



ТРАВМАТОЛОГИЯ И ОРТОПЕДИЯ РОССИИ

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ГИЛАНА GF-20 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА

Том 22 №3
2016

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОЦЕНКА ПРИМЕНЕНИЯ ГИЛАНА GF-20 У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ КОЛЕННОГО СУСТАВА (ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ)

Г.В. Куропаткин

ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Серedaвина»
Ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, Россия, 443095

Реферат

Консервативное лечение остеоартроза (ОА) коленного сустава в последние годы становится крайне актуальной проблемой из-за резкого роста и «омоложения» данного заболевания. Одним из основных методов его лечения остается введение в сустав препаратов гиалуроновой кислоты. В статье анализируются промежуточные результаты многоцентрового проспективного исследования по оценке безопасности и эффективности Гилана GF-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Первичная цель исследования – оценка выраженности боли при ходьбе и в покое с помощью шкалы WOMAC VA3.1 через 26 недель и 52 недели по сравнению с исходным значением. Анализ проведен среди 42 пациентов, полностью закончивших исследование (71,43% – женщин, 28,57% – мужчин), средний возраст 59,79 лет. После внутрисуставной инъекции Гилана GF-20 пациенты приходили для наблюдения через 3, 6, 12 месяцев. Через 3 месяца после введения Гилана GF-20 наблюдался положительный клинический ответ: уменьшались выраженность болевого синдрома на 51,31% ($p<0,001$) по WOMAC A, скованность в суставах на 51,02% ($p<0,001$) по WOMAC B, затруднения в повседневной жизни на 42,03% ($p<0,001$) по WOMAC C. Эта же тенденция сохранялась в дальнейшем. К 52-й неделе уменьшались выраженность болевого синдрома на 53,25% ($p<0,001$) по WOMAC A, скованность в суставах на 41,63% ($p<0,001$) по WOMAC B, затруднения в повседневной жизни на 47,55% ($p<0,001$) по WOMAC C. Выраженность клинического эффекта не коррелировала со стадией остеоартроза. Результатом проводимой терапии было улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом на 36% ($p<0,001$) согласно опроснику EQ-5D. По данным опросника ВАШ общее состояние пациентов по мнению докторов улучшалось на 33,96% ($p<0,001$), а по мнению самих пациентов – на 45,91% ($p<0,001$). К 52-й неделе наблюдения у 11,90% пациентов было зафиксировано снижение сопутствующей терапии, принимаемой по поводу остеоартроза. Учитывая хронический характер течения ОА, важно, что терапевтический эффект Гилана GF-20 сохраняется до 52 недель. Полученные данные подтверждают целесообразность использования внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у пациентов с гонартрозом, особенно на ранней стадии заболевания.

Ключевые слова: гиалуронан, гилан GF-20, остеоартрит, гонартроз.

DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87

Введение

Остеоартроз (ОА) остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в силу своей распространенности и высокого процента инвалидизации пациентов. ОА уверенно лидирует по распространенности среди других ревматических заболеваний и имеет четкую тенденцию к нарастанию, что связано с увеличением продолжительности жизни населения, увеличением массы тела пациентов и снижением уровня их двигательной активности. По данным статистики, около 10% населения земного шара страдают ОА [1]. В клинической картине этого заболевания преобладают прежде всего болевой синдром и ограничение функциональных возможностей опорно-двигательного аппарата. При этом, по данным статистического опроса пациентов, именно хроническая боль

является основной причиной их обращения за медицинской помощью [7]. Увеличение объема движений в суставе, улучшение функциональных двигательных возможностей и, соответственно, качества жизни, пациенты ставили на второй план. Именно поэтому современные стратегии лечения, включающие в себя медикаментозные, немедикаментозные и хирургические методы лечения, направлены в первую очередь на уменьшение болевого синдрома и лишь потом – на улучшение функционального состояния пораженного сустава [24].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) постаралось проанализировать клинические рекомендации по терапии ОА различных научных сообществ, разработав пошаговую схему подключения к терапии ОА того

Куропаткин Г.В. Оценка применения Гилана GF-20 у пациентов с остеоартрозом коленного сустава (предварительные результаты). *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(3):79-87. DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87.

Куропаткин Геннадий Вячеславович. Ул. Ташкентская, д. 159, г. Самара, Россия, 443095;
e-mail: kurapatkin.gennady@gmail.com

Рукопись поступила: 05.09.2016; принята в печать: 12.09.2016

или иного метода лечения [8]. Базируясь на немедикаментозных методах лечения (обучение пациента, брейсы, бальнеотерапия и т.п.), специалисты рекомендуют постепенно подключать к терапии нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При недостаточном ответе на эти препараты рекомендовано использовать препараты гиалуроновой кислоты.

Внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты являются относительно безопасными, при этом препараты гиалуроновой кислоты демонстрируют более продолжительное снижение болевого синдрома, чем внутрисуставное введение кортикостероидов, и могут даже задерживать сроки первичного эндопротезирования пораженных суставов [2, 25]. Кроме того, гиалуроновая кислота может стать своеобразной альтернативой НПВП, особенно у пациентов пожилого возраста, подверженных большому риску развития НПВП-индуцированных неблагоприятных эффектов [4]. Используемые в настоящее время препараты гиалуроновой кислоты отличаются по методам синтеза, молекулярным массам, наличию поперечных «сшивок» и т.п. При этом было показано, что по своей терапевтической эффективности большим преимуществом обладают препараты с большой молекулярной массой [3, 11].

Гилан GF-20 является самым высокомолекулярным препаратом гиалуроновой кислоты с поперечными «сшивками». Его безопасность и эффективность в терапии ОА продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях [17]. Именно на нем мы и остановили свое внимание.

Основной целью данного исследования являлась оценка выраженности боли в покое и при ходьбе в течение года после выполнения пациенту с гонартрозом внутрисуставной инъекции препарата Синвиск I.

Материал и методы

Данное исследование является наблюдательным проспективным несравнительным исследованием, проводимым в соответствии со стандартной клинической практикой. Всего в исследование было включено 125 взрослых пациентов в 14 медицинских центрах на территории Российской Федерации: НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва), Казанский ГМУ, НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе (Санкт-Петербург), городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы (Санкт-Петербург), городская Александровская больница (Санкт-Петербург), городская Покровская больница (Санкт-Петербург), Ярославский

областной клинический госпиталь ветеранов войн, Республиканская больница им. В.А. Баранова (Петрозаводск), Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина (Самара), Центральная городская клиническая больница (г. Реутов Московской обл.), московские центры: ГКБ № 64, № 86, поликлиники № 1 и 3 УДП РФ. Координатором исследования выступало отделение травматологии и ортопедии № 1 СОКБ им. В.Д. Середавина, где и были проанализированы полученные промежуточные результаты исследования.

Среди 42 пациентов, включенных в промежуточный анализ, в исследовании приняло участие 30 (71,43%) женщин и 12 (28,57%) мужчин. Средний возраст участника исследования составил 59,8 лет.

В ходе этого исследования по результатам медицинского обследования пациентам проводились однократные внутрисуставные инъекции протеза синовиальной жидкости Гилан GF-20 (Синвиск I, 6 мл). Пациентам был предоставлен самостоятельный выбор для приобретения препарата.

Перед началом данного исследования пациент подписывал информированное согласие на участие, проводилась оценка состояния его опорно-двигательного аппарата с использованием шкал WOMAC (VA3.1) и подшкал WOMAC A, B и C. Кроме того, оценивалось общее состояние как самим пациентом, так и врачом (с использованием шкалы ВАШ), определялось качество жизни при помощи опросника EQ-5D, собирались данные о сопутствующей терапии и принимаемых медикаментозных препаратах. На этом Визите (Визит 1) после физикального осмотра проводилось внутрисуставное введение в больной сустав 6 мл Гилана GF-20 (Синвиск I). После инъекции пациент был предупрежден о необходимости ограничения двигательной активности в течение 48 часов. На следующий день после инъекции препарата (Визит 2, День 1) по телефону выясняли наличие каких-либо жалоб, нежелательных реакций. В случае наличия таковых пациент приглашался на внеплановый осмотр к доктору. На Визите 3 (12-я неделя), Визите 4 (26-я неделя) и Визите 5 (52-я неделя) выполнялось обследование пациентов, аналогичное проведенному при Визите 1. На всех Визитах собиралась информация о наличии нежелательных явлений, а также изменения сопутствующей терапии остеоартроза.

В исследование включались пациенты старше 18 лет с наличием рентгенологически диагностированного остеоартроза I–III стадий по шкале Kellgren – Lawtence. Выраженность

болевого синдрома на момент включения в исследование должна была составлять 40–80 мм для пораженного коленного сустава по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ) WOMAC A1.

Результаты исследований эффективности были проанализированы с применением методов сравнительной статистики. Сравнение количественных признаков, удовлетворяющих условиям нормального распределения и равенству дисперсий, были проведены с помощью t-критерия Стьюдента. Для сравнения количественных признаков, не удовлетворяющих условиям нормального распределения или равенству дисперсий, был использован критерий Вилкоксона – Манна – Уитни. Для сравнения парных количественных признаков, остатки у которых удовлетворяют условию нормального распределения, был использован парный t-критерий Стьюдента, для неудовлетворяющих условиям нормального распределения – критерий Вилкоксона для парных сравнений. Сравнительный анализ качественных переменных проводился с помощью критерия хи-квадрат; если более 20% ожидаемых частот были менее 5, то использовался точный двусторонний критерий Фишера.

Разделив наблюдаемую группу пациентов в зависимости от стадии остеоартроза, был использован тест Repeated Measures ANOVA, где в качестве фактора выступала группа (стадия ОА), а в качестве переменной – номер Визита (четыре Визита). Подобный анализ проводился для общей шкалы WOMAC VA3.1, а также для каждой из подшкал – WOMAC A, WOMAC B и WOMAC C.

Результаты исследования

В соответствие с рентгенологической классификацией Kellgren – Lawrence у 6 (14%) пациентов была установлена первая стадия остеоартроза коленного сустава, у 16 (38%) – вторая стадия остеоартроза, у 20 пациентов (48%) – третья стадия остеоартроза. Из проанализированных 42 пациентов у 29 (69%) отмечался

односторонний остеоартроз коленного сустава, у 13 (31%) – двустороннее поражение коленных суставов.

Наиболее часто отмечаемыми симптомами остеоартроза коленного сустава были утренняя скованность (30 пациентов, 71,43%) и припухлость сустава (15 пациентов, 35,71%). Реже наблюдались такие симптомы, как деформация сустава (7 пациентов, 16,67%), гипертермия (1 пациент, 2,38%), выпот в полости сустава (1 пациент, 2,38%). При этом количество пациентов, у которых наблюдался, по крайней мере, один из симптомов синовита (припухлость, гипертермия, выпот в полости сустава) составило 16 человек (38,10%) (табл. 1).

Наибольшее влияние внутрисуставная инъекция гиалуроновой кислоты оказала на болевой синдром (WOMAC, подшкала А). Так, выраженность болевого синдрома уменьшалась к Визиту 3 на 51,31% ($p < 0,001$). Такая же динамика сохранялась к Визитам 4 и 5: соответственно на 53,25% ($p < 0,001$) и 53,25% ($p < 0,001$). Надо отметить, что ни один из пациентов не вернулся к начальной выраженности болевого синдрома, обусловленного ОА.

Скованность (WOMAC, подшкала В) как один из основных клинических признаков, присутствующий в начале исследования у 71,43% пациентов, уменьшился к Визиту 3 на 51,02% ($p < 0,001$). Эта тенденция сохранялась в дальнейшем. Снижение по подшкале В составило 46,51% к Визиту 4 ($p < 0,001$) и 41,63% к Визиту 5 ($p < 0,001$). Затруднения в повседневной деятельности у наблюдаемых пациентов согласно данным подшкалы С, к Визиту 3 встречались на 47,55% меньше ($p < 0,001$). К Визиту 4 и Визиту 5 по сравнению с началом наблюдения изменения составили 45,61% ($p < 0,001$) и 42,03% ($p < 0,001$) соответственно.

Анализ полученных результатов показал, что после внутрисуставного введения Гиалана GF-20 у пациентов наблюдалось клинически значимое улучшение состояния опорно-двигательного аппарата на всех Визитах наблюдения по шкале WOMAC (табл. 2).

Таблица 1

Симптомы остеоартроза на момент включения в исследование

Симптом	Наличие	Отсутствие
Гипертермия	1 (2,4%)	41 (97,6%)
Припухлость сустава	15 (35,7%)	27 (64,3%)
Выпот	1 (2,4%)	41 (97,6%)
Утренняя скованность	30 (71,4%)	12 (28,6%)
Деформация сустава	7 (16,7 %)	35 (83,3%)

Таблица 2

Оценка состояния опорно-двигательного аппарата на всех Визитах по шкале WOMAC (n = 42)

Шкала WOMAC	Номер Визита	Медиана	Минимум	Максимум
Боль	1 (до введения)	179	96	346
	3 (3 месяца)	100	0	283
	4 (6 месяцев)	91,5	0	269
	5 (1 год)	83	0	259
Скованность сустава	1 (до введения)	60,5	5	160
	3 (3 месяца)	18,5	0	141
	4 (6 месяцев)	26	0	144
	5 (1 год)	26	0	145
Затруднения в повседневной деятельности	1 (до введения)	626	192	1113
	3 (3 месяца)	300,5	7	828
	4 (6 месяцев)	301,5	6	853
	5 (1 год)	306,5	15	894

В соответствии с первичной конечной точкой эффективности более пристальное внимание было уделено динамике болевого синдрома при ОА после введения препарата гиалуроновой кислоты. Анализ болевого синдрома при ходьбе (подшкала А, вопрос 1) показал, что через 6 месяцев после инъекции выраженность болевого синдрома уменьшилась при движении на 51,9% ($p < 0,001$). Через год наблюдения боль при ходьбе беспокоила на 50,12% меньше ($p < 0,001$), чем изначально. Уменьшение болевого синдрома, обусловленного ОА, по всей видимости, было одной из причин уменьшения затруднений у пациентов в повседневной деятельности.

Для выявления зависимости обезболивающего эффекта препарата гиалуроновой кислоты

от степени выраженности ОА был проведен анализ зависимости уменьшения боли от стадии ОА. Полученные данные говорят о том, что гиалуроновая кислота оказывает клинически значимый обезболивающий эффект независимо от степени прогрессирования ОА (рис. 1).

Наблюдение за динамикой показателей скованности опорно-двигательного аппарата дало аналогичные результаты. Наиболее выраженное уменьшение скованности удавалось получить к Визиту 3. В дальнейшем показатели сохранялись на прежнем уровне, но не возвращались к исходному значению. Зависимости уменьшения скованности от степени поражения опорно-двигательного аппарата получено не было (рис. 2).

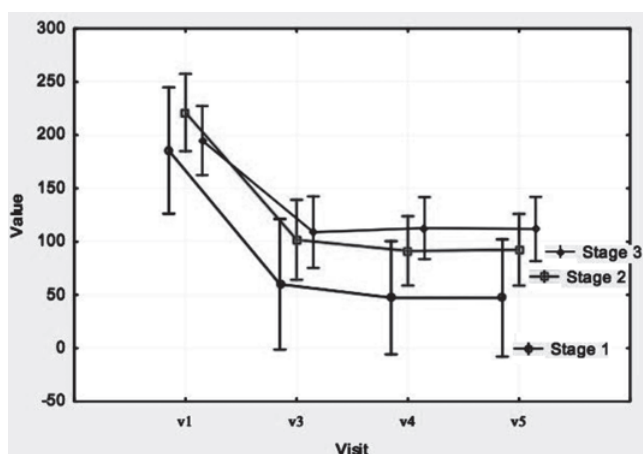


Рис. 1. Оценка боли по шкале WOMAC A на Визитах 1, 3, 4 и 5 в зависимости от стадии остеоартроза

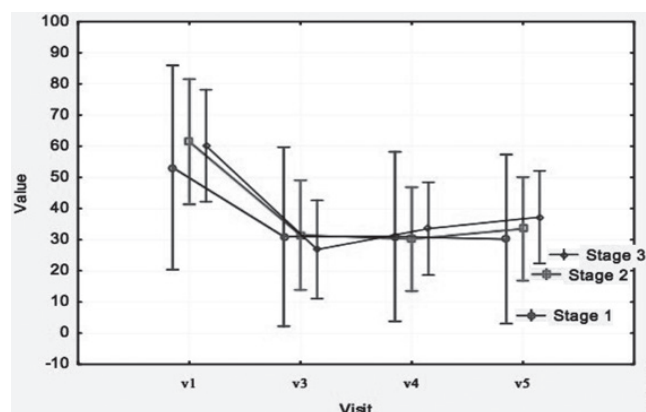


Рис. 2. Оценка скованности по шкале WOMAC B на Визитах 1, 3, 4 и 5 в зависимости от стадии остеоартроза

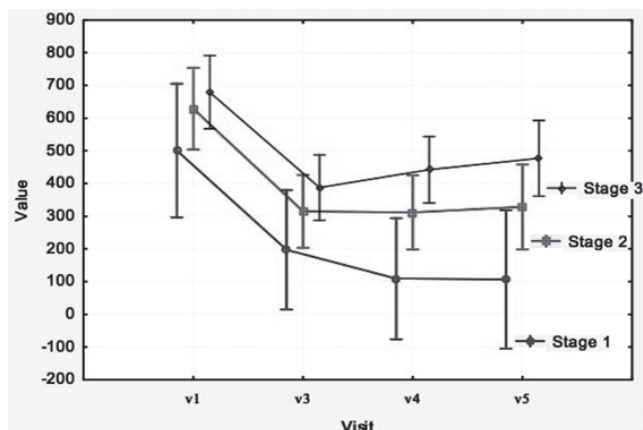


Рис. 3. Оценка затруднений в повседневной деятельности по шкале WOMAC C на Визитах 1, 3, 4 и 5 в зависимости от стадии остеоартроза

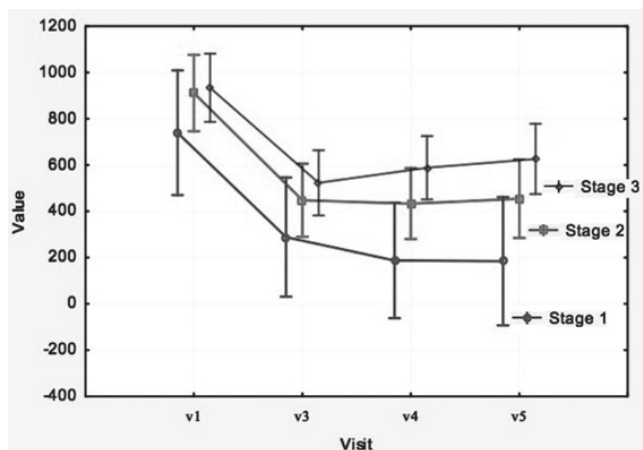


Рис. 4. Обобщенные данные шкалы WOMAC C на Визитах 1, 3, 4 и 5 в зависимости от стадии остеоартроза

Изменения двух ранее обсуждаемых характеристик состояния опорно-двигательного аппарата, несомненно, сказывается на поведении пациента в повседневной деятельности. Поэтому данные, которые получили при оценке показателей подшкалы С, полностью коррелировали с результатами по другим подшкалам: выраженное снижение к Визиту 3 с сохранением этой динамики к Визиту 5. При этом степень облегчения повседневной деятельности не зависела от стадии ОА (рис. 3).

Обобщенные данные шкалы WOMAC подтверждают, что независимо от стадии заболевания терапевтический эффект внутрисуставной инъекции Гилана GF-20 имел похожий рисунок, сохраняясь до года после инъекции (рис. 4).

Основным следствием изменений состояния опорно-двигательного аппарата при ОА является изменение качества жизни пациентов, на что, в конечном счете, и направлены все методы лечения ОА. При наблюдении за пациентами после внутрисуставной инъекции гиалуроновой кислоты было зафиксировано улучшение качества жизни согласно опроснику EQ-5D к Визиту 3 на 38% ($p < 0,001$). Улучшение по сравнению с исходом на Визите 4 составило 40% ($p < 0,001$), на Визите 5 – 36% ($p < 0,001$). Ни один из наблюдаемых пациентов не вернулся к прежнему уровню жизни, определяемому до начала лечения (рис. 5). Стабильность положительной динамики качества жизни пациентов сохранялась в ходе всего исследования.

Для объективизации результатов применения Гилана GF-20 у пациентов с гонартрозом, полученных в ходе наблюдательного исследования, пациенты и врачи были опрошены на предмет удовлетворенности проводимой терапии.

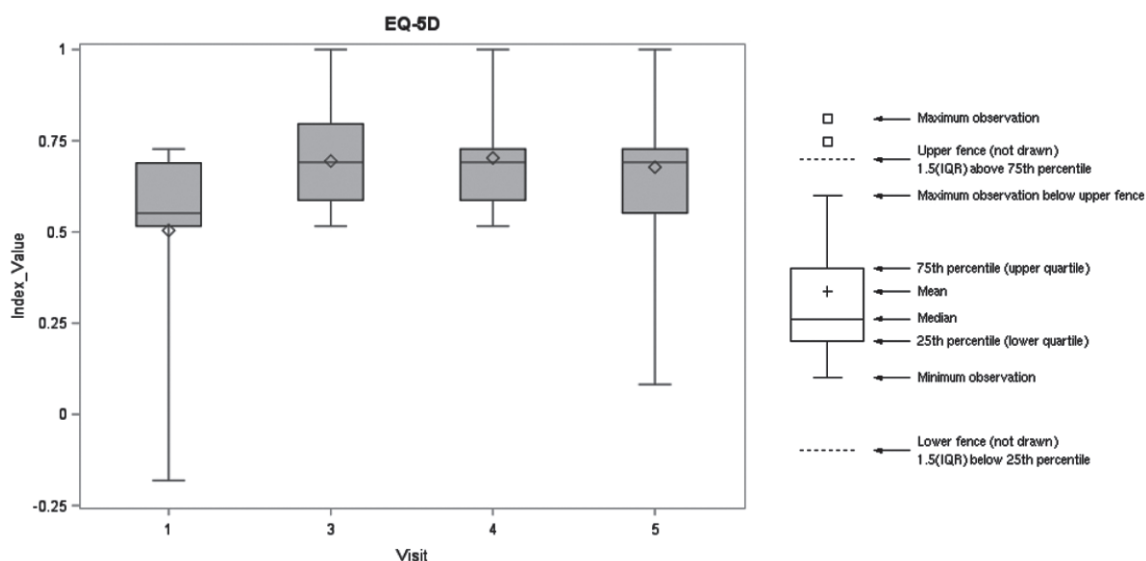


Рис. 5. Диаграмма распределения значений показателя индекса EQ-5D для Визитов 1, 3, 4 и 5

Пациенты были более оптимистичны. По их оценке, уровень качества жизни улучшился к Визиту 4 на 46,61%, а к Визиту 5 – на 45,91% ($p < 0,001$). Ни один пациент не оценил собственное самочувствие на уровне, аналогичном началу наблюдения в исследовании.

Врачи были более скромны в оценках. Они сочли улучшение общего состояния пациентов после проведенной внутрисуставной инъекции к Визиту 4 на 36,17% ($p < 0,001$) и к Визиту 5 – на 33,96% ($p < 0,001$). По мнению врачей, состояние наблюдаемых пациентов не вернулось к исходному значению, оставаясь достоверно выше.

Применение внутрисуставных инъекций Гилана GF-20 у пациентов с гонартрозом не потребовало дополнительной медикаментозной терапии для лечения симптомов остеоартроза. При этом к Визиту 5 (52 недели) у 11,90% пациентов было зафиксировано снижение сопутствующей терапии, принимаемой по поводу остеоартроза.

У данной популяции пациентов наблюдалось лишь 4 нежелательных явления, при этом только одно из них было связано с исследуемым препаратом. У одного пациента наблюдалось усиление болевого синдрома во время введения Синвиска Опе, которое не потребовало дополнительного лечения и купировалось самостоятельно через неделю после введения препарата.

Обсуждение результатов

Метаанализ Кокрановской библиотеки (Cochrane library) 2006, обобщивший результаты 76 рандомизированных контролируемых исследований, показал клиническую эффективность гиалуроновой кислоты в отношении болевого синдрома при ОА, функционального состояния опорно-двигательного аппарата и глобальной оценки общего состояния у пациентов с гонартрозом [5]. В дальнейшем мнение исследователей разделилось – об эффективности применения гиалуроновой кислоты при ОА высказывались самые различные предположения. Некоторые научные сообщества признают эффективность препаратов гиалуроновой кислоты, отдавая предпочтение высокомолекулярным препаратам [15]. Например, в недавнем метаанализе, обобщившем в 2012 г. 89 исследований и охватывающем 1267 пациентов, A.W.S. Rutjes с соавторами пришли к выводу об эффективности внутрисуставного введения гиалуронатов, особенно имеющих длинную молекулярную цепочку [23]. Кто-то высказывается более категорично, отрицая возможность терапевтического влияния гиалуроновой кислоты на течение заболевания [12]. Например, в опубликованном в 2015 г. метаанализе D.S. Jevsevar с соавторами сделали вывод, что вся основная масса иссле-

дований гиалуроновой кислоты обладает большой долей субъективизма, даже так называемые двойные слепые исследования [14]. Причем при повышении степени «ослепленности» снижается и терапевтический эффект гиалуронатов по сравнению с плацебо. Большинство авторов придерживаются нейтральной позиции, ссылаясь на недостаточность доказательств, но признавая пользу от их применения у пациентов с гонартрозом [13, 16]. Однако обобщив все имеющиеся данные, Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза в настоящий момент пришло к выводу о клинической и экономической целесообразности использования препаратов гиалуроновой кислоты при ОА [8]. При обсуждении этого метода лечения врачи разных специальностей придерживаются мнения, что из-за различий между различными препаратами гиалуроновой кислоты (метод синтеза, молекулярный вес и т.д.) результаты клинических испытаний для конкретного препарата не могут быть экстраполированы на другие [11]. В этом плане Гилан GF-20 имеет преимущества перед другими препаратами, имея в своем портфеле объемное научное досье и долгий опыт клинического применения.

Предварительные результаты проводимого наблюдательного исследования показали, что к 52-й неделе после внутрисуставного введения 6 мл Гилана GF-20 уменьшались выраженность болевого синдрома на 53,25% ($p < 0,001$), скованность в суставах на 41,63% ($p < 0,001$), затруднения в повседневной жизни на 42,03% ($p < 0,001$). Подобная положительная динамика наблюдалась и другими авторами при терапии ОА коленного сустава [10]. Систематический обзор рандомизированных клинических исследований показал значимое улучшение состояния опорно-двигательного аппарата согласно показателям индекса WOMAC [6]. При этом клинический эффект Гилана GF-20 превосходил таковой от использования соответствующего/обычного лечения, кортикостероидов, НПВП. В нашем исследовании выраженность клинического эффекта не коррелировала со стадией ОА, хотя по данным литературы была отмечена зависимость результата лечения от стадии ОА, индекса массы тела [19]. Следствием изменения состояния опорно-двигательного аппарата было улучшение качества жизни пациентов с гонартрозом на 36% ($p < 0,001$), что согласуется с имеющимся опытом применения Гилана GF-20 [21]. Общее состояние пациентов, по мнению врачей, улучшалось на 33,96% ($p < 0,001$), а по мнению самих пациентов – на 45,91% ($p < 0,001$).

Терапевтический эффект по всем наблюдаемым показателям удерживался в течение года. Аналогичные данные были получены разными авторами при применении Синвиск I у пациентов с ОА коленного сустава [18, 26]. При этом к концу наблюдения зафиксировано уменьшение принимаемых по поводу ОА препаратов, что отмечалось и ранее при добавлении к стандартной терапии внутрисуставных инъекций Гилана GF-20 [22].

Механизм действия гиалуроновой кислоты не до конца понятен. Обсуждается механический фактор введения в полость сустава, хондропротективный эффект, взаимодействие с системой протеогликанов/глюкозаминогликанов, влияние на субхондральную кость, непосредственно противовоспалительное и обезболивающее действие [3]. Большинство авторов говорят о зависимости клинического эффекта от молекулярного веса используемого препарата гиалуроновой кислоты. Более выраженное и более длительное обезболивающее действие, а также противовоспалительный эффект наблюдают при использовании препаратов с большой молекулярной массой по сравнению с низкомолекулярными [9, 20]. Дальнейшее применение гиалуроновой кислоты у пациентов с ОА и взаимодействие в процессе лечения врачей разных специальностей позволит расширить терапевтические возможности этого метода ОА и более четко понять область его применения.

Выводы

Предварительные результаты наблюдательного проспективного многоцентрового исследования показали, что внутрисуставные инъекции 6 мл Гилана GF-20 у пациентов с гонартрозом оказывают выраженное обезболивающее действие, улучшают функциональное состояние опорно-двигательного аппарата и качество жизни пациентов. Достоверное улучшение общего состояния больных с ОА происходит как по мнению пациентов, так и врачей. Учитывая хронический характер течения ОА, важно, что терапевтический эффект Гилана GF-20 сохраняется до года. Полученные данные подтверждают целесообразность использования внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у пациентов с гонартрозом.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: исследование проведено без спонсорской поддержки.

Литература

1. Бадокин В.В. Ревматология. Клинические лекции. М.: Литтера; 2012. 592 с.

2. Abbott T., Altman R.D., Dimef R., Fredericson M., Vad V., Vitanzo P.Jr. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 910-911.
3. Altman R.D., Manjoo A., Fierlinger A., Niazi F., Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. Altman et al. *BMC Musculoskeletal Disorders.* 2015;16:321-331.
4. Bannuru R.R., Vaysbrot E.E., Sullivan M.C., McAlindon T.E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:593-599.
5. Bellamy N., Campbell J., Welch V., Gee T.L., Bourne R., Wells G.A. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 9;(2):CD005321.
6. Brander V.A., Stadler T.S. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed.* 2009;37(3):38-48.
7. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; (10):287-333.
8. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.P., Branco J., Brandi M.L., Guillemin F., Hochberg M.C., Kanis J.A., Kvien T.K., Martel-Pelletier J., Rizzoli R., Silverman S., Reginster J.Y. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthr Rheumatism.* 2014;44:253-263.
9. Chen C.P., Hsu C.C., Pei Y.C., Chen R.L., Zhou S., Shen H.C., Lin S.C., Tsai W.C. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar. *Exp Gerontol.* 2014;52:30-35.
10. Frampton J.E., Hylan G.-F. 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27(1):77-85.
11. Henrotin Y., Raman R., Richette P., Bard H., Jerosch J., Conrozier T., Chevalier X., Migliore A. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthr Rheum.* 2015;45:140-149.
12. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. American college of rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthr Care Research.* 2012;64(4):465-474.
13. Jevsevar D.S. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):571-576.
14. Jevsevar D.S., Donnelly P., Brown G.A., Cummins D.S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(24):2047-2060.
15. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-1155.
16. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage.* 2014;22(3):363-388.
17. Migliore A., Giovannangeli F., Granata M., Laganà B. Hylan G-F 20: Review of its Safety and Efficacy in

- the Management of Joint Pain in Osteoarthritis. *Arthr Musculoskel Dis.* 2010;3:55-68.
18. Pal S., Thuppal S., Reddy K.J., Avasthi S., Aggarwal A. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumat J.* 2014; 8:54-68.
 19. Petrella R.J., Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:5633-5640.
 20. Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H.K., Shaw C.J., Johnson G.V. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318-324.
 21. Rat A.C., Baumann C., Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1285-1293.
 22. Raynauld J.P., Torrance G.W., Band P.A. et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage.* 2002;10(7):506-517.
 23. Rutjes A.W.S., Juni P., da Costa B.R. et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;15 (3):180-191.
 24. Sakalauskienė G., Jauniškienė D. Osteoarthritis: etiology, epidemiology, impact on the individual and society and the main principles of management. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(11):790-797.
 25. Waddell D.D., Joseph B. Delayed total knee replacement with HylanG-F 20. *J Knee Surg.* 2016;29(2): 159-168.
 26. Yan C.H., Chan W.L., Yuen W.H., Yung P.S.H., Ip K.Y., Fan J.C.H., Chiu K.Y. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J.* 2015;21(4):327-332.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Куropаткин Геннадий Вячеславович – канд. мед. наук, заведующий отделением ортопедии № 1 ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина»

EVALUATION OF SAFETY AND EFFECTIVENESS OF Hylan GF-20 IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS IN REAL LIFE PRACTICE: PRELIMINARY RESULTS

G.V. Kuropatkin

Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin
Ul. Tashkentskaya, 159, Samara, Russia, 443095

Abstract

Combined conservative treatment of osteoarthritis includes intra-articular injections of hyaluronic acid. The paper presents the interim results of a prospective observational multicenter non-comparative study conducted in accordance with routine clinical practice to assess the safety and effectiveness of Hylan GF-20 in patients with knee osteoarthritis. The primary objective of the study is to assess walking and rest pain severity by WOMAC VA3.1 scale after 26 weeks and 52 weeks compared to the baseline. To date, 42 patients completed the study (71.43% – women, 28.57% – men), patients mean age is 59.79 years. After intraarticular injection of Hylan GF-20 patients were examined after 3, 6 and 12 months. After 3 months a positive clinical response was observed: pain severity decreased by 51.31% ($p < 0.001$) on WOMAC A, joint stiffness decreased by 51.02% ($p < 0.001$) on WOMAC B, daily life difficulties decreased by 42.03% ($p < 0.001$) on WOMAC C. The same tendency was observed in the following periods. By week 52 pain severity reduced by 53.25% ($p < 0.001$) on WOMAC A, joint stiffness – by 41.63% ($p < 0.001$) on WOMAC B, daily life difficulties – by 47.55% ($p < 0.001$) on WOMAC C. Level of clinical response didn't correlate with the osteoarthritis stage. Therapy resulted in improvement of life quality of patients with knee osteoarthritis by 36% ($p < 0.001$) according to the questionnaire EQ-5D. The general patients status according to physicians improved by 33.96% ($p < 0.001$) on VAS, and by 45.91% ($p < 0.001$) according to patients response on VAS. By week 52 of follow-up 11.90% of patients demonstrated a decrease in required concomitant therapy of osteoarthritis. Given the chronic nature of the osteoarthritis it's the most important that the therapeutic effect of Hylan GF-20 maintains until week 52. The above results confirm the efficiency of intra-articular injection of hyaluronic acid in patients with knee osteoarthritis especially in early disease stage.

 **Cite as:** Kuropatkin G.V. [Evaluation of safety and effectiveness of Hylan GF-20 in patients with knee osteoarthritis in real life practice: preliminary results]. *Traumatologia i ortopedia Rossii.* 2016;22(3):79-87 [in Russian]. DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87.

 **Kuropatkin Gennady V.** Ul. Tashkentskaya, 159, Samara, Russia, 443095; e-mail: kuropatkin.gennady@gmail.com

 Received: 05.09.2016; Accepted for publication: 12.09.2016

Keywords: hyaluronan, Hylan GF-20, osteoarthritis, gonarthrosis.

DOI 10.21823/2311-2905-2016-22-3-79-87

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Funding: the authors have no support or funding to report.

References

1. Badokin VV. Revmatologiya. Klinicheskiye lektsii [Rheumatology. Clinical lectures]. M.: Litterra; 2012. 592 p. [in Russ.]
2. Abbott T, Altman RD, Dimef R, Fredericson M, Vad V, Vitanzo PJr. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 910-911.
3. Altman RD, Manjoo A, Fierlinger A, Niazi F, Nicholls M. The mechanism of action for hyaluronic acid treatment in the osteoarthritic knee: a systematic review. *Altmanet al. BMC Musculoskeletal Disorders.* 2015;16:321-331.
4. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2013;43:593-599.
5. Bellamy N, Campbell J, Welch V, Gee TL, Bourne R, Wells GA. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee (Review). The Cochrane Collaboration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 9;(2):CD005321.
6. Brander VA, Stadler TS. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. *Phys Sportsmed.* 2009;37(3):38-48.
7. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: Prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain.* 2006; (10):287-333.
8. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthr Rheum.* 2014;44:253-263.
9. Chen CP, Hsu CC, Pei YC, Chen RL, Zhou S, Shen HC, Lin SC, Tsai WC. Changes of synovial fluid protein concentrations in supra-patellar. *Exp Gerontol.* 2014;52:30-35.
10. Frampton JE, Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27(1):77-85.
11. Henrotin Y, Raman R, Richette P, Bard H, Jerosch J, Conrozier T, Chevalier X, Migliore A. Consensus statement on viscosupplementation with hyaluronic acid for the management of osteoarthritis. *Semin Arthr Rheum.* 2015;45:140-149.
12. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 Recommendations for the Use of Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapies in Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthr Care Research.* 2012;64(4):465-474.
13. Jevsevar DS. Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21(9):571-576.
14. Jevsevar DS, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review of the evidence. *J Bone Joint Surg Am.* 2015;97(24):2047-2060.
15. Jordan KM, Arden NK, Doherty M et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62:1145-1155.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthr Cartilage.* 2014;22(3):363-388.
17. Migliore A, Giovannangeli F, Granata M, Laganà B. Hylan G-F 20: Review of its Safety and Efficacy in the Management of Joint Pain in Osteoarthritis. *Arthr Musculoskel Dis.* 2010;3:55-68.
18. Pal S, Thuppal S, Reddy KJ, Avasthi S, Aggarwal A. Long-Term (1-Year) Safety and Efficacy of a Single 6-mL Injection of Hylan G-F 20 in Indian Patients with Symptomatic Knee Osteoarthritis. *Open Rheumat J.* 2014; 8:54-68.
19. Petrella RJ, Wakeford C. Pain relief and improved physical function in knee osteoarthritis patients receiving ongoing hylan G-F 20, a high-molecular-weight hyaluronan, versus other treatment options: data from a large real-world longitudinal cohort in Canada. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9:5633-5640.
20. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. *Knee.* 2008;15(4):318-324.
21. Rat A.C., Baumann C., Guillemin F. National, multicentre, prospective study of quality of life in patients with osteoarthritis of the knee treated with hylane G-F 20. *Clin Rheumatol.* 2011;30(10):1285-1293.
22. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthr Cartilage.* 2002;10(7):506-517.
23. Rutjes AWS, Juni P, da Costa BR et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;15 (3):180-191.
24. Sakalauskienė G, Jauniškienė D. Osteoarthritis: etiology, epidemiology, impact on the individual and society and the main principles of management. *Medicina (Kaunas).* 2010;46(11):790-797.
25. Waddell DD, Joseph B. Delayed total knee replacement with Hylan G-F 20. *J Knee Surg.* 2016;29(2):159-168.
26. Yan CH, Chan WL, Yuen WH, Yung PSH, Ip KY, Fan JCH, Chiu KY. Efficacy and safety of hylan G-F 20 injection in treatment of knee osteoarthritis in Chinese patients: results of a prospective, multicentre, longitudinal study. *Hong Kong Med J.* 2015;21(4):327-332.

INFORMATION ABOUT AUTHOR:

Kuropatkin Gennady V. – head of the department of orthopedics N 1 Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin

SARU.HYL.16.10.1560

Синвиск™
ГИЛАН G-F 20
ДВИЖЕНИЕ

Синвиск™
ГИЛАН G-F 20
БЕЗ БОЛИ



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

SANOFI

Представительство АО «Санофи-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™/Synvisc® (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. ОПИСАНИЕ: стерильная, апилогенная, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиаланы. Средний молекулярный вес гиалана А около 6 млн дальтон, гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™/Synvisc® содержит гиалан А и гиалан 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. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: 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 внутрисуставной экссудат. Не подвергать повторной стерилизации. 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 (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan 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 °C до +30 °C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТЕЗА СИНОВИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ Синвиск-1™/Synvisc-One® (Hylan G-F 20)

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК-1™. ОПИСАНИЕ: стерильная, апилогенная, вязкоэластичная жидкость, содержащая гиаланы. Средний молекулярный вес гиалана А около 6 млн дальтон, гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск-1™/Synvisc-One® содержит гиалан А и гиалан 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. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: 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 внутрисуставной экссудат. Не подвергать повторной стерилизации. Вводить строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ. Остеоартроз коленного сустава: 1 инъекция. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan 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 6 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 10 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ: при температуре от +2 °C до +30 °C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

1. Raynaud J. P., Torrance G. W., Band P. A. et al.; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): clinical results. Osteoarthritis Cartilage. 2002; 10 (7): 506–517. 2. Raman R., Dutta A., Day N., Sharma H. K., Shaw C. J., Johnson G. V. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008; 15 (4): 318–324. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012. 3. Waddell D. D., Bricker D. C. 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. 4. Brander V. A., Stadler T. S. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. Phys. Sportsmed. 2009; 37 (3): 38–48. 5. Waddell D. D., Joseph B. J. Knee Surg. 2016 Feb; 29 (2): 159–168. 6. SYNVISC/Synvisc-One European Prescribing Information. Naarden, The Netherlands; Genzyme Europe B. V.; 2010. * Три инъекции по 2 мл или 1 инъекция 6 мл. ** У 75% пациентов.