

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПОВТОРНЫХ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ИНЪЕКЦИЙ ГИАЛУРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ПЛАЦЕБО В КОЛЕННЫЙ СУСТАВ У БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРОЗОМ

F. Navarro-Sarabia, F. Coronel, E. Collantes, F.J. Navarro, A. Rodriguez de la Serna, A. Naranjo, M. Gimeno, G. Herrero-Beaumont
Rheumatology Department, Madrid (Spain)

Группа исследователей проекта Amelia из Испании, проводившая в течение 40 месяцев мультицентрованное, рандомизированное, контролируемое плацебо исследование для оценки эффективности и последующего действия повторных внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты в коленный сустав при остеоартрозе:

G. Herrero-Beaumont, Rheumatology Department. Fundación Jiménez Díaz, Madrid;
E. Collantes, Rheumatology Department. H. Reina Sofía, Córdoba;
F.J. Navarro, Rheumatology Department. H. General de Elche, Alicante;
A. Rodriguez de la Serna, Rheumatology Department. H. Santa Creu i San Pau, Barcelona;
A. Naranjo, Rheumatology Department. H. de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria;
M. Gimeno, R&D Department. Tedec Meiji Farma, Alcalá de Henares, Madrid;
P. Coronel, Scientific Department. Tedec Meiji Farma, Alcalá de Henares, Madrid.

STUDY OF EFFICACY OF REPEATED INTRA-ARTICULAR INJECTION OF HYALURONIC ACID AND PLACEBO IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT

F. Navarro-Sarabia, F. Coronel, E. Collantes, F.J. Navarro, A. Rodriguez de la Serna, A. Naranjo, M. Gimeno, G. Herrero-Beaumont

To evaluate the efficacy and safety of repeated administration of intra-articular injections of hyaluronic acid (HA) or placebo.

Multicentre, randomised, patient and evaluator-blinded, controlled study in 306 patients with knee osteoarthritis (clinical and radiological). Patients received 4 cycles of 5 intra-articular HA or placebo injections with a follow up period of six months after the first and second cycles, and 1 year after the third and fourth cycles.

At the 40-month visit significantly more patients responded to HA compared to placebo (OARSI 2004, $p=0.004$). No safety problems were recorded. The number of responders to HA increased through the study, whereas those to placebo did not change. No safety problems were recorded.

The results of AMELIA showed that repeated cycles of intra-articular injections of HA improve knee osteoarthritis symptoms and exert a marked carry-over effect for at least 1 year after the last cycle.

Key words: viscosupplementation, hyaluronic acid, pain, osteoarthritis, randomized controlled trials, intra-articular therapy.

ДОСЛІДЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПОВТОРНИХ ВНУТРІШНЬОСУГЛОБОВИХ ІН'ЄКЦІЙ ГІАЛУРОНОВОЇ КИСЛОТИ І ПЛАЦЕБО У КОЛІННИЙ СУГЛОБ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ

F. Navarro-Sarabia, F. Coronel, E. Collantes, F.J. Navarro, A. Rodriguez de la Serna, A. Naranjo, M. Gimeno, G. Herrero-Beaumont

Мета дослідження — оцінити ефективність та безпечність повторних введень гіалуронової кислоти (ГК) або плацебо внутрішньосуглобово.

Проведено рандомізоване контрольоване дослідження, сліпе як для пацієнтів так і для оцінювачів 306 хворих на остеоартроз колінного суглоба (клінічне та радіологічне). Хворі отримували 4 цикли із 5 внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК або ін'єкції плацебо з наступним спостереженням протягом 6 місяців після 1-го і 2-го циклів ін'єкцій і протягом одного року — після 3-го і 4-го циклів.

На 40-й місяць спостереження було виявлено, що на ін'єкції ГК реагувало більше хворих ніж на плацебо (згідно з критеріями OARSI (Міжнародне товариство з вивчення остеоартриту) 2004, $p=0,004$). Ніяких проблем, пов'язаних з безпечністю препаратів, не виявили. Кількість хворих, що мали зміни у групі ГК, збільшувалася в ході дослідження, в той час як зміни у групі плацебо не було.

Результати проведеного дослідження проекту Amelia показали, що повторні цикли внутрішньосуглобових ін'єкцій ГК покращують симптоматику остеоартрозу колінного суглоба і характеризуються значним ефектом переносу принаймні протягом року після останнього циклу ін'єкцій.

Ключові слова: підвищення в'язкості, гіалуронова кислота, біль, остеоартрозит, рандомізоване контрольоване дослідження, внутрішньосуглобова терапія.

Введение

Остеоартроз — это хроническое заболевание, которое характеризуется дегенерацией суставного хряща, сопровождающееся сопутствующими изменениями синовиальной оболочки и метаболизма кости [1]. *Остеоартроз коленного сустава* — это поражение главного крупного сустава, которое приводит к нетрудоспособности 10% людей старше 55 лет, четверть из них серьезно поражена болезнью [2]. В настоящее время большинство фармакологических препаратов ограничено обезболивающими средствами и средствами, улучшающими функциональную активность. Однако при прогрессировании болезни необходимы и другие эффективные терапевтические средства.

Гиалуроновая кислота (ГК) является ключевой молекулой в биомеханике сустава. При остеоартрозе и других остеопатиях снижение концентрации и молекулярного веса эндогенной ГК существенно изменяет свойства синовиальной жидкости, вызывая повреждение хряща и прогрессирование симптомов остеоартроза [3]. Лечение экзогенной ГК содействует восстановлению свойств эластичности и вязкости синовиальной жидкости, что приводит к снижению боли и функциональному улучшению. Кроме такого механического действия, различные исследования подтвердили, что ГК взаимодействует с медиаторами воспаления и воздействует на метаболизм матрицы в клетках сустава, снижая апоптоз хондроцитов и повышая биосинтетическое хондропротекторное действие [4–9]. Результатом этого механизма двойного действия является, в отличие от традиционных анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), то, что ГК — не быстродействующее средство, но ее клиническая эффективность при боли и восстановлении функции показывает эффект переноса, который продлевает результаты на длительное время после прекращения назначения препарата, идентифицируя его как симптоматическое медленнодействующее лекарственное средство (SYSADOA) [10, 11].

Так как отсутствуют долгосрочные исследования оценки роли ГК в развитии заболевания, или определения характеристик больных, которые вероятнее всего получат положительный результат от такого лечения [12–15]. Кроме того, разные виды ГК имеют различные физико-химические характеристики и поэтому нельзя ожидать одного и того же клинического результата [4, 16, 17].

Проект Amelia (модифицирующее действие внутрисуставного препарата Adant® на остеоартроз) был предназначен для исследования эффективности и безопасности повторных инъекций ГК и ее влияния на развитие заболевания в течение 40 месяцев.

Материалы и методы

Рандомизированные контролируемые исследования, слепые как для пациента, так и для оценивающего специалиста, проводились в соответствии с критериями американской коллегии ревматологии для остеоартроза коленного сустава [18] II–III стадии по Келлгрэну [19] при ширине суставной щели (ШСЩ) ≥ 2 мм.

Больные проходили 4 цикла из 5 внутрисуставных инъекций ГК: препарат Adant® либо инъекции плацебо с последующим наблюдением в течение 6 месяцев после 1-го и 2-го циклов инъекций и в течение года после 3-го и 4-го циклов на протяжении 40 месяцев исследования.

Повторные циклы инъекций назначали независимо от наличия или отсутствия симптоматики в момент применения. При билатеральном поражении для лечения коленных суставов было разрешено применение одинаковой терапии, но при этом оценивали колено с более выраженными симптомами по сравнению с базовым уровнем.

Результатом первичной эффективности была клиническая ответная реакция в конце исследования, которую оценивали в соответствии с критериями Международного общества по исследованию проблем остеоартроза (OARSI), критерии 2004 г., (рис. 1) [20]. В качестве вторичного результата клиническая реакция при каждом последующем наблюдении включала оценку каждого компонента (OMERACT-OARSI) и прием препаратов неотложной терапии.

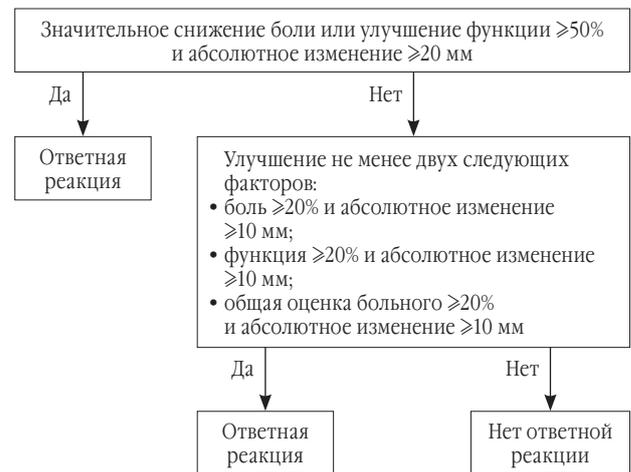


Рис. 1. OMERACT-OARSI 2004: ряд критериев для оценки респондентов

Степень безопасности лекарственных средств оценивали по полученной информации о побочных эффектах на протяжении исследования.

Была установлена статистическая достоверность результата порядка 80%, чтобы выявить разницу у 20% больных-респондентов, лечившихся препаратом Adant®, по сравнению с плацебо. Процент отсева до 40% был принят на протяжении всего исследования. Размер выборки составлял 150 больных в одной группе.

Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании принимали участие 19 испанских больниц, включая 306 больных, из которых 301 больной составил популяцию с применением принципа назначенного лечения. Клинические и демографические характеристики обеих групп, принимавших участие в лечении, были однородны на базовом уровне (табл. 1, 2).

Таблиця 1

Демографические данные исследуемых групп

Демографические данные	Adant®, n=153	Плацебо, n=153
Женщины, n (%)	128 (83,7)	128 (83,7)
Возраст, годы — среднее SD	63 (8,2)	63,9 (8,9)
BMI, kg/m ² — среднее SD	28,4 (2,7)	28,7 (2,6)
Продолжительность симптомов остеоартроза коленного сустава, годы — среднее SD	6,9 (6,8)	8,1 (8,4)

Примечание. SD — стандартное отклонение; BMI — индекс массы тела.

Таблиця 2

Базовые клинические данные исследуемых групп

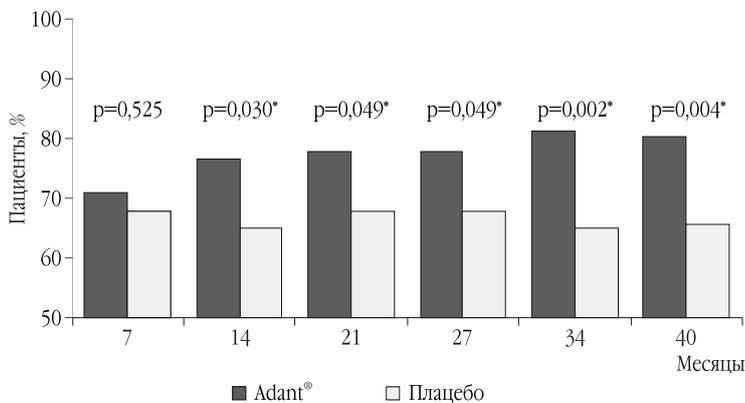
Клинические данные	Adant®, n=153	Плацебо, n=153
Интенсивность боли по шкале ВАШ 0–100 — среднее SD	69,7 (11,1)	71,2 (11,2)
Утренняя тугоподвижность <30 мин., n (%)	142 (92,8)	133 (86,9)
Хруст в суставах, n (%)	141 (92,2)	138 (90,2)
Остеоартроз II/III стадии по Келлгрону	108/45 (70,6/29,4)	114/39 (74,5/25,5)
Ширина суставной щели, мм — среднее SD	3,5 (0,82)	3,5 (0,89)

В конце исследования (40 месяцев) значительно большее число больных, принимающих Adant®, показало реакцию на лечение по сравнению с плацебо (OARSI 2004, $p=0,004$), количество респондентов в группе Adant® было выше на 22% (диапазон нормальных значений (RR) — 1,22; доверительный интервал (CI) — 95%, от 1,07 до 1,41).

Количество респондентов в группе с препаратом Adant® постоянно повышалось в течение исследования в отличие от группы плацебо (рис. 2).

Более того, были обнаружены значительные различия в конце исследования по каждому компоненту OARSI 2004 (боль, функция, общая оценка больного).

В общем, 26,8% больных, которых лечили препаратом Adant® и 38,2% в группе плацебо не участвовали в исследовании до конца. Количество потерь было выше в группе плацебо, со статистической значимостью



* Статистически значимые по сравнению с плацебо.

Рис. 2. Эволюция респондентов OARSI 2004 (популяция, в работе с которой применялся модифицированный принцип назначенного лечения (mITT))

среди тех, кто вышел из исследования вследствие недостаточной эффективности ($p=0,027$).

В конце исследования прием парацетамола был на 23% ниже в группе с Adant®, хотя это различие было незначительным. При оценке клинической ответной реакции прием препаратов неотложной терапии помехой не был. Побочные эффекты были редки и большинство из них были связаны с процедурой приема с соотношением 0,029 побочных эффектов / цикл при отсутствии различий между группами.

В последнее время в некоторых системных обзорах и метаанализах [10, 21–26] при контроле остеоартроза коленного сустава был сделан вывод о том, что ГК эффективнее плацебо [24–26].

С другой стороны, некоторые исследователи показали, что лечение ГК сравнимо по эффективности с системными формами, такими как стероиды или НПВП (NSAID) [22, 23], тогда как другие исследователи сомневаются в эффективности ГК [21, 27].

Эти противоречивые результаты обусловлены недостатками в организации исследований, огромным эффектом плацебо в клинических испытаниях остеоартроза и специфичными характеристиками ГК различных видов, от которых нельзя ожидать одинаковой эффективности и безопасности [4, 16, 17, 28].

В клинических испытаниях с SYSADOA различают два решающих аспекта: время начала обезболивания и длительность эффекта переноса. В нашем исследовании значительный процент больных показал улучшение при первом врачебном наблюдении через 7 месяцев при снижении показателя боли в среднем до 45% по сравнению с базовым уровнем, что соответствует другим опубликованным исследованиям [29, 30]. Эффективность плацебо оставалась стабильной в процессе исследования, тогда как эффективность Adant® значительно увеличилась в процессе исследования ($p<0,05$). Несколько рандомизированных клинических исследований не смогли показать разницу между препаратом и плацебо [27, 30–33], вследствие достижения высокого уровня эффективности (до 60% даже при пероральном лечении) [31]. Кроме того, эффективность плацебо повышается с ожиданиями больного, связанными с лечением и применением инвазивных путей введения препарата [33]. Однако, в проекте Amelia заметны значительные клинические различия по сравнению с плацебо при вероятности успеха Adant®, составляющей значение на 22% выше в конце исследования [31].

Проект Amelia обнаружил различия в действии препаратов в течение 3,3 лет (40 месяцев), обеспечивая беспрецедентную информацию о терапевтическом профиле ГК. Эти результаты совпадают с предыдущими отчетами, в соответствии с которыми эффективность ГК была выше чем у НПВП [23] и стероидов через 5–8 недель после прекращения лечения [22, 34]. Мы не можем точно сказать, могло ли назначение ГК даже большим без симптомов способствовать достижению эффекта переноса, но это может быть вероятным объяснением. В целом применение препаратов неотложной терапии было незначительным. Прием парацетамола, в среднем, был на 23% ниже в группе ГК в конце исследования, хотя и без статистической значимости, что вероятно обусловлено высокими показателями разброса данных.

Выводы

Результаты проекта Amelia обеспечивают следующие уникальные доказательства: повторные циклы внутрисуставных инъекций Adant® не только улучшают симптоматику остеоартроза коленного сустава между циклами инъекций, но и показывают значительный эффект переноса препарата в течение 3,3 годичного периода исследования. Невозможно установить отражает ли этот эффект переноса действительно ремиссию болезни или же видоизменение естественного течения болезни.

Литература

- Primary osteoarthritis no longer primary: three subsets with distinct etiological, clinical, and therapeutic characteristics / *Herrero-Beaumont G., Roman-Blas J.A., Castaceda S., Jimenez S.A.* // *Semin Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 39, № 2. — P. 71–80.
- Peat G.* Knee pain and osteoarthritis in older adults: a review of community burden and current use of primary health care / *Peat G., McCarney R., Croft P.* // *Ann Rheum Dis.* — 2001. — Vol. 60, № 2. — P. 91–97.
- Fam H.* Rheological properties of synovial fluids / *Fam H., Bryant J.T., Kontopoulou M.* // *Biorheology.* — 2007. — Vol. 44, № 2. — P. 59–74.
- Ghosh P.* Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? / *P. Ghosh, D. Guidolin* // *Semin Arthritis Rheum.* 2002. — Vol. 32, № 1. — P. 10–37.
- Biochemical effects of two different hyaluronan acid products in a coculture model of osteoarthritis / *Greenberg D.D., Stoker A., Kane S., Cockrell M., Cook J.L.* // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2006. — Vol. 14, № 8. — P. 814–822.
- Hyaluronic acid counteracts interleukin-1-induced inhibition of collagen biosynthesis in cultured human chondrocytes / *Karna E., Milytk W., Pałka J.A., Jarzabek K., Wołczyński S.* // *Pharmacol Res.* — 2006. — Vol. 54, № 4. — P. 275–281.
- The effects of hyaluronan on matrix metalloproteinase-3 (MMP-3), interleukin-1beta (IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis / *Takabashi K., Goomer R.S., Harwood F.* [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 1999. — Vol. 7, № 2. — P. 182–190.
- Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis / *Takabashi K., Hashimoto S., Kubo T.* [et al.] // *J. Rheumatol.* — 2000. — Vol. 27, № 7. — P. 1713–1720.
- Hyaluronan suppresses IL-1beta-induced metalloproteinase activity from synovial tissue / *Waddell D.D., Kolomytkin O.V., Dunn S., Marino A.A.* // *Clin. Orthop. Relat. Res.* — 2007. — Vol. 465. — P. 241–248.
- Evaluation of symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis using the GRADE system / *Bruyere O., Burlet N., Delmas P.D.* [et al.] // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2008. — № 9. — P. 165.
- Dougados M.* Symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis: what are the facts? / *M. Dougados* // *Joint Bone Spine.* — 2006. — Vol. 73, № 6. — P. 606–609.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. 2000 Update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines / *Altman R.D., Hochberg M.C., Moskowitz R.W., Schnitzer T.J.* // *Arthritis Rheum.* — 2000. — Vol. 43, № 9. — P. 1905–1915.
- 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 (ESCSIT) / *Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M.* [et al.] // *Ann. Rheum. Dis.* — 2003. — Vol. 62. — P. 1145–1155.
- The National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Osteoarthritis: National Clinical Guideline for Care and Management in Adults. — London: Royal College of Physicians. — 2008.
- OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. — Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines / *Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G.* [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2008. — № 6. — P. 137–162.
- Comparative study of hyaluronic derivatives: rheological behaviour, mechanical and chemical degradation / *Prieto J.G., Pulido M.M., Zapico J.* [et al.] // *Int. J. Biol. Macromol.* — 2005. — Vol. 35, № 1–2. — P. 63–69.
- Sánchez-Lázaro J.* The clinical impact of physical-chemical characteristics of different hyaluronic acids as a treatment for osteoarthritis / *J. Sánchez-Lázaro, L. Díaz-Gállego* // *Int. J. Biol. Macromol.* — 2006. — Vol. 38, № 3–5. — P. 300–301.
- Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association / *Altman R.D., Asch E., Bloch D.* [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 1986. — № 8. — P. 1039–1049.
- Kellgren J.H.* Radiological assessment of osteoarthrosis / *J.H. Kellgren, J.S. Lawrence* // *Ann Rheum Dis.* — 1957. — Vol. 16. — P. 494–502.
- OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited / *Pham T., van der Heijde D., Altman R.D.* [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2004. — № 12. — P. 389–399.
- Intra-articular hyaluronan acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis / *Arrich J., Piribauer F., Mad P.* [et al.] // *Can. Med. Assoc. J.* — 2005. — Vol. 172, № 8. — P. 1039–1043.
- Therapeutic trajectory of hyaluronan acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis / *Bannuru R.R., Natov N.S., Obadan I.E.* [et al.] // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, № 12. — P. 1704–1711.
- Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee / *Bellamy N., Campbell J., Robinson V.* [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. CD005321.
- Intra-articular hyaluronan acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis / *Lo G.H., LaValley M., McAlindon T., Felson D.T.* // *JAMA.* — 2003. — Vol. 290, № 23. — P. 3115–3121.

25. Hyaluronic acid injections relieve knee pain / *Modawal A., Ferrer M., Choi H.K., Castle J.A.* // J. Fam. Pract. — 2005. — Vol. 54, №9. — P. 758–767.
26. *Wang C. T., Lin J., Chang C. J., Lin Y. T., Hou S. M.* Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. A meta-analysis of randomized controlled trials / *Modawal A., Ferrer M., Choi H.K., Castle J.A.* // J. Bone Jt Surg. Am. — 2004. — Vol. 86-A, № 3. — P. 538–545.
27. Intra-articular hyaluronan is without clinical effect in knee osteoarthritis : a multicentre, randomised, placebo-controlled, double-blind study of 337 patients followed for 1 year / *Jurgensen A., Stengaard-Pedersen K., Simonsen O.* [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2010. — Vol. 69, № 6. — P. 1097–1102.
28. *Band P.A.* OARSI update on the evidence for osteoarthritis therapies : comment on the nomenclature used for intra-articular hyaluronan / *P.A. Band* // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — Vol. 18, №9. — P. 1235 : author reply 1236.
29. Multicenter Trial Group. A double blind, randomized, multicenter, parallel group study of the effectiveness and tolerance of intra-articular hyaluronan in osteoarthritis of the knee / *Day R., Brooks P., Conaghan P.G., Petersen M.* // J. Rheumatol. — 2004. — Vol. 31, №4. — P. 775–782.
30. *Altman R.D.* Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee : a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group / *R.D. Altman, R. Moskowitz* // J. Rheumatol. — 1998. — Vol. 25. — P. 2203–2212.
31. Glucosamine, chondroitin sulfate and the two in combination for painful knee osteoarthritis / *Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L.* [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 795–808.
32. A randomized placebo-controlled trial of arthroscopic lavage versus lavage plus intra-articular corticosteroids in the management of symptomatic osteoarthritis of the knee / *Smith M.D., Wetherall M., Darby T.* [et al.] // Rheumatology (Oxford). — 2003. — Vol. 42, № 12. — P. 1477–1485.
33. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis : meta-analysis of randomised controlled trials / *Zhang W., Robertson J., Jones A.C., Dieppe P.A., Doherty M.* // Ann. Rheum. Dis. — 2008. — Vol. 67, № 12. — P. 1716–1723.
34. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee / *Bellamy N., Campbell J., Robinson V.* [et al.] // Cochrane Database of Syst. Rev. — 2006. — Vol. 19, № 2. — P. CD005 328.