

Лечение на хронични тендинопатии с хиалуронови инжекции в перитендинеума под сонографски контрол - интервенционно проспективно мултицентрово изследване без контролна група

Резюме: Хроничните тендинопатии са често срещан проблем, при който съвременните методи на лечение обикновено са незадоволителни. Настоящото изследване има за цел да оцени клиничната ефикасност и безопасност на две инжекции с 2% разтвор на хиалуронова киселина в перитендинеума през интервал от една седмица (предварително напълнена спринцовка OSTENIL®TENDON, TRB Chemedica AC, Naar Германия) при 35 пациенти с болезнена тендинопатия на Ахилесовото сухожилие, на екстензорното сухожилие на китката или перонеалните сухожилия от най-малко шест седмици. Резултатите показват, че лечението води до значително намаляване на болката и значително подобрение по отношение на свързаната с болестта симптоматика. Настоящото изследване безспорно свидетелства за изключителната поносимост и безопасност на продукта.

Увод

Травмите вследствие на претоварване на сухожилията са често срещана причина за болезнени симптоми в крайниците, особено при по-млади и активни хора. Това по принцип се дължи на повишения физически стрес, свързан със спортните дейности. [1], Но тендинопатията може да се появи и в резултат на физически труд или неправилно натоварване. Патологичните промени в сухожилията обикновено се развиват в рамките на по-продължителен период от 6 месеца или повече [2], с плавен преход от здраво сухожилие, през остра възпалителна ахилония до хронична тендинопатия. Особено трудно се лекува болка в сухожилието, която персистира от дълго време. Въпреки голямото разнообразие от консервативни методи на лечение, много малко от тях имат траен успех, особено при пациенти с продължителна история на симптоматиката [3]. Най-вероятната причина за това е, че асептичната възпалителна реакция е налице само в началото на процеса

на заболяването. Както сочат последните проучвания, ролята на възпалителния компонент относително намалява още в ранния стадий на заболяването, така че противовъзпалителните характеристики на кортикостероидите или нестероидните противовъзпалителни средства (НСПВС) не осигуряват ефективно лечение на този етап [4,5]. С прогресиране на заболяването се развива фиброза с повишено образуване на колаген между тъканните слоеве, което от своя страна води до срастване на сухожилията и болезнено намаляване на способността им да се плъзгат свободно. Срастванията също така водят до намаляване на храненето на брадитрофните сухожилия, тъй като синовиалната течност вече не се разпределя в достатъчни количества, а в резултат на това се получават метаболитни увреждания с промени в структурата на влакната и гедиференциране на колаген тип I в колаген тип III, както и поява на ноцицептивни нервни окончания.

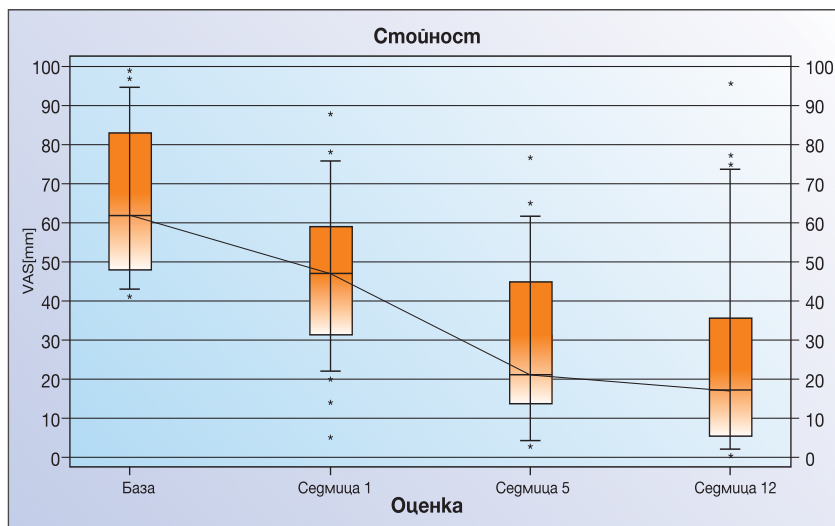


Figure 1
Анализ по VAS

Редица изследвания показват, че прилагането на хиалуронова киселина (ХК) в перитендинеума е ефективна терапевтична опция за лечение на хронична тендинопатия [6,7,8]. ХК е основният компонент на синовиалната течност, която се намира в обвивката и прилежащите тъкани на нормалното сухожилие; синовиалната течност допринася за храненето на сухожилието [9].

Вискоеластичните свойства на ХК имат значителен терапевтичен ефект и поради факта, че ХК може да съдейства за намаляване на триенето на повърхността на сухожилията, чийто капацитет да се плъзгат свободно е намален от микроруптури и сраствания. Последните проучвания дават обяснение на физическия механизъм, с който се намалява триенето на повърхността на сухожилията - прилагане на ХК заедно с образуването на мрежа от клетки върху повърхността на сухожилието води до "плъзгащ ефект" [10, 11, 12].

Чрез разширяване на междуклетъчното пространство на клетъчно ниво се получава допълнителен ефект. Поради високия си анионен заряд, ХК е в състояние да свърже голямо количество водни молекули и съвкупността от ХК и вода може да нарастне до обем, 10 000 пъти по-голям от обема на една молекула на ХК [13]. Поради повишеното осмотично налягане, в извънклетъчния матрикс и между клетките се образуват пространства, които допринасят за повишаване на подвижността на клетките и

по този начин водят до увеличаване на клетъчната миграция [14]. Нещо повече, плътно свързаните помежду си макромолекули на ХК действат като молекулно сито, което възпрепятства свободното преминаване на клетки на възпалението, простагландини и цитокини, и същевременно канализира преноса към сухожилието на важните за храненето метаболити от синовиалните клетки [9, 15].

Освен това, поради високия си афинитет към извънклетъчния матрикс ХК осигурява идеална среда за клетъчна пролиферация и диференциация, [16, 17]. Подобрените условия на средата повишават клетъчната активност и клетките произвеждат увеличени количества извънклетъчен матрикс, което на свой ред води до оптимизация на възстановителния процес [15]. ХК има също така и обезболяващ ефект, тъй като оказва десенсибилизиращо въздействие върху рецепторите за болка [18].

Поради благоприятните характеристики на ХК и липсата на задоволителни терапевтични алтернативи, настоящото изследване е предназначено да оцени ефикасността и безопасността на две инжекции с ХК (2 мл с 2% ХК + 0.5% манитол) в перитендинеума на пациенти с хронична тендинопатия през интервал от една седмица.

Пациенти и методи

Изследването е интервенционно, проспективно, мултицентрово, без контролна група. Одобрено е от независима комисия по етиката и преди да бъде включен в изследването, всеки пациент е дал писмено съгласие за участието си.

В изследването са включени общо 35 пациенти на възраст между 18 и 75 години със страдание от хронична тендинопатия в средната част на Ахилесовото сухожилие, на перонеалните сухожилия или ентезита на латералния епикондил на лакътната кост в продължение на най-малко шест седмици. Всички пациенти съобщават за симптоми на остра болка, в рамките на най-малко 40 мм по визуалната аналогова скала (VAS на болката) по Хъскисън [19].

От участие са изключени пациентите със съпътстващи заболявания, които биха могли да повлияят на подлежащите на оценка параметри, с тежко системно заболяване или с контраиндикации към изследвания продукт. Изключени са и пациенти, лекувани със системни или локални стероиди в рамките на по-малко от 4 седмици преди първото изследване, или с НСПВС - в седмицата преди началото на изследването. На пациентите не е позволено да използват никакви други лекарства (особено НСПВС), нито да се подлагат на физиотерапия по време на цялостния курс на изследването. Забранени са екстремните спортове, както и тежките физически дейности, които биха могли да имат отрицателно въздействие върху симптомите.

След проверка на критериите за включване и изключване, на всеки пациент се поставя една инжекция в перитендинеума (при ултразвуков контрол) от 2 мл на изследвания продукт (40мг ХК + 10 мг манитол) около засегнатото сухожилие. След интервал от една седмица се поставя и втора инжекция. По време на фазата на лечение изследваните параметри се регистрират преди първата инжекция и след това преди втората. На 5-тата и 12-тата седмица след началото на лечението се правят допълнителни измервания.

Времето на симптомите на болка се оценява по VAS (100 мм), където 0 обозначава "липса на болка", а 100 обозначава "извънредно силна болка" [19].

Във всички времеви точки се регистрират типичните за тендинопатията клинични параметри (зачервяване, чувство за затопляне, подуване, болезненост, крепитации при движение и излив в перитендинеума). За

оценка на интензивността на всеки клиничен параметър се използва 5-точкова категорийна скала (0 = отсъствие, 1 = лека, 2 = умерена, 3 = съществена, 4 = извънредно интензивна)

Цялостното впечатление от успеха на лечението (клинично общо впечатление, КОВ) се измерва с помощта на 7-точкова категорийна скала (1 = много голямо подобрение, 2 = голямо подобрение, 3 = леко подобрение, 4 = без промяна, 5 = малко по-зле, 6 = много по-зле, 7 = много лошо). Тази оценка се прави както от изследващото лице, така и от пациента на 1-вата, 5-тата и 12-тата седмица от началото на лечението.

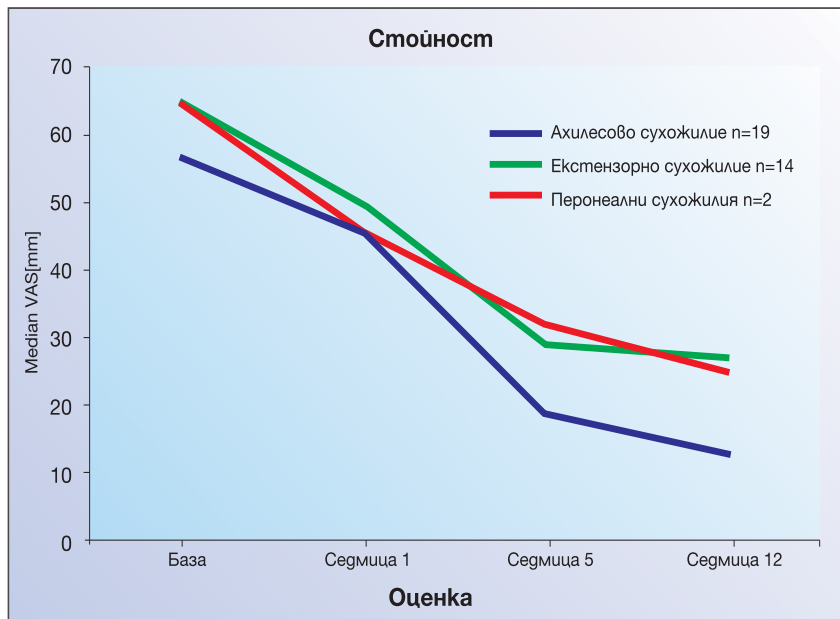
За да се оцени как пациентът възприема степента, до която се ограничават ежедневието, отдиха и работата му, се използва пациентска анкетна карта. Тази оценка се прави с помощта на 5-точкова категорийна скала (0 = без ограничение, 1 = леко ограничение, 2 = умерено ограничение, 3 = съществено ограничение, 4 = изключително голямо ограничение) във всички времеви точки. Аспекти на безопасността се оценяват, като се документират всички неблагоприятни явления.

Статистически анализ

Тъй като това е пилотно изследване, няма контролна група и не се извършва статистическо изчисление на представителната извадка. Броят на участниците е избран така, че да се гарантира надежден анализ. За оценка и анализ на безопасността и ефективността на процеса на продукта са анализирани данните от всичките 35 пациенти. Липсващите данни са заменени в съответствие с принципа на "Пренасяне на данните от последното наблюдение" (LOCF).

Стойността по VAS на болката на 5-тата седмица от началото на лечението се използва като първостепенна мярка за ефикасност. Второстепенните параметри включват клинични параметри, общо клинично подобрение, пациентска анкетна карта за всички времеви точки, и VAS оценка на първата и дванадесетата седмица от началото на лечението.

С помощта на двустранен тест на Уилкоксон-Прат се прави вътрешногрупово

**Figure 2**

Анализ на състоянието на сухожилието по VAS

сравнение за първостепенната крайна точка. Алфа-нивото се определя като $\alpha = 0.05$. Всички второстепенни параметри се анализират с двустранен знаков тест, $\alpha = 0,05$, за вътрешно-групови сравнения между изходното ниво и последващи параметри.

Резултати

В периода от 03 февруари до 30 май 2011г. в изследването са включени общо 35 пациенти със средна възраст $45,9 \pm 10,6$ години (\pm SD). Седемнадесет (51.4%) от пациентите са жени и осемнадесет (48.6%) - мъже.

При 19 пациента (54,3%) е локализирана тендинопатия в средната част на ахилесовото сухожилие, при 14 пациента (40.0%) - в латералния епикондил на лакътната кост и при 2 пациента (5,7%) - в перонеалното сухожилие. Пациентите са страдали от хронична тендинопатия за среден период от $12,3 \pm 17,9$ месеца.

Оценката на болковите симптоми по VAS показва значително подобрение в сравнение с изходното ниво ($p < 0,0001$) на 5-тата седмица от началото на лечението. В момента на включването си пациентите определят болка със средна интензивност от $62 \pm 18,9$ мм, но на петата седмица, тя е едва $21 \pm 21,3$ мм (фиг. 1). Значителният спад в интензивността на болката се запазва в дългосрочен план, тъй като на 12-тата седмица се установява допълнително значително подобрение в резултата по VAS със средни стойности от

$17 \pm 26,2$ мм ($p < 0,0001$).

Специфичен анализ по сухожилие показва значително облекчение на болката във всички засегнати сухожилия (фиг. 2). То е най-ярко изразено при пациенти с тендинопатия на Ахилесовото сухожилие. Тези пациенти съобщават за интензивност на болката преди първата инжекция със среден резултат по VAS от 57 ± 19.1 мм, но по време на лечението той се подобрява до средно 19 ± 19.9 мм на 5-тата седмица и 13 ± 20.1 мм - на 12-тата седмица от началото на лечението.

Пациенти с тендинопатия в латералния епикондил отчитат среден резултат по VAS от 65 ± 19.9 мм при първоначалната оценка, който се подобрява до 29 ± 21.0 мм и 29 ± 31.1 мм при първата и втората последваща оценка.

Пациентите със засегнати перонеални сухожилия показват подобрение в средния резултат по VAS от първоначална стойност от 65 ± 19.8 мм до 26 ± 31.8 мм на 12-тата седмица след първото третиране.

По отношение на клиничните параметри, на 12-тата седмица от началото на лечението при всички пациенти (100%) се установява пълно разнасяне на акумулираната в перитендинеума течност. Почти всички пациенти показват пълно подобряване на зачервяването (96.9%), на затоплянето - (96,9%) и крепитациите по време на движение (93.8%). Почти 2/3 от пациентите (60%) съобщават за намаляване на болезнеността, а 66% от пациентите - на отоците на 12-тата

седмица от началото на лечението.

Общото клиничното подобрение е много добре корелирано както за изследователите, така и за пациентите. Изследователите отчитат общо клинично подобрение при 88,6% от пациентите на първата седмица, при 91,4% от пациентите - на петата седмица при 93,8% от пациентите - на дванадесетата седмица. Пациентите съобщават за общо клинично подобрение на първата седмица при 82,9% от случаите, на петата седмица при 88,6% от случаите и на дванадесетата седмица - при 87,5% от случаите.

Една седмица след първата инжекция много пациенти (45,7%) съобщават за значително подобрение и пет седмици след началото на лечението голям брой (40,0%) отчитат леко подобрение в сравнение с първоначалните констатации. При прегледа на дванадесетата седмица след началото на лечението по-голямата част от пациентите съобщават, че техните симптоми са претърпели “голямо подобрение” или “много голямо подобрение” (по 31,3%).

Тази положителна оценка е отразена също така и в оценката от пациентската анкетна карта. Във всички времеви точки е налице значително подобрение в ограничаването на ежедневните дейности ($p < 0.00011$), свързаните с отдих дейности ($p < 0.0001$) и по време на работа ($p < 0.0018$).

Съобщава се за общо 14 нежелани реакции от 11 (31,4%) от пациентите. Нито едно от тези явления не е свързано с изпитвания продукт. Инжекциите на ХК в перитендинеума се понасят добре от всички пациенти.

Дискусия

Лечението на хронични тендинопатии често представлява значителен проблем за лекаря. Инжекциите с кортикостероиди, които обикновено се използват, са с особено ограничена ефикасност при хроничните тендинопатии и може да имат значителни странични ефекти. Например, симптомите често се повтарят съвсем скоро след лечение с липид-разтворими кортикостероиди [20]. По-конкретно, честата употреба на кортикостероиди може да бъде придружена от кристални отлагания в перитендинеума,

които могат да направят сухожилието крехко и предразположено към руптура [21]. Редовното прилагане на НСПВС, които обикновено се използват за лечение на тендинопатия, може да има и стомашно-чревни странични ефекти.

ХК е естествено биологично вещество, което е основен компонент на лигаменти, хрущяли и синовиални структури [22]. Освен това, ХК е много ефективна при лечение на остеоартрит и има много малко странични ефекти [23]. В настоящото изследване са използвани 2 мл от 2% разтвор на ХК. Въз основа на терапевтичния режим за лечение на остеоартрит с ХК се поставят две инжекции през интервал от една седмица. Инжекциите се прилагат около сухожилието под ултразвуков контрол

При оценката на резултатите от лечението се установи, че лечението на болезнена хронична тендинопатия с инжектиране на ХК в перитендинеума значително намалява симптомите на болка. Това вероятно се дължи отчасти на здраво свързаните помежду си макромолекули, което по-специално предотвратява свободното преминаване на възпалителни клетки, простагландини и цитокини [15], и отчасти на ефекта на добавения към съставката манитол, който улавя свободните радикали на кислорода [24]. Трябва също да се отбележи, че всички пациенти, включени в изследването, са страдали от болезнена тендопатия най-малко от 12 месеца, а при лечение с ХК болката им намалява в кратки срокове.

Налице е също така и значително подобрение при клиничните констатации, свързани с тендопатията. По-конкретно, установени са значителни подобрения в не-структурните изменения, въпреки че при заключителния преглед на 12-тата седмица от началото на лечението при две трети от пациентите все още се наблюдава подуване на тъканта - индикация за структурна реорганизация на сухожилието. Въпреки подуването на сухожилието и/или тъканите на перитендинеума, не се наблюдават трайни симптоми на клинично възпаление или гразнене. Това може да се обясни с намаляване на триенето и срастванията в перитендинеума,

гължащи се на инжекции с ХК [10, 11, 12].

По отношение на дългосрочните ефекти на лечение с ХК се констатира, че дори по време на проследяването на 12-тата седмица от началото на лечението все още е налице траен ефект с явно подобрение на предходните симптоми. Това вероятно се дължи на използваната висока концентрация на ХК и на стабилизирането на ХК с ексципиента манитол. Високата концентрация на ХК вероятно допринася за отличните резултати, постигнати в рамките на настоящото изследване. Благоприятният изход от режима на лечение се запазва за относително дълъг период на проследяване, въпреки че се състои само от две инжекции с ХК през интервал от една седмица.

Резюме и клинично значение

Резултатите от настоящото изследване показват, че две инжекции с 2% разтвор на ХК, поставени през интервал от една седмица, представляват много ефективна терапевтична възможност за лечение на хронична

тендопатия. Лечението с 2% хиалуронова киселина води до бързо и трайно намаляване на болката, както и до значително подобрение на клиничните симптоми. В настоящото изследване ясно се демонстрират отличната поносимост и безопасност на продукта. Нито една от нежеланите реакции не е свързана с използването на изпитвания продукт. С цел потвърждаване на настоящите констатации следва в близко бъдеще да се извършат допълнителни клинични проучвания с по-големи групи пациенти и при по-дълъг период на оценка.

Конфликт на интереси. Д-р Линен участва като медицински експерт в настоящото клинично изследване.

Агрес за кореспонденция:

Dr. Nils Lynen

Practice Centre Nordrhein Orthopaedics and Traumatology

Friedrich-Wilhelm-Platz 5-6

52062 Aachen

n.lynen@exinmo.de

References

1. Alfredson H. Chronic midportion Achilles tendinopathy: an update on research and treatment. *Clin Sports Med* 2003; 22: 727–741
2. Knobloch K. Aus nach Sportverletzungen? Moderne Diagnostik, Therapie und Präventionsmöglichkeiten. [Out of action after sports injuries? Modern diagnostics, treatment and prevention options]. Balingen: Spitta, 2009
3. Sharma P, Maffulli N. Tendon injury and tendinopathy: healing and repair. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 187–202
4. Alfredson H, Lorentzon R. Chronic tendon pain: no signs of chemical inflammation but high concentrations of the neurotransmitter glutamate. Implications for treatment? *Curr Drug Targets* 2002; 3: 43–54
5. Langberg H, Ellingsgaard H, Madsen T et al. Eccentric rehabilitation exercise increases peritendinous type 1 collagen synthesis in humans with Achilles tendinosis. *Scand J Med Sci Sports* 2007; 17: 61–66
6. Meloni F, Milia F, Cavazzuti M et al. Clinical evaluation of sodium hyaluronate in the treatment of patients with supraspinatus tendinosis under echographic guide: experimental study of periarticular injections. *Eur J Radiol* 2008; 68: 170–173
7. Petrella RJ, Cogliano A, Decaria J, Mohamed N, Lee R. Management of tennis elbow with sodium hyaluronate periarticular injections. *Sports Medicine, Arthroscopy, Rehabilitation, Therapy & Technology* 2010; 2: 1–6
8. Petrella MJ, Cogliano A, Petrella RJ. Original research: long-term efficacy and safety of periarticular hyaluronate in acute ankle sprain. *Phys Sportsmed* 2009; 37: 64–70
9. Amadio PC. Friction of the gliding surface. Implications for tendon surgery and rehabilitation. *J Hand Ther* 2005; 18: 112–119
10. Akasaka T, Nishida J, Araki S, Shimamura T, Amadio PC, An KN. Hyaluronate acid diminishes the resistance to excursion after flexor tendon repair: an in vitro biomechanical study. *J Biomech* 2005; 38: 503–507
11. Akasaka T, Nishida J, Imaeda T, Shimamura T, Amadio PC, An KN. Effect of hyaluronate acid on the excursion resistance of tendon graft: a biomechanical in vitro study in a modified human model. *Clin Biomech* 2006; 21: 810–815
12. Momose T, Amadio PC, Zobitz ME, Zhao C, An KN. Effect of paratenon and repetitive motion on the gliding resistance of tendon of extrasynovial origin. *Clin Anat* 2002; 15: 199–205.
13. Laurent TC, Fraser JR. Hyaluronan. *FASEB J* 1992; 6: 2397–2404
14. Abatangelo G, Cortivo R, Martelli M, Vecchia P. Cell detachment mediated by hyaluronate acid. *Exp Cell Res* 1982; 137: 73–78
15. Nicodemus GD, Bryant SJ. Cell encapsulation in biodegradable hydrogels for tissue engineering applications. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14: 149–165
16. Hardwick C, Hoare K, Owens R et al. Molecular cloning of a novel hyaluronate receptor that mediates tumor cell motility. *J Cell Biol* 1992; 117(6):1343–1350
17. Toole BP, Turner RE, Banerjee SD. Hyaluronate-binding protein in chondrogenesis and angiogenesis in the developing limb. *Prog Clin Biol Res* 1993; 383B: 437–444
18. Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronate acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 602–607
19. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9: 768–769
20. van Ark M, Zwerver J, van den Akker-Scheek I. Injection treatments for patellar tendinopathy. *Br J Sports Med* 2011; 45: 1068–1076
21. Shrier I, Matheson GO, Kohl HW. Achilles tendonitis: are corticosteroid injections useful or harmful? *Clin J Sport Med* 1996; 6: 245–250
22. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl* 1993; 39: 3–9
23. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 19: CD 005321
24. Mendoza G, Alvarez AI, Pulido MM et al. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronate depolymerization. *Carbohydrate Research* 2007; 342: 96–102