

ИССЛЕДОВАНИЕ ERADIAS: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТА НЕОМЫЛЯЕМЫХ СОЕДИНЕНИЙ АВОКАДО И СОИ (ПИАСКЛЕДИН) НА СТРУКТУРНУЮ МОДИФИКАЦИЮ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

Emmanuel MAHEU, Christian CADET, Marc MARTY, Dominique MOYSE, Isabelle KERLOCH, Philippe COSTE, Maxime DOUGADOS, Bernard MAZIÈRES, Tim D. SPECTOR, Hafid HAIHOL, Jean-Marie GROUIN, Michel LEQUESNE, Paris, France

Введение

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов. ОА тазобедренного сустава страдает около 10 % населения в возрасте 65–73 лет [1]. Распространенность этой патологии резко возрастает с возрастом [2].

Ежегодно во Франции выполняется 150 000 операций по поводу тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (ТЭТС) по причине ОА ТС, в Великобритании количество таких операций ежегодно достигает 100 000. Во Франции, как и в Австралии, на долю ОА приходится почти 50 % экономических издержек [3, 4]. Данное бремя, по всей видимости, имеет тенденцию к резкому увеличению [5]: к 2030 году спрос на ТЭТС, связанное с любыми заболеваниями ТС, повысится на 174 % в США и на 149 % в Нидерландах [6, 7].

В настоящее время отсутствует специфическая терапия, которая бы воздействовала на патогенез ОА [8], и разработаны несколько методов лечения данного заболевания [9–11]. Были предложены разные варианты лечения, воздействующие на симптомы ОА, которые имеют различные уровни доказательности [11]. Однако у нас по-прежнему отсутствует такой вариант, который бы воздействовал на течение заболевания, поскольку ни один из методов терапии не продемонстрировал достоверной эффективности в отношении профилактики данного заболевания, а также прекращения или замедления его течения [9–18]. Тем не менее глюкозамина сульфат, хондроитина сульфат и совсем недавно стронция ранелат продемонстрировали наличие структурно-модифицирующих свойств в долгосрочных исследованиях [19]. Большинство исследований, посвященных структурной модификации ОА, было выполнено у пациентов с ОА коленного сустава (КС), а три исследования, проведенные при ОА тазобедренного сустава, продемонстрировали неубедительную эффективность [20–22]. В настоящее время рекомендуется структурировать прогрессию ОА: оценивать на обзорных рентгенограммах ширину суставной щели (ШСЩ) и сужение суставной щели (ССЩ) в динамике [13–26].

Вытяжки (экстракты) неомыляемых компонентов из авокадо и соевых бобов (ВНКАСБ) (компания «Laboratoires Expanscience», Курбевуа, Франция) включают не-

омыляемые фракции масел авокадо (1/3) и соевых бобов (2/3). В доклинических исследованиях *in vitro* и *in vivo* они продемонстрировали антиартритические свойства. ВНКАСБ оказывают ингибирующее действие на интерлейкин-1, стимулирующее действие на синтез коллагена в культурах суставных хондроцитов и возможное действие на остеобласты субхондральной костной ткани [27–36]. В некоторых исследованиях ВНКАСБ продемонстрировали эффективность при симптомах заболеваний ТС и КС [37–39], что было подтверждено в недавнем обзоре и метаанализе [40, 41]. Экспериментальное двухлетнее плацебо-контролируемое исследование структурной модификации с участием 163 пациентов не продемонстрировало какого-либо значимого структурного модифицирующего эффекта, но в ретроспективном анализе выявило статистически значимое замедление ССЩ в подгруппе большинства пациентов с тяжелой степенью заболевания согласно рентгенографической оценке (ШСЩ на этапе включения была < 2,45 мм) [21].

Мы решили провести долгосрочное рандомизированное контролируемое исследование с целью оценки структурно-модифицирующего эффекта ВНКАСБ в большой выборке пациентов, страдающих ОА ТС с клиническими проявлениями.

Пациенты и методы

Пациенты

В исследовании принимали участие пациенты в возрасте 45–75 лет, находящиеся на амбулаторном лечении. Отбор осуществлялся 122 врачами (52 ревматолога и 70 врачей общей практики) в период с февраля 2000 года по январь 2004 года.

Диагностика заболевания

У всех пациентов диагноз идиопатического ОА ТС отвечал клинико-рентгенографическим критериям Американской коллегии ревматологов [42].

Уровень проявления симптоматики в начале исследования

У пациентов имелась клиническая симптоматика (постоянная или периодическая боль) в течение по меньшей мере 1 года, при этом боль в половине слу-

чаев присутствовала минимум за 3 месяца до отбора, а алгофункциональный индекс Лекена (АФИЛ) для пациентов с ОА ТС (диапазон индекса 0–24 балла) [43] варьировал между 3 и 10 баллами, несмотря на прием анальгетиков. В случае поражения обоих ТС в качестве пораженного сустава выбирался ТС с более выраженной симптоматикой.

Рентгенографическая оценка степени тяжести в начале исследования

Рентгенографическими критериями отбора были локальное верхнелатеральное или верхнемедиальное ССЩ с минимальной ШСЩ (узким участком) от 1 до 4 мм на рентгенограмме пораженного ТС, выполненной в переднезадней проекции (ПЗП), или, в случае концентрического общего ССЩ, ШСЩ от 1 до 4 мм на рентгенограмме в данной проекции и уменьшение ее по меньшей мере на 1 мм по сравнению с контралатеральным бедром на обзорной рентгенограмме таза, выполненной во фронтальной проекции. Эти значения представляют снижение на 20 % (в случае сужения ШСЩ на 1 мм) и на 80 % (в случае если остаточное значение суставной щели составляет ≤ 1 мм) по сравнению со средним значением суставной щели нормального ТС (~ 5 мм) [44]. Перед рандомизацией соответствие пациентов рентгенографическим критериям оценивалось независимым экспертом, который проверял вышеупомянутые условия и качество рентгенограмм в соответствии с заранее определенными критериями качества (см. ниже). Кроме того, пациенты должны были предоставить письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Основными критериями исключения были: вторичный ОА ТС (согласно определению Шумахера [45], а именно: посттравматический ОА, врожденный подвывих, дисплазия вертлужной впадины, некроз головки бедренной кости, воспалительный артрит, метаболический артрит, хондрокальциноз (отложение кальция на тазобедренном суставе), болезнь Педжета или гемофильный артрит); высокая интенсивность болевого синдрома и незначительные рентгенологические повреждения; локальный задний ОА ТС (заднее/нижнезаднее ССЩ в косой проекции по Лекену) [46]; пациенты, подлежащие тотальному эндопротезированию ТС в течение последующих 6 месяцев; гомолатеральный ОА коленного сустава с клиническими проявлениями; пероральный или парентеральный прием кортикостероидов в течение предыдущего месяца; применение внутрисуставных инъекций в течение предыдущих 3 месяцев (за исключением введения рентгенконтраста), а также наличие любых серьезных сопутствующих заболеваний.

Дизайн исследования

Данное исследование имело дизайн проспективного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого, плацебо-контролируемого исследования, проведенного в параллельных группах, продолжительностью в 3 года. Протокол исследования был одобрен советом по этике в больнице Питье-Сальпетриер (Париж, Франция).

Фармакотерапия и сопутствующая терапия

После подтверждения полного соответствия критериям отбора и получения письменного информированного согласия пациентов рандомизировали в две терапевтические группы: одной группе назначался прием капсул, содержащих 300 мг ВНКАСБ (Пиаскледин 300, компания «Laboratoires Expanscience»), а другой — капсул, содержащих плацебо; терапия проводилась ежедневно в течение 3 лет.

Рандомизационный список был предварительно установлен независимой компанией («Creapharm», Le Haillan, Франция) блоками по 2 для каждой подгруппы, по значению ШСЩ на этапе включения $< 2,5$ мм и $\geq 2,5$ мм (согласно предыдущему исследованию [21]). Препараты для терапии подготавливались той же компанией в упаковках для 3-месячной терапии.

Распределение в терапевтические подгруппы осуществлялось после основной проверки критериев рентгенологического отбора, согласно которой исследователь распределял пациентов в группы, присваивая им порядковые номера. Препараты для терапии представлялись исследователем.

Сопутствующая терапия

После начала основной терапии разрешалось использование анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в качестве симптоматической терапии ОА, однако прием всех сопутствующих препаратов должен был сводиться к минимуму, а количество — записываться пациентом в соответствующем еженедельнике. Исследователь регистрировал прием препаратов для каждого данного периода со времени предыдущего визита. В ходе исследования не допускались инъекции кортикостероидов (периартикулярно вокруг ТС или внутрисуставно). Допускалось делать инъекции кортикостероидов в другие суставы, если исследователь считал это необходимым. В течение всего периода исследования запрещался прием других препаратов, модифицирующих симптомы ОА, например индометацина [47].

Соблюдение режима терапии

На каждом визите пациенты должны были возвращать упаковки с исследуемым препаратом для подсчета и учета приема препарата.

Радиологические и клинические результаты

Первичный результат оценивался по изменению ШСЩ на рентгенограмме пораженного ТС, выполненной в переднезадней проекции (или на обзорной рентгенограмме таза, если выполнение первой не представлялось возможным) [48], через 3 года (в конце исследования). При отборе пациентов выполняли 3 снимка, а затем ежегодно по 3 снимка (каждому пациенту было сделано 12 снимков): обзорная рентгенограмма таза, выполненная во фронтальной или ПЗП (с центрированием пучка на лобке), рентгенограмма пораженного ТС в ПЗП и рентгенограмма пораженного ТС в косой проекции (по Лекену) [46]. Обзорная рентгенограмма таза и рентгенограмма пораженного ТС выполнялись в соответствии со стандартизированным

протоколом: 1) в положении стоя [49, 50]; 2) на стандартном расстоянии источника рентгеновского излучения от пациента 1 м; 3) с внутренней ротацией ступни на $15 \pm 5^\circ$ для снимков во фронтальной плоскости и 4) с помощью простых или цифровых рентгенографов, при условии что они производят снимки реального размера (1 : 1 или в пределах 97–105 % от стандартного размера при оцифровке).

Рентгенологический отбор пациентов

Три снимка, выполненные при отборе, направлялись ответственному рентгенологу, участвующему в исследовании, который подтверждал наличие у пациентов критериев включения и утверждал участие пациента в исследовании, а также оценивал ШСЩ для определения, в какую подгруппу следует рандомизировать пациента. Далее ответственный рентгенолог отбирал свою оценку исследователю, а рентгенограмму — в контрактную исследовательскую организацию, где хранились рентгеновские снимки для окончательной регистрации первичного результата.

Рентгенографическая оценка ширины суставной щели

Перед тем как демаскировать данные пациента, была запланирована оценка эффективности (достоверности заключений исследователей в отношении изменений) в виде «ручной» хондрометрии (согласно описанию Лекена) [50] и компьютерной оценки. Методы и результаты этих оценок были описаны в других работах [48, 51], и, следовательно, для проведения рентгенографических оценок была выбрана рентгенография с проведением «ручной» хондрометрии с привлечением лучшего специалиста. Кроме того, оценивалась эффективность трех снимков таза. Все рентгенограммы таза также оценивались в соответствии с классификацией Келлгрена — Лоуренса [52].

Процедура чтения рентгенограмм

Чтение рентгенограмм осуществлялось при отсутствии личных данных пациентов для временной последовательности случайным присвоением буквы каждому визиту, на котором выполнялись рентгенографические обследования. Конверт, в который собирались все доступные снимки, помечался номером, идентичным номеру пациента, участвующего в исследовании. Рентгенолог измерял минимальное значение ШСЩ на всех рентгенограммах данного пациента в течение того же сеанса на горизонтальном экране.

Клинические оценки эффективности

Клинические оценки эффективности и параметры безопасности регистрировались в 1-й и 3-й месяцы и далее каждые 3 месяца до 36-го месяца. Оценки включали: АФИЛ (0–24 балла) [43], нормированный в диапазоне 0–100 баллов; индекс остеоартрита университетов Западного Онтарио и Макмастера (ИОАУЗОМ), оцениваемый по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [53]; общую интенсивность боли в ТС в течение последних 48 часов, оцениваемую по ВАШ (0–100 мм) [54]; общую ограниченность в социальном отноше-

нии, оцениваемую пациентом по ВАШ (0–100 мм) и 11-балльной шкале [55]; общую оценку степени тяжести заболевания, оцениваемую пациентами по ВАШ (0–100 мм); процент пациентов, принимавших хотя бы один НПВП и/или анальгетик, и общую оценку состояния пациента, оцениваемую пациентом и исследователем. У всех рандомизированных пациентов, получавших терапию, также оценивали эффективность ТЭТС, выполненного в течение исследования. Безопасность оценивалась по частоте возникновения побочных эффектов (ПЭ) в каждой группе, их описанию, частоте досрочного завершения исследования по причине развития ПЭ и общей оценке, выполняемой пациентом и врачом. Соблюдение режима терапии оценивалась прямым опросом и подсчетом количества возвращенных капсул.

Статистические методы Размер выборки

Определение размера выборки основывалось на первичной конечной точке — изменении ШСЩ между значениями на этапе включения и спустя 3 года после проведения терапии с использованием предыдущих данных [20, 21]. Учитывая, что спустя 3 года наши ожидания среднего изменения ШСЩ должны были составлять 0,25 мм по сравнению с группой, рандомизированной для приема плацебо, а общее СО должно было составлять 0,75 мм, наше исследование должно было включать 380 пациентов (по 190 в каждой терапевтической группе) для достижения статистической мощности 90 %, учитывая двусторонний номинальный уровень значимости 0,05. При этом, чтобы показать разницу в 0,35 мм по сравнению с плацебо, анализ размера выборки, выполненный в подгруппе пациентов с тяжелой степенью ОА, количество которых, предположительно, должно было быть вдвое меньше целевого размера выборки (т.е. 180 пациентов), все же мог достичь статистической мощности исследования 75 %.

Анализируемая выборка

Были определены различные выборки пациентов: 1) выборка для оценки безопасности (которая охватывала всех пациентов, принимавших хотя бы одну дозу препарата); 2) выборка рандомизированных пациентов (в которую входили пациенты, распределенные в терапевтические группы); 3) популяция для полного анализа (ППА) [56] (которая включала всех рандомизированных пациентов, принимавших по меньшей мере одну дозу исследуемого препарата и подвергшихся хотя бы одному рентгенологическому обследованию (рентгенографии пораженного ТС в ПЗП или обзорной рентгенографии таза) до и после терапии для оценки ССЩ); 4) выборка пациентов, завершивших исследование (которая охватывала всех пациентов из ППА, прошедших полное рентгенографическое обследование на этапе включения и спустя 36 месяцев после терапии), и 5) выборка пациентов, выполнивших требования протокола (ПВП) (которая включала всех пациентов из выборки ППА без каких-либо серьезных отклонений и прошедших курс терапии в течение не менее 24 ± 2 месяца).

ППА рассматривалась в качестве основной выборки для анализа эффективности. С целью исследования результатов устойчивости анализ чувствительности проводили в других выборках пациентов (в выборках рандомизированных пациентов и ПВТП) [56].

Статистический анализ

Для оценки исходных характеристик в обеих группах использовались описательные статистические данные (среднее значение, медиана, СО, квартили для непрерывных переменных и частоты для категориальных переменных). В соответствии с рекомендациями Комитета по вопросам патентованных лекарственных препаратов, статистические тесты между группами не проводились [57]. Статистические гипотезы проверяли двумя двусторонними тестами при номинальном уровне статистической значимости 5 % и рассчитывали 95% ДИ. Все анализы выполняли с использованием программного обеспечения SAS V.9.2.

Анализ первичной эффективности

Первичной конечной точкой эффективности было изменение ШСЩ между исходным ее значением и значением спустя 3 года, которое, как предполагалось, было распределено по нормальному закону. Первичная модель представляла собой смешанную модель для повторных измерений (СМПИ), предполагая неструктурированную матрицу коэффициентов корреляции и корректировку по значению ШСЩ в начале исследования, по значению на каждом визите (через 1, 2 и 3 года), по методу терапии, а также взаимосвязь между видом терапии и визитом и взаимосвязь между визитом и исходным значением показателя. Различия в скорректированных значениях ШСЩ между терапевтическими группами с 95% ДИ рассчитывались на 3-м году с использованием данной смешанной модели. Для обработки отсутствующих данных также был выполнен анализ чувствительности с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед.

Через несколько лет после начала исследования международным консенсусом [23–25] была принята рекомендация не выбирать ССЩ в качестве первичной конечной точки, поскольку распределение последней было признано особенно асимметричным и трудно поддающимся вычислению обычными статистическими методами. Следовательно, поправка к протоколу исследования была сделана до снятия слепоты исследования, проведения вторичного анализа эффективности первичной конечной точки — то есть анализа двоичной конечной точки (прогрессирование заболевания по сравнению с непрогрессированием спустя 3 года), сделанного на основе продолжающегося ССЩ. Прогрессирующими считались пациенты, у которых сужение ШСЩ составляло $\geq 0,5$ мм через 3 года. Данное граничное значение 0,5 мм было выбрано перед демаскированием на основании имеющихся в литературе данных на момент завершения статистического анализа, включая недавний консенсус, который принял рекомендацию определять отсечение на основе наименьшей

выявляемой рентгенологом разницы в оценке ССЩ [25]. Также было предложено и другое определение прогрессирующих пациентов: ССЩ через 3 года составляло $\geq 0,5$ мм или если пациент подвергся ТЭТС. Уровни прогрессирования пациентов сравнивались в терапевтических группах с помощью критерия Кохрана — Мантеля — Гензеля с поправкой на степень тяжести заболевания. Для сравнения групп была также использована регрессионная логистическая модель чувствительности с поправкой на исходное значение ШСЩ [56]. Пропущенные данные обрабатывались исходя из допущения о случайно недостающем (СН) значении [58]. Изначально предпочтительной была СМПИ, которая дает несмещенные оценки терапевтического эффекта при наличии недостающих данных [58, 59]. Для проверки результата чувствительности при наличии недостающих данных также применялся метод переноса данных последнего наблюдения вперед [56]. Для анализа прогрессирующих пациентов отсутствующие значения на 3-м году были спрогнозированы с использованием обоих подходов.

Анализ результатов вторичной эффективности

Вторичные непрерывные конечные точки клинической эффективности анализировались через 6 месяцев и на 3-м году с использованием СМПИ. Процент пациентов, подвергшихся ТЭТС, сравнивался с помощью критерия Кохрана — Мантеля — Гензеля с использованием стратификации по степени тяжести и точного критерия Фишера. Время эндопротезирования тазобедренного сустава (с момента включения и до 6 месяцев после прекращения исследования) оценивалось методом Каплана — Мейера и сравнивалось с логарифмическим ранговым критерием. Процент пациентов, принимавших НПВП и/или анальгетики, сравнивался с использованием критерия χ^2 .

Анализ безопасности

ПЭ были закодированы в Медицинском словаре для нормативно-правовой деятельности (по классу органа и предпочтительному термину). Сравнение частоты возникновения ПЭ между группами проводили с помощью точного критерия Фишера.

Результаты

Распределение пациентов в исследовании представлено на рис. 1. Из 399 рандомизированных пациентов 189 были распределены в терапевтическую группу, принимавшую ВНКАСБ, и 210 в терапевтическую группу, принимавшую плацебо. 345 (86,5 %) пациентов составили ППА, у 54 пациентов отсутствовали оценки первичного результата терапии. Причины досрочного прекращения участия в исследовании указаны в табл. 1. Выборка для оценки безопасности включала 398 пациентов, поскольку 1 рандомизированный пациент не получал исследуемого препарата после рандомизации.

В табл. 2 приведены демографические и исходные характеристики пациентов в популяции для полного анализа.

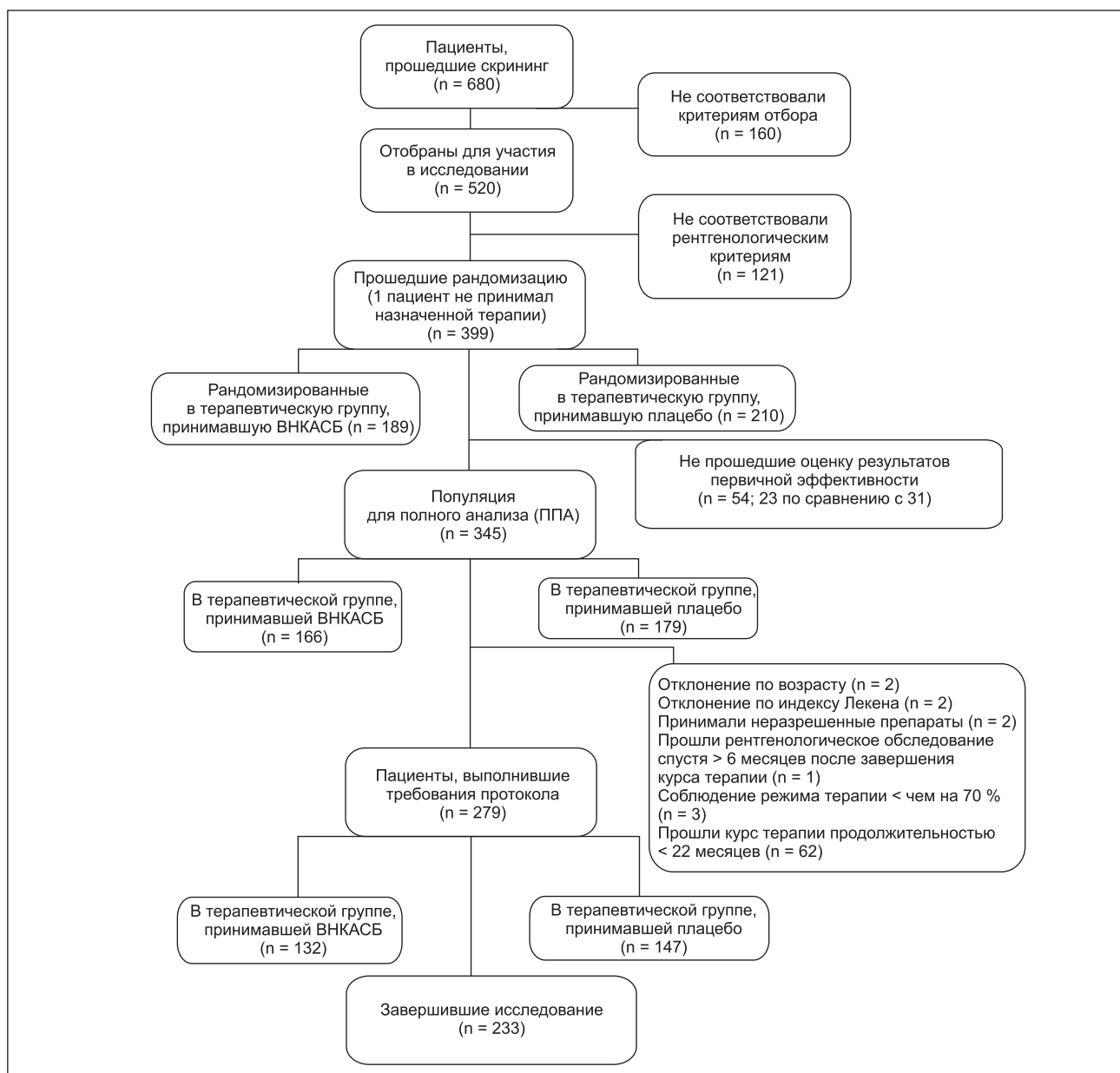


Рисунок 1. Схема участников исследования (количество пациентов без какой-либо оценки первичной эффективности и количество отклонений от протокола было в достаточной степени сбалансировано между терапевтическими группами)

Таблица 1. Причины досрочного завершения исследования

Статус пациента	Принимавшие плацебо, n (%)	Принимавшие ВНКАСБ, n (%)	Всего, n (%)
Рандомизированные пациенты	210 (100)	189 (100)	399 (100)
Завершившие исследование	127 (60,5)	106 (56,1)	233 (58,4)
Досрочно завершившие исследование	83 (39,5)	83 (43,9)	166 (41,6)
Испытавшие неэффективность терапии с ТЭТС	38 (17,1)	38 (20,1)	74 (18,5)
Испытавшие неэффективность терапии без ТЭТС	9 (4,3)	8 (4,2)	17 (4,3)
Испытавшие побочные эффекты	11 (5,2)	10 (5,3)	21 (5,3)
Отозвали согласие	11 (5,2)	17 (9,0)	28 (7,0)
Пациенты, с которыми утерян контакт для наблюдения	8 (3,8)	3 (1,6)	11 (2,8)
Прочие	7 (3,3)	6 (3,2)	13 (3,3)
Умершие	1 (0,5)	1 (0,5)	2 (0,5)

Первичная конечная точка

В ППА с использованием метода замены отсутствующих данных в СМПИ скорректированное среднее значение ССЩ в месте максимального ее сужения на 3-м году составило $-0,67$ мм в группе, принимавшей плацебо, и $-0,64$ мм в группе, принимавшей ВНКАСБ; данная разница в $0,034$ мм (95% ДИ от $-0,156$ до $0,225$) не была статистически значимой ($p = 0,72$) (табл. 3).

Как показано на рис. 2, распределение значений ССЩ внутри групп не было статистически нормальным, а было смещено вправо, что указывает на высокую частоту отсутствия ССЩ и обоснование дихотомического деления пациентов на прогрессирующих и не прогрессирующих по принципу изменения параметра ССЩ.

Вторичный анализ эффективности первичной конечной точки, основывающийся на прогрессирующих пациентах на 3-м году терапии, приведен в табл. 3: к прогрессирующим пациентам были отнесены 40,4 % больных из группы принимавших пла-

цебо, и данное различие ~ в 10 % было статистически значимым ($p = 0,040$). Относительное снижение риска отмечалось у 3 прогрессирующих пациентов, принимавших ВНКАСБ, и составило 20 %. Рис. 3 демонстрирует ССЩ и количество прогрессирующих пациентов в каждый контрольный момент времени.

Количество пациентов, нуждающихся в терапии для достижения остановки прогрессирования заболевания, составило 11.

Анализ ПВТП дал следующие результаты: различие в ССЩ не было статистически значимым, а различие в количестве прогрессирующих пациентов с использованием подхода СМПИ-СН было статистически значимым в пользу пациентов, принимавших ВНКАСБ. Аналогичные результаты были обнаружены и при оценке ССЩ, выполненной с помощью компьютера.

Анализ количества прогрессирующих пациентов при использовании вторичного критерия их определения (ССЩ через 3 года составляло $\geq 0,5$ мм, или если пациент

Таблица 2. Демографические и исходные характеристики пациентов в популяции для полного анализа

Характеристика	Принимавшие плацебо (n = 179)	Принимавшие ВНКАСБ (n = 166)	Итого (n = 345)
Пол (% женщин)	56	51	54
Возраст (лет) (среднее значение (СО))	62,7 (8,0)	61,6 (7,9)	62,2 (7,9)
ИМТ (кг/м ²) (среднее значение (СО))	26,8 (4,4)	27,0 (4,1)	26,9 (4,2)
Задержка появления 1-го симптома (лет) (среднее значение (СО))	4,3 (4,6)	4,4 (5,6)	4,3 (5,1)
Задержка проявления обычной симптоматики (лет) (среднее значение (СО))	1,6 (2,0)	1,6 (1,8)	1,6 (1,9)
Другие участки остеоартрита (% «да»)	56	50	53
Прием сопутствующей фармакотерапии (% «да»)	82	80	81
<i>Классификация Келлгрена — Лоуренса (n (%))</i>			
I	12 (6,7)	19 (11,4)	31 (9)
II	99 (55,3)	88 (53,0)	187 (54,2)
III	66 (36,9)	59 (35,5)	125 (36,2)
IV	2 (1,1)	0	2 (0,6)
<i>Локализация ССЩ в самом узком месте (n (%))</i>			
Верхнелатеральное	99 (55,3)	80 (48,2)	179 (51,9)
Верхнемедиальное	42 (23,5)	40 (24,1)	82 (23,8)
Концентрическое общее	38 (21,2)	46 (27,7)	84 (24,3)
ШСЩ на самом узком месте ТС (мм) (среднее значение (СО))	2,76 (0,9)	2,85 (0,9)	2,81 (0,9)
Индекс Лекена (нормализованный по шкале 0–100 баллов) (среднее значение (СО))	30,4 (10,0)	30,0 (8,4)	30,2 (9,3)
Оценка интенсивности боли по ВАШ УЗОМ (0–100 мм) (среднее значение (СО))	32,7 (20,6)	31,6 (18,6)	32,2 (19,7)
Оценка скованности по ВАШ УЗОМ (0–100 мм) (среднее значение (СО))	36,2 (25,3)	35,4 (23,5)	35,8 (24,4)
Оценка ограничения функции по ВАШ УЗОМ (0–100 мм) (среднее значение (СО))	31,9 (21,5)	31,4 (20,5)	31,7 (21,0)
Общая интенсивность боли в ТС по ВАШ (0–100 мм) (среднее значение (СО))	36,6 (23,9)	37,4 (23,1)	37,0 (23,5)
Общая ограниченность в социальном отношении, оцененная по цифровой шкале (0–10 баллов) (среднее значение (СО))	4,4 (1,9)	4,4 (1,8)	4,4 (1,9)
Общая оценка состояния пациента по ВАШ (0–100 мм) (среднее значение (СО))	40,3 (27,9)	40,4 (25,3)	40,3 (26,6)

подвергся ТЭТС) выявил наличие 51,4 % прогрессирующих пациентов в группе принимавших плацебо по сравнению с 42,2 % в группе принимавших ВНКАСБ ($p = 0,054$).

Анализ вторичных конечных точек

Независимо от статистического метода, используемого для обработки недостающих данных, между группами не наблюдалось различий в клинических исходах: АФИЛ, ИОАУЗОМ (боль, тугоподвижность, функциональные нарушения), общем уровне боли в ТС, общей ограниченности в социальном отношении, общей оценке состояния пациента (табл. 4) или проценте пациентов, принимавших хотя бы один НПВП и/или анальгетик (табл. 5).

В выборке для оценки безопасности 83 пациента (20,9 %) подверглись ТЭТС в период между 0-м и 42-м месяцами, при этом различие между группами отсутствовало (табл. 6). При этом более высокий процент пациентов, подвергшихся ТЭТС, наблюдался в подгруппе пациентов с ОА тяжелой степени (ШСЦ < 2,5 мм): 37,5 % в сравнении с 11,6 %; различие между группами отсутствовало. В обеих группах соблюдение режима терапии в среднем составило 97 %.

Анализ безопасности

Средняя продолжительность курса терапии составила 904 дня в группе принимавших плацебо и 880 дней в группе принимавших ВНКАСБ ($p = 0,348$). Результаты анализа безопасности представлены в табл. 7. Приблизительно 87 % пациентов сообщили о развитии по меньшей мере одного ПЭ в период исследования, а 32 пациента — о развитии по крайней мере одного связанного с терапией ПЭ. Наиболее частыми ПЭ были проявления со стороны опорно-двигательного аппарата, соединительной ткани и инфекции/инвазии. 63 пациента досрочно завершили исследование по соображениям безопасности (межгрупповые различия отсутствовали).

Безопасность терапии оценивалась как очень хорошая/хорошая или средняя у 84,2 % пациентов в группе принимавших плацебо и у 85,8 % пациентов в группе принимавших ВНКАСБ.

Обсуждение

Главный вывод из данного 3-летнего рандомизированного контролируемого исследования состоял в том, что мы не наблюдали различий между группами в отно-

Таблица 3. Результаты анализа первичной эффективности: изменение ширины суставной щели на рентгеновском снимке пораженного ТС, выполненном в переднезадней проекции, или обзорной рентгенограмме таза, с использованием ручной хондрометрии и количество прогрессирующих пациентов на 3-м году в популяции для полного анализа в соответствии с моделью анализа СМПИ-СН

Показатель	Получавшие плацебо (n = 179)	Получавшие ВНКАСБ (n = 166)	Значение p	ОШ/Различие	95% ДИ
Изменение ШСЦ в самой узкой точке (мм) (среднее значение (стандартная погрешность среднего))	-0,672 (0,066)	-0,638 (0,070)	0,723*	0,034 (0,096)	От -0,156 до 0,224
Прогрессирующие пациенты (имеющие ССЦ > 0,5 мм через 3 года) (%)	50,3	40,4	0,040†	1,613	От 1,023 до 2,543

Примечания: * — дисперсионный анализ эффективности терапии; † — с помощью критерия Кохрана — Мантеля — Гензеля, с поправкой на подгруппу.

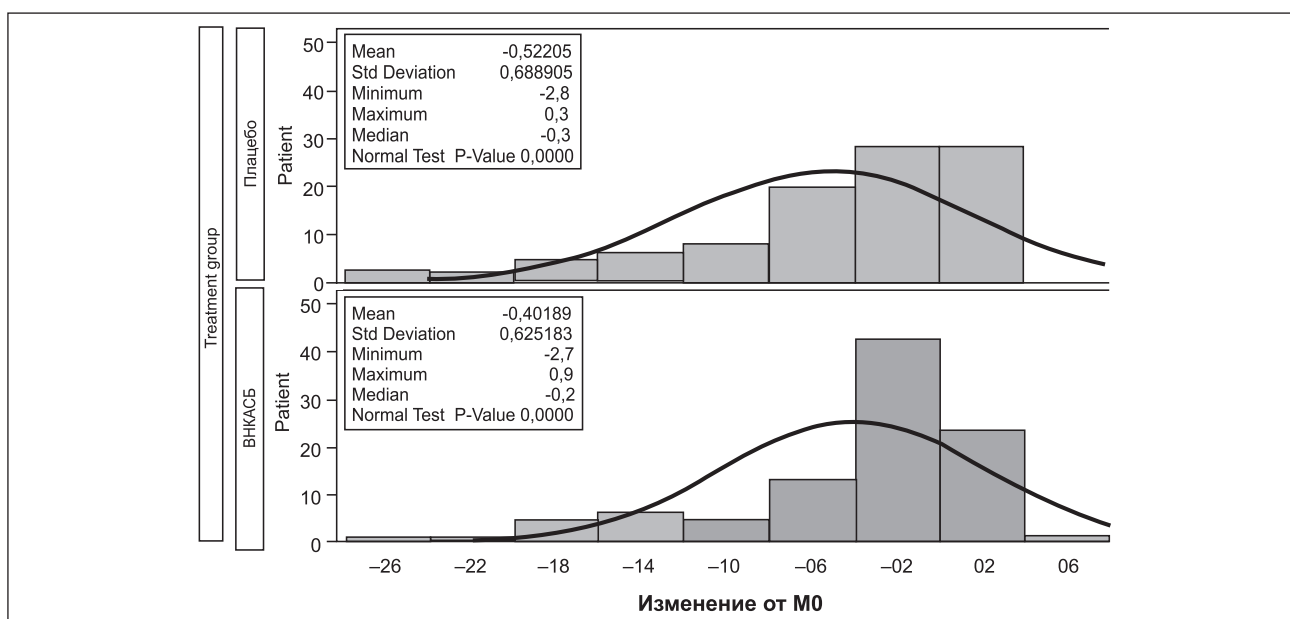


Рисунок 2. Распределение значения суженной суставной щели в обеих терапевтических группах. ВНКАСБ — вытяжки неомыляемых компонентов из авокадо и соевых бобов

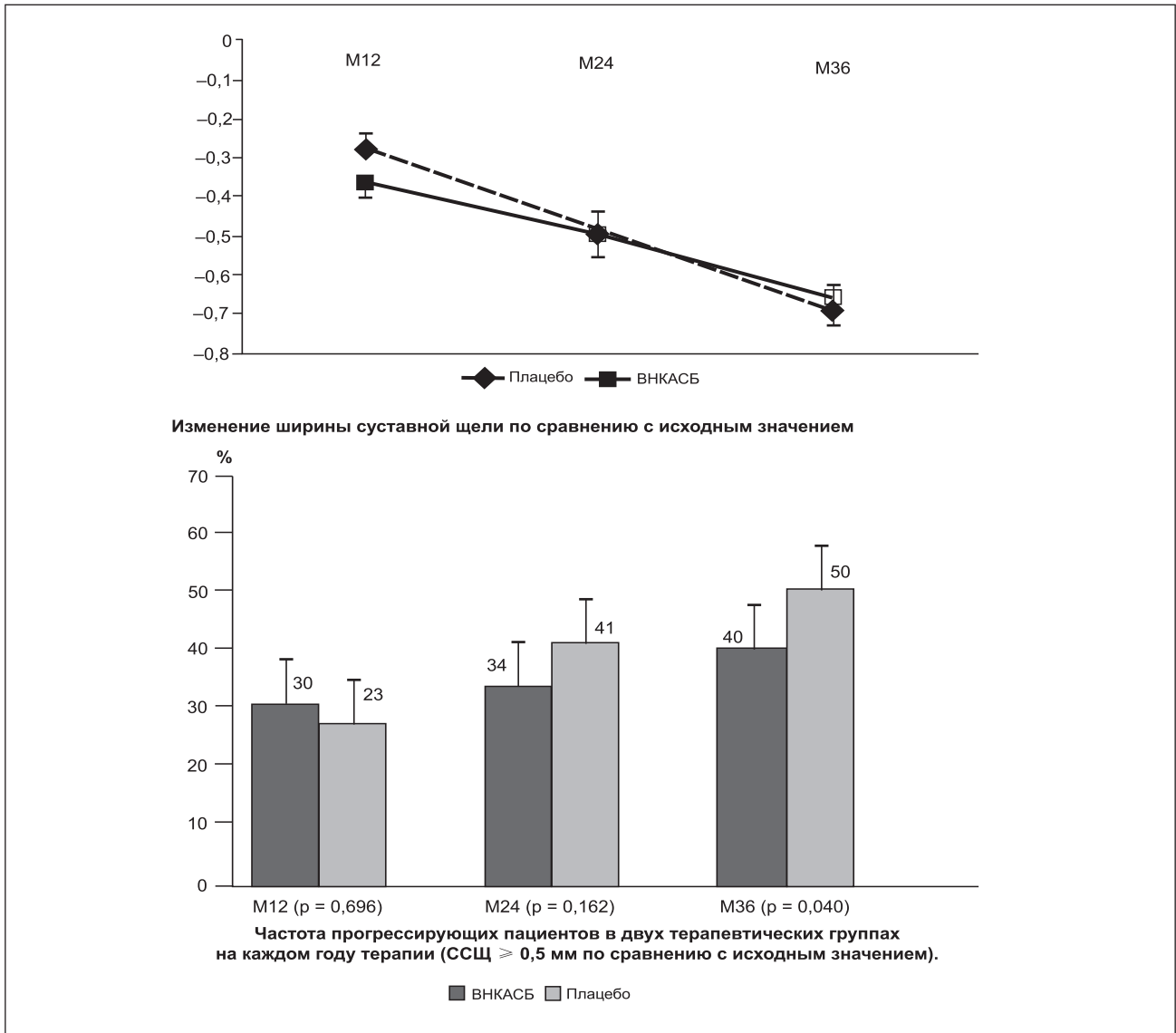


Рисунок 3. Среднее значение СЩ (изменение ширины суставной щели (ШЩ)) и частоты прогрессирования (ССЩ $\geq 0,5$ мм по сравнению с исходным значением) в каждый контрольный момент времени, между исходным значением и значением на 3-м году в популяции для полного анализа

Таблица 4. Клинические вторичные исходы терапии между 0-м и 36-м месяцами в популяции для полного анализа (в СМПИ-СН)

Изменения клинических исходов между 0-м и 36-м месяцами	Принимавшие плацебо (n = 179)	Принимавшие ВNKАСБ (n = 166)	Значение p*	Различие	95% ДИ
Индекс Лекена (нормированный по шкале 0–100 баллов)	-0,14 (1,69)	1,50 (1,78)	0,506	-1,63 (2,45)	От -6,45 до -3,19
Оценка интенсивности боли по ВАШ УЗОМ (0–100 мм)	-0,98 (2,17)	-0,25 (2,33)	0,818	-0,73 (3,18)	От -7,00 до -5,54
Оценка скованности по ВАШ УЗОМ (0–100 мм)	-2,29 (2,23)	-1,80 (2,43)	0,881	-0,49 (3,30)	От -6,99 до -6,01
Оценка ограничения функции по ВАШ УЗОМ (0–100 мм)	2,10 (2,13)	1,48 (2,30)	0,843	0,62 (3,13)	От -5,55 до -6,79
Общая интенсивность боли в ТС по ВАШ (0–100 мм)	-3,60 (2,35)	-4,26 (2,51)	0,849	0,66 (3,43)	От -6,10 до -7,42
Общая ограниченность в социальном отношении (0–10 баллов)	-0,21 (0,22)	-0,53 (0,24)	0,326	0,32 (0,32)	От -0,32 до -0,96
Общая оценка состояния пациента по ВАШ (0–100 мм)	-4,25 (2,64)	-4,42 (2,84)	0,963	0,18 (3,87)	От -7,45 до -7,81

Примечания: все значения представлены в виде средних величин (стандартной погрешности средних величин); * — дисперсионный анализ эффективности терапии.

Таблица 5. Применение пациентами нестероидных противовоспалительных препаратов и анальгетиков между 0-м и 36-м месяцами в популяции для полного анализа

Изменения клинических исходов между 0-м и 36-м месяцами	Получавшие плацебо (n = 179)	Получавшие ВНКАСБ (n = 166)	Значение p
Применение НПВП/анальгетиков (n (%)) пациентов, которые в ходе исследования принимали НПВП или анальгетик по меньшей мере 1 раз	157 (87,7)	145 (87,3)	0,919
Прием НПВП (n (%)) пациентов, которые в ходе исследования принимали НПВП по меньшей мере 1 раз	115 (64,2)	109 (65,7)	0,783

Таблица 6. Количество и процент пациентов, которым было выполнено тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, в популяции для оценки безопасности (n = 398)

Пациенты, перенесшие ТЭТС, n (%)	Получавшие плацебо (209)	Получавшие ВНКАСБ (189)	Всего (398)	p (с использованием критерия Фишера)
Между исходным значением и значением на 42-м месяце	39/209* (18,7)	44/189* (23,3)	83/398 (20,9)	0,269
Исходное значение ШСЩ < 2,5 мм	27/77 (35,1)	27/67 (40,3)	54/144 (37,5)	0,605
Исходное значение ШСЩ ≥ 2,5 мм	12/130 (9,2)	17/121 (14,0)	29/251 (11,6)	0,244
В течение 6 месяцев после завершения исследования	35/209* (16,7)	38/189* (20,1)	73/398 (18,3)	0,437
Исходное значение ШСЩ < 2,5 мм	23/77 (29,9)	24/67 (35,8)	47/144 (32,6)	0,480
Исходное значение ШСЩ ≥ 2,5 мм	12/130 (9,2)	14/121 (11,6)	26/251 (10,4)	0,679

Примечание: * — у 3 пациентов отсутствовали исходные рентгенограммы пораженного ТС (у 2 пациентов из группы принимавших плацебо и у 1 из группы принимавших ВНКАСБ).

Таблица 7. Анализ безопасности в исследовании ERADIAS

Количество (%) пациентов	Принимавшие плацебо (n = 209)	Принимавшие ВНКАСБ (n = 189)	Всего (n = 398)
Имевших по меньшей мере один ПЭ (p = 0,30)	178 (85,2)	168 (88,9)	346 (86,9)
По меньшей мере один ПЭ средней или сильной степени выраженности или неизвестной степени выраженности	160 (76,6)	146 (77,3)	306 (76,9)
ПЭ слабой степени выраженности	119 (56,9)	110 (58,2)	229 (57,5)
Принимавших хотя бы один препарат для снятия связанных с терапией* ПЭ	13 (6,2)	19 (10,1)	32 (8,0)
Количество связанных с терапией* ПЭ	20 (2,1)	28 (3,4)	48 (2,7)
По меньшей мере один ПЭ, приводящий к досрочному прекращению курса терапии	31 (14,8) [†]	32 (16,9) [†]	63 (15,8) [†]
По меньшей мере один ПЭ сильной степени выраженности (p = 0,14)	68 (32,5) [‡]	75 (39,7) [‡]	143 (35,9) [‡]
По меньшей мере один ПЭ сильной степени выраженности, связанный с терапией	2 (1,0) 1 ТЭТС 1 перелом запястья	4 (2,1) 3 ТЭТС 1 послеоперационная гематома	6 (1,5)
Умершие в период исследования по причинам, не связанным с терапией	1 глиобластома 1 сердечный приступ (желудочковая тахикардия)	1 инфаркт миокарда с проведенной операцией на межжелудочковой перегородке	3

Примечания: * — связанные = отсутствуют, сомнительные, вероятные, возможные, крайне возможные; 18 пациентов в группе принимавших плацебо и 16 пациентов в группе принимавших ВНКАСБ досрочно завершили исследование по причине тотального эндопротезирования тазобедренного сустава после прекращения лечения; 33 пациентам в группе принимавших плацебо и 29 пациентам в группе принимавших ВНКАСБ была выполнена артропластика тазобедренного сустава после прекращения лечения.

шении изменения ШСЩ, непрерывной переменной на 3-м году, однако нами было установлено, что применение ВНКАСБ значительно снижало число случаев прогрессирования заболевания (их было 40 % по сравнению с 50 % в группе плацебо, что означает снижение частоты прогрессирования заболевания на 20 %). Также между группами не было выявлено различий в клинических параметрах.

Главное преимущество нашего исследования заключается в высококачественной методологии, используемой для оценки структурного эффекта ВНКАСБ при ОА ТС. В действительности сейчас хорошо известно, что оценка прогрессирования ОА путем измерения ШСЩ и ССЩ на рентгенограммах, несмотря на то что они представляют собой текущий золотой стандарт для агентств и научных обществ [23–26], является проблематичной. Например: 1) воспроизводимость позы пациента при проведении рентгенографического обследования; 2) методика рентгенографической оценки и задействование квалифицированных специалистов для этой цели; 3) определение первичного результата; 4) методика обработки недостающих данных с учетом показателя досрочного прекращения участия 35–47 % в длительных исследованиях при ОА с клиническими проявлениями, который, как правило, сообщался [20, 41, 60–64] с целью оптимизации первичного критериального анализа, и 5) определение популяций пациентов для статистического анализа, в частности выборки всех рандомизированных пациентов, получивших исследуемый препарат. Все эти вопросы были решены. По мере того как в ходе исследования появлялась более свежая научная информация, становилось очевидным, что ССЩ при ОА не является количественным, линейным, нормально распределенным параметром. Фактически у многих пациентов параметры не изменяются вообще, даже в течение 3 лет (рис. 2). По этой причине мы запланировали вторичный крупный анализ первичной конечной точки с учетом новой информации, сохраняя при этом исходный первичный результат. Поправка протокола была инициирована для анализа нашего первичного результата с использованием рекомендуемого бинарного подхода: определения количества прогрессирующих пациентов [25]. Как уже сообщалось, это привело к выполнению двух анализов первичного критерия. Только последний анализ показал, что применение ВНКАСБ снижало частоту прогрессирования ОА ТС по сравнению с плацебо. Согласно нашему определению, в первичную популяцию (ППА) входили пациенты, которые при прохождении курса терапии имели как минимум две оценки на рентгеновских снимках, выполненных в одной и той же проекции (обзорная рентгенограмма таза или рентгенограмма пораженного ТС в ПЗП). Кроме того, мы использовали модель СМПИ-СН, которая в настоящее время считается более точной и клинически значимой для целей исследований, чем метод переноса данных последнего наблюдения вперед, использующий или не использующий максимальное смещение [58, 59] с целью оценки и анализа недостающих данных. Это позволило нам предотвратить 112 случаев досрочного выхода пациентов из исследования в нашем первичном анализе и дало возможность собрать в ППА 345 пациентов (по сравнению с 233 пациентами), в результате чего количество пациентов, потерянных для первичного анализа, ограничилось

54. Это было первым трехлетним структурно модифицированным исследованием при ОА, которое содержало такое низкое число пациентов, не вошедших в ППА.

Наше исследование имеет ограничения. Первое связано с анализом первичного критерия, так как анализ непрерывного параметра (ССЩ через 3 года) не показал каких-либо различий между группами, в отличие от анализа пациентов, положительно ответивших на терапию, который показал статистически значимое относительное снижение на 20 % количества прогрессирующих пациентов в группе, принимавшей ВНКАСБ. Второй момент, который следует учитывать, это отсутствие симптоматического эффекта ВНКАСБ в этом исследовании в отличие от ранее проведенных более краткосрочных, рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось влияние ВНКАСБ на модификацию симптоматики. Это, вероятно, обусловлено тремя причинами: 1) данное исследование было предназначено для изучения влияния ВНКАСБ на модификацию структуры, а не на модификацию симптоматики; 2) пациенты, включенные в исследование, имели слабовыраженную симптоматику на этапе включения — это было предусмотрено с той целью, чтобы удержать их в исследовании и избежать слишком большой частоты досрочного завершения исследования по причине перенесенного ТЭТС: у 50 % пациентов наблюдалось удовлетворительное состояние [63] в плане болевого синдрома (интенсивность которого была < 35 мм по ВАШ) и/или функции ТС. Средняя интенсивность боли составляла 37,0 мм по ВАШ, а средняя нормализованная балльная оценка по шкале Лекена — 30,2 балла (7,2 балла при обычном измерении в диапазоне 0–24 балла); 3) как ни парадоксально, но отсутствовал эффект плацебо в отношении болевого синдрома или функции ТС, что являлось нетипичным для ОА ТС, как это недавно было продемонстрировано [66]. Это, по всей вероятности, было связано с тем, что Zhang главным образом определял эффект плацебо в симптоммодифицирующих исследованиях при ОА, которые включали большее количество пациентов с клиническими симптомами. Однако следует отметить, что клинический эффект, наблюдаемый в исследованиях, оценивавших эффект диацереина [20] или глюкозамина [22] на структурную модификацию при ОА ТС, также не наблюдался.

В данном исследовании мы не оценивали клиническую значимость уменьшения числа прогрессирующих пациентов. В качестве основного результата в настоящее время проводится последующее наблюдение пациентов, перенесших ТЭТС.

Таким образом, это было первое исследование, которое проводилось в рамках соответствия самым высоким рекомендованным методологическим стандартам в отношении первичной оценки результатов (ССЩ) и ее статистического анализа. Оно продемонстрировало, что 3-летний курс терапии ВНКАСБ не уменьшал среднего значения ССЩ, но уменьшал процент пациентов с ухудшением ШСЩ по сравнению с плацебо, вероятно, указывая на потенциальный структурно-модифицирующий эффект при ОА ТС. Для оценки клинической значимости данного эффекта требуется проведение дальнейших клинических исследований.

Список литературы находится в редакции ■