

POLINUCLEOTIDE VERSUS HIALURONAT DE SODIU ÎN TRATAMENTUL LOCAL AL GONARTROZEI

ANCUȚA ZAZGYVA¹, ISTVÁN GERGELY², OCTAV MARIUS RUSSU³, CIPRIAN ROMAN⁴, TUDOR SORIN POP⁵

^{1,4}Doctorand Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș, ^{2,3,5}Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș

Cuvinte cheie: Rezumat: În acest studiu clinic randomizat, dublu-orb, am evaluat comparativ eficacitatea injecțiilor polinucleotide, intra-articulare cu polinucleotide și hialuronat de sodiu la pacienți cu gonartroză decompensată algic. Am randomizat 30 de pacienți în 2 loturi de câte 15, care au beneficiat de 3 infiltrații intra-articulare la nivelul genunchiului, la intervale de 1 săptămână, cu polinucleotide (CondrotideTM - n= 15) sau hialuronat de sodiu (Synocrom® - n= 15). Perioada de urmărire a fost de 3 luni după finalizarea tratamentului. Pentru evaluare am folosit Scala Analog Vizuală pentru durere, scorul Knee Osteoarthritis Outcome Score și scorurile de genunchi și funcțional Knee Society Score înaintea administrării primei infiltrații, și apoi la 4, 8 și 16 săptămâni. Nivelul durerii s-a îmbunătățit statistic semnificativ la ambele loturi, în timp ce valorile scorurilor KSS au prezentat o îmbunătățire semnificativă doar la lotul tratat cu polinucleotide. Am concluzionat că injecțiile intra-articulare cu polinucleotide reprezintă o alternativă viabilă în tratamentul gonartrozei.

Keywords: Abstract: We conducted a randomized, double-blind clinical trial to assess the efficacy of intra-articular injections of polynucleotides versus hyaluronan in patients with symptomatic knee osteoarthritis. The 30 patients enrolled were randomized in two groups and received 3 intra-articular knee injections at 1 week intervals with either polynucleotides (CondrotideTM, n=15) or hyaluronan (Synocrom®, n=15). The patients were followed for 3 months after the end of treatment, with clinical evaluation before administering the first injection and then at 4, 8 and 16 weeks afterward. We used the Visual Analog Scale for pain assessment and calculated the Knee Osteoarthritis Outcome Score and Knee Society Scores (knee and functional). We found a statistically significant decrease of pain levels in both groups, with Knee Society Scores showing a statistically significant improvement only in the polynucleotide group. We concluded that the use of polynucleotide injections in the treatment of knee arthritis is a viable option in symptomatic cases.

INTRODUCERE

Studiile epidemiologice au demonstrat că artroza este cea mai frecventă afecțiune articulară la nivel mondial (1,2) - aproximativ 1/3 din adulți prezintă semne radiologice ale bolii și 25 - 30% din persoanele de peste 45 de ani sunt afectate de boala artrozică.(3) Dintre diversele forme ale bolii, gonartroza este cel mai des întâlnită (~ 6% din populație).(4)

Mecanismul de producere și progresie a bolii artrozice nu este încă pe deplin cunoscut, însă datele disponibile la momentul actual par să indice contribuția unor factori mecanici și biologici.(5) Caracteristica principală a artrozei este degenerarea cartilajului articular, cu modificări fizico-chimice ale lichidului sinovial și apariția ulterioară a modificărilor macroscopice ale articulației afectate. Din păcate, la ora actuală nu există încă un tratament curativ al artrozei, scopul intervențiilor terapeutice fiind în general ameliorarea simptomatologiei (mai ales algice) și posibila încetinire a progresiei bolii. În funcție de gradul de severitate a artrozei, există mai multe opțiuni de tratament, de la terapii nefarmacologice, farmacoterapie și până la intervenții chirurgicale minim invazive sau majore.

Infiltrațiile intra-articulare cu acid hialuronic sunt utilizate frecvent în tratamentul stadiilor puțin avansate ale gonartrozei, principiul fiind îmbunătățirea caracteristicilor

vâsco-elastice ale lichidului sinovial, ce se presupune că ar proteja cartilajul de stresul mecanic și ar putea ameliora durerile pacientului, există însă meta-analize care pun la îndoială eficacitatea acestor opțiuni terapeutice.(6)

O posibilă explicație ar fi modul de acțiune al acestor substanțe, care asigură lubrefierea articulației, însă nu abordează alți factori importanți în patogenia gonartrozei (biochimici, metabolici sau inflamatori). În încercarea de a oferi pe lângă protecția mecanică a cartilajului și o refacere a fiziologiei mediului intra-articular și a furniza nutrienți, cu restabilirea homeostaziei cartilajului articular, au fost dezvoltate polinucleotidele – molecule polimerice capabile de a lega o mare cantitate de apă, cu formarea unui gel tridimensional. Pe lângă efectul de hidratare a suprafețelor articulare, sunt eliberate molecule de apă și oligonucleotide ce păstrează proprietățile vâsco-elastice și de hidratare ale polinucleotidelor, efectul fiind de mai lungă durată.

SCOP

Scopul acestui studiu clinic randomizat, dublu-orb, a fost de a evalua comparativ eficacitatea injecțiilor intra-articulare cu polinucleotide și hialuronat de sodiu la pacienți cu gonartroză decompensată algic.

¹Autor corespondent: István Gergely, Str. Mihai Viteazul, Nr. 31, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: gergelyistvan@studium.ro, Tel: +40745 360293
Articol intrat în redacție în 22.03.2013 și acceptat spre publicare în 15.04.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Iunie 2013;2(2):100-103

ASPECTE CLINICE

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Studiul de față a fost realizat în perioada 2011-2012 la Clinica de Ortopedie și Traumatologie Tîrgu-Mureș a Spitalului Clinic Județean Mureș, pe un număr de 30 de pacienți diagnosticați cu artroza genunchiului, cu vârsta între 18 și 71 de ani.

Criteriile de includere au fost: (1) prezența de dureri persistente la nivelul genunchiului, cu durată de minim 2 luni, (2) diagnosticul de gonartroză – pe baza criteriilor clinice/clinice și radiologice ale American College of Rheumatology (7) și (3) gonartroză în stadiu incipient/ mediu – pe baza clasificării radiologice Kellgren-Lawrence.(8) Am definit următoarele criterii de excludere: abuzul de alcool și/ sau droguri, sarcina sau alăptarea, fracturi sau traumatisme grave ale genunchiului studiat, artrita reumatoidă, boli hematologice, hipersensibilitatea la substanțele studiate (acid hialuronic, polinucleotide), infiltrații intra-articulare cu acid hialuronic sau corticosteroizi în ultimele 3 luni, tratament sistemic anticoagulant sau cu antiinflamatoare steroidiene în ultima lună.

Studiul a fost aprobat de Comisiile de Etică a Universității de Medicină și Farmacie și a Clinicii de Ortopedie și Traumatologie Tîrgu-Mureș. Toți pacienții au semnat un formular de consimțământ informat. Cei 30 de pacienți au fost randomizați în momentul includerii în studiu în 2 loturi de câte 15 pacienți, care au beneficiat de 3 infiltrații intra-articulare la nivelul genunchiului afectat cu polinucleotide (lotul I/ CondrotideTM, n= 15) sau hialuronat de sodiu (lotul II/ Synocrom®, n= 15).

Infiltrațiile au fost efectuate la intervale de 1 săptămână. Soluțiile utilizate au fost:

- CondrotideTM – gel de polinucleotide naturale cu lanț lung, cu grad înalt de purificare, concentrație de 20 mg/ ml, în seringi preumplute de 2 ml.
- Synocrom® – hialuronat de sodiu produs prin biofermentație, cu greutate moleculară de 1,6 milioane Da, 10 mg/ ml, în seringi preumplute de 2 ml.

Infiltrațiile și evaluarea au fost realizate de investigatori separați, pentru a menține condiția de dublu-orb a studiului. Pe perioada studiului a fost interzisă administrarea orală sau parenterală de corticosteroizi, însă pacienții au putut utiliza antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la nevoie.

Consumul de AINS a fost raportat în fișele pacienților.

Perioada de urmărire a studiului a fost de 3 luni după finalizarea tratamentului. Toți parametri clinici au fost evaluați înaintea primei infiltrații (moment notat cu T0), și apoi la vizitele de control programate la 4, 8 și 16 săptămâni (T4, T8, T16), când au fost notate eventualele efecte adverse ale tratamentului și consumul de AINS pe perioada anterioară. Pentru evaluarea clinică subiectivă și obiectivă am utilizat Scala Analog Vizuală (SAV), chestionarul Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) și chestionarele pentru scorul de genunchi și funcțional Knee Society Score (KSS).

Toate chestionarele au fost completate înainte de administrarea primei infiltrații și la cele 3 vizite ulterioare.

Obiectivul principal al studiului a fost modificarea nivelului durerii în repaus, iar obiectivele secundare au fost modificarea valorilor scorurilor subiective și obiective (KOOS, KSS) și consumul de AINS, respectiv profilul de siguranță al substanțelor folosite (evaluat pe baza înregistrării efectelor adverse).

Calculul statistic au fost efectuate cu ajutorul Graph Pad Software, San Diego, California, USA. În prima etapă valorile SAV și a scorurilor subiective și obiective (KOOS, KSS) au fost supuse testelor de concordanță (Kolmogorov-Smirnov, D'Agostino) pentru testarea normalității. Am aplicat apoi teste statistice parametrice – testul Student pentru

compararea a două eșantioane independente de valori, respectiv testul ANOVA pentru a compara mai mult de trei eșantioane de valori. Toate testele au fost interpretate față de pragul de semnificație $p=0,05$, iar semnificația statistică a fost considerată pentru valorile $p<0,05$.

REZULTATE

Nu am avut pacienții pierduți din urmărire. Cele două loturi de pacienți au fost asemănătoare din punct de vedere al caracteristicilor demografice (tabelul nr. 1).

Pe baza rezultatelor obținute cu ajutorul SAV, am observat o scădere semnificativă statistic a durerii la ambele loturi de pacienți, de la $6,7\pm 1,03$ cm (T0) la $2,7\pm 0,8$ cm (T16) în lotul I (tratată cu polinucleotide), respectiv de la $5,1\pm 1,8$ cm (T0) la $2,8\pm 1,3$ cm (T16) în lotul II (tratată cu hialuronat de sodiu) (tabelul nr. 2), însă am observat o ameliorare mai pronunțată a simptomatologiei algice în lotul I.

Tabelul nr. 1. Datele demografice ale pacienților din cele două loturi incluse în studiu prezentate ca mediană și interval (IMC = Indice de masă corporală)

Parametru	Lot I (polinucleotide)	Lot II (hialuronat de sodiu)
Număr de pacienți	15	15
Vârsta (ani)	62 (31 – 71)	60 (18 – 68)
Distribuția pe sexe	8 F/ 7 B	9F/ 6B
Înălțimea (cm)	161 (152 – 175)	165 (150 – 180)
Greutatea (kg)	72 (64 – 89)	68 (60 – 105)
IMC (kg/ m ²)	27,7 (23,6 – 33,2)	29,1 (24,2 – 36,1)

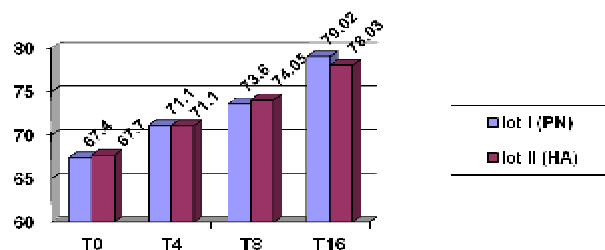
Tabelul nr. 2. Nivelul durerii măsurate în repaus prin SAV

Evaluarea	Lot I*	Lot II*	Valoarea p**
T0	$6,7\pm 1,03$	$5,1\pm 1,8$	0,006
T4	$4,7\pm 1,2$	$4,1\pm 1,8$	0,31
T8	$3,5\pm 0,9$	$3,1\pm 1,3$	0,33
T16	$2,7\pm 0,8$	$2,8\pm 1,3$	0,75

* Datele sunt prezentate ca medii±SD; ** test Student

Valorile scorului KOOS au prezentat de asemenea o îmbunătățire la ambele loturi între momentele T0 și T16. Prin plotarea diferențelor dintre valoarea KOOS la momentul T16 și T0 se poate observa o creștere mai mare a valorii scorului la lotul tratat cu polinucleotide (11,62) față de lotul tratat cu hialuronat (10,33) (figura nr. 1).

Figura nr. 1. Valorile medii ale scorului KOOS la cele două loturi comparate



În ceea ce privește scorurile KSS, scorul de genunchi a prezentat o îmbunătățire statistic semnificativă numai în cazul lotului I ($p=0,01$, test ANOVA) (figura nr. 2). Valoarea scorului funcțional KSS a avut de asemenea o creștere mai mare și statistic semnificativă la lotul tratat cu polinucleotide ($p=0,002$,

ASPECTE CLINICE

test ANOVA), față de lotul II cu o creștere nesemnificativă statistic ($p=0,26$) (figura nr. 3).

Figura nr. 2. Valorile scorului de genunchi KSS la cele două loturi (pe diagramele boxplot sunt inserate mediile scorului KSS)

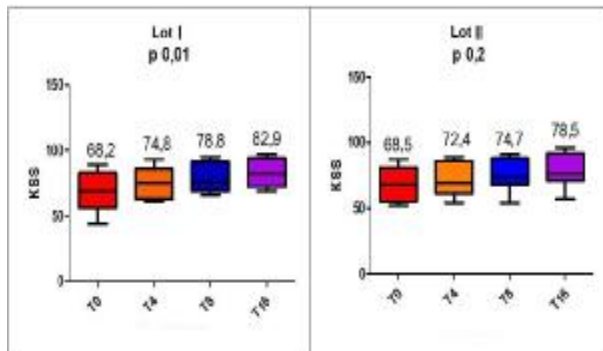
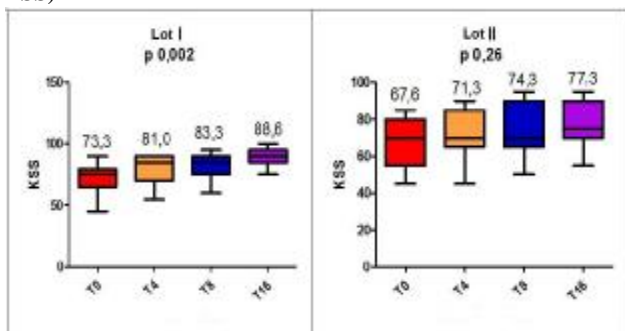
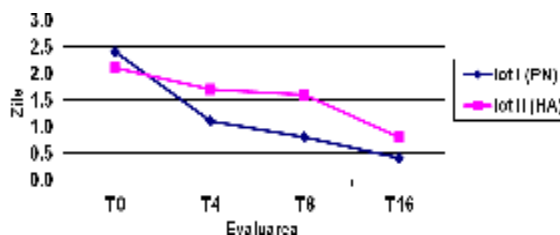


Figura nr. 3. Valorile scorului funcțional KSS la cele două loturi (pe diagramele boxplot sunt inserate mediile scorului KSS)



Consumul de AINS a scăzut la lotul tratat cu polinucleotide comparativ cu lotul tratat cu hialuronat, diferența fiind mai semnificativă la evaluările T4 și T8 (figura nr. 4). La sfârșitul studiului (T16) doar 2 (13,3%) din pacienții din lotul I utilizau AINS, comparativ cu 6 pacienți (40%) din lotul II.

Figura nr. 4. Consumul de AINS la cele două loturi de pacienți pe perioada studiată



Pe durata studiului nu am înregistrat efecte adverse semnificative ale substanțelor folosite – am observat o ușoară durere articulară imediat după administrarea injecțiilor la 3 pacienți (2 din lotul I și 1 din lotul II), care însă s-a diminuat la câteva ore post-infiltrație. Nu am înregistrat cazuri de infecții intra-articulare.

DISCUȚII

Osteoartrita este o afecțiune cronică frecventă, ce se estimează că până în anul 2020 ar putea deveni a 4-a cauză de dizabilitate la nivel mondial (9,10), datorită creșterii speranței de

viață a populației. Din păcate, artroza rămâne o boală „incurabilă”, în ciuda diverselor metode de tratament disponibile.

În fazele inițiale ale artrozei genunchiului, medicul dispune de o serie de modalități terapeutice farmacologice (infiltrații intra-articulare cu acid hialuronic și corticosteroizi, AINS oral sau topic, suplimente alimentare condroprotectoare – glucozamin, condroitin – etc.). Majoritatea acestor opțiuni au prezentat rezultate favorabile în studii, însă există și studii care au demonstrat doar beneficii minime ale unor tratamente farmacologice față de placebo.(6,11,12)

Una dintre cele mai recente inovații în tratamentul farmacologic al stadiilor incipiente/medii ale gonartrozei este utilizarea de infiltrații intra-articulare cu polinucleotide, molecule extrase din surse naturale, care prin clivaj eliberează intra-articular oligonucleotide. Mai multe studii au demonstrat faptul că derivații degradării enzimatică a lanțurilor de polinucleotide (nucleotide simple, nucleozide, baze de azot) sunt prezente în mod normal în mediul extracelular, fiind substanțe utile pentru metabolismul celulelor.(13,14) Prin infiltrațiile intra-articulare cu polinucleotide, lichidul sinovial este îmbogățit cu nucleotide, baze purinice și pirimidinice, ce susțin metabolismul celular. Într-un studiu similar, Vanelli și colab.(15) au comparat eficacitatea infiltrațiilor intra-articulare cu gel de polinucleotide cu cea a acidului hialuronic la pacienți suferind de gonartroză, observând rezultate asemănătoare la cele două grupe de pacienți pe o perioadă de urmărire de 16 săptămâni.

CONCLUZII

Am observat o scădere semnificativă a durerii la pacienții diagnosticați cu gonartroză și tratați prin infiltrații cu polinucleotide și acid hialuronic, cu îmbunătățirea scorurilor clinice urmărite (KOOS, KSS). În cazul administrării polinucleotidelor, îmbunătățirile simptomatologice și funcționale au fost superioare celor obținute prin tratamentul cu hialuronat de sodiu. Prin urmare, injecțiile intra-articulare cu polinucleotide reprezintă o alternativă viabilă în tratamentul gonartrozei în stadiu incipient și mediu.

REFERINȚE

1. Felson DT. Epidemiology of hip and knee osteoarthritis. Epidemiologic reviews. 1988;10:1-28.
2. Felson DT, Couropmitree NN, Chaisson CE, Hannan MT, Zhang Y, McAlindon TE, LaValley M, Levy D, Myers RH. Evidence for a Mendelian gene in a segregation analysis of generalized radiographic osteoarthritis: the Framingham Study. Arthritis and rheumatism. 1998;41(6):1064-1071.
3. Lo GH, LaValley M, McAlindon T, Felson DT. Intra-articular hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. JAMA. 2003;290(23):3115-3121.
4. Andrianakos AA, Kontelis LK, Karamitsos DG, Aslanidis SI, Georgountzos AI, Kaziolas GO, Pantelidou KV, Vafiadou EV, Dantis PC, Group ES. Prevalence of symptomatic knee, hand, and hip osteoarthritis in Greece. The ESORDIG study. The Journal of Rheumatology. 2006;33(12):2507-2513.
5. Woessner JF, Howell DS. Joint cartilage degradation: Basic and clinical aspects. New York: Marcel Dekker; 1993.
6. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G: Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane database of systematic reviews. 2006(2):CD005321.
7. Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, Christy W, Cooke TD, Greenwald R, Hochberg M, et al. Development of criteria for the classification and reporting

- of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis and rheumatism*. 1986;29(8):1039-1049.
8. Kellgren JH, Lawrence JS: Radiological assessment of osteo-arthrosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 1957;16(4):494-502.
 9. Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bulletin of the World Health Organization*. 2003;81(9):646-656.
 10. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 1996;274(5288):740-743.
 11. Lester DK, Zhang K. Gait analysis of knee arthritis treated with hyaluronic acid. *The Journal of Arthroplasty*. 2010;25(8):1290-1294.
 12. Curran MP. Hyaluronic acid (Supartz(R)): a review of its use in osteoarthritis of the knee. *Drugs & aging*. 2010;27(11):925-941.
 13. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, Boratto R, Cattarini G, Martini D, Belletti S, Scandroglio R: Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: a new proposal for bone tissue repair. *Life sciences*. 2003;73(15):1973-1983.
 14. Muratore O, Cattarini G, Gianoglio S, Tonoli EL, Sacca SC, Ghiglione D, Venzano D, Ciurlo C, Lantieri PB, Schito GC. A human placental polydeoxyribonucleotide (PDRN) may promote the growth of human corneal fibroblasts and iris pigment epithelial cells in primary culture. *The new microbiologica*. 2003;26(1):13-26.
 15. Vanelli R, Costa P, Rossi SM, Benazzo F. Efficacy of intra-articular polynucleotides in the treatment of knee osteoarthritis: a randomized, double-blind clinical trial. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy: official journal of the ESSKA*. 2010;18(7):901-907.