

## ПРИЛОЖЕНИЕ НА HYALGAN® В КОЛЯННА СТАВА – ДОКАЗАТЕЛСТВА ЗА БОЛЕСТО-МОДИФИЦИРАЩОТО ДЕЙСТВИЕ НА ХИАЛУРОНОВАТА КИСЕЛИНА

### Преглед на литературата и представяне на клиничен случай

Хиалуроновата киселина (ХК) е основен компонент на ставния хрущял и синовиалната течност, отговорна е за виско-еластичните качества на ставната течност, действа като лубрикант и буфер, притежава антиноцицептивно, антиинфламаторно и хондропротективно действие. При остеоартроза (ОА) молекулната маса и концентрацията на ХК в ставната течност са намалени, което нарушава хомеостазата на засегнатите стави. Приложението на екзогенна ХК в лечението на ОА е известно като вискосуплементация. Терапевтичните ефекти зависят от молекулната маса на използваната ХК. При медикаментите с ниско молекулно тегло /500-700 kDa - Hyalgan®/ водещи ефекти са антиинфламаторният и хондропротективният, които са с по-късна изява. Медикаментите с високо молекулно тегло /6000-14000 kDa - Synvisc®/ се отличават с водещо лубрикантно и антиноцицептивно действие, изявяващи се по-рано в хода на лечението.

#### Вискосуплементация при лечението на ОА на колянна става

Вискосуплементацията с ХК е метод на лечение, проучен подробно при пациенти с ОА на колянна става, с доказана ефективност и с продължителност на ефекта за период над 26 седмици, а често и повече – до 2 години. Ефективността на вискосуплементацията е потвърдена в редица проучвания, включително и плацебо контролирани. Вътреставното приложение на ХК се отличава с добър профил на безопасност, най-често наблюдаваните странични реакции са болка и оток на мястото на инжектирането. Приложението на ХК вече е съставна част от препоръките на EULAR и ACR за лечение на ОА на колянна и тазобедрена става като средство със симптоматичен и вероятен болестомодифициращ ефект. Подчертава се ефекта на вискосуплементацията за облекчава-

не на болката, който е сигнификантно по-голям от плацебо, сравним с пероралните НСПВС, сравним или подобър от вътреставно приложените кортикостероиди. Въпреки че ефектът настъпва по-бавно в сравнение с този на вътреставните кортикостероиди, той продължава значително по-дълго. Neustadt D.H. и сътр. (2003 г.) провеждат проучване при 76 пациенти (92 колена) с различна степен на тежест на ОА на колянната става (умерена до тежка степен) – II, III и IV рентгенови стадии по Kellgren Lawtence. Пациентите са лекувани с 5 ежеседмични апликации на Hyalgan®, като контролът е осъществен на 6, 12 и 24-тия месец. При 13 пациенти терапевтичният курс се повтаря. Рентгенографии на коленни стави са направени изходно и на втората година след началото на терапията. Клинично подобрение се наблюдава и в трите групи, но в най-голям процент е при леките и умерени по тежест стадии. При рентгенови стадии II и III по Kellgren Lawtence клиничното подобрение е съответно – 71% и 62%, а при IV рентгенови стадии – 42%. Пациентите с IV рентгенови стадии отменят или отлагат ендопротезирането. Натрупаните данни показват, че приложението на ХК има добър терапевтичен ефект и поносимост и при ОА с друга локализация – глезенна, раменна и първа карпо-метакарпална става. Въпреки че актуалните международни консенсуси на EULAR и ACR за лечение на остеоартрозата определят вискосуплементацията с ХК като метод на лечение със симптоматичен ефект, през последните години са натрупани редица доказателства от проведени проучвания in vivo и in vitro за болесто-модифициращото действие на ХК, което е многостранно. OARSI (Osteoarthritis Research Society International – 1996 г.) определя препоръки за провеждане на клинични проучвания за изследване на медикаменти за лечение на ОА с болесто-модифициращо действие. Ре-

зултатите от тези проучвания трябва да представят изследвания на ставната структура и морфология. Може да се използват образни техники (рентгенография, ядрено магнитен резонанс) или директна визуализация (артроскопия). Проучвания, които изследват вторични маркери на ставното разрушаване, се смятат за полезни, но недостатъчни за доказване на болесто-променящата ефективност. Тъй като болесто-променящата активност настъпва бавно, за съществени се смятат проучванията с продължителност поне една година. Jubb R. W. и сътр. (2003 г.) провеждат мултицентрово, двойно сляпо, рандомизирано клинично проучване, включващо 405 пациенти с ОА на колянна става, лекувани с три курса на Hyalgan®, всеки от които с 3 ежеседмични апликации. В края на първата година е проведена контролна рентгенография на коленните стави в изправено положение. При подгрупата пациенти, които изходно имат по-широка ставна междинна, изследователите установяват сигнификантно забавяне на стеснението на ставното пространство – 0,13 mm на година за лекуваните с ХК и 0,55 mm на година – на получавалите плацебо. Listrat и колектив (1997 г.) провеждат проучване при 39 пациенти с ОА на колянна става, лекувани с 3 курса Hyalgan® – 3 ежеседмични апликации през три месеца. Контролът е осъществен след една година с артроскопия и рентгенография. Артроскопски е наблюдавано сигнификантно по-слаба прогресия на хондропатията и рентгенологично несигнификантно забавяне на стеснението на ставната междинна. Frizziero L. и колектив (1998 г.) провеждат проучване, включващо 40 пациенти с гонартроза, лекувани с 5 ежеседмични апликации на Hyalgan® и оценяват ефекта върху синовиалната мембрана и ставния хрущял чрез микроартроскопия и хистологично изследване. Артроскопският контрол (при увеличение 150), прове-

ден на шестия месец след стартиране на терапията, демонстрира при 60% от случаите – липса на прогресия, при 32,5% – подобрене в сравнение с находката преди лечението и само при 7,5% – влошаване. След приложението на ХК се установява сигнификантно възстановяване на повърхностния аморфен слой на ставния хрущял, нарастване на броя на хондроцитите и редукция на ставното възпаление. Pasquali Ronchetti I. и колектив (2001 г.) провеждат сравнително проучване на ефекта на 5 ежеседмични вътреставни приложения Hyalgan® и три ежеседмични приложения на вътреставен метилпреднизолон при 99 болни с първична и вторична ОА на колянна става. Оценката на ефекта осъществяват чрез артроскопия, светлинно- и електронно-микроскопско изследване на хистологичен материал на шестия месец. И при двата вида терапия се установява редукция на отока и възпалението. При лекуваните с Hyalgan® намалява броят на хиперплазиралите синовиоцити, а при лекуваните с метилпреднизолон – на мастните клетки. След приложенията на Hyalgan® се установява сигнификантно нарастване на броя на хондроцитите. При 24 пациенти с първична ОА, лекувани с вътреставен Hyalgan®, хистологичното изследване с електронна микроскопия на биопсии от хрущял демонстрира значително повишаване на броя на хондроцитите в сравнение с контролите, лекувани с вътреставен кортикостероид. Ефектите на вътреставно приложената ХК върху ставния хрущял – намалено разграждане и стимулиране на растежа и метаболизма на хондроцитите – са потвърдени хистологично и в други *in vivo* проучвания при хора и животински модели. В *in vitro* проучвания е установено, че ХК редуцира апоптозата на хондроцитите, стимулира синтеза на компонентите на ставния хрущял от синовиалните фибробласти и хондроцитите (колаген, протеогликани, ендогенна ХК, хиаладхерини). Освен това ХК редуцира процесите на деструкция в ставата – потиска синтеза и активността на металлопротеиназите (ензимите, участващи в разг-

раждането на ставния хрущял). ХК инхибира деструктивните възпалителни процеси в ставата като потиска фагоцитозата, хемотаксиса на клетките на възпалението, производството и активността на проинфламаторни медиатори, протеази и простагландини, участва в отстраняването на свободни кислородни радикали. Необходими са бъдещи контролирани проучвания относно хондропротективното действие на ХК и възможността за забавяне на прогресията на ОА, както и уточняване на разликата в хондропротективния ефект на медикаментите с различна молекулна маса. Нашите наблюдения са в подкрепа на наличието на болесто-модифициращо действие на вътреставно приложената ХК в лечението на ОА на колянна става – в края на изложението представяме един от нашите клинични случаи, лекувани с Hyalgan® – 5 ежеседмични приложения през интервал от три месеца.

#### **Клиничен случай:**

Представяме пациент на 64 години, който се явява на консултация с болки от механичен тип в дясната колянна става. На базата на физикалния преглед, резултатите от лабораторните и инструменталните изследвания, се постави диагноза десностранна гонартроза, III рентгенов стадий по Kellgren Lawrence [фиг. 1]. Проведе се локално лечение с Hyalgan® – два курса от пет ежеседмични приложения на интервал от три месеца. След приключване на втори-



Фиг. 1. Изходна антеро-постериорна рентгенография на дясната колянна става /в изправено положение/, демонстрираща периставна остеопороза, изострени интеркондиларни еминенции, субхондрална остеоосклероза, остеофити и стеснена ставна междина в медиалния отдел – III-IV рентгенов стадий по Kellgren Lawrence.



Фиг. 2. Контролна антеро-постериорна рентгенография на дясна колянна става /в изправено положение/, девет месеца след изходната, демонстрираща периставна остеопороза, изострени интеркондиларни еминенции, субхондрална остеоосклероза, остеофити; липса на прогресия на рентгеновите промени и дори леко разширение на ставната междина в медиалния отдел – II-III рентгенов стадий по Kellgren Lawrence.

ят курс с вътреставен Hyalgan® се отчете повишаване на обема на движение в ставата – от 94° на 105°, сигнификантна редукция на болката, оценена с VAS и подобряване на функционалния капацитет /Lequesne/. На контролната рентгенография на дясната колянна става в изправено положение, направена девет месеца след изходната, се установява липса на прогресия на рентгеновите промени и дори леко разширение на ставната междина в медиалния отдел [фиг. 2].

#### **Заклучение:**

През последните години са натрупани редица доказателства от проведени проучвания *in vivo* и *in vitro* за наличието на болесто-модифициращо действие на вътреставно приложената ХК при ОА. Представеният от нас клиничен случай е в подкрепа на наличието на болесто-модифициращо действие на вътреставната ХК (Hyalgan®) с повлияване и на рентгеновата находка при ОА на колянна става. Ефектът е сигнификантен и при тежките степени на ОА на колянна става (III-IV рентгенов стадий по Kellgren Lawrence), с което се

отменя или отсрочва провеждането на хирургичната интервенция при тези пациенти.

Библиографията е на разположение в редакцията.

Автор: Л. Сапунджиев, С. Ламбова – Клиника по Ревматология, Медицински университет – Пловдив