

Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты

Чичасова Н.В., Имамединова Г.Р.

Кафедра ревматологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»,
Москва, Россия
119991, Москва ул. Трубецкая, 8, стр.2

В статье приводятся данные о распространенности остеоартроза (ОА), частоте коморбидных состояний при этом заболевании. Обсуждаются трудности проведения адекватной и безопасной терапии у таких пациентов. Представлены основные положения клинических рекомендаций по рациональному применению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) 2015 г., оценка факторов риска НПВП-ассоциированных осложнений. Обсуждается место медленнодействующих при ОА препаратов (SYSDOA), расхождение взглядов различных национальных и международными сообществ специалистов на их эффективность. Приведены последние рекомендации по ведению больных ОА международного комитета ESCEO 2014 г., в которых подтверждается необходимость назначения SYSADOA, причем в качестве начального этапа лечения. Приводятся данные о свойствах и функции синовиальной жидкости в норме и при ОА. На основании данных клинических и экспериментальных исследований показано, что, помимо улучшения лубрикационных свойств синовиальной жидкости, экзогенный гиалуронан обладает многими антикатаболическими и анаболическими свойствами, влияет на патогенетически значимые факторы при ОА. Приводятся результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивали гиалуронаны с различной молекулярной массой. Представлены данные РКИ о клинической эффективности гилана G-F 20 и достоверном уменьшении боли у пациентов с ОА при его использовании. Продемонстрированы преимущества в выживаемости обезболивающего эффекта гилана G-F 20 по сравнению с внутрисуставным введением глюкокортикоидов. Приведены имеющиеся данные о структурно-модифицирующем воздействии гилана G-F 20.

Ключевые слова: остеоартроз; нестероидные противовоспалительные препараты; препараты гиалуроновой кислоты; клинические рекомендации по ведению больных.

Контакты: Наталья Владимировна Чичасова; kafedrarheum@ya.ru

Для ссылки: Чичасова НВ, Имамединова ГР. Рекомендации по ведению больных остеоартрозом-2014: место препаратов гиалуроновой кислоты. Современная ревматология. 2015;9(4):37-43.

The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations

Chichasova N.V., Imamedinova G.R.

Department of rheumatology I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia
8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119048

The paper gives data on the prevalence of osteoarthritis (OA) and the rate of comorbidities in this disease. It discusses problems of adequate and safe therapy in these patients. The basic provisions of the 2015 clinical guidelines for the rational use of nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), as well as assessment of risk factors for NSAID-related complications are presented. The place of symptomatic slow-acting drugs for OA (SYSADOA) and a clash of opinions as to their efficacy among different national or international communities of specialists are discussed. The 2014 ESCEO International Committee guidelines for the management of OA patients, which confirm the necessity of prescribing SYSADOA as initial treatment, are presented. The properties and function of synovial fluid in health and OA are depicted. Clinical and experimental findings have shown that, by improving the lubricating properties of synovial fluid, exogenous hyaluronon has many anticatabolic and anabolic effects and affects pathogenetically significant factors in OA. The results of randomized clinical trials (RCTs) comparing hyaluronans of different molecular weight are given. There are data of RCTs on the clinical efficacy and structuremodifying activity of hylan G-F 20 and on its significant pain relief in OA patients. The paper demonstrates benefits in surviving the analgesic effect of hylan G-F 20 versus intraarticular administration of glucocorticoids.

Key words: osteoarthritis; nonsteroidal inflammatory drugs; hyaluronic acid preparations; clinical guidelines for patient management.

Contact: Natalia Vladimirovna Chichasova; kafedraRheum@yandex.ru

For reference: Chichasova NV, Imamedinova GR. The 2014 guidelines for the management of osteoarthritis: Place of hyaluronic acid preparations. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):37-43.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-37-43>

Остеоартроз (ОА) — хроническое заболевание суставов, приводящее к разрушению суставного хряща, образованию центральных и краевых остеофитов, деформациям и нарушению функции, чрезвычайно распространен в популяции,

особенно у лиц старше 60 лет. По разным данным, распространенность ОА в популяции составляет 10–12% [1], причем у четверти пациентов имеются явные нарушения функции. Риск инвалидизации при гонартрозе выше, чем при

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

кардиоваскулярных заболеваниях или других болезнях пожилого возраста [2]. Нарушение функции при ОА большей частью связано с болью. Боль вследствие патологических процессов в различных структурах суставов может носить механический или воспалительный характер, что определяет выбор обезболивающего средства. Для ОА характерно наличие хронического воспаления синовиальной ткани, морфологически в синовиальной ткани определяются клеточные инфильтраты, формирование кровеносных сосудов и ангиогенных факторов, активация NF-κB, экспрессия фактора некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкина 1β (ИЛ1β), циклооксигеназы 2 (ЦОГ2) [3]. Высокая инвалидизация при ОА коленных суставов является причиной того, что ежегодная частота артропластических операций у больных старше 65 лет в Европе составляет в среднем 0,5–0,7 на 1000 населения [4]. Таким образом, высокая распространенность ОА, различные патогенетические пути развития повреждения структуры сустава и дальнейшая инвалидизация, необходимость хирургического вмешательства определяют социальное значение разработки оптимальных методов лечения этого заболевания. Лечение ОА затрудняет наличие коморбидных состояний [5, 6] у подавляющего большинства пациентов, 60% которых имеют 2 и более сопутствующих заболевания [5]. Ведущим симптомом при ОА является боль, поэтому необходима обезболивающая терапия. По заключению Международного научного общества по изучению остеоартроза (OARSI), именно наличие коморбидной патологии зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [7]. По мнению экспертов OARSI, имеется умеренный риск неудачи терапии при наличии у пациента сахарного диабета (СД), артериальной гипертензии (АГ), хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии и ожирения и высокий риск при наличии в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений, инфаркта миокарда (ИМ) и почечной недостаточности [7]. В первую очередь эти заболевания являются факторами риска развития осложнений при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В Клинических рекомендациях 2015 г. [8], созданных совместно экспертами Ассоциации ревматологов России, Российского общества по изучению боли, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Ассоциации

травматологов-ортопедов России, Ассоциации междисциплинарной медицины и Российской ассоциации паллиативной медицины, были выделены основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений (см. таблицу). Сформулированы и важнейшие положения, касающиеся развития осложнений, связанных с приемом НПВП [8]:

1. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны ЖКТ: диспепсию, язвы, кровотечения и перфорацию верхних и нижних отделов ЖКТ, железодефицитную анемию вследствие НПВП-энтеропатии, обострения и осложнений воспалительных заболеваний кишечника.

2. Все НПВП могут вызывать осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы: дестабилизацию АГ и сердечной недостаточности, повышать риск ИМ, ишемического инсульта и летальности, связанной с кардиоваскулярными осложнениями.

3. Все НПВП могут оказывать негативное влияние на функцию почек и печени (особенно при наличии их заболеваний), а ряде случаев вызывать серьезные нефро- и гепатотоксические реакции.

4. НПВП могут повышать риск кровотечения после хирургических вмешательств и травматичных медицинских манипуляций.

5. НПВП могут способствовать развитию гематологических осложнений, кожных аллергических реакций и бронхоспазма.

6. Риск развития осложнений существенно различается при использовании различных НПВП.

Внедрение в клиническую практику НПВП, преимущественно или селективно подавляющих циклооксигеназу 2 (ЦОГ2), позволило существенно снизить частоту развития неосложненных язв, диспепсии. Однако и эти препараты не являются полностью безопасными: частота кровотечений из верхних и нижних отделов ЖКТ при использовании эторикоксиба и мелоксикама не отличается от такового на фоне терапии диклофенаком [9–11]. Желательно назначать НПВП короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнений со стороны ЖКТ [12] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание.

Эффективность симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA)¹ широко обсу-

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений	ЖКТ	ССС
Очень высокий		Без подсчета SCORE: осложненные формы ИБС, ИМ в анамнезе, ишемический инсульт/ТИА в анамнезе, ХСН ≥2 ФК (NYHA), СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, ХБП
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз аспирина как антиагрегантного средства (<250 мг/сут) или любых иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE ≥5%
Умеренный	Пожилой возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием ГК, инфицированность <i>H. pylori</i>	Пациенты с АГ, без ИБС и SCORE 1–4%
Низкий	Отсутствие факторов риска	SCORE <15 и отсутствие заболеваний ССС

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ХБП – хроническая болезнь почек; ГК – глюкокортикоиды.

¹Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ждалась в медицинском сообществе многие годы, и до последнего времени отношение к ним существенно различалось в разных странах. В последнее время опубликованы многочисленные рекомендации по ведению больных ОА: рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR) [13], Американской коллегии ревматологов (ACR) [14], OARSI [15–18]. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) провело анализ предложений различных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [19]. В результате был создан алгоритм ведения таких больных. В нем четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих препаратов (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат и гидрохлорид, внутрисуставное введение гиалуронатов, дицерейна, неомыляемых соединений авокадо и сои). В последних рекомендациях по ведению больных ОА строго предписывается сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения, подчеркивается необходимость обучения больных, снижения массы тела (если она повышена) и применения программ физических упражнений. Начинать лечение рекомендуется с регулярного приема парацетамола (хотя он и уступает НПВП по эффективности) либо с медленнодействующих препаратов, параллельно, по рекомендации ортопеда, используются необходимые ортопедические приспособления (наколенники, стельки и др.). На время (при сохранении симптомов) с анальгетической целью назначают физиотерапевтические процедуры. При персистирующей боли подключают к терапии НПВП с учетом факторов риска их непереносимости. При сохранении боли на следующем этапе лечения используют внутрисуставное введение ГК или гиалуронатов. На последнем этапе при сохранении боли показаны слабые опиоиды или дулоксетин. При явном ухудшении качества жизни и тяжелой боли решают вопрос о хирургическом лечении [19].

Примечательно, что в настоящее время эксперты считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первых этапах лечения ОА, а при их недостаточном симптом-модифицирующем действии добавляют НПВП.

Известно, что изменение свойств синовиальной жидкости (СЖ) играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. Изменение СЖ при ОА прежде всего заключается в снижении ее эластичности и вязкости и как следствие — в ухудшении лубрикативной и протективной функции. Гиалуронан (ГН) входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Он выполняет важную функцию в поддержании пластичности и эластичности суставного хряща [20] и вязкости, эластичности и лубрикативных свойств СЖ [21], выполняет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране. У больных гонартрозом уменьшаются концентрация и протяженность цепей (или молекулярная масса — ММ) ГН [20]. Это легло в основу гипотезы, что уменьшение вязкости СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для использования инъекций ГН для замещения СЖ [22]. Дальнейшие многочисленные клинические и экспериментальные исследования показали, что ГН не только улучшает лубрикативные свойства СЖ, но и оказывает антикатаболическое и анаболическое действие, влияя на патогенетически значимые факторы при ОА.

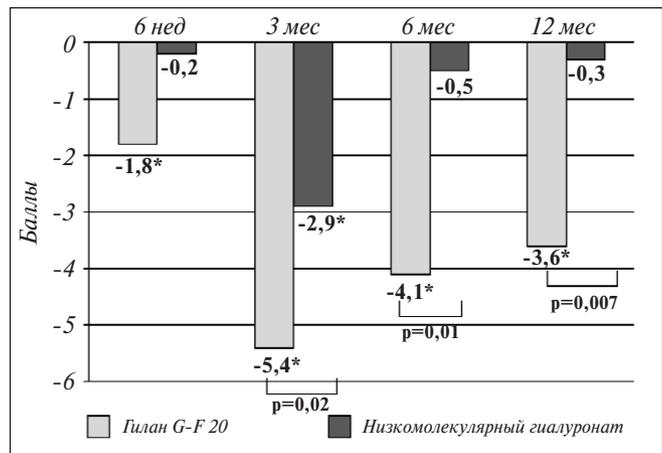


Рис. 1. Изменение уровня боли (индекс WOMAC) при использовании гилана G-F 20³ и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования). Здесь и на рис. 2–4: * – $p < 0,05$

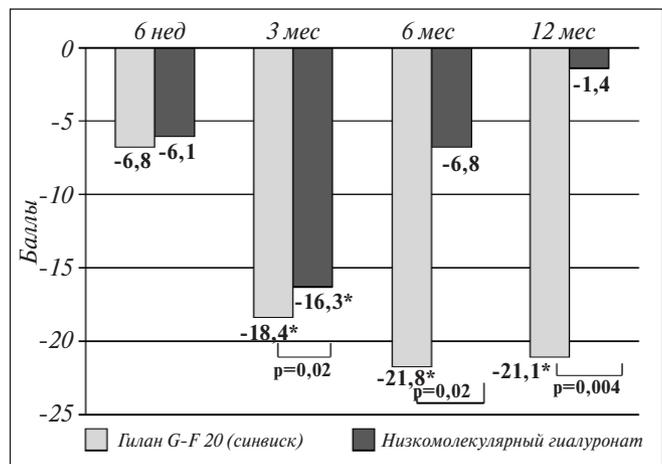


Рис. 2. Изменение физической активности (индекс WOMAC) при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

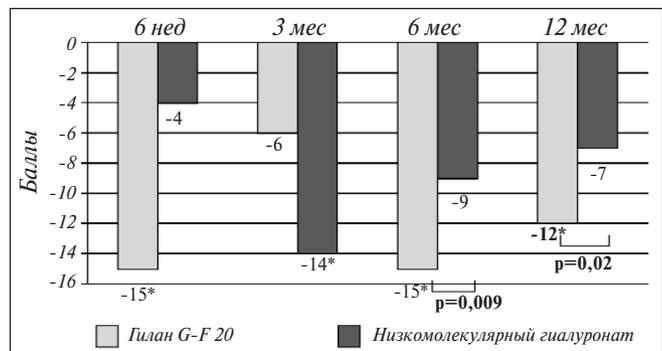


Рис. 3. Изменение счета коленного сустава (Oxford score) при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

³Синвиск

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

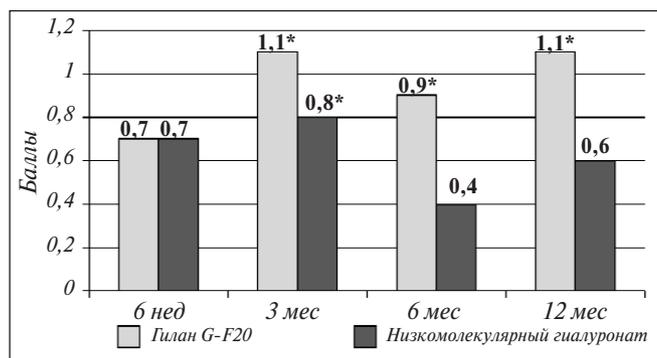


Рис. 4. Изменение EQ-5D при использовании гилана G-F 20 и гиалуроната с низкой ММ (среднее различие между исходным значением и значением на этапе исследования)

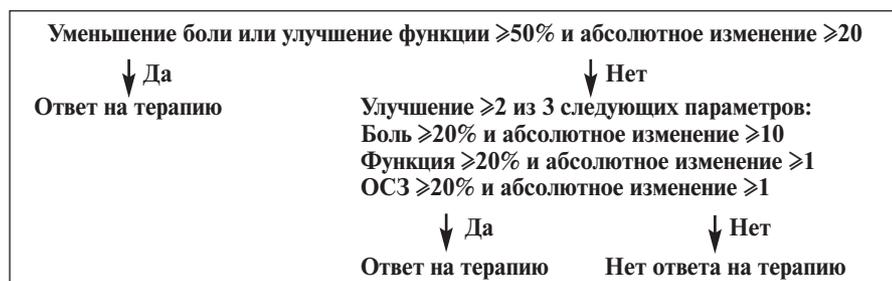


Рис. 5. Критерии оценки эффекта терапии при ОА. Индекс ответа на терапию OMERACT-OARSI [52]. ОСЗ – общее состояние здоровья

Введение экзогенного ГН характеризуется следующими эффектами:

1. Влияние на матричные протеогликаны, коллагены и гиаладгерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках [23–25];
2. Воздействие на регуляцию синтеза эндогенного ГН, протеогликанов и коллагенов; ингибирование экспрессии и функции ферментов, участвующих в деградации хряща; регуляция апоптоза; ингибирование воспалительного ответа [26];
3. Подавление экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ1β и матричной металлопротеазы (ММП) 3 (стромелизин), которая участвует в деградации матричных компонентов протеогликанов и коллагена II типа [27], ингибирует вызванную ИЛ1β стимуляцию продукции ММП1, ММП2 и ММП13, возможно, через взаимодействие ГН с CD44 на хондроцитах [28];
4. Подавление апоптоза хондроцитов и деградации хряща, по данным морфометрического анализа [29], предупреждение изменений содержания протеогликанов [30];
5. Противовоспалительные свойства: ингибирование миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции простагландинов, предупреждение оксидативного повреждения свободными радикалами и ингибирования противовоспалительных цитокинов [25]; уменьшение числа активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ [31]; уменьшение синовиальной эффузии у больных ОА [32].

В настоящее время в клинической практике используют ГН с различной ММ. Инъекции ГН с ММ >5000 кДа продемонстрировали эффективное уменьшение боли и безопасность терапии как в клинических исследованиях [32–37], так и в условиях реальной практики [38–40].

От ММ зависит период полураспада ГН: продукты большинства экзогенных ГН находятся в суставе в течение 2 ч, высокомолекулярных ГН (синвиск) – до 3 дней, обычно – около 24 ч (гиалган) [41]. Входящий в состав синвиска высокомолекулярный гилан имеет период полувыведения несколько недель. Выведение ГН из полости сустава происходит поэтапно: при использовании радиоактивной метки ГН было показано, что в первую очередь быстро элиминируются низкомолекулярные фрагменты, далее, более медленно, – высокомолекулярный ГН. В ходе третьего медленного этапа происходит постепенное снижение радиоактивности, что свидетельствует о медленном высвобождении ГН или продуктов его распада из коленного сустава с последующим выведением через почки [42].

Доказано, что увеличение ММ ГН улучшает эластичность и вязкоэластичность СЖ [43]. Молекулы высокомолекулярного полимера ГН взаимодействуют с несколькими клеточными рецепторами. Это повышает вероятность того, что молекула останется в связанном с рецептором состоянии, что увеличивает его сродство к молекуле [44].

Во многих странах имеется длительный опыт применения гилана G-F 20. Это высокомолекулярный ГН, состоящий из двух полимеров гилана. При его производстве используется метод двойного перекрестного связывания (cross-linking),

что приводит к образованию смеси из полимеров гилана: гилана А (80%; растворимый, с ММ от 6000 кДа) и гилана В (20%; нерастворимый гель) [41]. Эти две формы различны и отличаются от немодифицированного ГН. Перекрестное связывание увеличивает время нахождения препарата в суставе.

Клиническая эффективность внутрисуставных инъекций различных ГН оценена в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), хотя данные, полученные при прямом сравнении ГН с ММ от 500 до 6000 кДа, ограничены. В нескольких клинических исследованиях проводилось сравнение двух или более препаратов ГН с различной ММ. В исследовании M. Wobig и соавт. [45], в котором сравнивали гилан G-F 20 (~ >6000 кДа) и гиалуронат натрия (~800 кДа), установлено, что высокомолекулярный ГН обладает более выраженным эффектом.

В 12-месячном РКИ [46] также было показано превосходство гилана G-F 20 (синвиск; 199 больных) над гиалуронатом (500–730 кДа; 193 больных). При использовании гилана G-F 20 (рис. 1) достоверное уменьшение боли отмечалось раньше, чем при назначении препарата сравнения, и сохранялось до 12 мес, при этом различия в изменении интенсивности боли начиная с 3-го месяца терапии в группах были статистически достоверны. Также показано превосходство гилана G-F 20 по влиянию на физическую активность (индекс WOMAC; рис. 2) и счет коленного сустава (Oxford score; рис. 3). Так, при использовании гиалуроната достоверное улучшение функциональной активности и уменьшение счета коленного сустава отмечалось только через 3 мес после введения, а далее достоверной положительной динамики уже не наблюдалось. А на фоне терапии гиланом G-F 20 эти параметры достоверно улучшались начиная с 6-й недели и до 12-го месяца после вве-

К Л И Н И Ч Е С К И Е Р Е К О М Е Н Д А Ц И И

дения (межгрупповые различия достоверны для обоих параметров через 6 и 12 мес) [46]. Достоверно на фоне терапии гиланом G-F 20 увеличивалась выраженность показателей теста EQ-5D. Таким образом, введение гилана G-F 20 приводило к развитию более быстрого и более стабильного эффекта в течение года (рис. 4).

Данные метаанализа, выполненного N. Bellamy и соавт. [47] указывают на превосходство гилана G-F 20 во влиянии на боль и функцию у больных первичным ОА.

Клиническая эффективность 3 внутрисуставных инъекций гилана G-F 20 (синвиск) по 2,0 мл при ОА показана в ряде РКИ, длительностью 8 [48], 12 [49] и 26 [50] нед. Во всех исследованиях наблюдалось достоверное снижение уровня боли ($p < 0,05$ – $< 0,0001$ по сравнению с плацебо – ПЛ). В одном исследовании ($n=80$) [50] сообщалось об 1 случае локальной реакции, в другом ($n=110$) [50] – о 3 случаях системных реакций (зуд и судороги икроножных мышц), при этом ни одно из этих осложнений не потребовало лечения и не привело к прерыванию терапии. В 26-недельном РКИ X. Chevalier и соавт. [51] сравнивали эффективность однократного введения 6 мл гилана G-F 20 с ПЛ (физиологический раствор) у 253 больных первичным гонартрозом (124 пациента получали исследуемый препарат и 129 – ПЛ). Через 26 нед средний показатель боли по шкале WOMAC достоверно больше уменьшился у получавших гилан G-F 20 ($p=0,047$). Лучший результат отмечен у получавших гилан G-F 20. Общее число ответивших на терапию по рекомендациям OMERACT–OARSI (рис. 5) через 26 нед было статистически достоверно больше при введении гилана G-F 20 – 59% против 51% при использовании ПЛ ($p=0,059$). Переносимость лечения в группах не различалась. При сравнении двух режимов введения гилана G-F 20 – однократное введение 6 мл и трехкратное введение по 2 мл 1 раз в неделю [53] – показано, что однократное введение препарата может быть столь же эффективным и переносимым, как и трехкратное.

Интересно сравнение эффективности гилана G-F 20 и внутрисуставного введения ГК, часто используемых при ОА. При сравнении трехкратного введения гилана G-F 20 с однократным введением триамцинолона ацетата в 26-недельном исследовании у 218 больных гонартрозом продемонстрирована достоверно большая длительность эффекта, оцененного по WOMAC ($p=0,07$ для шкалы боли, $p=0,001$ для шкалы функциональной активности) и по оценке пациентом и врачом общего состояния с использованием визуальной аналоговой шкалы – ВАШ (соответственно $p=0,0001$ и $p < 0,03$) [54]. В реальной практике введение гилана G-F 20 дает более медленный стабильный эффект, а ГК – более быстрый, но менее длительный.

Имеются данные о структурно-модифицирующем действии гилана G-F 20. В недавнем 2-летнем плацебоконтролируемом РКИ, в котором изучали эффективность гилана G-F 20 в предупреждении дегградации хряща, было показано, что через 2 года по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) в группе, получавшей этот препарат, процентная потеря хряща в медиальных и латеральных отделах

большеберцовой кости была достоверно меньше, чем в контрольной группе ($p=0,001$ и $0,005$ соответственно), как и счет дефектов хряща ($p=0,05$) [55]. Ранее сообщалось о положительном влиянии гилана G-F 20 на суставной хрящ и синовиальную оболочку, что подтверждено при морфологическом анализе [56, 57]. Оценка рентгенологических изменений проведена R.W. Jubb и соавт. [58] у 273 больных: зарегистрировано меньшее прогрессирование дегградации хряща (по величине суставной щели) через 1 год у получавших ГН и имевших I–II стадию ОА. Известно, что зарегистрированная по данным МРТ потеря хряща ассоциируется с ухудшением симптомов гонартроза [59] и увеличивает риск эндопротезирования коленного сустава [60]. В то же время есть данные [61], что повторные курсы введения гилана G-F 20 в тазобедренный сустав позволяют уменьшить риск эндопротезирования.

Инъекции гилана G-F 20 проводят не только в коленный и тазобедренный, но и в другие суставы. С 2006 г. в европейских странах одобрено введение препарата в плечо и голеностопный сустав. Есть данные о результатах введения гилана G-F 20 в височно-нижнечелюстной сустав [62], в пястно-запястный сустав большого пальца [63], в пястно-фаланговые суставы [64]. В целом лечение гиланом G-F 20 хорошо переносится при введении в любой сустав, развития системных нежелательных реакций (НР) не отмечено. Из локальных НР в большинстве клинических исследований чаще всего наблюдалась боль в месте инъекции. Перед введением гилана G-F 20 необходимо купировать синовит, что уменьшает число реакций непереносимости.

Таким образом, гилан G-F 20 относится к медленнодействующим препаратам, используемым в лечении ОА (SYSADOA). По последним рекомендациям ESCEO 2014 г. [19], препараты гиалуроновой кислоты назначают при отсутствии достаточного обезболивающего эффекта пероральных хондропротекторов и НПВП. Учитывая выраженное анальгетическое действие и быстроту развития эффекта, у больных с интенсивной суставной болью можно использовать гилан G-F 20 и на более ранних этапах.

Внутрисуставное введение препаратов гиалуроновой кислоты – эффективный метод терапии ОА, прежде всего крупных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект, продолжительность которого зависит от ММ производного гиалуроновой кислоты. Наличие у гилана G-F 20 структурно-модифицирующих свойств подтверждено данными многочисленных исследований и клинической практикой (в том числе данными МРТ).

Наконец, при проведении медико-экономического анализа у 506 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза, либо инъекции гилана G-F 20 [65], выявлено достоверно значимое увеличение эффекта, оцененного по индексам Лекена и WOMAC ($p < 0,0001$) с 1-го по 9-й месяц наблюдения, без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение гилана G-F 20 в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет существенно улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Peat G, McCarney R, Croft P. Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of health care. *Ann Rheum Dis.* 2001 Feb;60(2):91-7.

2. Guccione AA, Felson DT, Anderson JJ, et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham study. *Am J Public Health.*

1994 Mar;84(3):351-8.

3. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005

- Sep;64(9):1263-7. Epub 2005 Feb 24.
4. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology (Oxford)*. 2003 Apr;42(4):516-21.
5. Suri P, K Morgenroth DC, K Hunter DJ. Epidemiology of osteoarthritis and associated comorbidities. *PMR*. 2012 May;4(5 Suppl):S10-9. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
6. Верткин АЛ, Алексеева ЛИ, Наумов АВ и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *Русский Медицинский Журнал*. 2008;16(7):33-7. [Vertkin AL, Alekseeva LI, Naumov AV, et al. Osteoarthritis in the practice of the General practitioner. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2008;16(7):33-7. (In Russ.)].
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
8. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Яхно НН и др. Клинические рекомендации «Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике». Современная ревматология. 2015;9(1):4-24. [Karateev AE, Nasonov EL, Yakhno NN, et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(1):4-24. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-4-2314412/1996-7012-2015-1-4-23>
9. Laine L, Curtis SP, Cryer B, et al. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2007 Feb 10;369(9560):465-73.
10. Laine L, Curtis SP, Langman M, et al. Lower gastrointestinal events in a double-blind trial of the cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor etoricoxib and the traditional nonsteroidal anti-inflammatory drug diclofenac. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1517-25. doi: 10.1053/j.gastro.2008.07.067. Epub 2008 Aug 3.
11. Singh G, Lanes S, Triadafilopoulos G. Risk of serious upper gastrointestinal and cardiovascular thromboembolic complications with meloxicam. *Am J Med*. 2004 Jul 15;117(2):100-6.
12. Van Dijk GV, Veenhof C, Schellevis S, et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2008 Jun 26;9:95. doi: 10.1186/1471-2474-9-95.
13. Juni P, Dieppe P, Donovan J, et al. Population requirement for primary knee replacement surgery: a cross-sectional study. *Rheumatology*. 2003;42:516-21
14. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74.
15. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007 Sep;15(9):981-1000. Epub 2007 Aug 27.
16. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008 Feb;16(2):137-62. doi: 10.1016/j.joca.2007.12.013.
17. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendation for the management of hip and knee osteoarthritis, part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.
18. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. [HYPERLINK "http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672"](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24462672) \o "Osteoarthritis and cartilage / OARSI, Osteoarthritis Research Society." *Osteoarthr Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
19. Bruyere O, Cooper CC, Pelletier JP, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
20. Haskall VC, Laurent TC. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. Available at: <http://glycoforum.gr.jp/science/hyaluronan/HA01/HA01E.html>
21. Dahl LB, Dahl IM, Engström-Laurent A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. *Ann Rheum Dis*. 1985 Dec;44(12):817-22.
22. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993 Aug;39:3-9.
23. Uebelhart D, Williams JM. Effect of hyaluronic acid on cartilage degradation. *Curr Opin Rheumatol*. 1999 Sep;11(5):427-35.
24. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effect molecular weights dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002 Aug;32(1):10-37.
25. Punzi L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases. *Clin Exp Rheumatol*. 2001 May-Jun;19(3):242-6.
26. Goldenberg VM, Bucwalter JA. Hyaluronan in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005 Mar;13(3):216-24.
27. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F, et al. The effect of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-11, and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999 Mar;7(2):182-90.
28. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M, et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteinases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. *Arthritis Rheum*. 2004 Feb;50(2):516-25.
29. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jul;27(7):1713-20.
30. Hulmes DJ, Marsden ME, Strachan RK, et al. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004 Mar;12(3):232-8.
31. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;44(8):1800-7.
32. Dougados M, Nguyen M, Lustrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalactin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Apr;1(2):97-103.
33. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol*. 1998 Nov;25(11):2203-12.
34. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)*. 1999 Jul;38(7):602-7.
35. Puhl W, Bernau A, Greiling H, et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. *Osteoarthritis Cartilage*. 1993 Oct;1(4):233-41.
36. Brandt KD, Block JA, Michalski JP, et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthop Relat Res*. 2001 Apr;(385):130-43.
37. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicenter trial. *Ann Rheum Dis*. 1996 Jul;55(7):424-31.
38. Barrett JP, Siviero P. Retrospective study of outcomes in Hyalgan-treated patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Drug Investig*. 2002;22(2):87-97. doi: 10.2165/00044011-200222020-00003.
39. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol*. 1996 Sep;23(9):1579-85.
40. Kazimir J, Simkanin P, Banczirova E, et al. Hyalgan in the treatment of osteoarthritis. A postmarketing study, January – June 1998. *Rehabilitation*. 1998;31.
41. Undqvist U, Tolmachev V, Kalremo K, et al. Elimination of stabilised hyaluronan

- from the knee joint in healthy men. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(8):603-13.
42. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T, et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *J Rheumatol.* 2000 Jul;27(7):1713-20
43. Lisignoli G, Grassi F, Zini N, et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan: evidence for CD44 and CD54 (intercellular adhesion molecule 1) involvement. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1800-7.
44. Vitanzo PC, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2006 Sep;35(9):421-8.
45. Wobig M, Bach G, Beks P, et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther.* 1999 Sep;21(9):1549-62.
46. Raman R, Duta A, Day N, et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – A prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008 Aug;15(4):318-24. doi: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
47. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Apr 19;(2):CD005321.
48. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O. Hylan GF 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. *Clin Rheumatol.* 2005 Aug;24(4):336-41. Epub 2004 Dec 14.
49. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteo-arthritis knee with hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res.* 1994;56:220-32.
50. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial on efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther.* 1998 May-Jun;20(3):410-23.
51. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2010 Jan;69(1):113-9. doi: 10.1136/ard.2008.094623.
52. Palm T, van der Heijde D, Altman RD. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials. *J Rheumatol.* 2003;30(7):1648-54.
53. Conrozier T, Jerosch J, Beks P, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2009 Mar;129(3):417-23. doi: 10.1007/s00402-008-0601-2. Epub 2008 Mar 26.
54. Caborn D, Rush JL, Lanzer W, et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan GF-20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol.* 2004 Feb;31(2):333-43.
55. Wang Y, Hall S, Hanna F. Effect of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011 Aug 24;12:195. doi: 10.1186/1471-2474-12-195.
56. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. *Clin Exp Rheumatol.* 1998 Jul-Aug;16(4):441-9.
57. Listrat V, Ayrat X, Patarnello F, et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage.* 1997 May;5(3):153-60.
58. Jubb RW, Piva S, Beinat L, et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled trial of 530-700 kDda sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. *Int J Clin Pract.* 2003 Jul-Aug;57(6):467-74.
59. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM. How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? *Ann Rheum Dis.* 2004 Mar;63(3):264-8.
60. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A, et al. Rate of cartilage loss at two years predicts subsequent total knee arthroplasty: a prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2004 Sep;63(9):1124-7. Epub 2004 Apr 28.
61. Migliore A, Bizzi E, Massafra U, et al. The impact of treatment with Hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. *Curr Med Res Opin.* 2012 May;28(5):755-60. doi: 10.1185/03007995.2011.645563. Epub 2012 Apr 18.
62. Yustin D, Kryshatskyj B, Galea A. Use of Hylan G-F 20 for viscosupplementation of the temporomandibular joint for the management of osteoarthritis: a case report. *J Orofac Pain.* 1995 Fall;9(4):375-9.
63. Figen Ayhan F, Ustin N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral; thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. *Clin Rheumatol.* 2009 May;28(5):535-41. doi: 10.1007/s10067-008-1080-0. Epub 2009 Jan 10.
64. Mandl LA, Hotchkiss RN, Adler RS, et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. *Curr Med Res Opin.* 2009 Sep;25(9):2103-8. doi: 10.1185/03007990903084016.
65. Kahan A, Lleu PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine.* 2003 Aug;70(4):276-81.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.