

Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты (МВ 1500–2000 кДа; Гиалон®) при симптоматическом остеоартрозе бедра: проспективное когортное исследование

Мильоре Альберто • Массакра Умберто • Бицци Эмануэль • Лагана Бруно • Джермано Валентина • Пиццители Приско • Граната Мауро • Торmenta Сандро

Поступило в редакцию: 26 августа 2010 / Опубликовано на сайте: 4 августа 2011
© Springer-Verlag 2011

Резюме

Введение Клинические испытания продемонстрировали безопасность и эффективность препаратов на основе гиалуроновой кислоты для лечения остеоартроза тазобедренного сустава, но в традиционной медицинской практике недостаточно данных из наблюдательных исследований. В настоящем исследовании изучалась долговременная эффективность и переносимость внутрисуставных инъекций гиалуроната натрия под ультразвуковым наведением (МВ 1500–2000 кДа; Гиалон®) в повседневной клинической практике.

М. Альберто (и), М. Умберто, Б. Эмануэль
Оперативное отделение ревматологии, Больница С. Пьетро Фатенебенефрателли,
ул. Виа Кассия 600, 00189 Рим, Италия e-mail: albertomigliore@terra.es
М. Умберто
e-mail: umassafra@libero.it

Б. Эмануэль
e-mail: ebizzi@email.it

Л. Бруно, Г. Валентина
Оперативное отделение аутоиммунных заболеваний, Университет Сапиенца, Рим, Италия
e-mail: blagana@infinito.it

Дж. Валентина
e-mail: valegermano@email.it

П. Приско
Исследовательский центр ISBEM, Бриндизи, Италия
e-mail: prisco.piscitelli@tiscali.it

Г. Мауро
Оперативное отделение ревматологии, больница Сан-Филиппо Нери, Рим, Италия
e-mail: m.granata@sanfilippone.roma.it

Т. Сандро
Отделение радиологии, Больница С. Пьетро Фатенебенефрателли, Рим, Италия
e-mail: sandro.tormenta@fastwebnet.it

Методы В этом наблюдательном когортном исследовании пациентам с остеоартрозом тазобедренного сустава под ультразвуковым контролем вводили препарат Гиалон® каждые 6 месяцев с возможностью дополнительного введения с интервалом в 3 месяца по клиническому запросу. Для измерения эффективности использовали следующие показатели: альгофункциональный индекс Лекена, самооценку

боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), одновременный прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и безопасность. Пациенты находились под наблюдением в течение 18 месяцев после первой внутрисуставной инъекции.

Результаты Собраны данные 120 пациентов. Исследование продемонстрировало статистически значимое снижение альгофункциональных показателей через 3 месяца после введения исследуемого препарата, в то время как через 12 месяцев 80% пациентов отметили уменьшение симптомов минимум на 30%. Эти результаты сохранялись благодаря циклическому и индивидуальному повторению инъекций под ультразвуковым контролем, не менее одной инъекции каждые 6 месяцев.

Выводы В ходе исследуемого лечения пациенты с остеоартрозом бедра отметили уменьшение болевого симптома и улучшение подвижности. Данные результаты демонстрируют положительный эффект и безопасность исследуемого препарата в повседневной клинической практике и предполагают добавление внутрисуставных инъекций препарата Гиалон® в арсенал консервативного лечения симптоматического остеоартроза тазобедренного сустава.

Ключевые слова Гиалуриновая кислота. Бедро. Остеоартроз. Внутрисуставная инъекция. Ультразвуковой контроль

Аббревиатуры

АКР	Американский колледж ревматологии
ИМТ	Индекс массы тела
ДИ	Доверительный интервал
ГК	Гиалуриновая кислота
ВС	Внутрисуставной
НПВП	Нестероидный противовоспалительный препарат
ОА	Остеоартроз
РКИ	Рандомизированное контролируемое исследование
РХП	Рабочая характеристика приемника
УЗ	Ультразвук
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала

Вступление

Остеоартроз (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов у людей, от него страдают более 20 миллионов человек в Соединенных Штатах. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, 10% населения мира в возрасте 60 лет и старше имеют симптомы ОА [1]. Остеоартроз тазобедренного сустава является распространенным заболеванием, особенно у пожилых людей кавказского происхождения.

Ряд исследований остеоартроза коленного сустава показывают, что внутрисуставное (ВС) введение гиалуриновой кислоты (ГК) может стать подходящим вариантом лечения пациентов, страдающих от ОА коленного сустава с постоянным болевым синдромом, которые не отвечают или не в состоянии переносить консервативное лечение или не являются кандидатами на замену сустава [2–6]. Как правило, при внутрисуставном введении гиалуриновой кислоты отмечают замедленное начало действия по сравнению с внутрисуставным введением стероидов; однако, терапевтический эффект внутрисуставных инъекций ГК, длится дольше, а повторные циклы инъекций могут быть полезны при длительном лечении этого хронического заболевания [7, 8]. Препараты на основе гиалуриновой кислоты представляют собой вязкие растворы, полученные путем экстрагирования куриных гребешков или бактериальной ферментации, они состоят из повторяющихся дисахаридных звеньев N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты. Многие препараты, отличающиеся концентрацией и молекулярной массой, применялись в клинических условиях и получили одобрение в ряде стран мира [9]. Обширные литературные данные указывают на то, что ВС введение ГК восстанавливает вязкоэластичные свойства синовиальной жидкости, облегчает боль и улучшает подвижность суставов.

Препарат Гиалон® (итальянский бренд Хиалубрикс® 60) представляет собой стерильный апирогенный вязкоупругий раствор, изготовленный из натриевой соли гиалуриновой кислоты, полученной путем бактериальной ферментации из фракции с высоким молекулярным весом в диапазоне 1500–2000 кДа. Препарат для внутрисуставного введения на основе гиалуриновой кислоты (МВ 1500–2000 кДа) Хиалубрикс® с такой же концентрацией и половиной объема Гиалон® продается в нескольких европейских странах. Даже если он показан для лечения всех суставов, он используется в основном при лечении ОА коленного сустава; постмаркетинговое исследование с участием 1523 пациентов, страдающих от ОА коленного сустава, подтвердило клиническую эффективность и безопасность препарата Гиалон®/Хиалубрикс® 60 в снижении болевого синдрома, а также функциональном улучшении [10]. Второе постмаркетинговое исследование с участием 1266 пациентов продемонстрировало эффективность и переносимость препарата Гиалон®/Хиалубрикс®60. Пациенты, участвовавшие в исследовании, отмечали

уменьшение болевого синдрома в синовиальных суставах с ОА, улучшение подвижности и повышение качества жизни [11]. В многоцентровом, рандомизированном, открытом контролируемом исследовании с участием 100 пациентов, Приано и др. [12] продемонстрировали, что применение препарата Гиалон®/Хиалубрикс®60 после артроскопической менискэктомии связано со значительно более благоприятным послеоперационным клиническим исходом, как с точки зрения функциональности, так и болевых симптомов, по сравнению с этой же процедурой без введения препарата. Другие авторы отметили улучшение клинических результатов по большинству параметров анализа походки после внутрисуставного введения препарата Гиалон®/Хиалубрикс®60 в коленный сустав [13].

В последние годы было расширено ВС применение ГК при ОА тазобедренного сустава [14–18]. В частности, применение ультразвукового (УЗ) наведения улучшает и повышает точность доставки продукта, а также влияет на повторяемость инъекций, что очень важно при длительном лечении ОА тазобедренного сустава [19, 20]. Мы опубликовали предварительные данные об использовании 2 флаконов Хиалубрикс® 30 мг, эквивалентных Гиалон®, при симптоматическом ОА тазобедренного сустава в краткосрочной и долгосрочной перспективе, демонстрируя результаты, аналогичные тем, которые были получены при ОА коленного сустава путем вискоасплементации [21, 22]; в частности, наши результаты показали статистически значимое снижение альгофункционального индекса во всех временных точках наблюдения по сравнению с нулевой точкой, предполагая, что непрерывное ВС введение Гиалон® в тазобедренный сустав также может сохранять свою эффективность до 18 месяцев, сохраняя полученный положительный результат после самой первой инъекции.

Совсем недавно мы сообщили о шестимесячном проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом клиническом испытании эффективности и безопасности препарата Гиалон® для внутрисуставного введения под контролем УЗ в сравнении с Мепивакаином для ВС введения при лечении ОА тазобедренного сустава, обнаружив значительное снижение альгофункционального индекса Лекена и визуальной аналоговой шкалы боли после лечения в группе с Гиалон® по сравнению с группой, в которой применялись местные анестетики [23].

Исследование, определяющее возможные прогностические факторы исхода в большой группе пациентов, было разработано для предоставления полезной информации об эффективности, безопасности и общей применимости продукта исследования у пациентов, страдающих симптоматическим ОА тазобедренного сустава в реальной жизни.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Данное исследование относится к проспективным, наблюдательным, открытым, пострыночным исследованиям. Оно включает всех пациентов, получивших ВС инъекции препарата Гиалон® в бедро. Данные, полученные из записей нашей больницы, проанализировали при помощи описательной статистики.

Участники исследования

Пациенты, участвующие в исследовании, соответствовали следующим критериям: возраст ≥ 40 лет; симптоматический ОА тазобедренного сустава по критериям Американского колледжа ревматологии [24]; I, II, III или IV степени в соответствии с классификацией Келлгрена-Лоуренса [25], оцененной по рентгенограмме, сделанной не ранее чем за 2 месяца до включения; ОА тазобедренного сустава с суставной болью в течение одного года. Пациенты, включенные в исследование, получали лечение препаратом Гиалон® и посещали больницу каждые 3 месяца в течение 18 месяцев.

Критерии исключения: одновременное применение пероральной антикоагулянтной терапии (для снижения вероятности кровотечения после инъекции); отсутствие данных о суставном пространстве на рентгенограмме; значительные сопутствующие заболевания (ревматологические заболевания, воспалительные или аутоиммунные заболевания); гиперчувствительность к ГК; постоянное применение системных стероидных препаратов.

До включения в исследование каждый пациент дал письменное информированное согласие, а исследование получило одобрение Комитета по этике.

Процедура

Дозирование

Пациенты получали инъекцию препарата Гиалон® в объеме 4 мл (60 мг / 4 мл) (каждые 6 месяцев, с возможностью дополнительной инъекции с интервалом в 3 месяца по клиническому запросу). Пациенты наблюдались в течение 18 месяцев: первое посещение в нулевой точке (внутрисуставное введение исследуемого препарата), а затем через 3, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев после первой внутрисуставной инъекции.

Техника введения

Пациентов осматривали в положении лежа на спине, бедро повернуто на 15–20°. Конвексный датчик с рабочей частотой 3,5 МГц (Astro 256, «Hitachi-Esaote», Генуя, Италия) оснащен стерильным устройством для биопсии. Ультразвуковое сканирование тазобедренного сустава проводили по передней парасагитальной оси, латеральной к бедренным сосудам. Датчик располагали вдоль длинной оси шейки бедренной кости, чтобы визуализировать как вертлужную впадину, так и головку бедренной кости [19].

При помощи передне-верхнего подхода спинальная игла G20 (11 см) вводилась через направляющую для биопсии в суставную капсулу, до достижения бедренной кости. Используя программное обеспечение для визуализации в режиме реального времени, иглу вставляли до тех пор, пока она не визуализировалась в суставном углублении, не касаясь головки бедренной кости, и вводили 4 мл препарата Гиалон®, а ее расположение внутри сустава проверяли путем прямой визуализации гиперэхогенного потока.

Критерии оценки

Пациентов оценивали через 3, 6, 9, 12, 15 и 18 месяцев по следующим критериям: индекс Лекена [26]; оценка пациентом боли в целевом бедре в течение предыдущей недели, измеренная по 100-мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ); прием НПВП, рассчитанный как количество дней в прошлом месяце (от 0 до 30), в котором пациент принимал НПВП, независимо от принимаемого препарата и количества приемов в день. Пациентов, которые не могли принимать НПВП (например, из-за аллергии), исключали из статистического анализа приема НПВП.

Каждый УЗ-снимок исследовали два опытных рентгенолога, анатомию оценивали в соответствии с классификацией, предложенной Тормента и Милоре [27], а результаты группировали как «стандартные» или «нестандартные», включающие все шаблоны, отличающиеся от обычного профиля (плоский, измененный угол и неправильный профиль).

Отчеты о неблагоприятных событиях собирали и регистрировали в течение 18-месячного периода исследования.

Статистический анализ

Методы анализа

Для описания пациентов, участвующих в исследовании, надлежащим образом используется описательная статистика. Для непрерывных переменных применяются среднее значение, медиана, стандартное отклонение, диапазон и многочисленность, для дискретных переменных применяются число и пропорции. Отклонения от нулевого уровня в результатах исследования (индекс Лекена, шкала боли ВАШ и прием НПВП, выраженные как непрерывные переменные) рассчитывали в каждой точке исследования.

Изменения показателей индекса Лекена, шкалы боли ВАШ и НПВП по сравнению с нулевым уровнем анализировали при помощи теста Вилкоксона для парных данных. В связи с количеством выполненных анализов для каждой переменной, значение альфа было скорректировано с учетом числа сравнений. Для каждого анализа приводятся эталонные значения альфа.

Прогнозные индексы для переменных ответа (индексы Лекена и ВАШ) оценивали путем проведения многомерных логистических регрессий. Значимые независимые переменные выбраны среди предполагаемых прогностических показателей с использованием обратного пошагового метода. Соотношение шансов и их доверительные интервалы (ДИ) зарегистрированы. Для оценки точности прогнозирования моделей логистической регрессии использовали классификационные таблицы. Также перекрестно классифицировали наблюдаемые значения зависимого исхода и прогнозируемые значения (при предельном значении $p = 0,50$).

Также использовали анализ кривой РПХ для оценки модели логистической регрессии: сила прогнозируемых значений модели для различения положительных и отрицательных случаев количественно определяется площадью под кривой РПХ. Площадь, которую иногда называют статистической (или индексом соответствия), представляет собой значение, варьирующееся от 0,5 (различающая способность не лучше случайного) до 1,0 (совершенная различающая способность).

Расчетные переменные

Для целей анализа данных рассчитали или классифицировали следующие переменные:

- Возраст: популяцию пациентов разделили по возрасту на следующие классы: <50 лет, от 50 до 65 (включительно), >65 лет;
- Индекс Лекена: индекс Лекена классифицировали как низкий (<4), умеренный (от 5 до 7) или высокий (>8);

- УЗ модель: на основании УЗИ тазобедренного сустава в начале исследования, пациентов разделили на две группы: обычный профиль и нестандартный профиль;
- Рентгенологический индекс Келлгрена-Лоуренса;
- Пациенты-респондеры в соответствии с индексом Лекена: пациент считался респондером, если его индекс Лекена снизился не менее чем на 30% относительно нулевого значения в течение минимум двух последовательных моментов времени;
- Пациенты-респондеры в соответствии со шкалой боли ВАШ: пациент считался респондером, если его индекс боли по шкале ВАШ снизился не менее чем на 30% относительно базового значения в течение минимум двух последовательных моментов времени;
- Время до ответа: время между нулевым уровнем и первым снижением на 30% по отношению к исходному значению у пациентов-респондеров.

Результаты

На момент извлечения данных из базы больницы, 31 июля 2009г. 304 пациента прошли курс лечения препаратом Гиалон®, и в общей сложности было зарегистрировано 2273 амбулаторных посещения.

120 из 304 зарегистрированных пациентов соответствовали всем критериям, установленным для анализа популяции исследования, 63 женщины (52,5%) и 57 мужчин (47,5%), со средним возрастом 62 года ($\pm 11,8$) и средним индексом массы тела (ИМТ) 26 ($\pm 5,1$). Только 3 пациента (2,5%) имели диабет в истории болезни, и 15 пациентов (12,5%) в начале исследования были курильщиками. У ста десяти пациентов (91,7%) выявили односторонний ОА тазобедренного сустава, тридцать семь пациентов (30,8%) также страдали от ОА коленного сустава, хотя ни один из них не жаловался на боль в пояснице. Радиологические индексы Келлгрена-Лоуренса II и III были одинаково представлены в исследуемой популяции (33,3% пациентов), а индекс IV был зафиксирован в 17,5% случаев.

При УЗ-сканировании тазобедренного сустава «стандартный» профиль головки бедренной кости имели 45 пациентов (37,5%), а «нерегулярный» профиль был у 74 пациентов (61,7%). Среднее значение по шкале ВАШ составляло 6 см (среднее и стандартное отклонение: $5,6 \pm 2,2$). В начале исследования у 52 пациентов (43,3%) индекс Лекена был выше или равен 8, у 32 пациентов (26,7%) равен 5–7, а у 31 пациента (25,8%) - индекс ниже или равен 4. Медианный индекс Лекена в начале исследования составлял 7 (среднее и стандартное отклонение: $7 \pm 3,9$).

Об использовании НПВП в начале исследования сообщили 59 пациентов (49,2%) со средним значением 6 дней приема (среднее и стандартное отклонение: $11,4 \pm 10,25$). Все характеристики пациентов на начало исследования приведены в таблице 1.

Индекс Лекена

Тест Вилкоксона, выполненный для сравнения значений индекса Лекена в нулевой точке с каждой точкой исследования, показывает статистически значимое улучшение альгофункционального индекса во всех точках исследования ($p < 0,001$) (рис. 1). Чтобы исследовать возможное прогрессирование снижения во времени, был выполнен тест Вилкоксона для сравнения значений на 3-м месяце со всеми последующими точками исследования. Прогрессия не подтвердилась, значительных различий не наблюдалось, за исключением сравнения 3-го месяца и 18-го месяца. Уровень альфа был скорректирован для 10 сравнений до значения = 0,005. Более того, считается, что снижение индекса Лекена на 30% по сравнению с базовым значением, минимум в течение двух последовательных посещений, классифицирует пациента как респондера или не респондера. 63 (52,5%) из 120 пациентов, наблюдавшихся в течение 18 месяцев, были классифицированы как респондеры (Рис. 2b). Время ответа составляло 3 месяца в 22 случаях (34,9%), 9 месяцев в 16 случаях (25,4%) и 18 месяцев в 11 случаях (17,5%). 6 и 8 пациентов (9,5 и 12,7%) были классифицированы как респонденты через 6 и 12 месяцев соответственно. 82,5% респондентов продемонстрировали ответ через 12 месяцев от начала исследования. Кроме того, на рис. 3 показано прогрессивное увеличение числа пациентов в классе с низким уровнем индекса Лекена и, соответственно, прогрессивное снижение показателя в группе с высоким уровнем индекса Лекена. Процент пациентов, показавших изменение индекса Лекена, оцениваемое как улучшение или ухудшение в каждый момент времени относительно исходного уровня, показан на рис. 4.

Боль

Боль в бедре вследствие ОА измеряли с помощью шкалы ВАШ, визуальной аналоговой шкалы в диапазоне от 0 до 10 см, на основе самооценки пациента. Измерения индекса боли приведены на рис. 5. Тест Вилкоксона, выполненный для сравнения базовых значений по шкале ВАШ со значениями в каждый момент времени исследования, показывает статистически значимое уменьшение боли во всех моментах времени исследования ($p < 0,0001$). Чтобы исследовать возможную прогрессию снижения с течением времени, провели тест Вилкоксона для сравнения значений на 3-м месяце со всеми последующими временными точками исследования: не наблюдали существенной разницы, за исключением сравнения

третьего месяца с 18-м месяцем. Уровень альфа был скорректирован для 10 сравнений до значения = 0,005. Более того, снижение показателя ВАШ на 30% по сравнению с нулевым значением, сохраняемое как минимум в течение двух последовательных посещений, классифицировало пациента как респондера или нереспондера. 72 (60,0%) из 120 пациентов, наблюдавшихся в течение 18 месяцев, были классифицированы как респондеры (рис. 2а). Время ответа составляло 3 месяца в 26 случаях (36,1%), 9 месяцев в 18 случаях (25,0%) и 18 месяцев в 12 случаях (16,7%). Девять и семь пациентов (12,5 и 9,7%) были классифицированы как респонденты через 6 и 12 месяцев соответственно. 83,3% пациентов-респондеров достигли ответа через 12 месяцев от начала исследования.

Таблица 1

Пациенты (n)	120
Мужчины	57 (47,5%)
Женщины	63 (52,5%)
Возраст (годы, среднее)	62 (\pm 11,8)
Классы (годы)	
<50	21 (17,5%)
50–65 (в том числе)	51 (42,5%)
>65	48 (40%)
ИМТ (среднее)	26,1 (СО 5,1)
Вес (кг, среднее)	73,1 (СО 13,5)
Рост (см, среднее)	167,4 (СО \pm 9,7)
Курение	15 (12,5%)
Пораженный тазобедренный сустав	
Правый	56 (46,7%)
Левый	56 (46,7%)
Оба	9 (7,5%)
Радиологический индекс Келлгрена – Лоуренса	
1 степень	8 (6,7%)
2 степень	40 (33,3%)
3 степень	40 (33,3%)
4 степень	21 (17,5%)
УЗ-шаблон	
Стандартный профиль	45 (37,5%)
Плоский профиль	28 (23,3%)
Модифицированный угол	17 (14,2%)
Нестандартный профиль	29 (24,2%)
Вторичные УЗ-признаки	
Бурсит	3 (2,5%)
Синовит	1 (0,8%)
Эффузия сустава	3 (2,5%)
Сопутствующий ОА коленного сустава	37 (30,8%)
Диабет	
Нет	111 (92,5%)
Да	3 (2,5%)
Среднее значение индекса Лекена	7 (СО 3,9)
По классу <4	31 (25,8%)
5–8	32 (26,7%)
>8	52 (43,3%)
Среднее значение по шкале ВАШ боли	5,6 (СО 2,2)
Пациенты, применяющие НПВП	59 (49,2%)
Прием НПВП (среднее значение дней/месяцев)	11,4 (СО 10,2)

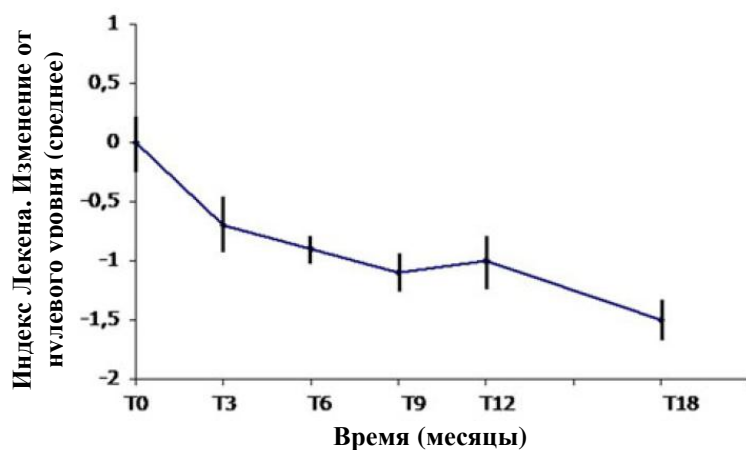


Рис. 1 Индекс Лекена: изменения от нулевого значения. Снижение показателя уровня Лекена от нулевого среднего значения в каждый момент времени после первой инъекции

Прием НПВП

Чтобы оценить прием НПВП в исследуемой популяции, анализы были ограничены исключительно пациентами, принимавшими НПВП в начале исследования (59 пациентов). Потребление НПВП в каждой точке исследования суммировано на рис. 6. Ограниченное пациентами, использующими НПВП в начале исследования, наблюдалось среднее снижение потребления по сравнению с нулевым уровнем через 2, 3, 4, 3 и 5 дней через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев соответственно. После первой инъекции частота приема НПВП постепенно снижалась с 79,7% в 3-й месяц до 52% в 18-й месяц (рис. 7).

Тест Вилкоксона, проведенный для сравнения дней приема в начале исследования с днями приема в каждой точке исследования, показал статистически значимое различие по сравнению с нулевым уровнем и через 9 и 18 месяцев ($p = 0,01$). Уровень альфа был скорректирован для 5 сравнений до значения = 0,01.

Прогнозируемые показатели

Две многомерные модели логистической регрессии были выполнены для определения прогностических показателей ответа. Рентгенологический индекс Келлгрена-Лоуренса, УЗ-оценка («стандартный» и «нестандартный» профиль), ИМТ, ОА коленного сустава (нет или да), пол (М и Ж), возраст (<50, 50–65, >65) и индекс Лекена в начале исследования (1–8, >8) рассматривали как вероятные прогностические переменные. Радиологический индекс и классы индекса Лекена на нулевом уровне были сгруппированы, чтобы улучшить соответствие многомерных моделей.

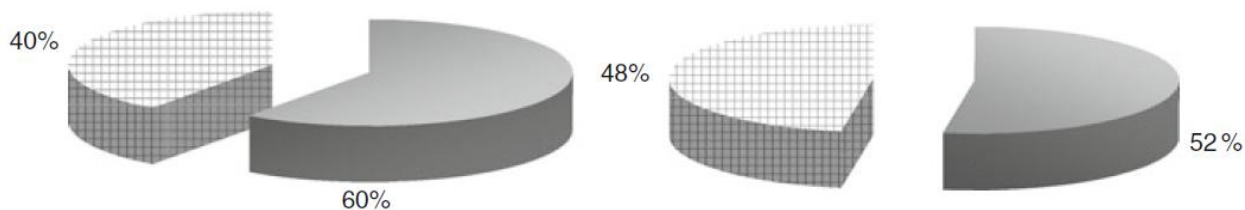


Рис. 2 Процент пациентов-респондеров по шкале ВАШ (а) и индексу Лекена (б). Пациент считается респондером, если у него наблюдается снижение по шкале ВАШ и индекса Лекена по сравнению с нулевым значением не менее чем на 30%, в течение 2 последовательных моментов времени



Рис. 3 Класс индекса Лекена, оцениваемый в каждый момент времени. Индекс Лекена классифицируется как низкий (<4), умеренный (от 5 до 8); высокий (>8)

Первая модель оценивала влияние независимых переменных на вероятность ответа, измеренную по снижению индекса Лекена минимум на 30% относительно нулевого значения для двух последовательных моментов времени. Рентгенологический индекс и наличие ОА коленного сустава были значимыми предсказателями ответа, но другие переменные не были связаны с ответом. Более того, рентгенологический индекс и наличие ОА коленного сустава только в большей степени соответствовали классу индекса Лекена в начале исследования.

Что касается рентгенологического индекса, рентгенологический индекс 3 в нулевой точке снизил вероятность ответа до 41% (ДИ 16,9–99,8%, $p = 0,05$) по сравнению с пациентами с индексом 1 или 2 в начале исследования, а рентгенологический индекс 4 в нулевой точке снизил шансы ответа до 33% (ДИ 10,7–100%, $p = 0,058$) по сравнению с пациентами с индексом 1 или 2 в нулевой точке.

Для пациентов с ОА коленного сустава шансы реакции против отсутствия ответа были в 2,4 раза (ДИ 1,0–5,5, $p = 0,042$) выше, чем у пациентов без ОА коленного сустава. Большие доверительные интервалы показали очень низкую надежность модели. Специфичность, чувствительность и площадь под кривой рабочих характеристик приемника (РХП), близкая к 50%, подтверждают этот вывод.

Вторая модель оценивала влияние возможных объясненных переменных на вероятность ответа, измеряемого снижением индекса ВАШ по меньшей мере на 30% относительно нулевого значения в течение двух последовательных моментов времени. Рентгенологический индекс и наличие ОА коленного сустава являются важными предикторами ответа, но другие переменные не оказались связанными с ответом. Более того, рентгенологический индекс и наличие ОА коленного сустава значительно соответствовали возрасту. Что касается рентгенологического индекса, рентгенологический индекс 3 в нулевой точке не уменьшил шансы на ответ, а рентгенологический индекс 4 в нулевой точке уменьшил шансы на ответ на 24% (ДИ 8–70%, $p = 0,009$) по сравнению с пациентами, имеющими индекс 1 или 2 в нулевой точке.



Рис. 4 Изменения показателя индекса Лекена в каждый момент времени относительно начала исследования. Проценты относятся к пациентам с изменениями в классе Лекена

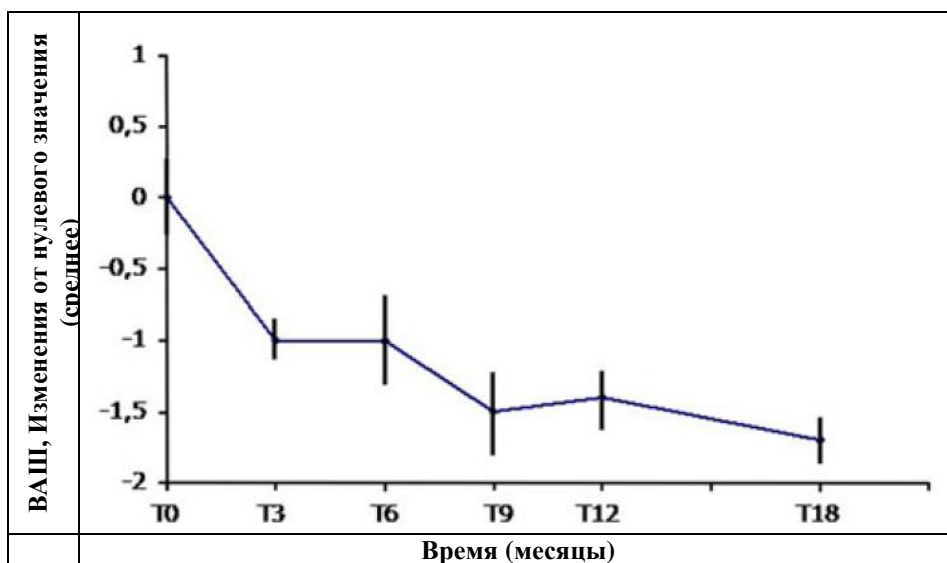


Рис. 5 Боль по шкале ВАШ: изменения от нулевого значения. Снижение показателя боли по шкале ВАШ от нулевого среднего значения в каждый момент времени после первой инъекции

Количество дней приема НПВП за последний месяц (среднее значение +/- СО)

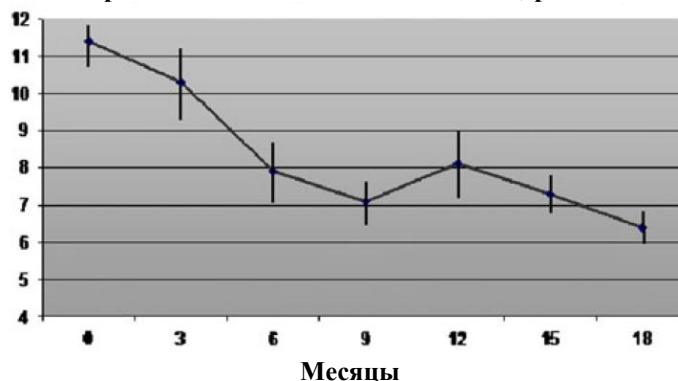


Рис. 6 Прием НПВП. Количество дней за последний месяц (среднее значение), в который пациент принимал минимум один НПВП. Пациенты, не способные принимать НПВП, были исключены из статистического анализа

Для пациентов с ОА коленного сустава вероятность ответа против отсутствия ответа была в 4,4 раза (ДИ 1,5–12,3, $p = 0,005$) выше, чем у пациентов без ОА коленного сустава. Как и в предыдущей модели, большие доверительные интервалы подчеркивали низкую надежность модели. В этой модели чувствительность (то есть процент правильно классифицированных респондеров) казалась приемлемой (82,26%), но специфичность (то есть процент правильно классифицированных респондеров) составляет всего 53,33%. Площадь под кривой РХП составляет 0,72.

Количество инъекций

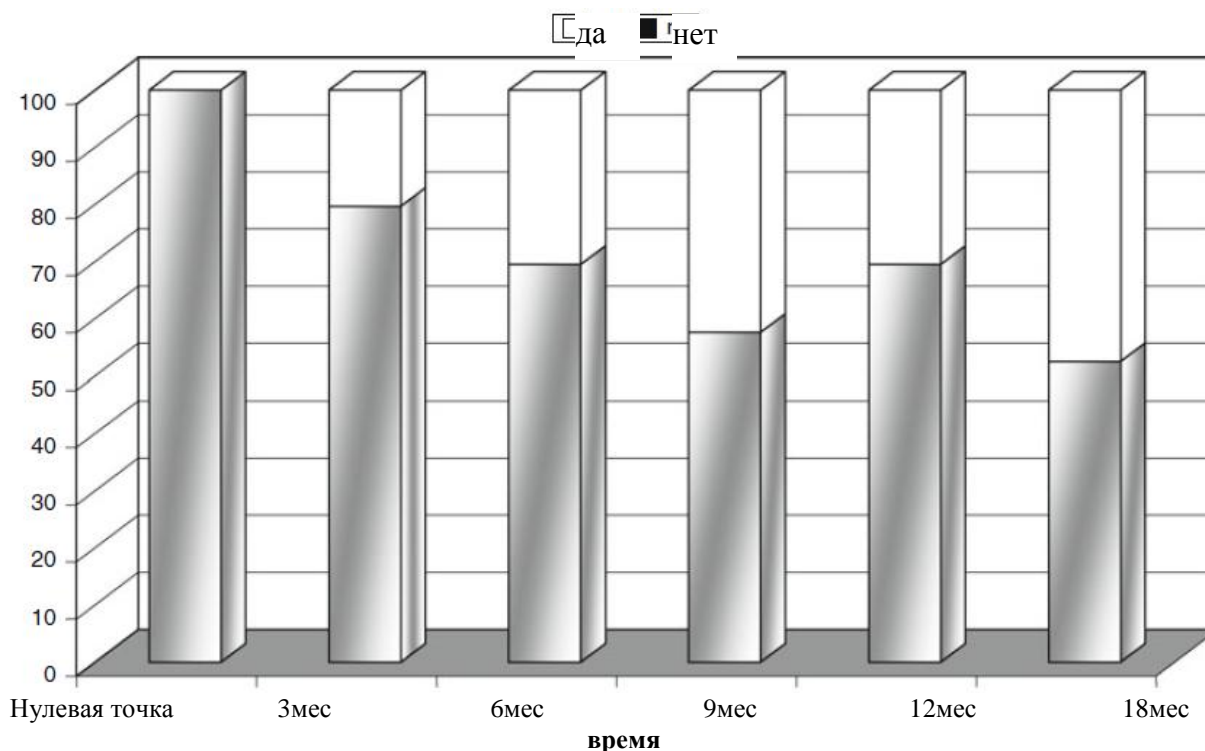
Всего в течение 18-месячного исследования сделали 506 инъекций препарата Гиалон® 4 мл, вводимого под контролем УЗИ, что в среднем составляет 4,2 инъекции на каждого пациента. 19 пациентов получили в общей сложности 4 инъекции, 20 пациентов получили в общей сложности 5 инъекций, и 29 пациентов получили в общей сложности 6 инъекций за 18 месяцев наблюдения.

Безопасность

Не наблюдалось никаких системных побочных эффектов и септических осложнений. Сообщалось о 16 побочных эффектах в виде локальной боли из 506 выполненных инъекций (3,19% на инъекцию). Все они были мягкими и преходящими, длились 2-7 дней и разрешались спонтанно или после применения пероральных анальгетиков. Эти события не влияли на ежедневную активность пациентов.

Обсуждение

Это первое исследование, изучающее симптомы с течением времени у пациентов, страдающих симптоматическим ОА тазобедренного сустава после инъекций Гиалон® под УЗИ-контролем в большой когорте пациентов.

Рис. 7 Прием НПВП. Изменение частоты приема НПВП у пациентов, принимающих или не принимающих НПВП, от нулевой точки до 18-го месяца

Первичной конечной точкой этого исследования была оценка индекса Лекена с течением времени: статистически значимое улучшение наблюдалось во всех временных точках по сравнению с нулевой точкой ($p < 0,001$). Этот результат был достигнут быстро, улучшение наблюдалось уже через 3 месяца; в этот момент индекс Лекена снизился с медианного значения 7 до 6. Действительно, процент пациентов, сообщивших о низком показателе индекса (< 4), изменился с 25,8% в нулевой точке до 35,8% через 3 месяца и со временем увеличился до 47,8% на 18-м месяце. Аналогичным образом, частота пациентов с улучшенными изменениями в классе Лекена увеличивалась с течением времени. Как и индекс Лекена, значение боли по шкале ВАШ (вторичная конечная точка) также снизилось, подтверждая эффективность препарата Гиалон®; на самом деле, статистически значимое улучшение наблюдалось во все моменты времени по сравнению с точкой отсчета ($p < 0,001$); оно было достигнуто только через 3 месяца и поддерживалось до последней временной точки (18 месяцев), когда оно увеличилось до - 1,7 см. Более того, ответ, определяемый как снижение по меньшей мере на 30% по отношению к нулевой точке индекса Лекена или болевого синдрома по шкале ВАШ, рассматриваемого отдельно, было достигнуто у 52% (индекс Лекена) и 60% (шкала ВАШ) пациентов. Почти половина пациентов-респондеров достигли ответа в течение 6 месяцев после первого введения препарата Гиалон®: индекс Лекена у 44,4% пациентов, и индекс ВАШ у 48,6% пациентов. В любом случае, 82,5 и 83,3% пациентов-респондеров достигли ответа через 12 месяцев от нулевой точки по индексу Лекена и ВАШ, соответственно.

Более того, поскольку через 3 месяца процент пациентов-респондеров по индексу ВАШ был выше процента пациентов-респондеров по индексу Лекена, можно предположить, что боль исчезает до улучшения индекса Лекена (с точки зрения снижения на 30% по сравнению с нулевой точкой). Это говорит о том, что препарат Гиалон® может облегчить боль до начала своего действия. Сравнение значений ВАШ и Лекена на 3-м месяце со всеми последующими значениями точек исследования не выявило каких-либо статистических изменений в течение периода наблюдения. Это свидетельствует о том, что препарат Гиалон® вызывает быстрое улучшение симптомов (на третий месяц), которое можно поддерживать с течением времени, повторяя инъекции, по крайней мере, каждые 6 месяцев, в зависимости от клинических симптомов пациента.

Многие пациенты, страдающие ОА тазобедренного сустава, принимают НПВП для уменьшения симптомов; эти препараты могут вызывать как желудочно-кишечные, так и сердечно-сосудистые побочные эффекты [28, 29]. Это увеличивает как прямые, так и косвенные затраты на ОА [30]. Наши предыдущие наблюдения предполагали снижение потребления НПВП после вискозаплементации тазобедренного сустава [21, 22]. Также в этом исследовании подгруппа из 59 (49,2%) пациентов, принимавших НПВП в начале исследования в среднем в течение 6 дней, продемонстрировала статистически значимое снижение потребления через 9 и 18 месяцев по сравнению с нулевой точкой ($p < 0,001$), сообщивших о снижении количества дней потребления до 4 и 5 дней в месяц соответственно. Более того, процент пациентов, не

принимавших НПВП, постепенно увеличивался с 41 до 48% на 18-м месяце после первой инъекции. Среди наиболее важных тем для будущих исследований в соответствии с имеющимися данными исследований и клинической практикой, предложенными целевой группой Постоянного комитета по международным клиническим исследованиям Европейской лиги борьбы с ревматизмом в повестке дня будущих исследований, является утверждение, что «Необходимо определить клинические предикторы ответа на фармакологические и нефармакологические вмешательства при ОА тазобедренного сустава» [31]. Соответственно, мы попытались оценить предикторы эффективного ответа на ВС введение ГК. Среди проанализированных предполагаемых прогностических показателей рентгенологический индекс в нулевой точке был связан с ответом (индекс Лекена и ВАШ): ухудшение рентгенологического индекса соответствовало уменьшению вероятности ответа. Сопутствующая патология ОА коленного сустава также связана с ответом (индекс Лекена и ВАШ), наличие ОА коленного сустава увеличивает вероятность ответа. Можно предположить, что генерализованный ОА может быть вызван хрящевым дефектом, который частично и временно восстанавливается локальным введением ГК. Однако обе модели были довольно плохими, и реакция на лечение может быть связана с непроверенными факторами, и мы не обнаружили аналогичных результатов в других предыдущих исследованиях [16, 17].

Эти данные об эффективности и безопасности подтверждают на практике то, что мы обнаружили в предыдущем рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), сравнивающим препарат Гиалон® с местным анестетиком при симптоматическом ОА тазобедренного сустава. В группе, получавшей лечение, была выявлена статистически значимая разница по альго-функциональному индексу Лекена через 3 месяца ($p < 0,001$) и по шкале боли ВАШ через 6 месяцев после первого лечения ($p < 0,05$) [22]. Принимая во внимание уровень доказательной медицины нашего предыдущего РКИ и данные этого проспективного когортного исследования, препарат Гиалон® заслуживает того, чтобы оказаться среди препаратов для консервативного лечения симптоматического ОА тазобедренного сустава.

Заключение

В реальной практике лечение препаратом Гиалон®, по-видимому, вызывает статистически значимое снижение альгофункциональных показателей через 3 месяца после первой инъекции; через 12 месяцев у 80% пациентов наблюдалось уменьшение симптомов как минимум на 30%. Этот результат может сохраняться с течением времени за счет циклического и персонализированного повторения инъекций под УЗ-контролем, по крайней мере, одна инъекция каждые 6 месяцев.

Признание Сбор и анализ данных, отчетность и написание этого исследования были поддержаны грантом от компании «Fidia Farmaceutici S.p.A.». Компания «Fidia Farmaceutici S.p.A.» не предоставляла никакого оборудования или других материалов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении содержания этой статьи.

Конфликт интересов Авторы заявляют об отсутствии конкурирующих интересов.

Список литературы

1. Симмонс Д, Матерс К, Пфлегер Б (2003) Глобальное бремя остеоартроза в 2000 году. Всемирная организация здравоохранения, Женева (*Symmons D, Mathers C, Pflieger B (2003) Global burden of osteoarthritis in the year 2000. World Health Organization, Geneva.*)
2. Альтман РД (2003) Статус дополнительной гиалуроновой терапии при остеоартрозе. Тек Ревмат Отчеты 5(1):7–14 (*Altman RD (2003) Status of hyaluronan supplementation therapy in osteoarthritis. Curr Rheumatol Rep 5(1):7–14*)
3. Ло ГХ, ЛаВолли М, Макалиндон Т, Фельсон ДТ (2003) Внутрисуставная гиалуроновая кислота в лечении остеоартроза коленного сустава: мета-анализ. JAMA 290:3115–3121. (*Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT (2003) Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA 290:3115–3121*)
4. Аррих Дж, Пирибауер Ф, Мад П и др. (2005) Внутрисуставная гиалуроновая кислота для лечения остеоартроза коленного сустава: систематический обзор и мета-анализ. CMAJ 172:1039–1043 (*Arrich J, Piribauer F, Mad P et al (2005) Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. CMAJ 172:1039–1043*)
5. Ванг К-Т, Лин Дж, Чанг К-Дж и др. (2004) Терапевтическое действие гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава. JBJS86A(3):538–545 (*Wang C-T, Lin J, Chang C-J et al (2004) Therapeutic effects of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee. JBJS86A(3):538–545*)
6. Беллами Н, Кемпбелл Дж, Робинсон В и др. (2006) Вискозаплементация для лечения остеоартроза коленного сустава. База данных Cochrane Сист Обз 2:CD005321 (*Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al (2006) Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2:CD005321*)
7. Аггарвал А, Семповски ИП (2004) Инъекции гиалуроновой кислоты при остеоартрозе коленного сустава. Систематический обзор литературы. Кан Сем Врач 50:249–256 (*Aggarwal A, Sempowski IP (2004) Hyaluronic acid injections for knee osteoarthritis. Systematic review of the literature. Can Fam Physician 50:249–256*)

8. Коларц Г, Коц Р, Хохмайер И (2003) Отдаленные преимущества и повторные циклы лечения внутрисуставным гиалуронатом натрия (Гиалган) у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. *Семина по Артр и Рев.* 32(5):310–319 (Kolarz G, Kotz R, Hochmayer I (2003) Long-term benefits and repeated treatment cycles of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Semin Arthritis Rheum* 32(5):310–319)
9. Брузек Д, Петрон Д (2008) Лечение остеоартроза коленного сустава гиалуроновыми препаратами для внутрисуставного введения. *Текущие медицинские исследования и мнения* 24(12):3307–3322 (Brzusek D, Petron D (2008) Treating knee osteoarthritis with intra-articular hyaluronans. *Curr Med Res Opin* 24(12):3307–3322)
10. Шиб Ф (2003) Внутрисуставная гиалуроновая кислота при артропатиях. *Артрит и ревматология* 23(6):338–340 (Schieb F (2003) Intraartikuläre injizierte Hyaluronsäure bei Arthropathien. *Arthritis rheum* 23(6):338–340)
11. Фоти К, Чизари К, Карда С, Джордан Н, Рокко А, Фризиери А, Делла Белла Г (2011) Проспективное обсервационное исследование клинической эффективности и безопасности внутрисуставного гиалуроната натрия в синовиальных суставах при остеоартрозе. *Евр Журн Физико-Реабил Медицины* (Foti C, Cisari C, Carda S, Giordan N, Rocco A, Frizziero A, Della Bella G (2011) A prospective observational study of the clinical efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate in synovial joints with osteoarthritis. *Eur J Phys Rehabil Med*)
12. Приано Ф, Гуелфи М (2007) Эффективность внутрисуставной гиалуроновой кислоты (Хиалубрикс®) в артроскопии. *Артроскопия VIII(№ 1):3–12* (Priano F, Guelfi M (2007) Efficacy of intra-articular hyaluronic acid (Хиалубрикс®) in arthroscopy. *Arthroscopia VIII(no. 1):3–12*).
13. Смидерле К, Скапин М, Ронкони Л, Балдо М, Вилламинар Р (2007) Анализ походки изменений клинических и биомеханических параметров у пациентов с остеоартрозом коленного сустава после внутрисуставной инфильтрации гиалуроновой кислотой. *Евр Мед Физ* 43 (Прил 1–3):5–17 (Smiderle C, Scapin M, Ronconi L, Baldo M, Villaminar R (2007) Gait analysis of changes in clinical and biomechanical parameters in osteoarthritis knee patients after intra-articular infiltration with hyaluronic acid h.m.w. *Eur Med Phys* 43(Suppl 1–3):5–17)
14. Вад ВБ, Сакалкале Д, Скалко ТП, Викивич ТЛ (2003) Роль Гиалана G-F 20 в лечении остеоартрита тазобедренного сустава. *Архивы Физико-Реабил Медици* 84(8):1224–1226 (Vad VB, Sakalkale D, Sculco TP, Wickiewicz TL (2003) Role of hylan G-F 20 in treatment of osteoarthritis of the hip joint. *Arch Phys Med Rehabil* 84(8):1224–1226)
15. Каглар-Ягси Х, Унсал И и др. (2005) Безопасность и эффективность внутрисуставной инъекции Hylan G-F 20 под ультразвуковым контролем при остеоартрозе бедра: пилотное исследование. *Ревматол Межд* 25(5): 341–344 (Caglar-Yagci H, Unsal S, Yagci I et al (2005) Safety and efficacy of ultrasound-guided intra-articular Hylan G-F 20 injection in osteoarthritis of the hip: a pilot study. *Rheumatol Int* 25(5): 341–344)
16. Джексон ДВ, Эванс НА, Томас БМ (2002) Точность размещения иглы во внутрисуставном пространстве коленного сустава. *Журнал по хирургии костей и суставов* 84A(9):1522–1527 (Jackson DW, Evans NA, Thomas BM (2002) Accuracy of needle placement into the intra-articular space of the knee. *J Bone Joint Surg Am* 84A(9):1522–1527)
17. Мильоре А, Тормента С, Мартин Мартин ЛС и др. (2005) Открытое пилотное исследование внутрисуставной инъекции Hylan G-F 20 (Synvisc) под ультразвуковым контролем при лечении симптоматического остеоартрита тазобедренного сустава. *Клин Ревматол* 24(3):285–289 (Migliore A, Tormenta S, Martin Martin LS et al (2005) Open pilot study of ultrasound-guided intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 24(3):285–289)
18. Мильоре А, Тормента С, Мартин Мартин ЛС и др. (2006) Симптоматическое влияние внутрисуставного введения hylan G-F 20 на остеоартроз бедра: клинические данные наблюдения через 6 месяцев. *Клин. Ревматол* 25(3):389–393 (Migliore A, Tormenta S, Martin Martin LS et al (2006) The symptomatic effects of intra-articular administration of hylan G-F 20 on osteoarthritis of the hip: clinical data of 6 months follow-up. *Clin Rheumatol* 25(3):389–393)
19. Квистгаард Э, Кристофферсен Х, Терслев Л и др. (2001) Ультразвуковой контроль внутрисуставных инъекций в коленные и тазобедренные суставы. *Остеоартрит и хрящ* 9(6):512–517 (Qvistgaard E, Kristoffersen H, Terslev L et al (2001) Guidance by ultrasound of intra-articular injections in the knee and hip joints. *Osteoarthr Cartil* 9(6):512–517)
20. Мильоре А, Мартин Мартин ЛС, Алимонти А и др. (2003) Эффективность и безопасность вискоасплементации при внутрисуставном введении под ультразвуковым контролем при остеоартрозе бедра. *Остеоартрит и хрящ* 11(4):305–306 (Migliore A, Martin Martin LS, Alimonti A et al (2003) Efficacy and safety of viscosupplementation by ultrasound-guided intra-articular injection in osteoarthritis of the hip. *Osteoarthr Cartil* 11(4):305–306)
21. Мильоре А, Массифра Ю, Яннесси Ф, Капуано А, Диано МЛ, Маскерони Э, Алимонти А, Граната Г, Падалино К, Тормента С 2006 Эффективность и безопасность применения Хиалубрикс® при остеоартрозе тазобедренного сустава: проспективное когортное исследование. *Летопись*

- ревматических заболеваний. 65 (Прил II) (Migliore A, Massafra U, Iannessi F, Capuano A, Diaco ML, Mascheroni E, Alimonti A, Granata G, Padalino C, Tormenta S 2006 Efficacy and safety of Хялалубрикс® administration in hip osteoarthritis: prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 65 (Suppl II))
22. Мильоре А, Бицци Э, Массакфра Ю, Алимонти А, Мартин-Мартин С, Торmenta С (2008) 18-месячное наблюдение после внутрисуставного введения Хялалубрикс® у 344 пациентов с симптоматическим остеоартрозом бедра. *Остеоартрит и хрящ* 16:118–119 (Migliore A, Bizzi E, Massafra U, Alimonti A, Martin-Martin S, Tormenta S (2008) 18-months followup after intra-articular administration of Хялалубрикс® in 344 patients with symptomatic osteoarthritis of the hip. *Osteoarthr Cartil* 16:118–119)
 23. Мильоре А, Массакфра Ю, Бицци Э, Вакка Ф, Мартин-Мартин С, Граната М, Алимонти А, Торmenta С (2009) Сравнительное двойное слепое контролируемое исследование внутрисуставных инъекций гиалуроновой кислоты (Хялалубрикс) в сравнении с местной анестезией при остеоартрозе тазобедренного сустава. *Исслед и Лечен Артритов* 11(6):R183 (Migliore A, Massafra U, Bizzi E, Vacca F, Martin-Martin S, Granata M, Alimonti A, Tormenta S (2009) Comparative, double-blind, controlled study of intra-articular hyaluronic acid (Хялалубрикс) injections versus local anesthetic in osteoarthritis of the hip. *Arthritis Res Ther* 11(6):R183)
 24. Альтман Р, Аларкон Г, Аппелрут Д и др. (1991) Критерии Американского колледжа ревматологии для классификации и регистрации остеоартрита бедра. *Артрит Ревмат* 34(5): 505–514 (Altman R, Alarcon G, Appelrout D et al (1991) The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 34(5): 505–514)
 25. Келлгрэн ДжХ, Лоуренс ДжС (1957) Рентгенологическая оценка остеоартроза. *Летопись ревматических заболеваний* 16(4):494–502 (Kellgren JH, Lawrence JS (1957) Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Ann Rheum Dis* 16(4):494–502)
 26. Лекен МГ (1997) Альго-функциональные показатели остеоартрита тазобедренного и коленного суставов. *Ж Ревматол* 24(4):779–781 (Lequesne MG (1997) The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 24(4):779–781)
 27. Торmenta С, Мильоре А, Нардис П и др. (2004) Ультразвуковая картина в когорте из 170 пациентов, страдающих остеоартрозом тазобедренного сустава. *Остеоартрит и хрящ* 12(В):P305 S124 (Tormenta S, Migliore A, Nardis P et al (2004) Ultrasound pattern in a cohort of 170 patients suffering from hip osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil* 12(B):P305 S124)
 28. Штраубе С, Трамер МР, Мур РА, Дерри С, МакКвай ХДж (2009) Смертность при верхних желудочно-кишечных кровотечениях и перфорации: влияние времени и использование НПВП. *ВМС Гастроэнтерол* 9:41 (Straube S, Tramer MR, Moore RA, Derry S, McQuay HJ (2009) Mortality with upper gastrointestinal bleeding and perforation: effects of time and NSAID use. *BMC Gastroenterol* 9:41)
 29. Гисласон ГХ, Расмуссен ДжН, Абилдстром СЗ и др. (2009) Увеличение смертности и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с использованием нестероидных противовоспалительных препаратов при хронической сердечной недостаточности. *Арх Межд Мед* 169:141–149 (Gislason GH, Rasmussen JN, Abildstrom SZ et al (2009) Increased mortality and cardiovascular morbidity associated with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in chronic heart failure. *Arch Intern Med* 169:141–149)
 30. Мур РА, Филипс КДж (1999) Стоимость NSAID неблагоприятных последствий для Национальной службы здравоохранения Великобритании. *Ж Мед Экон* 2:45–55 (Moore RA, Philips CJ (1999) Cost of NSAID adverse effects to the UK National Health Service. *J Med Econ* 2:45–55)
 31. Жанг В, Догерти М, Арден Н, Баннварс Б, Бижлсма Дж, Гунтер КП, Хаусэлманн ХДж, Херреро-Бемонт Г, Джордан К, Какла-манис П, Либ Б, Лекен М, Ломандер С, Мазирес Б, Мартин-Мола Э, Павелка К, Пенделтон А, Пунци Л, Свобода Б, Варатожо Р, Фербругген Г, Циммерманн_Горска И, Доугадос М, Постоянный комитет EULAR по международным клиническим исследованиям и терапии (ESCISIT) (2005) Научно обоснованные рекомендации EULAR по лечению остеоартроза тазобедренного сустава: отчет рабочей группы Постоянного комитета EULAR по международным клиническим исследованиям и терапии (ESCISIT). *Летопись ревматических заболеваний* 64(5):669–681 (Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, Hauselmann HJ, Herrero-Beaumont G, Jordan K, Kakla-manis P, Leeb B, Lequesne M, Lohmander S, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Swoboda B, Varatojo R, Verbruggen G, Zimmermann-Gorska I, Dougados M, EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) (2005) EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 64(5):669–681).