

KELIO ARTERIJŲ EMBOLIZACIJOS VEIKSMINGUMAS, PALYGINTI SU FIKTYVIA PROCEDŪRA, MALŠINANT GONARTROZĖS SKAUSMĄ: SISTEMINĖ ATSITIKTINIŲ IMČIŲ TYRIMŲ APŽVALGA

Kipras Balčiūnas¹, Mantas Andzelis²

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos fakultetas,

²Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Ortopedijos ir traumatologijos klinika

Raktažodžiai: osteoartrrozė, gonartrozė, kelio arterijų embolizacija, atsitiktinių imčių tyrimai, placebo efektas.

Santrauka

Įvadas. Kelio arterijų embolizacija (KAE) siūloma kaip minimaliai invazyvi alternatyva gonartrozės skausmui mažinti, tačiau placebo procedūros gali lemti didelę dalį klinikinio pagerėjimo.

Tikslas. Įvertinti KAE analgezinį poveikį, stipresnį už fiktyvios procedūros efektą, remiantis atsitiktinių imčių kontroliuojamais tyrimais (AIT).

Medžiaga ir metodai. Vadovaujantis PRISMA gairėmis, mokslinių publikacijų sistemingai ieškota „PubMed“ (2015–2025) duomenų bazėje. Įtraukti AIT, lyginę KAE su angiografiškai imituota, bet neembolizuojančia intervencija. Pirminė baigtis – skausmo pokytis pagal VAS / KOOS po ≤ 12 mėn. Atrinktų tyrimų kokybė vertinta remiantis JAV nacionalinių sveikatos institutų (NIH) kokybės vertinimo gairėmis.

Rezultatai. Į analizę įtraukti 3 AIT (n = 138). Mažos imties vieno centro tyrime nustatytas didesnis skausmo sumažėjimas KAE grupėje po 1 mėn. ($p < 0,01$). Dviejuose geros metodinės kokybės AIT (dvigubas–trigubas aklumas, n = 117) po 4–12 mėn. reikšmingo skirtumo tarp KAE ir fiktyvios procedūros nebuvo (KOOS skausmo sumažėjimas 3,0; $p = 0,31$). Trumpalaikiai nepageidaujami reiškiniai (hematoma, eritema) registruoti < 15 % atvejų, sunkios komplikacijos retos.

Išvados. 1. Dabartiniai AIT neįrodo KAE pranašumo prieš fiktyvią procedūrą iki vienerių metų. 2. Pastebėtas ryškus placebo efektas rodo psichologinių veiksmų svarbą minimaliai invazyviam gydymui. 3. Reikalingi didesnės apimties, standartizuoti AIT su vienodais rezultatais rodikliais ilgesniam laikotarpiui.

Įvadas

Gonartrozė (GA) yra lėtinė liga, pažeidžianti kelio sąnarį ir jo audinius. Jos metu pirmiausia pažeidžiama sąnario kremzlė, o ligai progresuojant – pokremzlinis kaulas ir aplinkinės sinovinės struktūros [1]. Uždegiminės medžiagos iš sinovijos, tokios kaip citokinai ir prostaglandinai E2, sutrikdo kremzlės atkūrimą ir skatina degradaciją. Tai veda į ciklą, kai kremzlės pažeidimas dar labiau skatina uždegimą sinovijoje. Kilęs sinovitas skatina kraujagyslių endotelio ląstelių augimą, didindamas uždegimą ir sąnarių audinių pažeidimus. Angiogenezę, arba naujų kraujagyslių formavimąsi, yra susijęs su lėtiniu skausmu, nes leidžia augti jutiminiams nervams šalia šių kraujagyslių [5]. Progresuojant gonartrozei, sąnario struktūros, ypač jo kremzlės ir subchondrinio kaulo dėvėjimasis bei irimas taip pat sukelia ten esančių nervų jautrumą. Nervų įjautrinimas sergant GA yra reikšminga skausmo perdavimo savybė, prisidedanti prie skausmo intensyvumo ir sąnario patologijos lygio neatitikimo [3]. Gonartrozė paveikia ~23 % > 40 metų asmenų ir dažnai sukelia lėtinį skausmą kartu su funkcijos pablogėjimu [2]. Yra įvairių neintervencinių gonartrozės skausmo malšinimo priemonių. Pagrindinės – kineziterapija, diatermija, sporto pratimai, ultragarso terapija, svorio kontrolė, kelio įtvartai, bei įtvartai, mažinantys tam tikros kelio vietos apkrovą, reguliuojant apatinių galūnių padėtį. Farmakologinės skausmo malšinimo priemonės yra nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo, intrasąnariniai steroidai, intrasąnarinė hialurono rūgštis, gliukozaminas [11]. Jei pacientui konservatyvūs metodai neveiksmingi, gali būti siūloma sąlyginai mažai intervencijos reikalaujanti procedūra – kelio arterijos embolizacija (KAE). Šios procedūros metu kelio arterijos neovaskulinės šakos selektyviai embolizuojamos mikrosferomis, taip nutraukiant nenormalią sinovinės membranos hiperemiją. Nutraukus šį procesą, potencialiai gaunamas efektas, kuris

sustabdo uždegiminius pokyčius ir su gonartroze susijusį skausmą [6]. Procedūros metu selektyviai embolizuojant hipervaskuliarizuotas sritis, teoriškai mažinama angiogenezė ir nocicepcija – procesai, kurie gali reikšmingai prisidėti prie skausmo ir funkcijos sutrikimo. Embolizuojant patologines, hiperemiškas kelio kraujagysles, atsiranda galimybė slopinti angiogenezę, uždegimą, naujų neuroninių kelių susiformavimą ir taip mažinti skausmą [4]. Dauguma pirminių tyrimų VAS skalėje rodo > 50 % skausmo sumažėjimą [7]. Tačiau atsitiktinių imčių tyrimų rezultatai yra priešaringi. Pavyzdžiui, S. Bagla ir kt. aprašytas atsitiktinių imčių tyrimas, kuriame naudota pseudo kontrolė, išryškino KAE efektyvumą, palyginti su placebo procedūra [10], o vieno centro trigubai aklas atsitiktinių imčių ty-

rimas, kurį atliko S. Landers ir kt. [9], parodė, kad KAE gali būti veiksmingesnė už placebo tik tada, kai embolizuojamos visos kelio arterijos šakos. Dar viename naujesniame tyrime, lyginusiame KAE su fiktyvia procedūra, nustatyta, kad abi grupės pasiekė minimalią kliniškai reikšmingą skausmo sumažėjimo ribą, tačiau statistiškai reikšmingo skirtumo tarp jų nebuvo, nes placebo efektas buvo didelis [8].

Tyrimo tikslas – atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų tyrimų pagrindu įvertinti, ar KAE poveikis mažinant skausmą ir gerinant funkciją yra didesnis nei placebo grupėje, bei išanalizuoti šių tyrimų metodologinę kokybę, remiantis NIH gairėmis.

Tyrimo medžiaga ir metodai

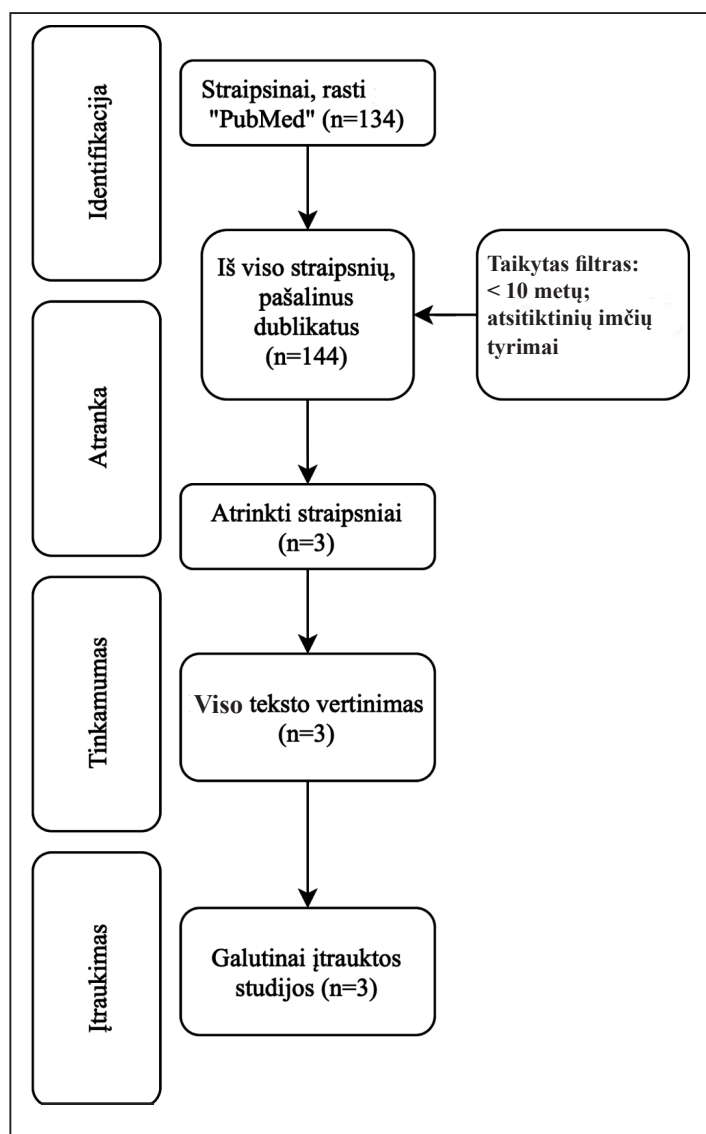
Literatūros šaltinių paieška buvo atlikta duomenų bazėje „PubMed“, apimant 2015–2025 m. laikotarpį. Paieškai naudoti raktažodžiai ir jų deriniai anglų kalba: „genicular“, „artery“ ir „embolization“. Į sisteminę apžvalgą buvo įtraukiami tik atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai, publikuoti angliškai per pastaruosius dešimt metų. Tyrimuose dalyvavo ≥ 18 m. pacientai, sergantys kelio osteoartritu (Kellgren–Lawrence 1–4 stadija). Intervencinę grupę turėjo sudaryti kelio arterijų embolizacijos procedūra, o kontrolinę – angiografiškai imituota (fiktyvi) procedūra. Reikalauta, kad tyrimuose būtų pateiktas bent vienas skausmo ar funkcijos gydymo baigties rodiklis (VAS, KOOS ar WOMAC) ir ne trumpesnė kaip vieno mėnesio stebėseną. Paieškos ir atrankos procesas, vadovaujantis PRISMA gairėmis, apėmė dublikatų pašalinimą, antraščių bei santraukų patikrą ir viso teksto vertinimą. Galutinei analizei atrinkti trys kriterijus atitinkantys atsitiktinių imčių tyrimai (1 pav.).

Vertinti rodikliai: VAS arba KOOS skausmo pokytis (0–100) 1–12 mėn.; WOMAC / KOOS funkciniai pokyčiai; nepageidaujami reiškiniai.

Kokybės analizė: JAV nacionalinių sveikatos institutų (NIH) atsitiktinių imčių tyrimų gairės; gera kokybė ≥ 8 balai.

Tyrimo rezultatai

Atliktas trijų klinikinių tyrimų (S. Bagla ir kt. [10], T. Zadelhoff ir kt. [8] bei S. Landers ir kt. [9]) vertinimas remiantis NIH kokybės vertinimo gairėmis, kurios numato, kad bendras tyrimo metodologijos patikimumas gali būti įvertintas kaip „geras“ (angl. good), „vidutinis“ (angl. average) arba „silpnas“ (angl. poor). Pagrindiniai veiksniai,



1 pav. PRISMA diagrama

į kuriuos atsižvelgta, buvo atsitiktinė atranka, paskirstymo slaptumas, tyrėjų ir dalyvių aklinimas, nubyrimo lygis, analizės metodika (ypač „ketinimo gydyti“ principo, angl. intention-to-treat), taip pat tinkamų ir patikimų baigties rodiklių naudojimas (1 ir 2 lentelės).

S. Bagla ir kt.[10] tyrimas pasižymėjo tinkamu dizainu, t. y. buvo apibūdintas kaip atsitiktinių imčių tyrimas, užtikrino paskirstymo slaptumą ir bent iš dalies įgyvendino aklinimą (dalyviams taikytas viengubas aklinimas). Vis dėlto

jo kokybė susilpnėjo dėl gana didelio (> 20 proc.) bendro dalyvių nubyrimo, taip pat itin didelio (~21,5 %) skirtumo tarp intervencijos ir kontrolinės grupių nubyrimo. Tokie rodikliai gali reikšmingai iškreipti tyrimo rezultatus, kadangi nežinoma, ar nubyrimą dalyviai turėjo specifinių ypatybių, galinčių paveikti intervencijos vertinimą. Be to, neaiškiai aprašyta, ar tyrėjai naudojo „ketinimo gydyti“ principu paremtą analizę, kuri leidžia išlaikyti atsitiktinio paskirstymo teikiamą naudą. Dėl šių metodologinių trūkumų tyrimo ko-

1 lentelė. Atsitiktinių imčių tyrimų patikimumas pagal NIH gaires.

Klausimas	S. Bagla ir kt. [10]	T. Zadelhoff ir kt. [8]	S. Landers ir kt. [9]
1. Ar tyrimas apibūdintas kaip atsitiktinių imčių ?	Taip	Taip	Taip
2. Ar taikytas randomizacijos metodas buvo tinkamas (atsitiktinis paskirstymas)?	Taip, naudota tinkama atsitiktinė paskirtis	Taip, naudota blokinė randomizacija	Taip, naudota 1:1 atsitiktinė/blokinė randomizacija
3. Ar paskirstymo slaptumas užtikrintas?	Taip, paskirstymas neatskleistas iki faktinio priskyrimo		
4. Ar dalyviai ir tyrėjai buvo akli paskyrimui į gydymo grupes?	Dalyviams taikytas viengubas aklinimas. Informacija apie tyrėjų aklinimą teikiama ribotai	Taip, dalyviai ir tyrėjai akli	Taip, dalyviai ir tyrėjai akli
5. Ar vertintojai, nustatantys baigtis, buvo akli dalyvių paskyrimui?	Taip, vertintojai buvo akli		
6. Ar grupių duomenys pradiniam etape buvo panašūs (pvz., demografiniai rodikliai, rizikos veiksniai)?	Taip, grupės buvo panašios pagal pagrindinius kintamuosius		
7. Ar bendras dalyvių pasitraukimas buvo ≤ 20 %?	Ne (pasitraukimas ~21,43 %)	Taip (<5 %)	Taip (~3 %)
8. Ar tiriamųjų pasitraukimo iš tyrimo skirtumas tarp grupių buvo ≤ 15 procentinių punktų?	Ne, skirtumas siekė ~21,5 %	Taip, daug mažesnis nei 15 %	Taip, ~1,69 %
9. Ar intervencijų laikymasis kiekvienoje grupėje buvo aukštas?	Taip, protokolo laikymasis buvo aukštas		
10. Ar kitų intervencijų buvo vengta, ar jos panašiai taikytos abiejose grupėse?	Taip, papildomos intervencijos suvienodintos		
11. Ar galiojantys ir patikimi metodai baigtims vertinti taikyti nuosekliai visiems dalyviams?	Taip, vertinta VAS, WOMAC, metrika taikyta visiems	Taip, naudoti patikimi rodikliai (pvz., WOMAC) visiems dalyviams	Taip, taikytos pripažintos tyrimo priemonės
12. Ar autoriai pagrindė, kad imties dydis yra pakankamas grupių skirtumams nustatyti esant ≥ 80 % statistinei galiai?	Taip, nurodė pakankamą statistinę galią (≥ 80 %).		
13. Ar baigtiniai rodikliai ir / ar pogrupių analizės buvo iš anksto numatytos?	Taip, baigtiniai rodikliai ir pogrupiai iš anksto apibrėžti		
14. Ar visi atsitiktinai paskirti dalyviai buvo analizuoti taikant ketinimo gydyti principą?	Tyrimo aiškiai nenurodyta, ar taikyta ITT analizė; duomenų nepakanka	Taip, analizuota taikant ketinimo gydyti principą	Taip, analizuota taikant ketinimo gydyti principą
Tyrimo kokybė pagal NIH	Prasta	Gera	Gera

2 lentelė. Atsitiktinių imčių tyrimų duomenys.

Tyrimas	Imtis n= (KAE / placebo)	Aklumas	Vertinimas	Pagrindinis rezultatas
S. Bagla ir kt. [10]	14 / 7	viengubas	VAS 1 mėn.	–50 mm KAE vs –1 mm Placebo ($p < 0,01$)
S. Landers ir kt. [9]	29 / 30	trigubas	KOOS skausmo 12 mėn.	skirtumo nėra ($p > 0,05$)
T. Zadelhoff ir kt. [8]	29 / 29	dvigubas	KOOS skausmo 4 mėn.	3,0 balo (95 % PI –7,1 – 13,0)

kybė įvertinta kaip „prasta“ ir ji būtina interpretuoti atsargiai.

T. Zadelhoff ir kt. [8] tyrimas atitiko daugumą kokybiško atsitiktinių imčių klinikinio tyrimo kriterijų. Jame aiškiai aprašyta blokinė randomizacija, užtikrinta paskirstymo slaptumo procedūra, taikytas dalyvių ir tyrėjų dvigubas aklumas, o bendras nubyrėjimas nesiekė 5 proc. Toks mažas nubyrėjimo rodiklis didina rezultatų patikimumą, nes reikšmingai sumažėja atrankos bei išgyvenimo paklaidų poveikis. Be to, autoriai nurodė, kad analizė atlikta pagal „ketinimo gydyti“ principą, kuris užtikrina, jog visi pradiniai tiriamieji išlieka savo priskirtose grupėse, nepriklausomai nuo to, ar jie visapusiškai laikėsi protokolo. Remiantis šiais aspektais, tyrimo kokybė įvertinta kaip „gera“ ir tyrimas gali būti laikomas aukštos metodinės kokybės pavyzdžiu.

S. Landers ir kt. [9] tyrimas taip pat pasižymėjo tvirta metodika: naudotas 1:1 atsitiktinės ar blokinės atrankos metodas, užtikrintas paskirstymo slaptumas iki faktinio priskyrimo, o dalyviai ir tyrėjai buvo akli intervencijos atžvilgiu. Nubyrėjimo rodiklis tyrime sudarė apie 3 proc. ir iš esmės nesiskyrė tarp grupių (skirtumas siekė tik apie 1,69 procentinio punkto). Tai rodo, kad abi grupės buvo tolygios, todėl mažesnė rizika, kad tyrimo rezultatai yra paveikti diferencinio nubyrėjimo. Be to, autoriai pateikė aiškius ir patikimus baigties rodiklius, taikydami patikimas skausmo ir funkcijos vertinimo skales, bei nurodė, kad imties dydis buvo pakankamas tyrimo tikslams įvertinti, užtikrinant ne mažesnę kaip 80 proc. galią. Tyrimo kokybė taip pat įvertinta kaip „gera“.

Rezultatų aptarimas

Tyrimai, kuriems priskirtas geros kokybės įvertis, pasižymi tvirtomis metodologinėmis priemonėmis, kurios padeda sumažinti šališkumą ir leidžia labiau pasitikėti gautais rezultatais. Tuo tarpu prastą vertinimą gavęs tyrimas turėjo esminių metodologinių trūkumų, susijusių su dideliu nubyrėjimo lygiu ir neaiškia dalyvių įtraukimo į galutinę analizę schema. Tokie aspektai gali reikšmingai iškreipti klinikinius rezultatus, todėl juos būtina vertinti kritiškai ir papildomai patikrinti kitais nepriklausomais tyrimais.

Nors S. Bagla ir kt. [10] atliktas tyrimas parodė teigiamus rezultatus, tačiau, remiantis NIH gairėse nustatytais metodologiniais trūkumais, šio tyrimo įvertinimas yra prasčiausias.

Taip pat būtina paminėti, jog po vieno mėnesio pacientams, kuriems buvo atlikta fiktyvi procedūra, buvo suteikta galimybė atlikti tikrąją procedūrą eliminuojant aklumą, ir rezultatus vertinant tik mėnesį po procedūros. S. Landers ir kt. [9] bei T. Zadelhoff ir kt. [8] tyrimai pasižymėjo geresne metodologija, didesne tiriamųjų imtimi ($n = 59$; $n = 58$) ir ilgesniu stebėjimo laikotarpiu po procedūros. Šie tyrimai neparodė statistiškai reikšmingo skirtumo tarp placebo ir tikrąją procedūrą gavusios grupės.

Diskusija

Tik prasčiausiai įvertintas pagal NIH tyrimas parodė trumpalaikį KAE pranašumą gonartrozės sukulto skausmo malšinimui. Platesnės apimties geros kokybės AIT pagerėjimo skirtumo nepatvirtino. Heterogeniškos embolinės medžiagos (embozene, PVA, i.pene/CS) bei skirtingas embolizuotų šakų skaičius gali slėpti mažus tikruosius poveikio dydžius.

Išvados

1. Esami atsitiktinių imčių duomenys neįrodo KAE analgezinio pranašumo prieš fiktyvią procedūrą iki 12 mėn.
2. Nustatytas reikšmingas placebo efektas rodo paciento lūkesčių svarbą ir būtinybę užtikrinti aklumą būsimuose tyrimuose.
3. Ateities tyrimuose turėtų būti taikomi tvirtesni metodologiniai principai, vienoda embolinė medžiaga, aiškūs rezultatų matavimo taškai ir ≥ 24 mėn. stebėseną.

Literatūra

1. Giorgino R, Albano D, Fusco S, Peretti GM, Mangiavini L, Messina C. Knee osteoarthritis: epidemiology, pathogenesis, and mesenchymal stem cells: what else is new? an update. *Int J Mol Sci* 2023;24(7):6405.
<https://doi.org/10.3390/ijms24076405>
2. Cui A, Li H, Wang D, Zhong J, Chen Y, Lu H. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine* 2020;29:30:100587.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100587>
3. Dainese P, WynKAert KV, De Mits S, Wittoek R, Van Ginckel A, Calters P. Association between knee inflammation and knee

- pain in patients with knee osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2022;30(4):516-534.
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2021.12.003>
4. O'Grady AM, Little MW. Genicular artery embolization data review. *Tech Vasc Interv Radiol* 2023;26(1):100880.
<https://doi.org/10.1016/j.tvir.2022.100880>
 5. Padia SA, Genshaft S, Blumstein G, Plotnik A, Kim GHJ, Gilbert SJ, et al. Genicular artery embolization for the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. *JBJS Open Access* 2021;6(4):e21.00085.
<https://doi.org/10.2106/JBJS.OA.21.00085>
 6. Tyagi R, Ahmed SS, Koethe Y, Raskind A, Ahmed O. Genicular artery embolization for primary knee osteoarthritis. *Semin Intervent Radiol* 2022;39(2):125-129.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-1745798>
 7. Taslakian B, Miller LE, Mabud TS, et al. Genicular artery embolization for treatment of knee osteoarthritis pain: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthr Cartil Open* 2023;5(2):100342.
<https://doi.org/10.1016/j.ocarto.2023.100342>
 8. Van Zadelhoff TA, Bos PK, Moelker A, Bierma-Zeinstra SMA, van der Heijden RA, Oei EHG. Genicular artery embolisation versus sham embolisation for symptomatic osteoarthritis of the knee: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 2024;14(10):e087047.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2024-087047>
 9. Landers S, Hely R, Hely A, Harrison B, Page RS, Maister N, et al. Genicular artery embolization for early-stage knee osteoarthritis: results from a triple-blind single-centre randomized controlled trial. *Bone Joint Open* 2023;4(3):158-167.
<https://doi.org/10.1302/2633-1462.43.BJO-2022-0161.R2>
 10. Bagla S, Piechowiak R, Sajjan A, Orlando J, Hartman T, Isaacson A. Multicenter randomized sham-controlled study of genicular artery embolization for knee pain secondary to osteoarthritis. *J Vasc Interv Radiol* 2022;33(1):2-10.e2.
<https://doi.org/10.1016/j.jvir.2021.09.019>

EFFICACY OF GENICULAR ARTERY EMBOLIZATION VERSUS SHAM PROCEDURE FOR KNEE OSTEOARTHRITIS PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

K. Balčiūnas, M. Andzelis

Keywords: knee osteoarthritis, gonarthrosis, genicular artery embolization; randomized controlled trials; sham procedure.

Summary

Introduction. Genicular artery embolization (GAE) has been proposed as a minimally invasive alternative for knee-osteoarthritis pain, yet sham procedures may account for much of the observed clinical improvement.

Objective. To assess whether the analgesic effect of GAE exceeds that of a sham intervention, based on randomized controlled trials (RCTs).

Materials and methods. Following PRISMA guidelines, a systematic PubMed search (2015-2025) identified RCTs comparing GAE with an angiographically simulated but non-embolizing procedure. The primary endpoint was change in pain (VAS/KOOS) at ≤ 12 months. Study quality was appraised with the NIH tool.

Results. Three RCTs (n = 138) met the criteria. Only one small single-centre trial showed a greater pain reduction in the GAE group at 1 month (p < 0.01). In two higher-quality, double-/triple-blind trials (n = 117), no significant difference between GAE and sham was observed at 4-12 months (KOOS pain improvement = 3.0; p = 0.31). Short-term adverse events (haematoma, erythema) occurred in < 15 % of cases; serious complications were rare.

Conclusions. 1. Current RCTs do not demonstrate superiority of GAE over sham within one year. 2. The pronounced placebo effect underscores the importance of psychological factors in minimally invasive treatments. 3. Larger, standardised RCTs with uniform outcome measures and longer follow-up are required.

Correspondence to: Kipras.balciunas@gmail.com

Gauta 2025-05-15