



Движение без боли

ПРОТЕЗ СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ

- ✓ Один курс Синвиск™ достоверно уменьшает боль и улучшает функцию сустава на срок до 12 месяцев¹⁻³
- ✓ Синвиск™* замедляет разрушение хряща, отодвигая сроки протезирования до 7 лет**⁴⁻⁵
- ✓ Особая форма шприца делает введение Синвиск™ комфортным и безопасным⁶



Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция)
 125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
 Тел.: (495) 721-14-00; факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск™ (Гилян G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. **ОПИСАНИЕ:** стерильная, априорная, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиалан. Средний молекулярный вес гиалана около 6 млн дальтон, гилян В представляет собой гидратированный гелем. Синвиск™/Synvisc® содержит гилян А и гилян В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2 ± 0,3). **ХАРАКТЕРИСТИКИ:** обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111 ± 13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25 ± 2 Па. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного, тазобедренного, голеностопного или плечевого суставов. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. **ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:** не использовать для внутрисуставного введения, нельзя вводить экстраартикулярно. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для подготовки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучалось влияние препарата на беременных женщин, а также детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** (см. полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** удалить синовиальную жидкость или внутрисуставную стерилизацию. Вводить строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. **РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.** Остеоартроз коленного сустава: 3 инъекции с интервалом в 1 неделю между инъекциями. Остеоартроз тазобедренного, голеностопного, плечевого сустава: 1 инъекция. **СОСТАВ** на 1 мл (Гилян G-F 20): 8 мг Гилян G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** по 2 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 2,25 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от +2 °С до +30 °С. Не замораживать. Обязательно ознакомиться с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск™ (Гилян G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. **ОПИСАНИЕ:** стерильная, априорная, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиалан. Средний молекулярный вес гиалана около 6 млн дальтон, гилян В представляет собой гидратированный гелем. Синвиск™/Synvisc® содержит гилян А и гилян В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2 ± 0,3). **ХАРАКТЕРИСТИКИ:** обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111 ± 13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25 ± 2 Па. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного сустава. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. **МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ:** не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучалось влияние препарата на беременных женщин, а также детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. **ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ** (см. полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:** удалить синовиальную жидкость или внутрисуставную стерилизацию. Вводить строго в суставное пространство. 1 инъекция в коленный сустав. Потерю инъекции можно вводить через 6 месяцев после первой. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** не использовать для внутрисуставного введения, для внутрисуставного введения или введения в синовиальные ткани или капсулу сустава. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для обработки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. Повторная стерилизация не допускается. **СОСТАВ** на 1 мл (Гилян G-F 20): 8 мг Гилян G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. **ФОРМА ВЫПУСКА:** по 2 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 2,25 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** при температуре от +2 °С до +30 °С. Не замораживать. Обязательно ознакомиться с полной инструкцией по применению медицинского изделия.



The Journal of Knee Surgery

Editor-in-Chief
 James P. Stannard, MD

РЕПРИНТ

Отсрочка тотального эндопротезирования коленного сустава при применении гилана G-F 20

Delayed Total Knee Replacement with HyLAN G-F 20

David D. Waddell, Biji Joseph



www.thieme-connect.com/products
www.thieme.com/journals





Издание на русском языке осуществлено ООО «Глобал Репринт Сервис» с разрешения Thieme Publishers.

Данный репринт – перевод статьи, опубликованной Thieme Publishers в Journal of Knee Surgery 28 октября 2014.
Статья доступна онлайн: DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395281>



Отпечатано на бумаге, сертифицированной EU Ecolabel. **EU Ecolabel FR/011/003**

Этот репринт, включая обложку, на 100% состоит из бумаги, произведенной по бездревесной технологии из материалов вторичной переработки.

SARU.HYL.16.12.2112
При поддержке компании АО «Санофи-авентис групп».

Отсрочка тотального эндопротезирования коленного сустава при применении гилана G-F 20

David D. Waddell, MD¹ Biji Joseph, PharmD²

¹Orthopedic Specialists of Louisiana, Шривпорт, Луизиана

²Sanofi, Кембридж, Массачусетс, США

Адрес для корреспонденции: David D. Waddell, MD, Orthopedic Specialists of Louisiana, 1500 Line Avenue, Suite 101, Shreveport, LA 71101 (e-mail: dwaddell@msil.md).

J Knee Surg

Резюме

Ключевые слова:

- ▶ гилан G-F 20
- ▶ коленный сустав
- ▶ остеоартроз
- ▶ боль
- ▶ тотальное эндопротезирование коленного сустава

Проведена ретроспективная оценка проспективно полученных данных о частоте и времени до операции тотального эндопротезирования коленного сустава (ТЭКС) у больных остеоартрозом (ОА) IV стадии, получавших лечение гиланом G-F 20 с 1997 до 2010 г. (полная когорта; 1863 коленных сустава), и в подгруппе пациентов, получавших лечение с 1997 по 2003 г. (исходная когорта; 1187 коленных суставов) с целью выявления возможной долгосрочной взаимосвязи между применением гилана G-F 20 и отсрочкой в проведении ТЭКС. В обеих когортах ТЭКС было проведено на 25–28% коленных суставов; средний срок между началом применения гилана G-F 20 и операцией составил 2,8–3,1 года. Возраст являлся значимым прогностическим фактором в отношении времени до проведения ТЭКС. При повторных курсах лечения отмечено небольшое увеличение частоты синовита коленного сустава, в большинстве случаев расцененного как легкий или умеренный. Анализ выживаемости продемонстрировал, что лечение гиланом G-F 20 в ортопедической практике сопровождалось отсрочкой проведения ТЭКС более чем на 7 лет в 75% случаев из 1863 коленных суставов с ОА IV стадии (1342 пациента). Гилан G-F 20 позволяет отсрочить ТЭКС – это заключение согласуется с данными нашего предшествующего сообщения (Waddell и Bricker, 2007).

С 2007 по 2009 г. распространенность диагноза артроз в популяции США составляла около 20%¹, вероятно, к 2030 г. она увеличится до 25%². По расчетам 42% больных артрозом отмечают ограничение активности¹. Остеоартроз (ОА) остается ведущей причиной инвалидизации в Соединенных Штатах³ и сопровождается значительной нагрузкой на экономику вследствие инвалидизации пациентов, сопутствующих заболеваний и затрат на лечение². По мере старения популяции и увеличения распространенности ожирения связанные с ОА издержки растут и, видимо, будут увеличиваться в дальнейшем⁴.

В США пациентам с ОА, не отвечающим на немедикаментозное лечение и простые анальгетики, при лечении боли в коленном суставе, связанной с ОА, внутрисуставно вводят гиалуроновую кислоту (ГК)^{5–11}. Также ее используют для купирования боли в суставах при

гонартрозе у больных с возможной непереносимостью других видов лечения. Препараты ГК сочетают с другими видами лечения, например, с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС)¹² и кортикостероидами¹³, хотя сочетанное использование в инструкции по применению ГК^{5–11} не описано. Тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭКС) считают последним методом лечения болей, связанных с гонартрозом, и применяют при неэффективности терапии¹⁴. Однако ТЭКС показано не всем больным (в связи с возрастом, болезнями сердца, легких, ожирением или общей астенизацией), а часть пациентов отказываются от этого вида лечения¹⁴. ТЭКС высокочастотна и может в последующем потребовать ревизии. Кроме того, при ТЭКС возможны различные осложнения^{15–33}, в том числе увеличение риска смерти^{34,35}. Многие больные (от 20 до 40%) остаются не удовлетворены результатами ТЭКС

Статья получена

12 августа 2014 г.

Статья принята в печать

23 сентября 2014 г.

Copyright © Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
Tel: +1(212) 584-4662.

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1395281>.
ISSN 1538-8506.

из-за сохраняющихся болей³⁶. Учитывая вопросы безопасности ТЭКС, а также необходимость в правильном отборе больных для оперативного лечения, принятие решения о проведении ТЭКС больным с гонартрозом остается сложной задачей³⁶.

В предшествующем ретроспективном анализе медицинских карт кандидатов на ТЭКС, получавших гилан G-F 20 (Синвиск, Sanofi Biosurgery, Кембридж, Массачусетс) с 1997 по 2003 г., Waddell и Bricker сообщали о том, что частота этого вмешательства после одного или нескольких курсов введения гилана G-F 20 составляла 19%¹⁴. В целом на фоне терапии в 77% случаев операции ТЭКС не проводились в течение почти 4 лет, то есть введение гилана G-F 20 способствовало отсрочке оперативного вмешательства¹⁴. Из всех проанализированных независимых переменных (возраст, пол, этническая группа, индекс массы тела [ИМТ] и суставной выпот в анамнезе) возраст являлся единственным значимым прогностическим фактором для времени проведения ТЭКС ($p < 0,009$)¹⁴.

В настоящем анализе базы данных из реальной практики, включавшей больных гонартрозом, леченных гиланом G-F 20, представлены 1) сведения о проведении ТЭКС в полной когорте пациентов с соответствующими показаниями, получавших лечение гиланом G-F 20 в период с 1997 по 2010 г., 2) обновленный анализ данных когорты пациентов с показаниями к ТЭКС, получавших лечение с 1997 по 2003 г. (результаты опубликованы ранее)¹⁴, проведенный с целью выявить долгосрочное влияние введения гилана G-F 20 на потребность в операции, а также 3) данные о частоте, риске и времени до проведения ТЭКС и влиянии демографических показателей на риск и время до вмешательства у всех пациентов. Насколько нам известно, это крупнейшее и самое длительное исследование отсрочки ТЭКС у больных с соответствующими показаниями при введении препаратов – аналогов синовиальной жидкости.

Пациенты и методы

В данном ретроспективном исследовании анализировали данные всех пациентов с показаниями для ТЭКС, получавших гилан G-F 20 с октября 1997 по июль 2010 г. в нашей практике (полная когорта; $n = 1342$ пациента; 1863 коленных сустава), в которую вошла и подгруппа больных ($n = 863$; 1187 коленных суставов; исходная когорта), получавших лечение с октября 1997 по ноябрь 2003 г., данные которых были опубликованы ранее¹⁴. Отобранные сведения из базы данных пациентов включали демографические показатели, характеристики ОА, показатели эффективности, развитие местных нежелательных явлений (НЯ) и дату проведения любого ТЭКС.

В предшествующей публикации приведено подробное описание больных исходной когорты, получавших

лечение гиланом G-F 20¹⁴. В анализируемую когорту вошли только больные с показаниями для ТЭКС, то есть с IV стадией гонартроза по Келлгрону–Лоуренсу (в том числе больные пателлофemorальным и посттравматическим ОА); их считали кандидатами на проведение ТЭКС, но в соответствии с принятым решением назначали лечение гиланом G-F 20 в соответствии с инструкцией производителя. Перед началом терапии гиланом G-F 20 все пациенты получали лечение по поводу болей, связанных с гонартрозом (значение ≤ 50 по визуальной аналоговой шкале [ВАШ] боли или общему индексу Западного Онтарио и Университета МакМастера – WOMAC) с применением других лекарственных препаратов (например, НПВС, анальгетиков и внутрисуставных стероидов) и немедикаментозных методов (например, физиотерапии), которое оказалось неэффективным. Также к симптомам, вызывающим неудовлетворенность лечением, относили наличие выпота и ограничение разгибания и/или сгибания. Пациентов исключали из группы лечения в случае наличия механических симптомов или деформаций, связанных с ОА (в том числе разрывов хряща, сгибательной контрактуры $>20^\circ$, тяжелой варусной деформации $>10-12^\circ$ или вальгусной деформации $>15^\circ$, конечной стадии повреждения хрящевой ткани или нарушений взаимного расположения суставных поверхностей), гиперчувствительности к препаратам гиалуронана, предшествующего лечения препаратами – аналогами синовиальной жидкости, ревматоидного артрита или явных признаков инфекций или болезней кожи. Если пациенты чувствовали неудовлетворенность своим состоянием и способностью к повседневной деятельности, они решались на операцию. Пригодным для ТЭКС больным, отказавшимся от терапии гиланом G-F 20, проводили ТЭКС в течение 3 месяцев.

Протокол исследования был одобрен локальным экспертным советом организации. Перед началом лечения гиланом G-F 20 все пациенты подписали информированное согласие и согласие на использование своих медицинских карт для целей исследования.

Лечение гиланом G-F 20

Внутрисуставное введение гилана G-F 20 осуществляли однократно (6 мл) или один раз в неделю в течение 3 недель (2 мл) – в зависимости от наличия препарата – под контролем рентгеноскопии для подтверждения правильности введения иглы в соответствующий сустав (описание процедуры опубликовано ранее)³⁷. Если у больных отмечался хороший ответ на начальное лечение (уменьшение боли по шкале ВАШ ≥ 20 мм, по мнению врача) с последующим ухудшением оценки по ВАШ на 50% от ее исходного показателя, пациентам предлагали повторные курсы введения гилана G-F 20. После лечения гиланом G-F 20 разрешалось продолжать терапию НПВС, но запрещалось использование кортикостероидов длительного действия, за исключением случаев обострений ОА (≤ 4 раза в год).

Статистический анализ

Медианой времени до проведения ТЭКС считали среднее время от первой/единственной инъекции гилана G-F 20 до вмешательства, если больной ему подвергался. У пациентов, которым за период наблюдения ТЭКС не проводилось, время наблюдения включало период терапии гиланом G-F 20 до последнего визита к врачу или получения последнего сообщения от пациента. Период наблюдения для каждого пациента включал только время с известным статусом относительно ТЭКС. Если пациенты прекращали посещать врача, для определения статуса относительно ТЭКС их опрашивали по телефону.

Все анализы проводили в полной когорте (лечение гиланом G-F 20 с октября 1997-го по июль 2010 г.; $n = 1863$ коленных сустава) и в подгруппе пациентов (исходная когорта), получавших лечение гиланом G-F 20 (октябрь 1997-го – ноябрь 2003 г.; $n = 1187$ коленных суставов) с ранее опубликованными данными о проведении ТЭКС¹⁴.

Анализировали все демографические данные на момент введения гилана G-F 20. С помощью метода многовариантной логистической регрессии (SAS, версия 9.1, SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США) исследовали влияние возраста, этнической группы, ИМТ и наличия в анамнезе суставного выпота при начале лечения гиланом G-F 20 на риски ТЭКС. Независимые переменные включали в модель в виде фиксированных эффектов. Проведение ТЭКС, «да» или «нет», рассматривалось в качестве зависимой переменной. Возраст подразделяли на категории: <50 лет, 50–59 лет, 60–69 лет, 70–79 лет и ≥ 80 лет. ИМТ подразделили следующим образом: норма (диапазон 20–25 кг/м²), избыточная масса тела (диапазон 26–30 кг/м²), ожирение (диапазон 31–40 кг/м²) и тяжелое ожирение (>40 кг/м²). Значимые эффекты независимых переменных ($p < 0,05$) оценивали методом хи-квадрат Вальда.

В анализе выживаемости оценивали время до ТЭКС в обеих когортах, а также влияние возраста, этнической группы, пола, ИМТ и выпота в анамнезе при первом введении гилана G-F 20 на время до ТЭКС. Для этого анализа использовали программное обеспечение SAS с предполагаемой моделью пропорциональных рисков Кокса. Значимые эффекты независимых переменных ($p < 0,05$) также оценивали методом хи-квадрат Вальда.

Для каждого коленного сустава в базе данных регистрировали случаи синовита (боль и отечность в коленном суставе) с указанием тяжести (легкий, умеренный или тяжелый) и связи с лечением. Критериями легкого синовита служили: увеличение боли по шкале ВАШ на 10–20 баллов, отсутствие выпота и терапия только анальгетиками. Для умеренного синовита было характерно увеличение оценки по ВАШ на 20–30 баллов, выпот, по оценкам, от следового до 1+ (по шкале от 1 до 3), отсутствие аспирации выпота и применение внутримышечных стероидов. Критериями тяжелого синовита служили: увеличение оценки по ВАШ на 30–50 баллов,

выраженность выпота 2–3+ и проведение аспирации выпота в коленном суставе с внутрисуставным введением стероидов. Общую частоту синовита и частоту в зависимости от курса лечения анализировали по всем случаям и в соответствии со степенью тяжести.

Результаты

Состояние коленных суставов и демографические характеристики пациентов

В полной когорте средний возраст пациентов составил 65,4 года у лиц, которым проводили ТЭКС, и 68,2 года – без ТЭКС (► **таблица 1**). В целом большинство пациентов составляли белые женщины в возрасте от 60 до 79 лет с массой тела выше нормы без выпота в исследуемом коленном суставе в анамнезе. Данные двух когорт были сопоставимы (► **см. таблицу 1**).

В полную когорту для данного анализа вошли 1342 пациента (1863 коленных сустава). В большинстве случаев в коленные суставы вводили гилан G-F 20 в виде курсов из 3 инъекций по 2 мл; в 59 коленных суставов (48 пациентов) вводили однократно 6 мл гилана G-F 20. Наблюдение за всеми пациентами проводили со времени первого введения до ТЭКС или последнего визита к врачу/сообщения от пациента. Средний период наблюдения для всех больных в полной когорте составил 7,2 года. При этом среднее время наблюдения за больными, перенесшими ТЭКС, составило 2,8 года, а за больными без ТЭКС – 8,7 года.

При субанализе данных исходной когорты (1187 коленных суставов; 863 пациента) среднее время наблюдения составило 8,7 года. Время наблюдения за пациентами, которым было проведено ТЭКС, – 3,1 года, а за пациентами без ТЭКС – 10,9 года.

Частота и риски операции тотального эндопротезирования коленного сустава

Общая частота ТЭКС при гонартрозе IV стадии составила 25% в полной когорте и 28% в исходной когорте (► **таблица 2**). Частота ТЭКС в подгруппах больных с разными демографическими характеристиками и характеристиками заболевания была сопоставима в каждой когорте, за исключением количественно более высокой частоты случаев ТЭКС у пациентов в возрасте 60–69 лет, за которыми следовали пациенты в возрасте 50–59 лет, а также пациентов, не относящихся к белой расе (46%), по сравнению с белыми пациентами (23%) в исходной когорте (вероятно, эти различия обусловлены небольшим количеством пациентов, не относящихся к белой расе).

По данным логистического регрессионного анализа в полной когорте показано, что возраст и масса тела были значимыми независимыми переменными для частоты ТЭКС ($p < 0,05$). У больных в возрасте <50 лет вероятность ТЭКС была на 39% меньше, чем у пациентов возрастной группы 60–69 лет (отношение рисков, ОР 0,61 [0,40–0,93]; $p < 0,0206$). Вероятность проведения ТЭКС

у больных в возрасте ≥ 80 лет была в 2–3 раза ниже, чем у больных в возрасте < 50 лет (ОР 2,26 [1,31–3,89]), 50–59 лет (ОР 3,25 [2,04–5,17]), 60–69 (ОР 3,72 [2,43–5,72]) и 70–79 лет (ОР 2,41 [1,58–3,67]) ($p < 0,0001$ для всех срав-

нений кроме группы пациентов в возрасте < 50 лет, для которых $p < 0,01$). Также частота ТЭКС была статистически значимо выше у больных возрастной группы 60–69 лет по сравнению с больными 70–79 лет (ОР 1,55; $p < 0,0016$).

Таблица 1. Демографические показатели пациентов и характеристики состояния исследуемых коленных суставов^a

Характеристика	Исходная когорта ^b ($n = 1187$ коленных суставов)		Полная когорта ^c ($n = 1863$ коленных сустава)	
	Без ТЭКС ($n = 859$ коленных суставов)	Проведено ТЭКС ($n = 328$ коленных суставов)	Без ТЭКС ($n = 1398$ коленных суставов)	Проведено ТЭКС ($n = 465$ коленных суставов)
Возраст, лет				
среднее \pm СО	68,1 \pm 13,4	65,4 \pm 10,7	68,2 \pm 12,7	65,4 \pm 10,1
диапазон	28–98	36–89	28–98	36–89
Распределение пациентов по возрасту, n (%)				
<50	94 (10,9)	31 (9,5)	124 (8,9)	37 (8,0)
50–59	114 (13,3)	59 (18,0)	222 (15,9)	92 (19,8)
60–69	189 (22,0)	103 (31,4)	324 (23,2)	157 (33,8)
70–79	312 (36,3)	110 (33,5)	482 (34,5)	148 (31,8)
≥ 80	150 (17,5)	25 (7,6)	246 (17,6)	31 (6,7)
Пол, n (%)				
мужской	351 (40,9)	130 (39,6)	554 (39,6)	186 (40,0)
женский	508 (59,1)	198 (60,4)	844 (60,4)	279 (60,0)
Раса, n (%)				
белая	839 (97,7)	311 (94,8)	1279 (91,5)	429 (92,3)
другая	20 (2,3)	17 (5,2)	119 (8,5)	36 (7,7)
ИМТ, кг/м ²				
среднее \pm СО	30,9 \pm 6,6	31,3 \pm 6,0	31,4 \pm 7,2	31,7 \pm 6,3
диапазон	17,9–72,1	19,1–58,2	17,9–72,1	19,1–58,2
Распределение пациентов по ИМТ, кг/м ² , n (%)				
норма (20–25)	133 (15,5)	38 (11,6)	209 (14,9)	54 (11,6)
избыточная масса тела (26–30)	326 (38,0)	110 (33,5)	509 (36,4)	145 (31,2)
ожирение (31–40)	322 (37,5)	150 (45,7)	527 (37,7)	212 (45,6)
тяжелое ожирение (>40)	78 (9,1)	30 (9,1)	153 (10,9)	54 (11,6)
Выпот в полости исследуемого сустава в анамнезе, n (%)				
нет	743 (86,5)	276 (84,1)	1217 (87,1)	397 (85,4)
да	116 (13,5)	52 (15,9)	181 (12,9)	68 (14,6)
Исходная оценка боли по ВАШ 100 мм				
Среднее \pm СО	77,6 \pm 17,7	77,0 \pm 13,9	68,7 \pm 21,1	71,3 \pm 17,6

Сокращения: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ИМТ – индекс массы тела; СО – стандартное отклонение; ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава.

^aДанные представлены в виде количества коленных суставов (%), а не пациентов.

^bВ исходной когорте в анализ данных ВАШ вошли $n = 858$ коленных суставов у больных без ТЭКС, так как информация по одному пациенту отсутствовала.

^cВ полной когорте в анализ данных ВАШ вошли $n = 1396$ коленных суставов у больных без ТЭКС, так как информация по одному пациенту отсутствовала.

Таблица 2. Частота тотального эндопротезирования коленного сустава в зависимости от демографических характеристик и течения заболевания

Характеристика	Исходная когорта ^b (n = 1187 коленных суставов)		Полная когорта ^c (n = 1863 коленных сустава)	
	Количество коленных суставов в подгруппе	Частота ТЭКС в подгруппе, n (%)	Количество коленных суставов в подгруппе	Частота ТЭКС в подгруппе, n (%)
Всего		328 (28)		425 (25)
Распределение пациентов по возрасту в годах, n				
<50	125	31 (24,8)	161	37 (23,0)
50–59	173	59 (34,1)	314	92 (29,3)
60–69	292	103 (35,3)	481	157 (32,6)
70–79	422	110 (26,1)	630	148 (23,5)
≥80	175	25 (14,3)	277	31 (11,2)
Пол, n (%)				
мужской	481	130 (27,0)	740	186 (25,1)
женский	706	198 (28,0)	1123	279 (24,8)
Раса, n (%)				
белая	1150	311 (27,0)	1708	429 (25,1)
другая	37	17 (45,9)	155	36 (23,2)
Распределение пациентов по индексу массы тела, кг/м ² , n				
норма (20–25)	171	38 (22,2)	263	54 (20,5)
избыточная масса тела (26–30)	436	110 (25,2)	654	145 (22,2)
ожирение (31–40)	472	150 (31,8)	739	212 (28,7)
тяжелое ожирение (>40)	108	30 (27,8)	207	54 (26,1)
Выпот в полости исследуемого сустава в анамнезе, n (%)				
нет	1019	276 (27,1)	1614	397 (24,6)
да	168	52 (31,0)	249	68 (27,3)

Сокращение: ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава.

^aИсходная когорта входит в полную когорту.

Вероятность ТЭКС статистически значимо не различалась между любыми другими возрастными группами. Хотя ИМТ являлся значимым фактором, влияющим на время до ТЭКС, значимые различия показаны только между группами с избыточной массой тела и ожирением. При избыточной массе тела вероятность ТЭКС была на 23% меньше, чем при ожирении (ОР 0,77; $p < 0,0404$). В начальной когорте возраст был единственной независимой переменной, влиявшей на частоту ТЭКС ($p < 0,05$); аналогичная закономерность отмечена и в полной когорте.

В полной когорте пациенты получали от 1 до 7 курсов введения гилана G-F 20 (► **таблица 3**). Количество коленных суставов, в которые вводили препарат, в обеих когортах уменьшалось в одинаковой степени с каждым последующим курсом лечения. Время между любыми

курсами колебалось от 9 до 22 месяцев и было максимальным между курсами 2 и 3 (19 и 21 месяц для всех коленных суставов соответственно в полной и исходной когортах), а минимальным – между курсами 5 и 6 (12 и 13 месяцев для всех коленных суставов соответственно в полной и исходной когортах).

Время до тотального эндопротезирования коленного сустава

Среднее время до ТЭКС или окончания периода наблюдения составляло 2,8 года в полной когорте и 3,1 года в исходной. По данным анализа выживаемости в 75% случаев коленных суставов после курсов лечения в полной и исходной когортах, ТЭКС не проводилось соответственно в течение 7,3 года (95%-ный доверительный интервал [ДИ]: 5,8–11,5) и 6,6 года (95%-ный ДИ: 5,2–9,7)

Таблица 3. Количество курсов лечения гиланом G-F 20 и среднее время между курсами

Характеристика	Исходная когорта				Полная когорта			
	Количество коленных суставов на курс лечения, n (%)	Количество коленных суставов с ТЭКС, n (%)	Количество коленных суставов без ТЭКС, n (%)	Количество коленных суставов на курс лечения, n (%)	Количество коленных суставов с ТЭКС, n (%)	Количество коленных суставов без ТЭКС, n (%)	Количество коленных суставов на курс лечения, n (%)	Количество коленных суставов с ТЭКС, n (%)
Курс 1	1187 (100)	328 (100)	859 (100)	1863 (100)	465 (100)	1398 (100)		
Курс 2	569 (47,9)	180 (54,9)	389 (45,3)	849 (45,6)	245 (52,7)	604 (43,2)		
Курс 3	239 (20,1)	79 (24,1)	160 (18,6)	356 (19,1)	102 (21,9)	254 (18,2)		
Курс 4	111 (9,4)	32 (9,8)	79 (9,2)	157 (8,4)	38 (8,2)	119 (8,5)		
Курс 5	52 (4,4)	13 (4,0)	39 (4,5)	63 (3,4)	14 (3,0)	49 (3,5)		
Курс 6	26 (2,2)	9 (2,7)	17 (2,0)	30 (1,6)	10 (2,2)	20 (1,4)		
Курс 7	14 (1,2)	2 (0,6)	12 (1,4)	15 (0,8)	2 (0,4)	13 (0,9)		
Время между курсами лечения (мес), среднее ±CO								
Курс 1-2	18,6±15,4	16,6±11,5	19,6±16,9	17,1±13,7	15,3±10,4	17,9±14,8		
Курс 2-3	20,5±14,5	16,7±9,7	22,3±16,1	18,9±13,1	16,3±9,1	19,9±14,3		
Курс 3-4	15,8±9,5	14,7±9,5	16,2±9,6	15,3±9,2	14,0±8,9	15,7±9,3		
Курс 4-5	13,7±8,8	9,0±5,2	15,2±9,2	13,7±8,1	9,3±5,2	14,9±8,4		
Курс 5-6	12,8±4,6	13,0±6,1	12,7±3,9	12,4±4,5	12,6±6,0	12,4±3,7		
Курс 6-7	14,4±7,3	11,5±1,4	14,9±7,8	14,2±7,1	11,5±1,4	14,7±7,5		

Сокращение: ТЭКС – тотальное эндопротезирование коленного сустава.

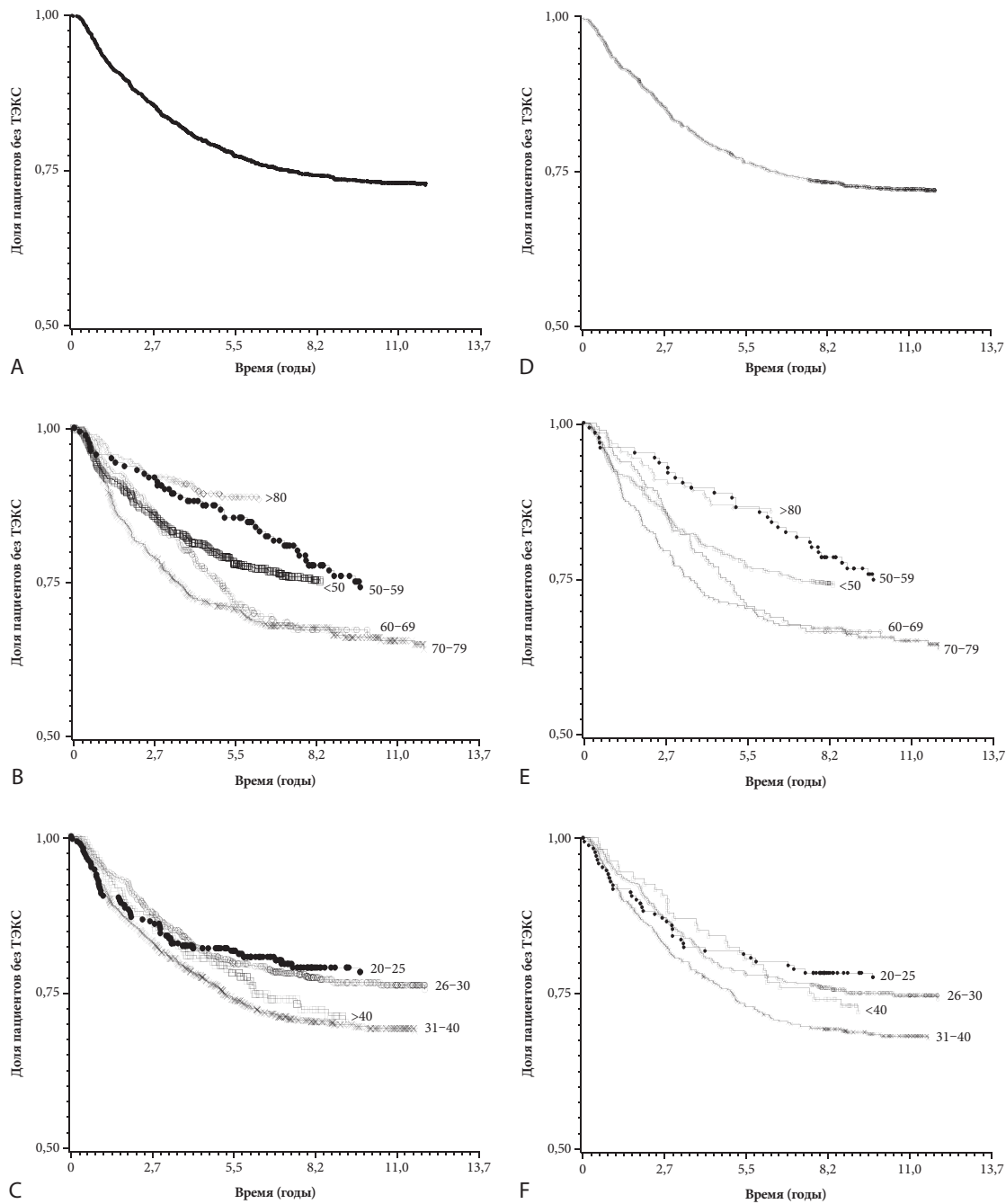


Рисунок 1. Доля пациентов без ТЭКС соответственно в полной и исходной когортах у всех пациентов (A, D) в зависимости от возраста (B, E) и индекса массы тела (C, F).

с момента первого введения препарата (► **рисунок 1A-D**). Время до ТЭКС в зависимости от возраста (► **рисунок 1B-E**) и ИМТ (► **рисунок 1C-F**) также определяли в рамках анализа выживаемости. В полной когорте пациенты возрастной группы 70–79 лет имели самый короткий период до ТЭКС, а пациенты в возрасте 50–59 лет – самый продолжительный (► **рисунок 1B**). Подобные закономерности отмечены и в исходной когорте (► **рисунок 1E**). Анализ выживаемости в обеих когортах показал, что самый короткий период до проведения ТЭКС установлен у пациентов с ожирением (► **см. рисунок 1C-F**).

Переносимость

Общая частота синовита или боли и отечности в коленном суставе у больных гонартрозом IV стадии, получавших гилан G-F 20, составляла 12,2% всех коленных суставов (► **таблица 4**). При анализе с учетом курса лечения частота синовита была 3,5% при 1-м курсе, увеличилась до 9,5% при 2-м курсе, затем стабилизировалась и вновь возрастала при 5-м курсе лечения до 23,8% (63 коленных сустава после лечения; ► **см. таблицу 4**). При 6-м курсе отмечен синовит двух коленных суставов, при 7-м синовит отсутствовал. В большинстве случаев

синовит был легким (36,8%) и умеренным (43,0%); в 10,5% случаев сообщали о тяжелом синовите. Ни в одном случае синовит не был расценен как серьезное нежелательное явление (критерием которого являются потребность в госпитализации, операции, появление хронической дисфункции конечности или смерть). Только один случай синовита, зарегистрированный во время 1-го курса лечения, был расценен как не связанный с лечением. Случаев сепсиса не отмечено.

Обсуждение

У пациентов пожилого возраста или при наличии сопутствующих заболеваний проведение ТЭКС не всегда приемлемо с медицинской точки зрения и не всегда предпочтительно. Данные предшествующих исследований показали, что гилан G-F 20 может отсрочить потребность в ТЭКС^{14,38}. В настоящем анализе при длительном наблюдении гилан G-F 20 еще раз продемонстрировал способность отсрочить проведение ТЭКС у пациентов с гонартрозом IV стадии. Частота ТЭКС в полной когорте больных, получавших гилан G-F 20, была низкой (25%) и соответствовала частоте при предшествующем исследовании в исходной когорте (19%)¹⁴. По данным анализа выживаемости гилан G-F 20 позволял отсрочить потребность в ТЭКС у 75% пригодных для операции пациентов на 7,3 года (полная когорта). В предшествующем исследовании сообщалось об отсрочке проведения ТЭКС почти на 4 года¹⁴. При анализе данных исходной когорты за более длинный период наблюдения показано, что лечение гиланом G-F 20 также увеличивало время до ТЭКС на 6,6 года.

В обычной клинической практике пациентам с показаниями к ТЭКС, которым не подходит лечение гиланом G-F 20, операция ТЭКС проводится в течение 3 месяцев. На основании данного исследования у больных, получавших сначала лечение гиланом G-F 20, а затем нуждавшихся в ТЭКС, время до ТЭКС увеличивалось примерно на 3 года. Возможность отсрочить проведение ТЭКС при применении гилана G-F 20 также подтверждалась длительностью наблюдения, составившей почти 11 лет, у пациентов, не нуждавшихся в ТЭКС после повторных курсов лечения. Также в нашей работе показано, что пациентам может потребоваться более частое введение гилана G-F 20 для сохранения отсрочки перед проведением ТЭКС. Тем не менее время между курсами лечения (у пациентов, соответствовавших критериям назначения повторного лечения) составляло примерно 12 месяцев даже после 5-го и 6-го курсов.

Насколько нам известно, проведенное нами исследование является крупнейшим и включает анализ результатов при наибольшем периоде наблюдения. Кроме того, данные исследования согласуются с данными менее крупного опубликованного ранее исследования ($n = 92$ коленных суставов), в котором применение ГК позволяло отсрочить ТЭКС на срок от 6 недель до 24 месяцев (в среднем на 9 месяцев) у больных остеоартрозом

Таблица 4. Частота синовита коленного сустава после введения гилана G-F 20

Частота	Всего	Курс					
		1	2	3	4	5	6 ^a
В пересчете на количество коленных суставов, n (%)	228/1863 (12,2)	65/1863 (3,5)	81/849 (9,5)	46/356 (12,9)	19/157 (12,1)	15/63 (23,8)	2/30 (6,7)
Степень тяжести, n (%)							
Легкая	84/228 (36,8)	23 (35,4)	28 (34,6)	23 (50,0)	3 (15,8)	7 (46,7)	0 (0)
Умеренная	98/228 (43,0)	20 (30,8)	41 (50,6)	14 (30,4)	14 (73,7)	8 (53,3)	1 (50,0)
Тяжелая	24/228 (10,5)	13 (20,0)	6 (7,4)	4 (8,7)	1 (5,3)	0 (0)	0 (0)

^a15 коленных суставов получали 7 курсов введения гилана G-F 20 без каких-либо нежелательных явлений.

на фоне неэффективного предшествующего лечения³⁹. Еще в одном исследовании ГК с участием больных с диагнозом «остеоартроз» показано, что в случае 23 из 303 коленных суставов ТЭКС проводили через 0,51–1,99 года после первого введения ГК⁴⁰. В другом 54-месячном исследовании больным ОА ($n = 183$) при неэффективности предшествующего консервативного лечения и слабом ответе на введение ГК рекомендовали повторять курсы лечения каждые 6–12 месяцев⁴¹. У получавших ГК частота ТЭКС в этом исследовании составила 28,4%, среднее время до ТЭКС – 15,4 месяца⁴¹. В целом эти исследования позволяют предположить, что повторные введения аналогов синовиальной жидкости могут отсрочить необходимость в ТЭКС.

В данном анализе возраст и ИМТ статистически значимо влияли на вероятность ТЭКС и время до ТЭКС. В нашей предшествующей публикации отмечено, что только возраст был статистически значимым прогностическим фактором для времени до проведения ТЭКС ($p < 0,009$)¹⁴. В настоящем исследовании возраст по-прежнему статистически значимо влиял на время до ТЭКС, при длительном наблюдении за пациентами полной когорты удалось выявить ранее незаметное влияние ИМТ. В целом более пожилые пациенты имели меньшую вероятность ТЭКС по сравнению с более молодыми пациентами; максимальная вероятность ТЭКС отмечена у больных в возрасте 50–59 лет и 60–69 лет в обеих когортах при сравнении с больными в возрасте ≥ 80 лет. Хотя у пожилых больных потребность или пригодность к ТЭКС может возникать раньше, чем у более молодых, они могут иметь противопоказания к хирургической операции; это объясняет более низкую частоту ТЭКС ($< 15\%$) в этой популяции больных. Кроме того, лица с ожирением имели самое короткое время до ТЭКС и самую высокую вероятность хирургического вмешательства по сравнению с любыми другими группами больных при стратификации по ИМТ. Аналогично в объединенном Мельбурнском когортном исследовании (Melbourne Collaborative Cohort Study), в котором участников среднего возраста (медиана возраста 55 лет) просили назвать свою массу тела в возрасте 18–21 года, показано, что более высокие масса и индекс массы тела в юношеском и взрослом возрасте, прибавка массы тела и постоянная ее избыточность сопровождалась увеличением риска тотального эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов ($p < 0,001$)⁴². В целом лечение гиланом G-F 20 способствовало отсрочке проведения ТЭКС; данные нашего анализа выживаемости указывали на то, что возраст и ИМТ являются значимыми прогностическими факторами, влияющими на продолжительность отсрочки ТЭКС при применении аналогов синовиальной жидкости и подтверждают результаты других исследователей.

Одним из преимуществ более позднего проведения ТЭКС у пожилых пациентов является возможность избежать рисков, связанных с операцией или необходимой в дальнейшем ревизией. Осложнения ТЭКС хорошо

изучены и включают инфекции^{15,16}, тромбоэмболию легочной артерии^{17,18}, тромбозы^{19,20}, жировую эмболию^{21,22}, гемартроз^{23,24}, перелом надколенника^{16,25}, гетеротопическую оссификацию^{26,27}, скованность^{16,28}, повреждение нервов^{29,30} и сосудов^{16,31}, осложнения со стороны мочевыводящей системы^{32,33} и увеличение смертности^{34,35}. В недавнем исследовании показано, что у больных в возрасте ≥ 85 лет послеоперационная смертность была более чем в 3 раза выше, чем у больных в возрасте 75–79 лет³⁵. По данным анализа 10-летней выживаемости, увеличение частоты смертей после ТЭКС было связано со следующими факторами: увеличение возраста ($p < 0,001$) и ухудшение состояния здоровья ($p < 0,001$), курение ($p < 0,001$), ИМТ < 20 кг/м² ($p < 0,001$) и наличие ревматоидного артрита ($p < 0,001$)³⁴. В целом данные всех этих исследований подчеркивают важность отсрочки ТЭКС в определенных популяциях пациентов, а также необходимость в хорошо переносимых и минимально инвазивных подходах к лечению таких больных.

Таким образом, гилан G-F 20 хорошо переносился пациентами – кандидатами на ТЭКС (с ОА IV стадии). Частота синовита была относительно низкой, даже несмотря на тяжесть ОА. В целом лечение гиланом G-F 20 и другими препаратами ГК хорошо переносится и редко сопровождается локальными болями в коленном суставе и отеком; эти НЯ обычно бывают легкими или умеренными, преходящими и ограниченными областью сустава, в который производилась инъекция. Частота зарегистрированных местных НЯ колебалась от 0 до 10% для гилана G-F 20^{37,43–45} и от 0 до 14% – для других препаратов ГК^{46–52}. Ни в одном случае синовита не требовалось проведения ТЭКС. Единственной причиной потребности в ТЭКС было прогрессирование гонартроза. Тенденция к увеличению частоты синовита при повторных курсах введения гилана G-F 20 согласовалась с данными предшествующей статьи о переносимости повторных курсов лечения у больных со всеми стадиями ОА⁵³. Хотя низкая частота синовита при применении гилана G-F 20 и увеличивается при повторных курсах лечения, тем не менее сохраняется потребность в отсрочке проведения ТЭКС у определенных пациентов; однако больных следует предупреждать о возможности развития синовита после введения препарата.

По мере старения населения США продолжает расти частота производимых ТЭКС, которая, согласно расчетам, к 2030 г. увеличится на 670%⁵⁴ и составит, по прогнозам, 3,5 млн случаев^{36,54}. Это обширное хирургическое вмешательство ассоциируется с высокими затратами и существенным бременем ложится на общественное и частное здравоохранение^{54,55}. В среднем затраты на ТЭКС составляют около 21 тысячи долларов (по данным за 2009 год), включая все медицинские затраты на операцию и реабилитацию⁵⁶; для сравнения: стоимость курса из 3 инъекций гилана G-F 20 составляет 852 доллара¹⁴. Даже с учетом повторных курсов стоимость лечения гиланом G-F 20 значительно ниже стоимости ТЭКС.

Достоинства и недостатки исследования

Насколько нам известно, в настоящем исследовании впервые проведена оценка долгосрочного влияния (>12 лет наблюдения) гилана G-F 20 на возможность отсрочки ТЭКС у пациентов – кандидатов на ТЭКС в связи с болевым синдромом вследствие гонартроза. Достоинства данного исследования включают длительный период наблюдения, оценку статуса в отношении ТЭКС в исходной и полной когортах и большой размер выборки.

Серьезный недостаток исследования состоит в том, что оно представляет собой ретроспективный анализ проспективно собранной базы данных пациентов в реальной практике на базе единственного ортопедического центра, и, следовательно, возможность экстраполяции этих результатов на всю популяцию ограничена. Сбор данных проводили в неоднородной группе пациентов со всеми типами медицинского страхования, включая частное, производственное и федеральное. Тем не менее выбор между аналогом синовиальной жидкости и операцией ТЭКС делали согласно решению пациента, а не в соответствии со страховой программой. На решение пациентов влияли степень удовлетворенности аналогами синовиальной жидкости и наличие медицинских противопоказаний к ТЭКС в связи с сопутствующими заболеваниями.

Поскольку данное исследование проводилось на основе базы данных пациентов, получавших лечение гиланом G-F 20 в реальной практике, контрольная группа (то есть больные, не получавшие гилан G-F 20) в анализе отсутствовала. В связи с этим в исследование были включены только больные с показаниями для ТЭКС и лечения гиланом G-F 20. Однако в нашей практике больным с показаниями для ТЭКС, не получающим лечения аналогами синовиальной жидкости, ТЭКС проводится в течение 3 месяцев. При сравнении с этим коротким промежутком времени период наблюдения со средней длительностью 7 лет указывал на выраженную отсрочку в проведении ТЭКС у больных при лечении гиланом G-F 20. Помимо дизайна исследования и отсутствия контрольной группы следует отметить, что некоторые факторы (эффект лечения и другие значимые факторы со стороны пациентов) не были нами проконтролированы; это ограничивает возможность делать выводы по результатам логистического регрессионного анализа на момент проведения ТЭКС.

К недостаткам исследования следует отнести и отсутствие постоянного наблюдения за пациентами на протяжении всего периода с октября 1997-го по июль 2010 г., поскольку больные могли не обращаться к врачу в этот период. Это предопределило осторожность в анализе – для каждого отдельного пациента мы изучали только время наблюдения с известным статусом относительно ТЭКС; это время включало период лечения и наблюдения в центре вплоть до последнего визита к врачу или последнего полученного сообщения, время проведения ТЭКС или подтверждения проведения ТЭКС другими врачами. Даже при таком осторож-

ном подходе сохранялось выраженное влияние лечения гиланом G-F 20 на увеличение времени до операции у пригодных для ТЭКС пациентов.

Последним заслуживающим внимания ограничением исследования было использование рентгеноскопии во время введения гилана G-F 20. Хотя этот метод широко используется для подтверждения правильности введения иглы в сустав, в учреждениях, где такой подход не применяется, возможна более высокая частота болей в месте введения и отека после инъекций в результате неточного введения иглы. Поэтому в исследованиях с другими методологическими подходами возможно получение результатов, которые будут отличаться от результатов нашего анализа.

Выводы

В данном ретроспективном анализе медицинских карт более чем за 12 лет показано, что гилан G-F 20 эффективно способствовал отсрочке в проведении ТЭКС более чем на 6 лет у больных с ОА на поздней стадии заболевания. За период наблюдения частота ТЭКС оставалась низкой (25%); это позволяет предположить, что гилан G-F 20 облегчает симптомы и может служить альтернативным методом лечения больных с наличием медицинских противопоказаний к ТЭКС или отказывающихся от хирургического вмешательства. Хотя влияние препаратов ГК на отсрочку оперативного лечения у больных с показаниями для ТЭКС^{39,41} изучалось лишь в нескольких исследованиях, все результаты, в том числе полученные в данном исследовании, подтверждают клиническую пользу гиалурона как средства, позволяющего надолго (примерно на 7 лет) отложить проведение ТЭКС или избежать хирургического вмешательства.

Благодарности

Авторы благодарят Brenda Garlington за ввод данных пациентов и ведение базы данных; Karen Watson – за технологическую поддержку при поиске по базе данных пациентов; Steven V. Radecki, PhD, – за статистический анализ и Chastity Bradley, PhD, и Kathleen Ohleth, PhD, – за помощь в написании статьи.

Раскрытие финансовой информации

Компания Sanofi Biosurgery приобрела базу данных пациентов у д-ра Waddell в 2012 г. Компания Sanofi спонсировала статистический анализ данного ретроспективного исследования и помощь в написании статьи, предоставленную компанией Precise Publications, LLC. Д-р Waddell является консультантом компаний Sanofi и Medical Technology. Д-р Joseph являлся сотрудником компании Sanofi на протяжении исследования.

Список литературы

- 1 Cheng YJ, Hootman JM, Murphy LB, Langmaid GA, Helmick CG; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation — United States, 2007-2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010;59(39):1261–1265
- 2 Bitton R. The economic burden of osteoarthritis. *Am J Manag Care* 2009;15(8, Suppl):S230–S235
- 3 Brault MW, Hootman J, Helmick CG, Theis KA, Armour BS; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence and most common causes of disability among adults—United States, 2005. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(16):421–426
- 4 Centers for Disease Control and Prevention. A national public health agenda for osteoarthritis 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/arthritis/docs/oaagenda.pdf>. Accessed January 14, 2014
- 5 Synvisc® (hylan G-F 20) prescribing information. Genzyme biosurgery. Available at: http://www.synviscone.com/_/media/SynviscOneUS/Files/synvisc_PI.pdf. Accessed January 15, 2014
- 6 Synvisc-One® (hylan G-F 20) Prescribing information. Genzyme biosurgery. Available at: http://synviscone.com/_/media/SynviscOneUS/Files/Synvisc-OnePI-70240104.pdf. Accessed January 15, 2014
- 7 Euflexxa® (1% sodium hyaluronate) Prescribing information. Ferring Pharmaceuticals. Available at: http://www.euflexxa.com/assets/euflexxa_physician-f87c5c8e9b6f9317c6cfd0b7df1b48c6.pdf. Accessed January 15, 2014
- 8 Hyalgan® (sodium hyaluronate) Prescribing information. Sanofi-Aventis US LLC. Available at: http://www.hyalgan.com/download/hyalgan_pi.pdf. Accessed January 15, 2014
- 9 Orthovisc® (sodium hyaluronate) Prescribing information. Anika Pharmaceuticals
- 10 Supartz® (sodium hyaluronate) Prescribing information. Seikagaku Corporation. Available at: <http://supartzprofessional.com/docs/PackageInsert.pdf>. Accessed January 15, 2014
- 11 Gel-One® (cross-linked hyaluronate) Prescribing Information. Seikagaku Corporation. Available at: http://www.zimmer.com/content/pdf/en-US/Gel-One_Pkg_Insert_Final.pdf. Accessed January 15, 2014
- 12 Lee SC, Rha DW, Chang WH. Rapid analgesic onset of intra-articular hyaluronic acid with ketorolac in osteoarthritis of the knee. *J Back Musculoskeletal Rehabil* 2011;24(1):31–38
- 13 de Campos GC, Rezende MU, Pailo AF, Frucchi R, Camargo OP. Adding triamcinolone improves viscosupplementation: a randomized clinical trial. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(2): 613–620
- 14 Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm* 2007;13(2):113–121
- 15 Paxton EW, Furnes O, Namba RS, Inacio MC, Fenstad AM, Havelin LI. Comparison of the Norwegian knee arthroplasty register and a United States arthroplasty registry. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93 (Suppl 3):20–30
- 16 Healy WL, Della Valle CJ, Iorio R, et al. Complications of total knee arthroplasty: standardize list and definitions of the Knee Society. *Clin Orthop Relat Res* 2013;471(1):215–220
- 17 Ryu YJ, Chun EM, Shim SS, Kim JS, Kim YH. Risk factors for pulmonary complications, including pulmonary embolism, after total knee arthroplasty (TKA) in elderly Koreans. *Arch Gerontol Geriatr* 2010;51(3):299–303
- 18 Bosque J Jr, Coleman SI, Di Cesare P. Relationship between deep vein thrombosis and pulmonary embolism following THA and TKA. *Orthopedics* 2012;35(3):228–233, quiz 234–235
- 19 Levy YD, Hardwick ME, Copp SN, Rosen AS, Colwell CW Jr. Thrombosis incidence in unilateral vs. simultaneous bilateral total knee arthroplasty with compression device prophylaxis. *J Arthroplasty* 2013;28(3):474–478
- 20 Watanabe H, Sekiya H, Kariya Y, Hoshino Y, Sugimoto H, Haya-saka S. The incidence of venous thromboembolism before and after total knee arthroplasty using 16-row multidetector computed tomography. *J Arthroplasty* 2011;26(8):1488–1493
- 21 Chang RN, Kim JH, Lee H, et al. Cerebral fat embolism after bilateral total knee replacement arthroplasty -A case report-. *Korean J Anesthesiol* 2010;59(Suppl):S207–S210
- 22 Lee SC, Yoon JY, Nam CH, Kim TK, Jung KA, Lee DW. Cerebral fat embolism syndrome after simultaneous bilateral total knee arthroplasty: a case series. *J Arthroplasty* 2012;27(3): 409–414
- 23 Hash TW II, Maderazo AB, Haas SB, Saboeiro GR, Trost DW, Potter HG. Magnetic resonance angiography in the management of recurrent hemarthrosis after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2011;26(8):1357–1361, e1
- 24 Park JJ, Slover JD, Stuchin SA. Recurrent hemarthrosis in a hemophilic patient after revision total knee arthroplasty. *Orthopedics* 2010;33(10):771
- 25 Seo JG, Moon YW, Park SH, Lee JH, Kang HM, Kim SM. A case-control study of spontaneous patellar fractures following primary total knee replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(7):908–913
- 26 Dalury DE, Jiranek WA. The incidence of heterotopic ossification after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2004;19(4, Suppl 1): 447–452
- 27 Thienpont E, Schmalzried T, Bellemans J. Ankylosis due to heterotopic ossification following primary total knee arthroplasty. *Acta Orthop Belg* 2006;72(4):502–506
- 28 Jaiswal PK, Perera JR, Khan W, Rao SG. Treating stiffness after total knee arthroplasty: a technical note and preliminary results. *Open Orthop J* 2012;6:276–280
- 29 Beaver WBJr, Fehring TK. Abductor dysfunction and related sciatic nerve palsy, a new complication of metal-on-metal arthroplasty. *J Arthroplasty* 2012;27(7):e13–e15
- 30 Mistry D, O’Meeghan C. Fate of the infrapatellar branch of the saphenous nerve post total knee arthroplasty. *ANZ J Surg* 2005; 75(9):822–824
- 31 Parvizi J, Pulido L, Slenker N, Macgibeny M, Purtill JJ, Rothman RH. Vascular injuries after total joint arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008; 23(8):1115–1121
- 32 Balderi T, Mistraretti G, D’Angelo E, Carli F. Incidence of post-operative urinary retention (POUR) after joint arthroplasty and management using ultrasound-guided bladder catheterization. *Minerva Anesthesiol* 2011;77(11):1050–1057
- 33 Balderi T, Carli F. Urinary retention after total hip and knee arthroplasty. *Minerva Anesthesiol* 2010;76(2):120–130
- 34 Clement ND, Jenkins PJ, Brenkel IJ, Walmsley P. Predictors of mortality after total knee replacement: a ten-year survivorship analysis. *J Bone Joint Surg Br* 2012;94(2):200–204
- 35 Jämsen E, Puolakka T, Eskelinen A, et al. Predictors of mortality following primary hip and knee replacement in the aged. A single-center analysis of 1,998 primary hip and knee replacements for primary osteoarthritis. *Acta Orthop* 2013;84(1):44–53
- 36 Choong PF, Dowsey MM. The grand challenge—managing end-stage joint osteoarthritis. *Front Surg* 2014;1:9
- 37 Waddell D, Estey D, Bricker DC, Marsala A. Viscosupplementation under fluoroscopic control. *Am J Med Sports* 2001;4: 237–241
- 38 Waddell D, Rein A, Panarites C, Coleman PM, Weiss C. Cost implications of introducing an alternative treatment for patients with osteoarthritis of the knee in a managed care setting. *Am J Manag Care* 2001;7(10):981–991
- 39 Neustadt DH. Long-term efficacy and safety of intra-articular sodium hyaluronate (Hyalgan) in patients with osteoarthritis of the knee. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(3):307–311

- 40 Whitman C, Allen D, Comadoll JL, Thomason HC, Oweida SJ. A retrospective study of Supartz and repeat treatment for osteoarthritis pain in the knee. *J Manag Care Med* 2010;13(1):43–47
- 41 Turajane T, Amphansap T, Labpiboonpong V, Maungsiri S. Total knee replacement following repeated cycles of intra-articular sodium hyaluronate (500-730 Kda) in failed conservative treatment of knee osteoarthritis: a 54-month follow-up. *J Med Assoc Thai* 2009;92(Suppl 6):S63–S68
- 42 Wang Y, Wluka AE, Simpson JA, et al. Bodyweight at early and middle adulthood, weight gain and persistent overweight from early adulthood are predictors of the risk of total knee and hip replacement for osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52(6):1033–1041
- 43 Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994;55(3):220–232
- 44 Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, et al. Single, intra-articular treatment with 6 ml hylan G-F 20 in patients with symptomatic primary osteoarthritis of the knee: a randomised, multicentre, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):113–119
- 45 Conrozier T, Jerosch J, Beks P, et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation with hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibio-femoral osteoarthritis: a pilot study. *Arch Orthop Trauma Surg* 2009;129(3):417–423
- 46 Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum* 2009;39(1):1–9
- 47 Altman RD, Moskowitz R; Hyalgan Study Group. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *J Rheumatol* 1998;25(11):2203–2212
- 48 Carrabba MP, Paresce E, Angelini M, Re KA, Torchiana EEM, Perbellini A. The safety and efficacy of different dose schedules of hyaluronic acid in the treatment of painful osteoarthritis of the knee with joint effusion. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995;15(1):25–31
- 49 Grecomoro G, Martorana U, Di Marco C. Intra-articular treatment with sodiumhyaluronate in gonarthrosis: a controlled clinical trial versus placebo. *Pharmatherapeutica* 1987;5(2):137–141
- 50 Huskisson EC, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(7):602–607
- 51 Lundsgaard C, Dufour N, Fallentin E, Winkel P, Gluud C. Intra-articular sodium hyaluronate 2 mL versus physiological saline 20 mL versus physiological saline 2 mL for painful knee osteoarthritis: a randomized clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2008;37(2):142–150
- 52 Strand V, Baraf HS, Lavin PT, Lim S, Hosokawa H. A multicenter, randomized controlled trial comparing a single intra-articular injection of Gel-200, a new cross-linked formulation of hyaluronic acid, to phosphate buffered saline for treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20(5):350–356
- 53 Waddell DD, Bricker DC. Hylan G-F 20 tolerability with repeat treatment in a large orthopedic practice: a retrospective review. *J Surg Orthop Adv* 2006;15(1):53–59
- 54 Kurtz S, Ong K, Lau E, Mowat F, Halpern M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *J Bone Joint Surg Am* 2007;89(4):780–785
- 55 Health care utilization and economic cost of musculoskeletal diseases. In: *The Burden of Musculoskeletal Diseases in the United States*. 2nd ed. Rosemont, IL: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 2011:219–252
- 56 Ruiz D Jr, Koenig L, Dall TM, et al. The direct and indirect costs to society of treatment for end-stage knee osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am* 2013;95(16):1473–1480