

# ЛЕЧЕНИЕ АРТРОЗА: ЭФФЕКТ ЕСТЬ

## Подтверждает доказательная медицина

**В последние годы в медицине все ярче проявляют себя отечественные производители. Российские врачи и пациенты ощущают необходимость во внедрении в массовую практику эффективных и доступных лекарственных препаратов и медицинского оборудования. Генеральный директор научного центра «БИОФОРМ» Евгений Николаевич Дарьевич рассказывает об опыте применения разработанного несколько лет назад эндопротеза синовиальной жидкости НОЛТРЕКС™ и ближайших планах компании**

**Р**ост интереса к созданию все более усовершенствованных лекарственных препаратов как среди зарубежных, так и российских производителей привносит элемент здоровой конкуренции и стимулирует поиск новых подходов к лечебному процессу.

— Евгений Николаевич, мы уже писали об уникальных разработках НЦ «БИОФОРМ», который серьезно зарекомендовал себя в травматологии и ортопедии. Какие направления работы для вас наиболее актуальны в настоящее время?

— Основное, что хотелось бы сегодня отметить особо, — это наши планы по проведению международных клинических исследований для расширения доказательной базы. Наш препарат НОЛТРЕКС™ одобрен к использованию и применяется во всех странах Европейского союза, в СНГ (Украина, Казахстан, Армения, Грузия) и других странах мира (Турция, Колумбия и т. д.), но дополнительные подтвержде-

ния его эффективности сегодня будут совсем не лишними. Свежие данные обстоятельных исследований важны и для применения препарата в России, и за рубежом, тем более что в Европе недавно изменились правила сертификации, которые вступят в силу в 2020 году. Это первое.

Второе, что важно, мы усовершенствовали условия производства: помещения подвели под класс А стандарта GMP и приобрели более современное технологическое оборудование, в том числе по упаковке и розливу препарата в шприцы. В процессе апробации проект собственных пробирок PRP.

Третье, мы активно продолжаем совместные разработки со швейцарской компанией «Биоолтра», которая приобрела у нас лицензию и производит наш продукт под торговой маркой Нолтрексин.

Четвертое, совместно с компанией «Биоолтра» намечены планы проведения контролируемых международных многоцентровых клинических исследований нашего нового



**Дарьевич  
Евгений  
Николаевич**

Генеральный директор научного центра «БИОФОРМ»

гиалуроно-полиакриламидного геля Матрекс.

Мы активно участвуем в правительственных программах по поддержке отечественных производителей медицинской и фармакологической промышленности, в том числе при содействии Российского экспортного центра, который оказывает помощь с выходом на международный рынок и в проведении маркетинговых исследований. Также принимаем участие в проектах в рамках программы импортозамещения.

— Более чем за год с нашего прошлого интервью как-то расширилась география применения НОЛТРЕКС™ на мировом рынке? Какой отклик на препарат вы получаете от российских врачей?

— За рубежом наш препарат получает все большее признание, мы начали официальные продажи в США, в Канаде на полгода ранее. Прошлый раз мы говорили об отсутствии интереса на азиатском рынке, так вот и там есть новости. Совместно с корейскими компаниями PENMIX и Sanghyon Chemical Corporation начали процесс регистрации в Корею.

По достоинству оценили и уже не первый год успешно применяют НОЛТРЕКС™ в клинической практике российские травматологи-ортопеды. В наших ближайших планах наладить более тесное сотрудничество с ревматологами, для пациентов которых НОЛТРЕКС™ тоже очень актуален, но врачи этой специальности пока недостаточно активно используют наш продукт. Уместно будет напомнить о показаниях к применению НОЛТРЕКС™ и эффективности его действия на основе уже проведенных исследований и опыта использования препарата в клинической практике по лечению артроза, что было отражено в ряде публикаций.

НОЛТРЕКС™, произведенный Научным центром «БИОФОРМ» в сотру-

дничестве с клиницистами кафедры травматологии и ортопедии РУДН, МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского и специалистами лабораторий ПМГМУ им. И. М. Сеченова, — это 100% синтетический имплантат (протез) синовиальной жидкости. Наличие в составе ионов серебра защищает эндопротез от патогенной микрофлоры. НОЛТРЕКС™ восстанавливает вязкоэластические свойства и оптимизирует трибологическую функцию синовиции, оказывает хондропротекторное воздействие, снижает боль и улучшает подвижность сустава.

В настоящее время в лечении гонартроза используются как немедикаментозные методы (контроль веса, физиотерапия), так и фармакотерапия. Однако физиотерапевтическое лечение эффективно лишь на начальных стадиях гонартроза. В лечении остеоартроза традиционно используют лекарственные средства быстрого действия (анальгетики, НПВП, кортикостероиды, препараты с содержанием гиалуроновой кислоты) и хондропротекторы (глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат и др.) [6, 7, 8]. Но все фармакотерапевтические препараты имеют риски системных побочных эффектов и достаточно ограниченный срок действия (до 3 месяцев). До настоящего времени так и не удалось создать структурно-модифицирующие препараты, способные восстановить суставной хрящ и обернуть течение остеоартроза вспять.

Поэтому крупнейшие фармацевтические компании многих стран, в том числе России, давно заняты созданием для лечения пациентов с гонартрозом наиболее эффективного синтетического полимера для замещения синовиальной жидкости сустава, обладающего высокой вязкостью, антибактериальным эффектом, биоинертностью и медленной резорбцией.

Благодаря уникальным (в том числе тиксотропным) свойствам и матричной структуре эффективной и безопасной НОЛТРЕКС™ в несколько раз выше, и поэтому он уже используется во многих европейских странах для лечения пациентов с остеоартрозом.

НОЛТРЕКС™ состоит из трехмерного полиакриламида, воды для инъекций и ионов серебра. Это синтетический полимерный препарат, который не содержит компонентов животного происхождения и не является естественным метаболитом. НОЛТРЕКС™ — вязкое, гелеобразное вещество от прозрачного до светло-желтого цвета с уникальной формулой материала, которая обеспечивает высокую биосовместимость с тканями человека, а ионы серебра защищают материал от бактериального обсеменения.

Одно из исследований НОЛТРЕКС™ было посвящено выявлению комплекса структурных изменений в синовиальных тканях экспериментальных моделей (крысы) в условиях индуцированного гонартроза с целью оценки хондрогенетических и лубрикационных потенциалов внутрисуставного инъекционного препарата [1]. Оно было выполнено на базе кафедры анатомии и гистологии животных им. А. Ф. Климова МГАВМиБ им. К. И. Скрябина на 27 крысах с массой тела 200–250 г, которым в условиях асептики и антисептики под эфирным наркозом вскрывали полость левого коленного сустава и механическим путем создавали клиновидный дефект на поверхности суставного хряща бедренной кости. Операционную рану послойно зашивали.

В результате клинико-морфологических исследований было установлено, что смоделированный дефект хрящевого покрытия и субхондральной костной ткани можно квалифицировать как остеоартроз. Это подтверждалось тугоподвижностью сустава, уве-

личением его объема и неравномерностью суставной щели при обзорной артрорентгенографии. Суставной хрящ был неравномерен по толщине, локально сильно истончен, характеризовался наличием микродефектов в виде продольных и поперечных трещин различной протяженности, щелей и фибрилляций матрикса. В целом в суставном хряще было выявлено изменение позиционно специфического распределения клеток в области микродефектов, приводящее к нарушению цитоархитектоники. Через 2 недели наблюдений у представителей контрольной группы в суставном хряще была обнаружена декомпозиция структурных зон, инвазия сосудов в зону некальцифицированного хряща, локальное нарушение целостности tide mark. Репаративных реакций со стороны интра- и периартикулярных тканей обнаружить не удалось. Через 1 месяц в хрящевом покрытии прогрессировало нарушение зональной дифференцировки. Выявлено уменьшение количественного представительства хондроцитов при одновременной их очаговой пролиферации и прорыв фронта минерализации хрящевой ткани. У животных экспериментальной группы оценили влияние препарата на структурно-функциональное состояние хряща в динамике регенеративного процесса. Через 2 недели после введения препарата обращали на себя внимание структурные регенеративные преобразования суставного хряща, приводящие к локальному восстановлению суставной поверхности. Регенерат был представлен дифференцированными хондроцитами без позиционной специфичности, в субхондральной кости выявлены очаги остеогенеза. Поверхностная зона хрящевого покрытия приобрела специфику структурной организации гиалиновой хрящевой ткани. Через 1 месяц манифестиро-

вание репаративного хондрогенеза выразилось в восстановлении специфичности распределения хондроцитов и матрикса хрящевой ткани, что сопровождалось выравниванием контуров суставной поверхности и формированием целостного хрящевого покрытия. Наличие выраженного оссеохондрального соединения может отражать восстановление трофических потенциалов субхондральной кости. Таким образом, использование НОЛТРЕКС™ привело к восстановлению структурной организации суставного хряща после развития индуцированного механическим путем остеоартроза и восстановлению нарушенных взаимоотношений между хрящом и синовиальной средой сустава. Исследования показали, что НОЛТРЕКС™ оптимизирует репаративный хондро- и остеогенез в поврежденных тканях коленного сустава, что подтверждается формированием целостного суставного покрытия с органоспецифической зональной дифференцировкой, а также наличием очагов оссеохондрального соединения, свидетельствующего о восстановлении взаимосвязей между кальцифицированной зоной суставного хряща и субхондральной костью. Поскольку восстановление структурного состояния оссеохондрального соединения в суставном хряще — один из важнейших показателей нормализации синовиальной среды сустава, можно говорить, что препарат НОЛТРЕКС™, предназначенный для замещения синовиальной жидкости, возмещает ее лубрикационные свойства и оптимизирует трибомеханическую ситуацию в суставе [1]. Одно из постмаркетинговых исследований отражает опыт применения НОЛТРЕКС™ в комплексном лечении пациентов с гонартрозом в практике врачей кафедры травматологии и ортопедии РУДН. В работу включили 60 больных

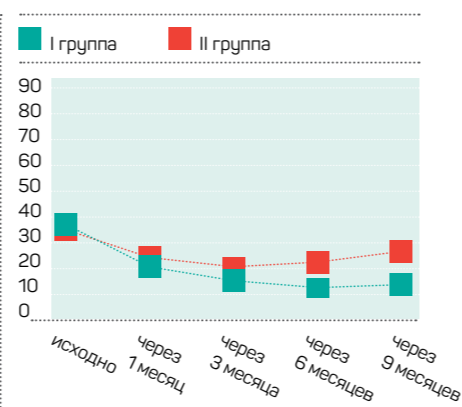


Рис. 1  
Динамика боли в покое по визуальной аналоговой шкале

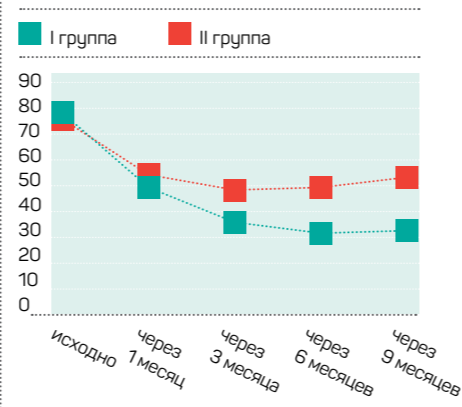


Рис. 2  
Динамика боли при ходьбе по визуальной аналоговой шкале

(12 мужчин и 48 женщин) в возрасте 55–85 лет. В течение 9 месяцев проводилось комплексное клиническое исследование в целях оценки эффективности полимера НОЛТРЕКС™, его переносимости и длительности последствия у больных с гонартрозом. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек. Критериями включения пациентов в исследование служил подтвержденный рентгенологически гонартроз в соответствии с ACR (Клиническая классификация артритов, принятая Американской коллегией ревматологов). Пациентам I группы вводили НОЛТРЕКС™ по одной инъекции

(2,5 мл) в коленный сустав еженедельно (всего 5 инъекций). Дополнительно они получали нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты II группы получали только НПВП по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Оценка проводилась в начале исследования (перед первой инъекцией) и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после начала инъекций. Средний возраст пациентов I группы составил 63,8±4,7 года, II группы — 62,4±5,2 года, длительность заболевания — 7,4±3,2 года и 6,9±3,1 года соответственно. Подавляющее число пациентов имели III стадию гонартроза. В I группе выявлено 3 пациента с верифицированным гонартрозом II стадии, 27 — с III стадией, а во II группе — 4 пациента со II стадией и 26 — с III. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания. Результаты исследования показали, что до начала инъекционной терапии выраженность болей в коленном суставе в покое у обследованных пациентов I и II групп была сравнима и составила 38,4±4,2 и 36,1±4,7 мм соответственно по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Уровень статистической достоверности принимали больше 0,05 (p>0,05). В результате проведенного лечения у больных с гонартрозом отмечалось значительное уменьшение болей, причем в дальнейшем накопление положительной динамики продолжалось. Вместе с тем у пациентов II группы к 9 месяцу наблюдения отмечено некоторое повышение уровня боли в покое (по ВАШ) до 26,7±3,0, тогда как у пациентов I группы он отличался незначительно (12,3±2,4; p<0,01) (рис. 1). Как видно на рис. 1, уровень боли при движении по ВАШ у обследованных групп пациентов был практически в 2 раза выше,

## Исследования показали, что НОЛТРЕКС™ оптимизирует репаративный хондро- и остеогенез в поврежденных тканях коленного сустава, что подтверждается формированием целостного суставного покрытия с органоспецифической зональной дифференцировкой, а также наличием очагов оссеохондрального соединения

чем в покое, что является патогномоничным симптомом гонартроза. Среднее значение балльной оценки по ВАШ составило 78,4±5,3 в I группе и 75,9±5,7 во II группе. На фоне проводимой терапии наблюдалось снижение болей в коленных суставах при движении, более выраженное у пациентов I группы, получающих комплексную терапию (НОЛТРЕКС™ + НПВП). Так, уже через 3 месяца после лечения были зафиксированы достоверные различия в выраженности болевого синдрома в исследуемых группах (35,3±4,5 против 48,9±6,2 мм по ВАШ, p<0,01), а к концу наблюдения эти показатели составили 34,7±4,5 и 55,6±6,4 мм соответственно (p<0,01) (рис. 2). Также было проведено обследование в обеих группах пациентов по

международному индексу WOMAC (Международный опросник Университета Западного Онтарио и Университета МакМастера) оценки течения и эффективности лечения остеоартритов, состоящему из 24 параметров. В результате проведенного лечения выявлено достоверное снижение индекса WOMAC, более выраженное в I группе. Так, исходные уровни в I и II группах были 778±56,3 и 760±61,4 соответственно. Через месяц показатели снизились до 623±45,8 и 684±54,3, а через 3 месяца — до 532±39,7 и 650±64,3 соответственно. Через полгода после лечения в I группе уровень индекса WOMAC продолжал снижаться (441±48,4), тогда как во II группе динамика была не столь выражена (645±58,2). Через 9 месяцев после лечения было отмечено

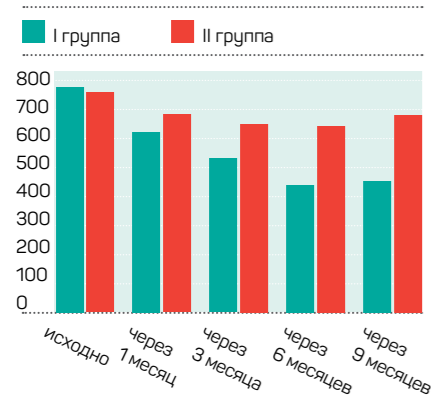


Рис. 3  
Динамика индекса по WOMAC в группах исследования

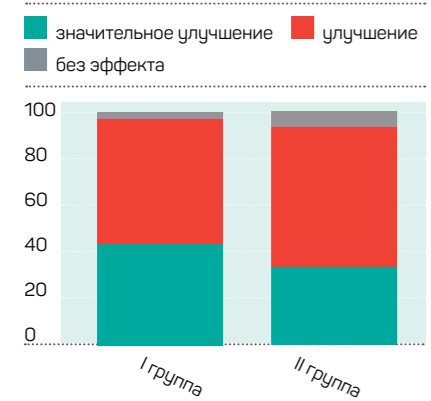


Рис. 4  
Оценка эффективности лечения по мнению врача

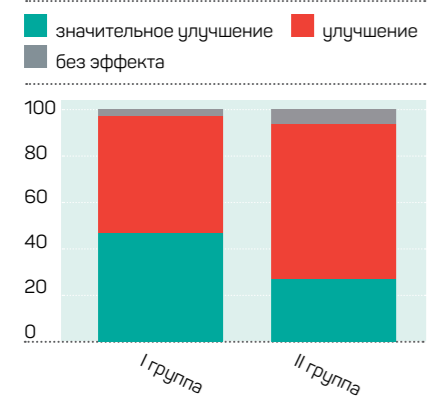


Рис. 5  
Оценка эффективности лечения по мнению пациента

некоторое повышение индекса, более выраженное во II группе:  $453 \pm 51,8$  и  $683 \pm 59,8$  соответственно (рис. 3).

Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга. Значительное улучшение отмечено в 13 случаях врачом (43,3%) и в 14 — пациентом (46,7%) в I группе, а во II группе — в 10 случаях врачом (33,3%) и в 8 — пациентом (26,7%). Отсутствие эффекта отмечено в одном случае врачом и пациентом (3,3%) в I группе; во II группе — в 3 случаях врачом (10%) и в 2 — пациентом (6,7%) (рис. 4, 5). Ухудшение состояния не было отмечено ни в одном случае. Переносимость лечения пациентов с гонартрозом с использованием внутрисуставного введения НОЛТРЕКС™ была хорошей. Эффект уже после первого же введения эндопротеза в коленный сустав был связан с восстановлением вязкоэластических свойств синовиальной жидкости, нормализацией синтеза эндогенного протеогликана хондроцитами, замедлением или остановкой процесса разрушения гиалинового хряща. Выявленный клинический эффект пациенты ощущали независимо от стадии и давности существования у них гонартроза.

На основании комплексного исследования врачи пришли к выводу, что НОЛТРЕКС™ в качестве гелевого эндопротеза синовиальной жидкости коленного сустава способствует снижению контакта трущихся поверхностей сустава, быстро и надолго облегчает симптоматику остеоартроза за счет создания благоприятных биологических и биомеханических условий во внутренней среде коленного сустава, и поэтому можно утверждать, что НОЛТРЕКС™ имеет высокую эффективность и безопасность в лечении пациентов на всех стадиях гонартроза. В этой связи мы про-

гнозируем расширение географии применения НОЛТРЕКС™ в научной и практической деятельности артрологов, ортопедов и ревматологов [11].

**Литература**

1. Слесаренко Н.А., Широкова Е.О. Репаративный остео- и хондрогенез в условиях индуцированного остеоартроза у лабораторных животных // ВВЖ-МДЖ. 2012. № 1. С. 6-8.
2. Насонова В.А. Остеоартроз — проблема полиморбидности // Украинский медицинский журнал. 2009. № 6 (74).
3. Brandt K.D., Radin E.L., Dieppe P.A., van de Putte L. Yet more evidence that osteoarthritis is not a cartilage disease // Ann Rheum Dis. 2006. 65:1261-1264.
4. Conaghan P.G., D'Agostino M.A., Le Bars M., Clinal and ultrasonographic predictors of joint replacement for knee osteoarthritis: results from a large, 3 year, prospective EULAR study // Ann Rheum Dis. 2009 May 10.
5. Riddle D.L., Kong X., Jiranek W.A. Two-year incidence and predictors of future knee arthroplasty in persons with symptomatic knee osteoarthritis: Preliminary analysis of longitudinal data from the osteoarthritis initiative // Knee. 2009 May 4. [Epub ahead of print].
6. Hochberg M.C., Clegg D.O. Potential effects of chondroitin sulfate on joint swelling: a GAIT report // Osteoarthritis Cartilage. 2008. 16(Suppl 3):S22-S24. Epub 2008 Sep 2.
7. Jordan K.M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report or a Task Force of the Standing Committee aor international Clinical Studies including Therapeutic Trials (ESTISIT) / K.M. Jordan // Ann. Rheum. Dis. 2003. Vol. 62. P. 1145-1155.
8. Алексеева Л.И., Цветкова Е.С. Остеоартроз: из прошлого в будущее // Научно-практическая ревматология. 2009. № 2. С. 31-37.
9. Хитров Н.А. Структура заболеваемости остеоартрозом и проблема сопутствующих заболеваний // Терапевтический архив. 2005. № 12. С. 59-62.
10. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе // Лечащий врач. 2007. № 2.
11. Загородний Н.В., Карпович Н.И., Абдулхабирова М.А., Дирин В.А., Тихонов О.А., Таруходжаев Ф.А., Малков В.А. Применение нового биополимерного материала «Нолтрекс» в комплексном лечении пациентов с гонартрозом // Земский врач. 2012. № 6(17). С. 49-52.



**ВЫБИРАЙ ДВИЖЕНИЕ  
ВЫБИРАЙ ЖИЗНЬ**

СИНТЕТИЧЕСКИЙ ВИСКОПРОТЕЗ  
СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

>10 000 000 ДАЛЬТОН



Научный центр «БИОФОРМ»  
Тел.: +7 495 223 70 95  
e-mail: info@bioform.ru

www.noltrex.ru