

# ПРИМЕНЕНИЕ ИНЪЕКЦИОННОГО КОЛЛАГЕНА ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ У МУЛЬТИМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Е. А. БЕЛЯЕВА, А. С. ФАТЕНКО, С. В. КУЗНЕЦОВА

Тульский государственный университет, медицинский институт, Тула

*Установлено, что остеоартрит (ОА) относится к болезням с высокой коморбидностью. По имеющимся данным, ОА наиболее часто сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Сочетание ОА и ССЗ вызывает определенные трудности при выборе лекарственной терапии. Традиционно при болевом синдроме выбор падает на НПВП, поскольку это позволяет в большинстве случаев получить быстрый ответ на лечение. Однако, применение НПВП может сопровождаться повышением среднего АД на 5 мм рт. ст. и более у больных артериальной гипертензией (АГ) и существенно снижает антигипертензивную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Симптоматический эффект от применения симптом-модифицирующих препаратов замедленного действия (SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) развивается примерно через 8–12 недель после начала приема. Ограничения в использовании НПВП у больных с ОА и ССЗ из-за повышения кардиоваскулярного риска и длительный период ожидания наступления эффекта при применении препаратов группы SYSADOA диктуют необходимость поиска новых подходов в лечении ОА, с одной стороны, обладающих быстрой эффективностью, а с другой — отвечающих всем требованиям кардиоваскулярной безопасности. Известно, что высокой эффективностью при ОА обладает локальная инъекционная терапия с использованием разных групп препаратов: глюкокортикостероидов (ГКС), гиалуронатов, хондроитина и др. В настоящее время к ним присоединились препараты микроиндукционного коллагена, обладающие высоким профилем безопасности. Особого внимания при ОА заслуживает препарат Плексатрон, имеющий в своем составе тропоколлаген 1 типа молекулярной массой 300 кД и фосфат кальция 1 мг, и предназначенный для внутрисуставного и периартикулярного введения. Инъекционные препараты коллагена способны индуцировать процессы регенерации поврежденных коллагеновых волокон за счет стимуляции миграции фибробластов в места повреждения, высвобождения факторов роста и активации ключевого фермента индукции синтеза эндогенного коллагена — лизингидроксилазы.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, кардиоваскулярная патология, коморбидность, болевой синдром, коллаген, плексатрон.

В клинической практике практически не встречаются лица с остеоартритом (ОА), не имеющие сопутствующих соматических заболеваний, у больного с ОА в возрасте старше 50 лет одновременно могут сосуществовать 5 и более патологий [1]. Установлено, что ОА относится к заболеваниям с высокой коморбидностью [1,2,3]. Под коморбидностью (полиморбидностью, мультиморбидностью) принято подразумевать наличие двух и/или более синдромов или заболеваний у одного и того же пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой и совпадающих по времени. Коморбидность — достаточно частое состояние в общей популяции (30%), однако изучение этой проблемы показало, что ревматические болезни занимают в структуре коморбидности особое место [4]. E. Loza et al., 2009, проведя анализ данных 2192 рандомизированно выбранных пациентов (всего изучено 972 545 человек населения Испа-

нии) с использованием короткой формы обзора здоровья (SF-12) и опросника качества жизни (HRQoL) установили, что у пациентов с коморбидностью, включающей ревматические болезни, отмечаются худшие показатели качества жизни, чем у пациентов без ревматических заболеваний [4, 18, 19].

Как показывают эпидемиологические исследования, наиболее часто ОА сочетается с артериальной гипертензией (АГ) и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), ожирением, сахарным диабетом (СД), хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОБЛ), заболеваниями ЖКТ. ССЗ наблюдаются более, чем у 50% пациентов с ОА. Анализ публикаций в Medline с 1966 по 2004 г. показал, что сочетание ОА с АГ встречается у 48–65% пациентов с ОА в популяции и у более 65% пациентов с ОА в возрасте старше 80 лет [4, 18, 19].

Сочетание ОА и ССЗ вызывает определенные трудности при выборе лекарственной терапии. Традиционно при болевом синдроме выбор падает на НПВП, поскольку это позволяет в большинстве случаев получить быстрый ответ на лечение.

Однако, применение НПВП может сопровождаться повышением среднего АД на 5 мм рт. ст. и более у больных артериальной гипертензией (АГ) и существенно снижает антигипертензивную эффективность  $\beta$ -адреноблокаторов и ингибиторов АПФ [5,18,19]. Исследования с применением суточного мониторинга АД продемонстрировали, что неселективные НПВП, и в большей степени селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), повышают среднесуточное АД [6,7,18]. Кроме того, НПВП отрицательно влияют на суточный ритм АД: увеличивается число пациентов с недостаточным снижением АД в ночное время [8,9]. Влияние НПВП на АД — лишь один из возможных механизмов повышения кардиоваскулярного риска. По данным многочисленных исследований, НПВП, особенно селективные ингибиторы ЦОГ-2, увеличивают частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата и в общей популяции в связи с вероятным увеличением риска тромбозов, что в дальнейшем влияет на продолжительность жизни [10,11,18,19].

В настоящее время терапия ОА направлена на замедление прогрессирования заболевания, облегчение болевых симптомов, предотвращение инвалидности и улучшение качества жизни. Медикаментозные препараты, используемые для лечения ОА, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие быстрого действия (анальгетики и НПВП) и симптом-модифицирующие замедленного действия (SYSADOA-Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). Последние с одной стороны, обладают симптоматическим действием, т.е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, а с другой — способны замедлить темпы прогрессирования ОА [12,13,14].

Симптоматический эффект от применения SYSADOA развивается через 8–12 недель после начала приема, а для структурно-модифицирующего действия препаратов продолжительность лечения должна составлять не менее 2-х лет. В отличие от НПВП после прекращения лечения они обладают эффектом последействия в течение 2–4-х месяцев. Назначение препаратов, содержащих хондроитин сульфат и глюкозамин сульфат или их комбинацию, рекомендовано всем пациентам с ОА при отсутствии противопоказаний для уменьшения боли и улучшения функции суставов; поскольку терапевтический эффект сохраняется в течение

нескольких месяцев после их отмены и они хорошо переносятся больными [15,16].

Ограничения в использовании НПВП у больных с ОА и ССЗ из-за повышения кардиоваскулярного риска и длительный период ожидания наступления эффекта при применении препаратов группы SYSADOA диктуют необходимость поиска новых средств в лечении ОА, с одной стороны, обладающих быстрой эффективностью, а с другой — отвечающих всем требованиям кардиоваскулярной безопасности [15,16,18,19].

Известно, что высокой эффективностью при ОА обладает локальная инъекционная терапия с использованием разных групп препаратов: глюкокортикостероидов, гиалуронатов, хондроитина и др. В настоящее время к ним присоединились препараты микроиндукционного коллагена, обладающие высоким профилем безопасности [4,12,20].

Особого внимания при ОА заслуживает препарат Плексатрон, имеющий в своем составе тропоколлаген 1 типа молекулярной массой 300 кД и фосфат кальция 1 мкг, и предназначенный для внутрисуставного и периартикулярного введения. Обоснование применения коллагеновых производных при ОА заключается в том, что с возрастом нарушаются процессы ремоделирования коллагена, формирующего соединительнотканые внутрисуставные и периартикулярные структуры, что приводит к значительным качественным и количественным изменениям со стороны связочного аппарата, сухожильных структур, капсулы суставов, что способствует нарушению биомеханики сустава и прогрессированию дегенеративных изменений в нем. Инъекционные препараты коллагена способны индуцировать процессы регенерации поврежденных коллагеновых волокон за счет стимуляции миграции фибробластов в места повреждения, высвобождения факторов роста и активации ключевого фермента индукции синтеза эндогенного коллагена — лизингидроксилазы [20].

Рассмотрим клинические примеры применения Плексатрона у пациентов с ОА и мультиморбидностью.

Больной Н., 68 лет. В течение 4-х лет беспокоят боли в правом плечевом суставе, ограничение объема движений. Диагноз: тендинит ротаторной манжеты правого плеча. ФН 2. Неоднократно периартикулярно вводились препараты глюкокортикостероидов (ГКС) короткого и пролонгированного действия с непродолжительным положительным эффектом. Пациент многие годы страдает АГ, контроль заболевания неудовлетворительный в связи с низкой приверженностью лечению и склонностью к неконтрольному при-

ему НПВП. АД на момент обращения 160/100 мм рт ст. В течение 5 лет — диабет 2 типа без инсулинпотребности, субкомпенсация. Также имеется ХБП 3 ст (СКФ 56 мл/мин). Самостоятельно принимает НПВП с комбинированием нескольких наименований препаратов в течение суток и периодическим превышением разовой и суточной дозы. Обратился для повторного периартикулярного введения ГКС. Пациенту даны разъяснения о вероятных нежелательных эффектах ГКС (повышение АД, повышения уровня глюкозы крови, вероятность развития инфекции, снижение минеральной плотности кости и др.). Проведена беседа о недопустимости бесконтрольного приема НПВП в связи с риском сердечно-сосудистых событий и нежелательным влиянием на функцию почек и ЖКТ. Рекомендовано периартикулярное введение Плексатрона в зоны повреждения сухожилий и в область энтезисов правого плечевого сустава по 2 мл 2 раза в неделю, 10 инъекций на курс. Пациент дал согласие на проведение курса лечения, уменьшение болевого синдрома и расширение объема движений отметил после 5 инъекции, к окончанию курса терапии отказался от ежедневного приема НПВП. В данном случае это имело крайне важное значение, поскольку привело через 6 недель к стабильному снижению АД до 145/90 мм рт ст и увеличению СКФ до 66 мл/мин. Рекомендован прием диацереина и хондроитина, витаминов группы В. Через 4 недели после окончания курса локальной терапии и коррекции медикаментозного лечения потребности в НПВП нет. Объем движений в плечевом суставе продолжает увеличиваться.

Больная К, 58 лет. Страдает ожирением 3 ст. с инсулинрезистентностью и нарушением толерантности к углеводам. Предъявляет жалобы на боли в коленных суставах при ходьбе, а также в области «гусиной лапки», усиливающиеся при движении, что соответствует клинической картине энтезопатии этой зоны — анзериниту. Диагноз: ОА коленных суставов: состояние после эндопротезирования правого коленного сустава, ОА левого коленного сустава, R ст. 3. Анзеринит. ФН 2. В анамнезе: ИБС, постинфарктный кардиосклероз — ИМ (2012), АГ, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, полные эрозии желудка. Неоднократно внутрисуставно вводились препараты гиалуроновой кислоты с положительным эффектом. По поводу анзеринита проводились локальные инъекции ГКС. Последние 2 введения ГКС — без эффекта. Боль по ВАШ (по 100-миллиметровой шкале) — 75 мм. Применяет аппликационно локальные НПВП, пластыри с лидокаином, анальгинсодержащие обезболивающие средства. Боли при ходьбе

сохраняются, передвигается при помощи трости. Больной проведен курс одновременного внутрисуставного введения Плексатрона 2 мл № 5 и периартикулярного введения Плексатрона 2 мл № 5 в зону «гусиной лапки». После проведения курса локальной терапии болевой синдром значительно уменьшился (боль по ВАШ 40 мм). Больная передвигается без помощи трости в помещении. К терапии добавлен инъекционный хондроитин 200 мг № 35. Продолжает аппликации локальных НПВП на область коленных суставов. При осмотре через 2 месяца передвигается без помощи трости, боль по ВАШ 25 мм. Потребности в системных анальгетиках нет.

Больная В., 37 лет. Наблюдается с диагнозом: диспластический коксартроз, R ст. 2. После перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 отметила усиление болей в тазобедренных суставах при ходьбе, стала сознательно ограничивать двигательную активность, заметила увеличение массы тела на 6 кг. Боль по ВАШ 60 мм. Постоянно принимает хондроитин, глюкозамин. Появилась потребность в приеме НПВП. Пациентка обследована, в анализах крови маркеры воспаления (СОЭ и СРБ) не повышены, D-димер и РФМК в пределах референсных значений. На МРТ тазобедренных суставов не выявлено признаков асептического некроза головок бедренных костей. Проведено внутрисуставное введение Плексатрона в тазобедренные суставы по 4 мл на одно введение под УЗИ-навигацией № 5. Через 6 недель после окончания введения Плексатрона боль по ВАШ 10 мм, потребности в НПВП нет, двигательную активность не ограничивает.

Клинические примеры демонстрируют хорошую переносимость терапии в разных возрастных группах. Пациенты не отказались от проведения локальной терапии в связи с отсутствием аллергических реакций, выраженной локальной болезненности, изменений общего самочувствия. Режим локальной терапии пациенты посчитали приемлемым и комфортным. Интервалы между введениями Плексатрона в сустав или периартикулярно составляли от 3 до 5 дней. Все, кому предлагалось лечение, закончили полный курс инъекций Плексатрона. Обращает внимание тот факт, что на развитие положительного эффекта требуется время, и существенный сдвиг в положительную сторону наступает не ранее 3-й инъекции. Более того, имеется эффект последствия и через 4–6 недель он является даже более выраженным, чем сразу же по окончании введения препарата. Это связано с тем, что на реконструкцию микроповреждений и более крупных тканевых дефектов соединительнотканых структур требуется определенный временной интервал.

В перспективе препараты микроиндукционного коллагена займут свою нишу в лечении воспалительно-дегенеративных заболеваний суставов и периартикулярных структур.

#### СПИСОК ИСТОЧНИКОВ ИНФОРМАЦИИ:

1. Kadam U. T. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales / U. T. Kadam, K. Jordan, P. R. Croft // *Ann Rheum Dis*. — 2004. — Vol. 63. 408–414.
2. Comorbid Conditions in the AMICA Study Patients: Effects on the Quality of Life and Drug Prescriptions by General Practitioners and Specialists. / Caporali R. [et al.] // *Sem Arthr Rheum*. — 2005. — Vol. 35. — Issue 1. — Suppl. 1. — P. 31–37.
3. Comorbidity of chronic diseases in general practice / Schellevis FG [et al.] // *J Clin Epidemiol*. — 1993. — Vol. 46. — № 5. — P. 469–473.
4. Остеоартроз в практике врача терапевта // Л. И. Алексеева [и др.] // *PMЖ*. — 2008. — Т. 16, № 7. — С. 476.
5. Johnson A., Nguyen T., Day R. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? *Ann Intern Med* 1994;121:289–300.
6. Sowers J.R., White W. B., Pitt B. et al.; Celecoxib Rofecoxib Efficacy and Safety in Comorbidities Evaluation Trial (CRESCENT) Investigators. The effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005;165(2):161–8.
7. Schwartz J.I., Thach C., Lasseter K. C. et al. Effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs on urinary sodium excretion, blood pressure, and other renal function indicators in elderly subjects consuming a controlled sodium diet. *J Clin Pharmacol* 2007;47(12):1521–31.
8. Аничков Д.А., Шостак Н. А. Суточный профиль артериального давления у больных метаболическим синдромом и остеоартрозом на фоне терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. // *Клин мед* 2004;82(12):27–30.
9. Reitblat T., Zamir D., Estis L. et al. The different patterns of blood pressure elevation by rofecoxib and nabumetone. *J Hum Hypertens* 2002;16:431–4.
10. Mukherjee D. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart: what is the danger? *Congest Heart Fail* 2008;14(2):75–82.
11. Patrignani P., Capone M. L., Tacconelli S. NSAIDs and cardiovascular disease. *Heart* 2008;94(4):395–7.
12. Алексеева Л. И. Современные подходы к лечению остеоартроза. // *Русский медицинский журнал*. — 2003. — № 11 (4). — С. 201–205.
13. Branco JC, Rodrigues AM, Gouveia N, et al. Prevalence of rheumatic and musculoskeletal diseases and their impact on health-related quality of life, physical function and mental health in Portugal: results from EpiReumaPt — a national health survey. *RMD Open*. 2016 Jan 19;2(1): e000166. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000166.
14. Ревматология: национальное руководство. Под ред. Е. Л. Насонова, В. А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;573–88.
15. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., Bannwarth B., et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) *Ann Rheum Dis* 2003; 62:1145–1155.
16. Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) *Ann Rheum Dis* 2005; 64:669–681.
17. Карпов Ю.А., Куликова Т. Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты: вопросы сердечнососудистой безопасности. // *Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов*. 2010; 4: 60–65.
18. Остеоартроз как фактор риска кардиоваскулярных катастроф // О. И. Мендель [и др.] // *PMЖ, Неврология* 2007. — Том 15, № 23. — С. 1–5.
19. Насонов Е.И. Кардиоваскулярные проблемы в ревматологии // Е. Л. Насонов, Т. В. Попкова // *Научно-практическая ревматология* — 2004. — № 4. — С. 4–9.
20. Ранделли Ф., Менон А. и др. Влияние MD-COLLAGEN на морфофункциональные свойства культивируемых теноцитов человека. // *Плексатрон. Сборник научных материалов*, 2021. — С. 53–64.

## THE USE OF INJECTABLE COLLAGEN IN OSTEOARTHRITIS IN MULTIMORBID PATIENTS

E. A. BELYAEVA, A. S. FATENKO, S. V. BELYAEVA

*It has been established that osteoarthritis (OA) refers to diseases with high comorbidity. According to available data, OA is most often combined with arterial hypertension (AH) and other cardiovascular diseases (CVD). The combination of OA and CVD causes certain difficulties when choosing drug therapy. Traditionally, with pain syndrome, the choice falls on NSAIDs, since this allows in most cases to get a quick response to treatment. However, the use of*

NSAIDs may be accompanied by an increase in average blood pressure by 5 mm Hg or more in patients with arterial hypertension (AH) and significantly reduces the antihypertensive effectiveness of beta-blockers and ACE inhibitors. Symptomatic effect of the use of symptom-modifying drugs of delayed action (SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) develops approximately 8–12 weeks after the start of administration. Limitations in the use of NSAIDs in patients with OA and CVD due to increased cardiovascular risk and a long waiting period for the onset of the effect when using drugs of the SYSADOA group dictate the need to search for new approaches in the treatment of OA, on the one hand, with rapid effectiveness, and on the other — meeting all the requirements of cardiovascular safety. It is known that local injection therapy with the use of different groups of drugs has high efficiency in OA: glucocorticosteroids (GCS), hyaluronic acid, chondroitin, etc. Currently, microinduction collagen preparations with a high safety profile have joined them. Special attention in OA deserves the drug Plexatron, which has in its composition a type 1 tropocollagen with a molecular weight of 300 kD and calcium phosphate 1 mcg, and is intended for intra-articular and periarticular administration. Injectable collagen preparations are capable of inducing the regeneration of damaged collagen fibers by stimulating the migration of fibroblasts to the sites of damage, the release of growth factors and the activation of a key enzyme for the induction of endogenous collagen synthesis — lysine hydroxylase.

**Keywords:** osteoarthritis, cardiovascular pathology, comorbidity, pain syndrome, collagen, plexatron.