиями, но при этом продолжительность эффекта от лечения не превышает 13 недель [1], а некоторые недавние публи-

Таблица 7. Нежелательные явления, отмеченные во время исследования

Нежелательное явление	Количество случаев	Количество пациентов
Жгучая боль	36	28 (6,8%)
Артралгия	41	38 (9,3%)
Выпот в суставную полость	3	2 (0,05%)
Всего	93	57 (14%)

кации сообщают об острых локальных воспалительных реакциях на гиалуроновые инъекции CL-НА [15–20].

Данное исследование показывает, что Нолтрекс™ как препарат, основанный не на гиалуроновой кислоте, а на трехмерном имеющем перекрестные связи полимере, может успешно применяться для лечения ОА коленного сустава. Исследование было предпринято с целью определения эффективности лечения ОА коленного сустава при помощи Нолтрекса и для установления продолжительности его лечебного эффекта. Выраженные положительные результаты лечения были достигнуты в группах с первой, второй и третьей стадиями заболевания. Продолжительность эффекта составила более 52 недель, что существенно больше, чем продолжительность лечебного эффекта гиалуроновых препаратов. Безопасность препарата также была подтверждена в этом исследовании.

Оказание помощи пациентам с коленным ОА является сложным вопросом для клиницистов и ответственных лиц в органах управления здравоохранением. Фармакотерапия с использованием НПВС остается основой лечения, несмотря на случаи ятрогений при длительном их назначении [21, 22]. Соблюдение мер безопасности, связанное с использованием системных препаратов, осложняется наличием у пациентов сопутствующих заболеваний, а также возможностью опасных лекарственных взаимодействий. Терапия различными гиалуроновыми препаратами помогает только на короткий срок. Представленные результаты исследования показывают, что Нолтрекс™ может уменьшить болевые симптомы и помочь улучшить работу сустава у пациентов с коленным ОА на период в 1 год без каких-либо местных ятрогенных реакций, проявляющихся при использовании некоторых других восполняющих вязкость препаратов. ☺

← Литература  
С. 93