

"DIART" EN EL TRATAMIENTO INTEGRAL DE FUNDAMENTACIÓN PATOGENÉTICA DE LOS PACIENTES CON OSTEOARTROSIS

O.A. Burianov, T.M. Omelchenko, U.L. Sobolevsky
Universidad Médica Nacional de A.A. Bogomolets, Kíev

Resumen. Los resultados de los ensayos experimentales en 32 animales permitieron comprobar y evaluar la manifestación del efecto antioxidante de la combinación del hialuronato y el succinato, en comparación con el monofármaco de hialuronato. Se determinó la eficacia clínica del uso de la combinación de hialuronato y succinato (DiartTM) en el tratamiento integral de 126 pacientes con osteoartritis. Se ha constatado una mejora significativa en los resultados del tratamiento del paciente en términos de seguridad, continuación y persistencia del efecto clínico obtenido.

Palabras claves: osteoartritis, hialuronato, succinato y tratamiento.

ДИАРТ В КОМПЛЕКСНОМ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИ ОБОСНОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ

O.A. Бурьянов, Т.Н. Омельченко, Ю.Л. Соболевский

Резюме. Результаты экспериментального исследования на 32 животных позволили доказать и оценить выраженность антиоксидантного влияния комбинации гиалуроната и сукцината по сравнению с монопрепаратом гиалуроната. Определена клиническая эффективность применения комбинации гиалуроната и сукцината (препарат Диарт) в комплексном лечении 126 больных остеоартрозом коленного сустава. Установлено достоверное улучшение результатов лечения больных в аспекте безопасности, пролонгации и стойкости полученного клинического эффекта.

Ключевые слова: остеоартроз, гиалуронат, сукцинат, лечение.

DIART IN THE PATHOGENETIC TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

O. A. Burianov, T. M. Omelchenko, U. L. Sobolevsky

Summary. Experiental study on 32 animals allowed to demonstrate and evaluate the antioxidant effect of a combination of hyaluronate and succinate compared with hyaluronate alone. Clinical efficacy of a combination of hyaluronate and succinate in the product Diart in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee joint was evaluated in 126 patients. It was found significant improvement in treatment results in the aspect of security, stability and the resulting prolongation of clinical benefit.

Key words: osteoarthritis, hyaluronate, succinate, treatment.

Dirección para correspondencia:

Burianov Olexandr Anatoliyovych
Dr. En ciencias médicas, profesor
Universidad Médica Nacional de A.A. Bogomolets,
Kíev, calle Vorovskogo, 27

INTRODUCCIÓN

La urgencia de encontrar nuevos métodos y medios farmacológicos del tratamiento para los pacientes con osteoartritis se debe al hecho de que esta enfermedad ha ocupado ya casi el 80 % entre todas las patologías articulares en las personas mayores de 60 años. En 10-30 % de casos la osteoartritis lleva a diversos grados de discapacidad. A pesar de los avances significativos en el diagnóstico y el tratamiento de la osteoartritis, hay muchos aspectos de su patogenia que no están completamente estudiados, por lo tanto, el tratamiento farmacológico es a menudo limitado a los medios farmacológicos sintomáticos que no son capaces de proporcionar una remisión estable. Al mismo tiempo, en los últimos 30-40 años se ha notado un crecimiento de la morbilidad de osteoartritis en 5-9 veces. Los datos demográficos en Europa y los EE.UU. confirman la continuación del proceso de "envejecimiento" de la población y el aumento de la proporción de personas mayores de 60 años. De acuerdo con cálculos preliminares, en 2020 la población de este grupo de edad se incrementará al doble [5].

Hoy en día, para el tratamiento de pacientes con osteoartritis ampliamente se utilizan los fármacos basados en ácido hialurónico. El ácido hialurónico (AH) es un polisacárido lineal que pertenece al grupo de los glicosaminoglicanos, siendo una repetición de conexiones de disacáridos del N-acetilglucosamina y el ácido glucurónico. La combinación de 2,5 mil disacáridos forma moléculas de AH con un peso molecular de aproximadamente 5,0 millones de Da. La molécula de esta forma está en la matriz intercelular del tejido conectivo. Concentraciones particularmente altas de AH se encuentra en tejidos como la piel, los cartílagos, el cordón umbilical, el líquido sinovial y el humor vítreo.

El ácido hialurónico normaliza las propiedades viscoelásticas, amortizadores y lubricantes del líquido sinovial; afecta los nociceptores de la capa intermedia de la membrana sinovial y reduce la inducción de mediadores del dolor, lo que produce un efecto analgésico; es la base para el aggrecano que es importante para la integridad estructural y funcional del cartílago articular;

mantiene las moléculas de agua para proporcionar las propiedades físicas necesarias del líquido sinovial; tiene un efecto protector de las células del tejido cartilaginoso: los condrocitos; y facilita la penetración de los nutrientes necesarios para construir la matriz del cartílago. Se ha demostrado que interactúa con receptores específicos de las células (CD-44, RHAMM, I-CAM) y reduce la concentración de mediadores inflamatorios en el líquido sinovial, lo que se traduce en un efecto antiinflamatorio e inhibe la actividad de los fermentos que destruyen el cartílago articular. El AH exógeno estimula la síntesis del AH endógeno y la síntesis de los componentes de la matriz extracelular del cartílago, inhibe el proceso de la pérdida de proteoglicanos en el cartílago, y baja el nivel de la apoptosis de los condrocitos.

Se ha demostrado que la reducción de las propiedades viscoelásticas del líquido sinovial en caso de la osteoartritis aumenta la sensibilidad del cartílago a daños. De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos 20 años, se ha demostrado una alta eficiencia del AH en el tratamientos de los pacientes con osteoartritis [2-5, 9]. Los datos de estos autores indican que la síntesis del AH endógeno se activa a expensas del AH exógeno. Sin embargo, al mismo tiempo los autores señalan que sin afectar a otros eslabones de la patogénesis de la osteoartritis, especialmente a los procesos de acumulación de especies reactivas del oxígeno en los medios local e integrado, la activación de la síntesis del AH endógeno no es duradera.

A pesar de que muchos investigadores señalan la existencia de irregularidades significativas en el sistema de defensa antioxidante del cuerpo en caso de la aparición y la progresión de la osteoartritis, casi ninguno de ellos ha utilizado como parte del complejo de tratamiento fármacos que sean capaces de corregir estos trastornos. Sólo en algunas publicaciones encontramos en pautas terapéuticas unas medicinas con acción antioxidante y metabólica [1, 5, 19, 22].

La comprensión de los mecanismos de la osteoartritis recientemente se ha profundizado, especialmente mediante estudio de las propiedades viscoelásticas del fluido sinovial y participación de los fermentos en desarrollo del proceso de destrucción del cartílago articular. Además, hoy día aparece más información acerca de la importancia de la peroxidación lipídica de los radicales libres (PLRL) en la patogénesis de la OA y el funcionamiento adecuado del cartílago articular.

Los datos antes mencionados indican un efecto condroprotector potencial del AH en caso de la osteoartritis, lo que se debe a la inhibición de los procesos catabólicos y la activación de los procesos anabólicos en el cartílago. Recientemente han aparecido un número creciente de publicaciones sobre la necesidad del uso de los fármacos con efecto antioxidante en el tratamiento de la OA.

En resumen, es evidente la necesidad de crear fármacos para el tratamiento de los pacientes con osteoartritis, cuyo efecto se dirija a varios eslabones de la patogénesis de esta enfermedad.

El primer fármaco de tal efecto en el mercado nacional es Diart ("Yuria-Farm", Ucrania) que es un fármaco combinado de AH

macromolecular y de alta pureza. El AH ha sido obtenida biotecnológica con una fórmula única de succinato sódico. El mecanismo de acción después de la inyección intraarticular del fármaco en caso de la osteoartritis restablece el equilibrio sinovial de la articulación con ayuda del AH y la activación de los procesos metabólicos en células del cartílago articular con ayuda del succinato sódico. El succinato sódico proporciona la normalización del metabolismo intracelular y la respiración de los tejidos en la hipoxia, recuperando el NAD^+ a través del mecanismo de retrotransferencia de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial, toma parte en el sistema monooxigenasa de biotransformación de los xenobióticos del retículo endoplásmico, normaliza el estado fisiológico y varios indicadores del equilibrio ácido-alcalino en caso de acidosis, gracias a cambios en iones de hidrógeno fuera de las mitocondrias; participa en la regulación de la transportación de K^+ y Ca^{2+} ; proporciona la estabilización del equilibrio prooxidante-antioxidante [8].

El estudio del efecto del fármaco Diart al metabolismo del tejido cartilaginoso, así como sus propiedades antioxidantes en caso de la osteoartritis, ha determinado nuestra investigación clínica experimental.

El objetivo de la investigación es fundamentar de forma experimental y explorar la eficacia clínica del hialuronato y el succinato sódico en la composición del fármaco Diart para tratamiento y prevención de la progresión de la osteoartritis.

OBJETIVO Y MÉTODOS DE INVESTIGACIÓN

En el curso del ensayo experimental en 32 animales (conejos raza Chinchilla), la osteoartritis se simula por una incisión transcondral quirúrgica con diámetro de 2 mm y una profundidad de 3 mm en la zona de la superficie de por encima de la rodilla, del fémur derecho. Esta técnica de modelado de la osteoartritis en animales está probada y se ha utilizado anteriormente [1, 2, 9, 10]. Posteriormente se realizaron 6 series de experimentos llevados a cabo con el fin de estudiar la prevención de proceso degenerativo y distrófico en la articulación y tratamiento del proceso degenerativo después de su desarrollo, en comparación con el placebo y el ácido hialurónico no estabilizado. Para este propósito, se aplica la administración intraarticular de solución al 1 % de hialuronato combinado con succinato sódico hacia el canal medular, con una dosis de 0,2 ml cada 7 días No. 5. La evaluación de los resultados se realizó mediante estudios morfológicos histopatológicos del cartílago del área no operada y del regenerado del área del defecto de la articulación operada al final del ensayo [4]. La manifestación del desarrollo de proceso destructivo y distrófico en articulación de la rodilla se evaluó según la calidad y la prevalencia de manifestaciones de los cambios patológicos en la estructura del cartílago articular. Como base se tomó la escala de calificación modificada por nosotros que se expone en las recomendaciones metodológicas de la investigación experimental y los ensayos clínicos de medicamentos contra artrosis aprobados por el Comité

farmacológico del Ministerio de salud en Ucrania; las escalas de evaluación propuestas por S.W. O'Driscoll y coautores [11] y S.R. Frenkel y coautores [9].

El estado funcional del sistema de PLRL se estudia en el plasma sanguíneo. Para este propósito, se utiliza el método de registro espontáneo (QE) inducido por el Fe^{2+} , de su brillo muy pálido (quimiluminiscencia) con ayuda de quimioluminómetro HLMITS-01 [3, 6, 7].

En la clínica se llevó a cabo el examen y el tratamiento de 126 pacientes con osteoartrosis de la articulación de la rodilla en los estadios I y II según Kellgren y Lawrence, con un promedio de edad de 54.3 ± 2.7 años. Los pacientes de sexo femenino fueron 75 (60 %) y los de sexo masculino 51 (40 %). Se formaron dos grupos de pacientes, idénticos según la naturaleza del proceso patológico, el sexo y la edad. La pauta terapéutica de tratamiento farmacológico de 58 pacientes del grupo principal incluía:

- solución al 1.1 % de ácido hialurónico estabilizado con succinato sódico: el fármaco Diart ("Yuria- Farm", Ucrania) de 2 ml para administración intraarticular una vez por semana durante 5 semanas;
- meloxicam, agente antiinflamatorio no esteroideo selectivo respecto a la ciclooxigenasa 2, a la dosis de 15 mg una vez al día durante 15 días;
- fármaco complejo condroprotector Alflutop (SC "Bio-tehnos" S.A., Rumania) a la dosis de 1.0 ml por vía intramuscular una vez por día durante 20 días;
- fármaco de acción metabólica y antioxidante thiotriazolín a la dosis de 100 mg por día durante los primeros 30 días y 50 mg por día durante los siguientes 30 días.

Los pacientes del grupo de comparación recibieron la pauta idéntica de tratamiento farmacológico con aplicación de la solución al 1 % de monofármaco del AH no estabilizado, según el esquema idéntico.

La observación clínica y la evaluación de los resultados del tratamiento se llevaban a cabo en la siguiente dinámica: antes del tratamiento, 6 semanas después del tratamiento (1.5 meses), así como con el fin de evaluar la estabilidad del efecto clínico, 12 semanas después del tratamiento (3 meses).

Además de los métodos instrumentales del examen laboratorios y convencionales para evaluación de los resultados del tratamiento, se utilizaron los criterios y los parámetros recomendados por EULAR:

- definición de la duración de restricción y la evaluación de la ejecución de actividad diaria según el índice WOMAC;
- evaluación del dolor según la escala visual analógica (EVA);
- evaluación del estado funcional de articulación de la rodilla mediante el método de puntuación según la escala de Lysholm;
- evaluación del nivel de actividad del paciente según la escala de Tegner;
- evaluación general de los resultados del tratamiento, hecha por los pacientes;
- evaluación general de los resultados del tratamiento, hecha por el médico.

El índice WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index) pertenece a

métodos genéricos para evaluar la salud de los pacientes con osteoartrosis. La prueba se presenta en forma de un cuestionario compuesto de 24 preguntas que describen el dolor (5 preguntas), rigidez (2 preguntas) y la capacidad funcional (17 preguntas) en los pacientes con artrosis de las articulaciones de rodilla y cadera [N. Bellamy et al., 1998]. El índice WOMAC es indicador altamente informativo utilizado para evaluar la eficacia tanto del tratamiento farmacológico como no farmacológico.

La escala de puntuación para la evaluación del estado funcional de articulación de la rodilla elaborada por Lysholm (The Lysholm knee scoring scale), que se señala en la Tabla 1, fue propuesta por Lysholm y Gillquist en 1982 [5]. Está diseñada para ser rellenada por el paciente con la participación del médico. En 1985 se publicó la última versión de la escala que se utiliza en la actualidad. En caso de puntuación general el resultado se clasifica como "insatisfactorio", "satisfactorio", "bueno" o "excelente". La articulación de la rodilla absolutamente sana corresponde a 100 puntos. La cantidad que es igual a 84 puntos se considera el límite inferior de un buen resultado de evaluación.

La escala de nivel de actividad de Tegner (Tegner Activity Level scale), que se señala en la Tabla 2, fue propuesta en 1985 [5]. Esta escala se presenta en forma de preguntas que exploran 11 niveles de actividad posible del paciente. Se le propone al paciente a elegir un nivel de actividad que coincide con sus capacidades en el momento del examen. El nivel 0 corresponde al máximo trastorno y el nivel 10 a la funcionalidad completa de articulación de la rodilla.

La escala de dolor visual analógica (EVA) Huskison (Visual analog pain scale) es un instrumento general para evaluar el grado del síndrome de dolor en muchas condiciones patológicas [5]. Es una línea horizontal con marcas de 0 a 100 mm cuyo inicio corresponde a la ausencia del dolor y el final, al máximo dolor. Para obtener respuestas a preguntas acerca de su grado de dolor, se le propone al paciente a marcar un punto en la escala.

RESULTADOS Y SUS DISCUSIONES

Resultados del ensayo morfohistológico. El defecto de hueso y cartílago articular de superficie de por encima de la rodilla del extremo articular del fémur en el curso de observación de 45 y 90 días después de la lesión, se llena especialmente con el componente fibroso regenerado; las células de cartílago se determinan como centros pequeños de células en forma del cartílago fibroso. El cartílago articular de los bordes del defecto se expone a los significativos y comunes procesos degenerativos y necróticos que cumplen con la imagen morfológica de osteoartrosis postraumática. El uso de la solución al 1 % de AH en combinación con succinato sódico favorece de una manera más activa la formación del cartílago regenerado en el defecto en comparación con el uso de monofármaco de solución al 1 % de AH.

Esto nos permite opinar que la combinación entre la solución del AH y el succinato sódico optimiza la diferenciación de las células del esqueleto a condrocitos y proporciona la integración del cartílago regenerado.

En ambos grupos de los animales dentro de 45 días después de la incisión transcondral, el proceso de reparación y el llenado del defecto del cartílago articular se acompaña del desarrollo de cambios degenerativos y distróficos que cubren no sólo el regenerado en formación, sino también el cartílago articular fuera del área del defecto. La manifestación de estos cambios patológicos en el cartílago articular, que caracterizan las primeras etapas de deformación de la osteoartrosis post-traumática, fue menor en los animales a cuya rodilla, después de tener el defecto transcondral, se administraba la solución del AH en combinación con succinato sódico.

Resultados del ensayo de los cambios de actividad del PLRL y el sistema de defensa antioxidante del cuerpo: En los conejos con artrosis postraumática producida de manera experimental de articulación de la rodilla (APEAR), en el plasma sanguíneo se detectó la activación del sistema PLRL típica para el desarrollo dinámico de este proceso patológico que se manifiesta como un crecimiento confiable del QE de este sustrato biológico, mientras que en condiciones de iniciación de los procesos de peróxido mediante los iones Fe^{2+} , como una velocidad acelerada de la peroxidación lipídica y acumulación de productos de peróxido después de reacciones de radicales libres y un aumento confiable de resistencia de los lípidos a la peroxidación (Tablas 3 y 4). Al mismo tiempo el periodo de latencia del desarrollo de disparo lento de la QL después de la iniciación se abreviaba, lo que confirmó la presencia de deficiencia de antioxidantes. En general, estos datos señalan un trastorno de la composición de lípidos del plasma sanguíneo en conejos debido a la activación prolongada precedente del sistema PLRL y el desarrollo, como resultado de este déficit, de fracciones lipídicas de fácil oxigenación.

En caso del uso preventivo de medicamentos en los conejos en una etapa temprana de formación de APEAR solamente se observó una normalización parcial de actividad del sistema PLRL en el plasma sanguíneo. Al mismo tiempo el nivel de quimioluminiscencia espontánea (QE) en el grupo usando Diart fue (640 ± 77) imp/min, mientras que en el grupo de comparación: (684 ± 42) imp/min. En los animales no operados este índice vacilaba en el rango normal, que es (442 ± 55) imp/min.

Los indicadores de la quimioluminiscencia inducida por Fe^{2+} tenían correlación similar en los dos grupos comparados y constataron la ventaja del uso del fármaco complejo de hialuronato con succinato para normalizar el sistema de defensa antioxidante del cuerpo en caso de APEAR, en comparación con el uso del monohialuronato no estabilizado (Tabla 3).

En el grupo de conejos con APEAR a los que administraban Diart por vía intraarticular, resultó haber una clara tendencia a disminuir la intensidad del desarrollo del proceso de peroxidación lipídica y una prolongación altamente confiable del período de latencia de la reacción de iniciación del disparo lento del IQI (intensidad de quimioluminiscencia inducida) en comparación con los animales de control. Además, en los conejos de este grupo se demostró un aumento altamente confiable de la resistencia de los lípidos a la sobreoxigenación (Tabla 4).

Al mismo tiempo, en comparación con los conejos del grupo APEAR, el uso del fármaco Diart normalizó el nivel elevado de QE en el plasma sanguíneo, mientras que en condiciones de iniciación de los procesos de peróxido por iones de Fe^{2+} – también la velocidad de oxigenación de lípidos y el porcentaje de productos de peróxido obtenidos de las reacciones de radicales libres?????. Sin embargo, el uso de este medicamento no tuvo efecto en la reducción de la intensidad del proceso de desarrollo del proceso de peroxidación lipídica ni el aumento de la resistencia de los lípidos del plasma sanguíneo antes del proceso de sobreoxigenación. En el grupo de conejos a los que administraban el monofármaco al 1 % del AH no estabilizado con el fin de tratamiento de APEAR, en el plasma sanguíneo no se ha notado el cambio del nivel de QE (Tabla 4). En condiciones de iniciación en el plasma sanguíneo de los procesos de peróxido por iones de Fe^{2+} , se observó una reducción del porcentaje de los productos primarios obtenidos del proceso de peroxidación lipídica, es decir de hidroperóxidos lipídicos, una tendencia a aumentar el porcentaje de los productos de peróxido obtenidos de las reacciones de radicales libres y una prolongación altamente confiable del período de latencia del desarrollo del disparo lento de IQI (intensidad de quimioluminiscencia inducida).

Tabla 3

Efecto del uso preventivo de medicamentos en los conejos con APEAR, a la actividad del sistema PLRL en el plasma sanguíneo (M ± m)

Serie del experimento	QE, imp/min	Quimioluminiscencia inducida por Fe ²⁺							
		H, imp/s	H, imp/s	I6, imp/s	<a	t1, c	t2, c	S1, imp/6 min	S2, imp/6 min
1. Control	442 ± 55	38,0 ± 2,1	14,7 ± 1,4	14,7 ± 1,4	3,8 ± 0,2	93,3 ± 0,9	360,0 ± 0,0	3558 ± 599	2430 ± 264
2. Operados	685 ± 176	40,0 ± 2,1	14,0 ± 1,4	14,0 ± 1,4	4,8 ± 0,5	68,7 ± 5,3	360,0 ± 0,0	5702 ± 958	1592 ± 116
3. De ensayo (Diart)	640 ± 77	33,6 ± 1,7	12,0 ± 0,8	12,0 ± 0,8	2,8 ± 0,2	67,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	5440 ± 449	1600 ± 457
4. De comparación (1 % de hialuronato)	684 ± 42	35,2 ± 1,7	13,6 ± 0,8	13,6 ± 0,8	3,0 ± 0,2	80,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	6241 ± 624	2403 ± 276
p1-2	< 0,05	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,01	> 0,5	< 0,1	< 0,02
p1-3	< 0,1	< 0,2	< 0,2	< 0,2	< 0,01	< 0,001	> 0,5	< 0,05	< 0,2
p1-4	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,02	< 0,01	> 0,5	< 0,02	> 0,5
p2-3	> 0,5	< 0,05	> 0,5	> 0,5	< 0,01	> 0,5	> 0,5	> 0,5	> 0,5
p2-4	< 0,01	< 0,2	> 0,5	> 0,5	< 0,001	< 0,2	> 0,5	> 0,5	< 0,05
p3-4	< 0,02	> 0,5	< 0,2	< 0,2	> 0,5	< 0,02	> 0,5	> 0,5	< 0,2

Tabla 4

Efecto del uso terapéutico de los medicamentos en los conejos con APEAR, a la actividad del sistema PLRL en el plasma sanguíneo (M ± m)

Serie del experimento	QE, imp/min	Quimioluminiscencia inducida por Fe ²⁺							
		H, imp/s	H, imp/s	I6, imp/s	<a	t1, c	t2, c	S1, imp/6 min	S2, imp/6 min
1. Control	442 ± 55	38,0 ± 2,1	14,7 ± 1,4	14,7 ± 1,4	3,8 ± 0,2	93,3 ± 0,9	360,0 ± 0,0	3558 ± 599	2430 ± 264
2. Operados	685 ± 176	40,0 ± 2,1	14,0 ± 1,4	14,0 ± 1,4	4,8 ± 0,5	68,7 ± 5,3	360,0 ± 0,0	5702 ± 958	1592 ± 116
3. De ensayo (Diart)	507 ± 3	36,8 ± 4,3	11,2 ± 0,8	11,2 ± 0,8	3,6 ± 0,4	128,0 ± 2,1	360,0 ± 0,0	3458 ± 236	442 ± 349
4. De comparación (1 % hialuronato)	413 ± 63	29,6 ± 0,8	12,8 ± 2,6	12,8 ± 2,6	3,2 ± 0,8	117,0 ± 3,2	360,0 ± 0,0	4661 ± 93	2180 ± 239
p1-2	< 0,05	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,01	> 0,5	< 0,1	< 0,02
p1-3	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,1	> 0,5	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,001
p1-4	> 0,5	< 0,01	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,001	> 0,5	< 0,1	> 0,5
p2-3	< 0,05	> 0,5	< 0,1	< 0,1	< 0,05	< 0,001	> 0,5	< 0,05	< 0,001
p2-4	< 0,02	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,1	< 0,001	> 0,5	> 0,5	< 0,05
p3-4	< 0,2	< 0,2	> 0,5	> 0,5	> 0,5	< 0,02	> 0,5	< 0,01	< 0,001

Al mismo tiempo, su uso no cambió la intensidad del desarrollo del proceso de peroxidación lipídica, ni la resistencia de los lípidos del plasma sanguíneo a la sobreoxigenación, normalizó la velocidad elevada de oxigenación de los lípidos y producía una prolongación significativa del periodo de latencia de la reacción de iniciación del disparo lento IQI (intensidad de quimioluminiscencia inducida).

Por lo tanto, los resultados del ensayo realizado confirmaron la presencia de los trastornos previamente descubiertos de la actividad del sistema PLRL en el plasma sanguíneo de los conejos con APEAR, que señalaron el trastorno de su composición lipídica debido a la activación anterior prolongada del sistema PLRL y al déficit de fracciones lipídicas de fácil oxigenación. Está comprobado que el uso del complejo de hialuronato y succinato sódico en el fármaco Diart, en comparación con el monofármaco de la misma concentración 1 % de hialuronato, da un efecto significativamente mejor en cuanto a la normalización del equilibrio de prooxidantes y antioxidantes en el cuerpo según la mayoría de los parámetros investigados de la quimioluminiscencia espontánea e inducida. Este efecto tiene una mayor manifestación en el uso preventivo temprano que en el caso del uso en las etapas avanzadas del proceso con los cambios pronunciados existentes en el sistema de defensa antioxidante del cuerpo.

Resultados del ensayo clínico del efecto de Diart en caso del tratamiento de los pacientes con osteoartrosis de articulación de la rodilla, en las etapas tempranas.

Los resultados de la evaluación del estado funcional de articulación de la rodilla según la escala de LYSHOLM en el grupo principal de pacientes fueron significativamente mejores que los del grupo de comparación. 6 semanas después de comenzar del tratamiento, la función de articulación de la rodilla mejoró desde $(21,4 \pm 4,6)$ puntos hasta $(86,4 \pm 5,7)$. Durante las próximas 6 semanas continuó creciendo levemente hasta alcanzar un nivel de $(87,6 \pm 6,2)$ puntos. En el grupo de comparación, durante las primeras 6 semanas después del inicio del tratamiento, se observó una dinámica positiva de crecimiento de la función de la articulación: desde $(22,6 \pm 3,6)$ hasta $(71,3 \pm 4,8)$ puntos, pero más tarde se registró una tendencia negativa: para disminuir hasta $(63,8 \pm 5,3)$ puntos, lo que mostró una inestabilidad resultante del efecto clínico (Tabla 5). Además, en el grupo principal de observación 12 semanas después de la observación se registraron excelentes resultados en el 3,52 % de pacientes, en contraste con el grupo de comparación, donde los excelentes resultados no se observaron en absoluto. Este hecho demuestra la ventaja de la inclusión de Diart al tratamiento integral de los pacientes con osteoartrosis de articulación de la rodilla en las etapas tempranas, en comparación del uso del monofármaco de hialuronato (Tabla 5).

La evaluación de la eficacia del tratamiento según el índice de WOMAC demostró con certeza una dinámica positiva a la reducción del síndrome de dolor, la rigidez matinal y la actividad funcional en los pacientes de ambos grupos clínicos. Al mismo tiempo, en el grupo principal de observación antes del tratamiento, el índice de WOMAC era $(78,3 \pm 4,1)$; 6 semanas después del tratamiento se notó una dinámica positiva: la reducción en 2,4 veces $(33,5 \pm 4,7)$, y 12 semanas después se registró una dinámica positiva ulterior, aunque menos notable: la reducción hasta $(27,9 \pm 2,6)$. En el grupo de comparación se registró, aunque menos pronunciada, pero similar, una dinámica del valor del índice de WOMAC (Tabla 5).

La evaluación de los resultados del tratamiento según la escala visual analógica (EVA) de dolor indica una disminución significativa de la intensidad del síndrome de dolor en los pacientes de ambos grupos, sin embargo, la estabilidad del efecto clínico resultó ser diferente. Así, la intensidad del síndrome de dolor en los pacientes del grupo principal antes del tratamiento fue $(87,6 \pm 3,4)$ mm, mientras que 6 semanas después del tratamiento se redujo en casi 4,5 veces: hasta $(19,4 \pm 1,6)$ mm y 12 semanas después, a pesar de la ausencia de la terapia durante aproximadamente un mes y medio, continuó disminuyendo y llegó a $(18,3 \pm 2,3)$ mm. Los pacientes del grupo de comparación tenían una dinámica de cambios de la intensidad del dolor menos notable y antes del tratamiento fue de $(86,6 \pm 2,8)$ mm, 6 semanas después llegó a $(24,7 \pm 2,5)$ mm y 12 semanas después prácticamente no cambió: $(24,3 \pm 2,6)$ mm (Tabla 5).

Tabla 5
Dinámica de la evaluación de los resultados del tratamiento de los pacientes con osteoartrosis de articulación de la rodilla

Parámetros de evaluación		Antes del tratamiento		6 semanas después		12 semanas después	
		principal	de comparación	principal	de comparación	principal	de comparación
Índice WOMAC		78,3 ± 4,1	75,4 ± 3,8	33,5 ± 4,7**	23,9 ± 2,3**	27,9 ± 2,6*	29,8 ± 1,9*
Evaluación según la escala de EVA Huskisson, (mm)		87,6 ± 3,4	86,6 ± 2,8	19,4 ± 1,6**	24,7 ± 2,5**	18,3 ± 2,3*	24,3 ± 2,6*
Evaluación según la escala LYSHOLM (puntos)		21,4 ± 4,6	22,6 ± 3,6	86,4 ± 5,7	71,3 ± 4,8	87,6 ± 6,2	63,8 ± 5,3
Evaluación según la escala LYSHOLM (% de pacientes)	excelente	-	-	-	-	3,52	-
	bueno	-	-	77,7**	53,4**	82,9**	51,9**
	satisfactorio	65,3	68,5	19,2**	38,5**	12,1**	39,3**
	insatisfactorio	34,6	31,7	3,00**	8,03**	1,3**	8,6**
Escala de evaluación de la actividad (en puntos) (TEGNER Activity Level scale)		2,6 ± 0,2	2,3 ± 1,1	7,6 ± 1,2**	5,1 ± 0,8**	8,3 ± 0,6**	5,0 ± 0,9**
Evaluación del resultado del tratamiento, por el médico (% de pacientes)	Ineficiente	-	-	-	-	-	-
	Insuficiente	-	-	-	7,6	-	15,8
	Satisfactorio	-	-	30,4	72,8	26,3	70,5
	Bueno	-	-	55,1	16,3	58,3	13,5
	Excelente	-	-	14,4	3,1	15,3	-
Evaluación del resultado del tratamiento, por el paciente (% de pacientes)	Ineficiente	-	-	-	-	-	-
	Insuficiente	-	-	-	8,8	-	16,7
	Satisfactorio	-	-	33,4	76,3	19,7	79,4
	Bueno	-	-	57,8	13,5	69,3	3,7
	Excelente	-	-	8,6	1,2	10,9	-

Notas: * – p < 0,05; ** – p < 0,01 para comparar el índice antes y después del tratamiento.

La determinación del nivel de actividad de los pacientes según la escala de TEGNER mostró un aumento significativo de la actividad de los pacientes ya 6 semanas después de comenzar el tratamiento tanto en el grupo principal (desde (2,6 ± 0,2) hasta (7,6 ± 1,2) puntos), como en el grupo de control (desde (2,3 ± 1,1) hasta (5,1 ± 0,8) puntos). 12 semanas después de observación, en el grupo principal de pacientes la actividad continuó mejorando (hasta (8,3 ± 0,6) puntos), mientras que en el grupo de comparación 12 semanas después no cambió: ((5,0 ± 0,9) puntos) (Tabla 5).

Según la evaluación hecha por el médico 6 semanas después del inicio del tratamiento en el grupo principal, un excelente resultado clínico se observó en el 14,4 % de los pacientes, bueno, en el 55,1 % y satisfactorio, en el 30,4 %. 12 semanas después de la observación en el grupo principal la dinámica continuó creciendo un poco, mientras que en el grupo de comparación se registró un ligero retroceso del efecto positivo obtenido.

Según las sensaciones subjetivas de los pacientes, se notó un número menor de excelentes resultados tanto en el grupo clínico principal, como en el grupo de observación, mientras que el número de resultados buenos y satisfactorios aumentó. Al final del período de observación, en el grupo principal se constató una mayoría de los pacientes con una buena evolución clínica (69,3 %), resultando superior al grupo de comparación, en el que prevaleció la

evaluación satisfactoria del resultado del tratamiento (79,4 %) (Tabla 5).

CONCLUSIONES

Los resultados de los ensayos clínicos y experimentales realizados han mostrado la preferencia por el uso de una combinación de hialuronato y succinato sódico en el fármaco Diart en comparación con los monofármacos de hialuronato en el tratamiento integral de los pacientes con osteoartrosis de articulación de la rodilla en las etapas tempranas, tanto en términos de la fundamentación patogenética del efecto terapéutico, como en términos de la seguridad, la prolongación y la estabilidad del efecto clínico obtenido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Burianov O.A., Brusco A.T., Sobolevsky Yu.L., etc. Evaluación morfológica de la prevención y el tratamiento de la osteoartrosis postraumática en caso de la aplicación del thiotriazonin en el experimento // *Ortopedia, traumatología, prótesis*. – 2009. – No. 1 – P. 30-37.
2. Burianov O.A., Chekman I.S., Omelchenko T.M., etc. Trastornos estructurales y funcionales en la osteoartrosis experimental y las direcciones de su corrección // *Ortopedia, traumatología, prótesis*. – 2007. – No. 4 – P. 56-62.
3. Korpan M.I., Shufrid O., Burianov O.A., etc. Papel de la peroxidación lipídica en la patogénesis de la osteoartrosis postraumática experimental // *Ortopedia, traumatología, prótesis*. – 2006. – No. 4 – P. 89-91.
4. Directrices para la investigación experimental y el ensayo clínico (de condromodulación) de los medicamentos / Ed. por Dr. de ciencias med., prof. P.I. Sereda. – K.: 1999. – 56 pág.
5. Osteoartrosis: génesis, diagnóstico, tratamiento / ed. por O.A. Burianov, T.N. Omelchenko. – K. – Lenvit. – 2009. – 208 pág.
6. Stezhka V.A. Método para determinación de la actividad de la oxigenación de peróxido de los radicales libres de los lípidos en los sustratos biológicos // *Patentes de Ucrania para modelos de utilidad*. – No. 14624. – Bolet. No. 5. – 2006.
7. Stezhka V.A. Estado funcional del sistema de oxigenación de radicales libres como un criterio de fundamentación patogenética de la evaluación higiénica de efecto al cuerpo, producido por los factores de producción y medio ambiente // *Medio Ambiente y Salud*, 1999. – No. 1. – P. 2-9.
8. Actividad farmacológica del succinato sódico, el energostim y el mexidol. Aplicación en la periodoncia / V.L Popkov, V.K. Leontiev, P.A. Galenko-Yaroshevsky // *Periodoncia*. – 2009. – No. 2. – P. 39-45.
9. Frenkel S. R., Bradica G., Brekke J. H. et al. Regeneration of articular cartilage an evaluation osteochondral defect repair in the rabbit using multi- phasic implants // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol. 13. – P. 798–807.
10. Yoshioka M., Couttis R. D., Amill D. et al. Characterization of a model of osteoarthritis in the rabbit knee // *Osteoartr. Cartilage*. – 1966. – Vol. 4. – P. 87–98.
11. O'Driscoll S. W., Keeley F.W., Salter R.B. Durability regenerated articular cartilage produced by free autogenous periosteal grafts in major full-thickness defects in joints surfaces the influence of continuous passive motion: a follow up report at one year // *J. Bone Jt Surg*. – 1988. – Vol. 70-A, – 8. – P. 595–606.