ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск®(гилан G-F 20): эффективность и безопасность

Н.В. Чичасова

Кафедра ревматологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Приведены данные о лечении остеоартроза с использованием препаратов гиалуроновой кислоты (ГК), а также о функциях гиалуронана (ГН) в синовиальной жидкости (СЖ), синовиальной ткани и суставном хряще, о различиях в симптом-модифицирующем действии экзогенного ГН с различной молекулярной массой (м. м.) Продемонстрированы преимущества ГН со средней м. м. Показано, что обезболивающий эффект препаратов ГК определяется не только улучшением эласто-вискозных свойств СЖ и защитой болевых рецепторов в тканях сустава, но и наличием у них противовоспалительных свойств.

Ключевые слова: *остеоартроз; гиалуронан; гиалуроновая кислота.*
Контакты: *Наталия Владимировна Чичасова* ***kafedraRheum@yandex.ru***
Для ссылки: *Чичасова НВ. Препараты гиалуроновой кислоты в лечении остеоартроза. Синвиск® (гилан G-F 20): эффективность и безопасность. Современная ревматология. 2013;(4):85–91.*

Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisk® (Hylan G-F 20): Efficacy and safety

N.V. Chichasova

Department of Rheumatology, Faculty for Postgraduate and Advanced Training of Physicians, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia

The paper presents data on osteoarthrosis treatment using hyaluronic acid (HA) preparations, on the functions of hyaluronan (HN) in synovial fluid (SF), synovial tissue, and articular cartilage, and on differences in the symptom-modifying effect of HN with varying molecular weight. HN with average molecular weight demonstrates its benefits. The analgesic effect of HA preparations is shown to be determined by not only the improvement of SF elastoviscous properties and by the protection of pain receptors in joint tissues, but by their anti-rheumatic properties.

Key words: *osteoporosis; hyaluronan; hyaluronic acid.*
Contact*: Natalia Vladimirovna Chichasova* ***kafedraRheum@yandex.ru***
For reference: *Chichasova NV. Hyaluronic acid preparations in the treatment of osteoarthritis. Synvisc (Hylan G-F 20): Efficacy and safety. Modern Rheumatology Journal. 2013;(4):85–91.*

DOI: *http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2013-2444*

Остеоартроз (ОА) – заболевание, являющееся наиболее частой причиной хронической боли и нарушения функции суставов [1], поэтому задача проведения максимально эффективной и безопасной обезболивающей терапии при ОА весьма актуальна. Развитие боли приводит к функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы, системы дыхания, пищеварения и других систем, что особенно нежелательно для больных ОА, большинство из которых имеют сопутствующую патологию этих систем [2]. По данным телефонного опроса 46 394 респондентов из 16 европейских стран, 19% опрошенных страдают от выраженной хронической боли [3], интенсивностью не менее 5 баллов по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Показано, что уменьшение продолжительности жизни людей пожилого возраста в большей степени зависит от интенсивности боли, чем от наличия или отсутствия жизнеугрожающих заболеваний (ИБС, артериальная гипертензия и пр.) [4]. При оценке выживаемости 1525 больных, из которых у 370 (24%) имелся ОА, у 246 (16%) – сердечно-сосудистые заболевания, а у 109 – сочетание ОА и сердечно-сосудистых заболеваний, оказалось, что относительный риск (при 95% ДИ) 5-летней смертности больных ОА с интенсивностью боли >40 мм по сравнению с больными с интенсивностью боли <40 мм составил 4,2 (1,6–12) при отсутствии различий по возрасту и полу [4]. Причины боли при ОА многообразны. Чаще всего наблюдается воспалительный характер боли, обусловленный облигатным развитием синовита. Поэтому для обезболивания при ОА во многих случаях используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Неселективные в отношении циклооксигеназы (ЦОГ) НПВП следует применять при ОА с большой осторожностью ввиду их отрицательного воздействия на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), интерстиций почек, печень, особенно у пожилых пациентов [5]. При длительном применении неселективные НПВП усугубляют тяжесть ОА, поэтому их используют в низких дозах и короткими курсами. Показано, что при ОА наибольшее отрицательное влияние на хрящ оказывают

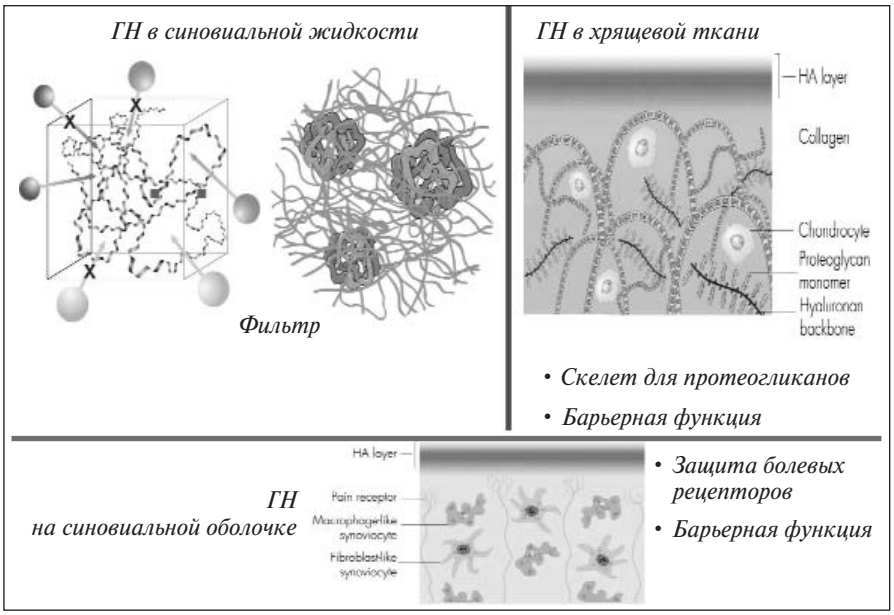


Рис. 1. *Функции ГН*

производные индол/инденуксусной кислоты (индометацин, метиндол), в то же время производные пропионовой кислоты (ибупрофен, напроксен и др.) примерно на 30% ускоряют рентгенологическое прогрессирование ОА [6]. Все неселективные НПВП снижают синтез глюкозаминогликанов (ГАГ), необходимых для регенерации хряща. Селективные ингибиторы ЦОГ2 (нимесулид, мелоксикам, целекоксиб, эторикоксиб) лучше переносятся пожилыми пациентами с ОА вследствие снижения частоты побочных явлений со стороны ЖКТ, почек, печени [6], но больным, подверженным риску сердечно-сосудистых заболеваний, их следует назначать в сочетании с низкими дозами аспирина, что в известной мере нивелирует их безопасность. Поэтому в лечении ОА целесообразно использовать медленнодействующие симптом-модифицирующие препараты (хондропротекторы), позволяющие уменьшить потребность в НПВП.

Основными направлениями лечения ОА являются:

1) подавление воспалительных факторов, так как синовит представляет собой практически облигатное проявление ОА: снижение секреции провоспалительных цитокинов, секреции простагландина E_2 ($ПГЕ_2$), активности синовиальных энзимов;

2) подавление деструктивных факторов: синтеза металлопротеаз, деградации коллагеновых волокон, синтеза ГАГ, протеолитической активности;

3) влияние на ремоделирование субхондральной кости;

4) улучшение лубрикации сустава, так как при ОА уменьшаются вязкость и эластичность синовиальной жидкости (СЖ), выполняющей не только роль «смазки», но и трофическую функцию.

Хотя патофизиология ОА до конца неясна, известно, что изменение свойств СЖ играет большую роль (как механическую, так и патогенетическую) в развитии и прогрессировании ОА. Изменения СЖ при ОА – это прежде всего уменьшение эластичности и вязкости, которое приводит к снижению ее лубрикативной и протективной функций.

Гиалуронан (ГН) входит в состав СЖ и экстрацеллюлярного матрикса в других областях. Он в значительной степени влияет на пластичность и эластичность суставного хряща [7] и поддержание вискозоэластичности и лубрикационных свойств СЖ [8], выполняет роль фильтра для продуктов деградации хряща, защищает болевые рецепторы на синовиальной мембране (рис.1).

И концентрация ГН, и протяженность его цепей (молекулярная масса – м. м.) уменьшаются у больных гонартрозом [7]. Это легло в основу гипотезы, в соответствии с которой уменьшение вискозности СЖ может быть причиной боли при ОА, и послужило предпосылкой для создания инъекционной формы ГН для замещения СЖ [9].

Для получения препаратов гиалуроновой кислоты используются разные методы:

1) экстракция (чаще из петушиных гребешков);

2) бактериальная ферментация (гиалуроновая кислота неживотного происхождения);

3) синтез стабилизированной гиалуроновой кислоты неживотного происхождения.

Помимо установленного симптоматического эффекта экзогенно вводимых ГН, стали появляться данные о том, что эти молекулы не только выполняют роль «смазки», но и защищают сустав от биомеханических воздействий. В настоящее время имеются многочисленные сообщения о комплексном воздействии ГН на биохимические изменения в суставе [10].

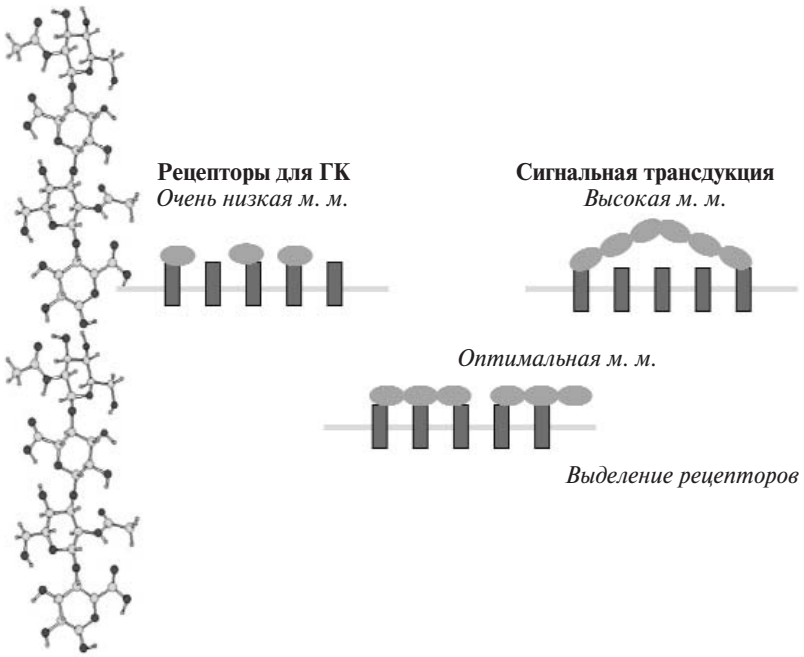
Продемонстрировано *in vitro* и в эксперименте на животных влияние препаратов ГН на многие процессы в СЖ, суставном хряще и субхондральной кости: воздействие на матриксные протеогликаны, коллагены и гиалодерины в синовиоцитах, хондроцитах и других клетках [11–13]. Комплексный, потенциально болезнь-модифицирующий эффект включает стимулирование репаративных процессов в суставе посредством влияния на рост и

Таблица **1**. *Механизм действия ГН*

Потенциальная болезнь-модифицирующая активность ГН	
стимулирование анаболических процессов	**подавление деструкции катаболических процессов**
Стимуляция роста и метаболизма хондроцитов	Подавление экспрессии хондродегративных энзимов (ММР)
Уменьшение апоптоза хондроцитов	Ингибиция воспалительных процессов, разрушающих матрикс суставного хряща
Стимуляция синтеза компонентов матрикса суставного хряща (коллаген, протеогликаны, включая эндогенный ГН, гиалодерин)	

метаболизм хондроцитов; регуляцию синтеза эндогенного ГН, протеогликанов и коллагена; ингибицию экспрессии и функции энзимов, участвующих в деградации хряща; регуляцию апоптоза и ингибицию воспалительного ответа (табл.1) [10].

На модели ОА у кроликов внутрисуставное введение ГН приводило к подавлению экспрессии провоспалительного цитокина ИЛ1β и матриксной металлопротеазы (ММР) 3, или стромелизина, которая участвует в деградации матриксных компонентов протеогликанов и коллагена II типа [14]. Последующие исследования показали, что введение ГН ингибирует вызванную ИЛ1β стимуляцию продукции ММР1, ММР2 и ММР13, возможно, через взаимодействие ГН с CD44 на хондроцитах [15]. Экспрессия этих молекул в СЖ и хряще коррелирует с воспалительной деструкцией хряща у больных ОА [16]. На модели ОА у кроликов было показано, что ГН подавляет апоптоз хондроцитов и деградацию хряща, по данным морфометрического анализа [17], предупреждает изменение содержания протеогликанов [18]. При анализе апоптоза хондроцитов с использованием JAM-теста [19] было установлено, что действие ГН регулируется двумя поверхностными рецепторами – CD44 и CD54. Подавление апоптоза хондроцитов ГН связано с достоверной ингибицией CD44 на 57±12% и CD54 на 31±22% [19].



Определение CD44 позволяет оценивать связь гиалуроной кислоты с рецепторами; недостаток таких связей можно объяснить дифференцированным ответом некоторых клеток на ГН с различной м. м.

Рис. 2. *ГН при ОА*

Противовоспалительное действие экзогенно вводимого ГН включает ингибицию миграции лейкоцитов, фагоцитоза лейкоцитами, пролиферации лимфоцитов, продукции ПГ, предупреждение оксидативного повреждения свободными радикалами и ингибицию противовоспалительных цитокинов [13]. Эти данные подтверждаются при лечении больных ОА. Так, в рандомизированном двойном слепом исследовании [20] у 40 больных ОА коленных суставов было показано, что 5 инъекций ГН (м. м. 500–730 кДа) приводили к достоверному уменьшению количества активированных макрофагов и лимфоцитов в СЖ по сравнению с введением физиологического раствора. M. Dougados и соавт. [21] отметили достоверное снижение синовиальной эффузии у больных ОА, получивших 4 инъекции ГН.

Инъекции ГН (м. м. >5000 кДа) эффективно и безопасно уменьшали боль в клинических исследованиях [21–26], а также в клинической практике [27–29].

При сравнении влияния на хрящ с последующей макроскопической и гистопатологической оценкой 3 нативных ГН (м. м. 500–730; 800 и 3600 кДа) с Синвиском® (гилан G-F 20, м. м. 6000 кДа) оказалось, что все формы ГН имели достоверный хондропротективный эффект, но наибольший эффект был зарегистрирован при введении Синвиска® и ГН с м. м. 3600 кДа [30]. В другом исследовании было установлено, что ферментативный ГН (м. м. 1900 кДа) обладал большим хондропротективным эффектом по общему гистопатологическому счету по сравнению с ГН с меньшей м. м. (800 кДа) [31, 32].

От м. м. зависит и период полураспада ГН: продукты большинства экзогенных ГН находятся в суставе в течение 2 ч, высокомолекулярные – до 3 дней (Синвиск®), обычно около 24 ч (гиалган) [32]. Период полувыведения входящего в состав Синвиска® высокомолекулярного гилана составляет несколько недель.

Выведение ГН из полости сустава происходит поэтапно. При использовании радиоактивной метки ГН было показано, что сначала быстро элиминируются низкомолекулярные фрагменты, затем более медленно – высокомолекулярные. В ходе 3-го медленного этапа происходит постепенное снижение радиоактивности, что свидетельствует о медленном высвобождении ГН или продуктов его распада из коленного сустава с последующим выведением через почки [33]. По мере развития ОА клиренс ГН увеличивается [34]. Отсутствие корреляции между длительностью пребывания ГН в полости сустава и продолжительностью клинического эффекта можно частично объяснить различным проникновением ГН с низкой и более высокой м. м. во внеклеточный матрикс синовиальной и, возможно, хрящевой ткани.

Доказано, что повышение м. м. ГН увеличивает эластовискозные свойства СЖ [9]. Исследовали влияние м. м. ГН на его связь с поверхностными клеточными рецепторами (рис. 2).

Эти рецепторы активируются экзогенным ГН, причем уровень ответа зависит от размера молекул [20]. Каждая молекула высокомолекулярного полимера ГН взаимодействует более чем с одним таким рецептором (см. рис. 2), и это повышает вероятность того, что молекула останется в связанном с рецептором состоянии, увеличивая тем самым его сходство с молекулой.

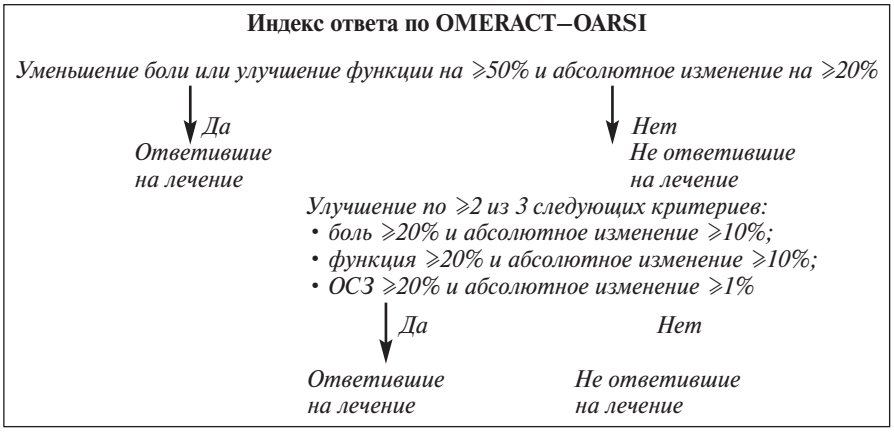


Рис. 3. *Критерии оценки эффекта терапии при ОА. ОСЗ – общее состояние здоровья [62]*

Клиническую эффективность внутрисуставных инъекций различных ГН оценивали в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), хотя данных, полученных при прямом сравнении ГН с м. м. 500–6000 кДа, практически нет.

Гилан G-F 20 (Синвиск®) уже долгое время применяется во многих зарубежных странах. Это высокомолекулярный ГН, состоящий из 2 полимеров гилана. При его производстве используется метод двойного перекрестного связывания (cross-linking), что приводит к образованию смеси из полимеров гилана: гилан А (80%) – растворимый (м. м. ⩾6000 кДа) и гилан В (20%) – нерастворимый гель [35]. Эти две формы различны и отличаются от немодифицированного ГН. Перекрестное связывание увеличивает время нахождения препарата в суставе.

Клиническая эффективность 3 инъекций гилана G-F 20 по 2,0 мл в сустав продемонстрирована в ряде клинических плацебо-контролируемых исследований длительностью 8 [36], 12 [37] и 26 нед [38]. Во всех исследованиях показано достоверное снижение интенсивности боли (p<0,05–<0,0001) по сравнению с плацебо. В одном исследовании, включавшем 80 больных [37], зарегистрирована 1 локальная реакция, в другом (110 больных) [38] отмечены системные реакции у 3 пациентов (зуд и судороги икроножных мышц), которые были слабовыраженными, не потребовали лечения и не привели к прерыванию терапии. В 26-недельном РКИ X. Chevalier и соавт. [39] сравнивали эффективность однократного введения 6 мл гилана G-F 20 с плацебо (физиологический раствор) у 253 больных первичным гонартрозом (124 пациента получали исследуемый препарат и 129 – плацебо). Через 26 нед средний показатель боли по шкале WOMAC достоверно больше снизился при введении гилана G-F 20 (p=0,047). Хотя динамика других показателей эффективности терапии (боль при ходьбе по WOMAC, общее состояние по мнению пациента и врача) через 26 нед достоверно не различалась в группах, больший эффект отмечен в группе, получавшей гилан G-F 20. Общее число ответивших на лечение по критерию OMERACT–OARSI (рис. 3) через 26 нед было статистически достоверно большим при введении гилана G-F 20 (59%), чем при введении плацебо (51%; p=0,059). Переносимость лечения в группах не различалась. При сравнении двух схем введения гилана G-F 20 – однократное введение 6 мл и 3-кратное введение по 2 мл 1 раз в неделю [40] – было показано, что однократное введение препарата может быть столь же эффективным и хорошо переносится, как и 3-кратное.

В нескольких клинических исследованиях сравнивали 2 или более препаратов ГН с различной м. м. M. Wobig и соавт. [41] опубликовали данные о сравнении гилана G-F 20 (~ >6000 кДа) и гиалуроната натрия – Гн (800 кДа), согласно которым высокомолекулярный ГН дает более выраженный эффект.

В 12-месячном РКИ [42] было показано превосходство гилана G-F 20 (199 больных) над Гн (500–730 кДа; 193 больных). Данные, представленные в табл. 2, свидетельствуют о том, что при использовании гилана G-F 20 достоверное уменьшение боли происходило раньше, чем при применении препарата сравнения, и сохранялось до 12 мес, при этом различия в изменении боли с 3-го месяца в группах были статистически достоверны.

Таблица **2**. *Динамика оцениваемых параметров при введении гилана G-F 20 или Гн*

Препарат	Исходное значение	Через 6 нед (p)	Через 3 мес (p)	Через 6 мес (p)	Через 12 мес (p)
Боль (индекс WOMAC)					
Гилан G-F 20	9,2	6,6 (0,04)	3,8 (0,01)	5,1 (0,02)	5,6 (0,03)
Гн	8,8	8,4 (>0,05)	5,9 (0,04)	8,3 (>0,05)	8,5 (>0,05)
p*	>0,05	>0,05	0,02	0,01	0,007
Физическая активность (индекс WOMAC)					
Гилан G-F 20	36,1	29,3 (>0,05)	17,7 (0,03)	14,3 (0,02)	15 (0,03)
Гн	34,7	28,6 (>0,05)	18,4 (0,04)	27,9 (>0,05)	33,3 (>0,05)
p*	>0,05	>0,05	>0,05	0,02	0,004
Счет коленного сустава (Oxford score)					
Гилан G-F 20	36	21 (0,03)	30 (>0,05)	21 (0,03)	24 (0,04)
Гн	41	37 (0,05)	27 (0,03)	32 (>0,05)	34 (>0,05)
p*	>0,05	>0,05	>0,05	0,009	0,02
EQ-5D					
Гилан G-F 20	0,65	0,72 (>0,05)	0,76 (0,03)	0,74 (0,03)	0,76 (0,03)
Гн	0,61	0,68 (>0,05)	0,69 (0,04)	0,65 (>0,05)	0,67 (>0,05)

* – *различия между группами.*

Также отмечено превосходство гилана G-F 20 по влиянию на физическую активность (WOMAC) и счет коленного сустава (Oxford score). Так, при введении Гн достоверное улучшение функциональной активности и уменьшение счета коленного сустава отмечалось только через 3 мес, а затем достоверная положительная динамика не прослеживалась. На фоне введения гилана G-F 20 эти параметры достоверно улучшались через 6 нед – 12 мес (межгрупповые различия достоверны для обоих параметров через 6 и 12 мес) [42]. Таким образом, применение гилана G-F 20 приводило к более быстрому и более стабильному эффекту в течение года.

Хотя в другом недавнем одногодичном плацебоконтролируемом исследовании [43] при сравнении гилана G-F 20 с ортовиском и плацебо отмечен равнозначный эффект во всех 3 группах с 26-й по 52-ю неделю, результаты метаанализа (Cochrane database) говорят о превосходстве гилана G-F 20 по влиянию на боль и функциональную активность у больных первичным ОА [44].

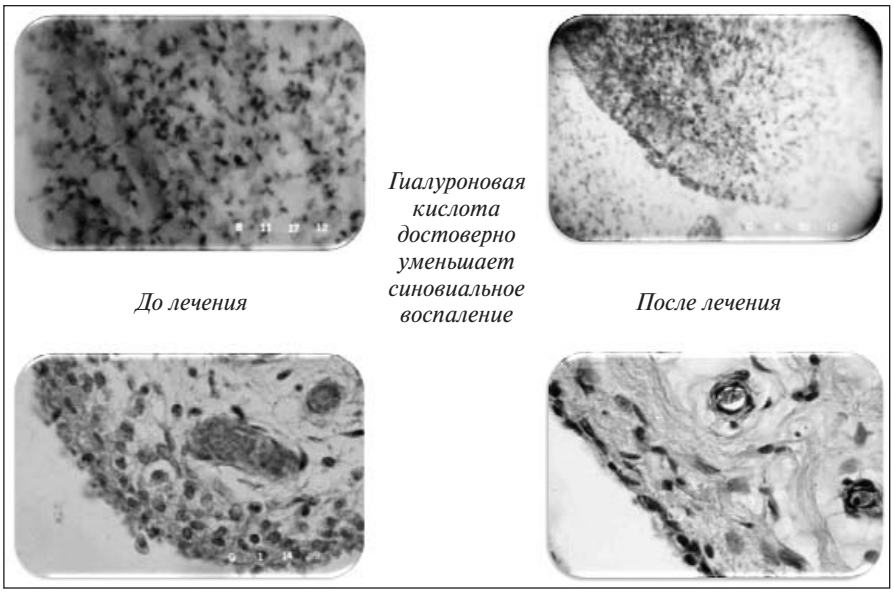


Рис. 4. *Противовоспалительный эффект гиалуроновой кислоты*

Примечательны данные сравнения эффекта гилана G-F 20 и других видов терапии ОА. В проспективном 12-месячном исследовании было показано, что использование гилана G-F 20 в дополнение к стандартной терапии дает 20% увеличение эффекта по сравнению с таковым в группе, получавшей только стандартное лечение [45].

При сравнении результатов 3-кратного введения гилана G-F 20 и однократного введения триамсинолона ацетата в 26-недельном исследовании у 218 больных гонартрозом был продемонстрирован достоверно более длительный эффект, определенный по WOMAC (p=0,07 для шкалы боли, p=0,001 для шкалы функциональной активности) и оценке пациентом и врачом общего состояния с использованием ВАШ (соответственно p=0,0001 и p<0,03) [46]. **В реальной практике введение гилана G-F 20 дает более длительный стабильный эффект, а глюкокортикоидов – более быстрый, но менее длительный**.

Гилан G-F 20 вводят и в другие суставы, помимо коленного и тазобедренного. С 2006 г. в европейских странах одобрено его введение в плечо и голеностопный сустав. Имеются сообщения о результатах введения гилана G-F 20 в височно-челюстной сустав [47], пястно-запястный сустав большого пальца [48], пястно-фаланговые суставы [49]. Лечение гиланом G-F 20 хорошо переносится при его введении в любой сустав, при этом не наблюдается развития системных нежелательных явлений.

В недавнем 2-летнем плацебоконтролируемом РКИ сравнивали группу пациентов, получавших гилан G-F 20, с контрольной группой (по 39 пациентов) по такому параметру, как предупреждение деградации хряща. **Было показано, что через 2 года по данным МРТ в группе, получавшей гилан G-F 20, процентная потеря хряща в медиальных и латеральных отделах большеберцовой кости была достоверно меньше, чем в контрольной группе (p=0,001 и p=0,005 соответственно), как и счет дефектов хряща (p=0,05) [50]. Ранее сообщалось о положительном влиянии ГН на суставной хрящ и синовиальную оболочку по данным морфологического анализа [51, 52] (рис. 4)**.

В исследовании, которое включало 273 больных [53], была проведена оценка рентгенологических изменений и зарегистрировано меньшее прогрессирование деградации хряща (по величине суставной щели) через 1 год у получавших ГН больных с I–II стадий ОА; при более поздних стадиях различий с контрольной группой не обнаружено [53]. Зарегистрированная по данным МРТ потеря хряща ассоциируется с ухудшением симптомов гонартроза [54] и увеличивает риск эндопротезирования коленного сустава [55]. **В то же время есть данные [56] о том, что повторные курсы введения гилана G-F 20 в тазобедренный сустав могут снизить риск эндопротезирования**.

Из локальных побочных эффектов в большинстве клинических исследований чаще всего отмечались боль в месте инъекции. Любые внутрисуставные инъекции могут сопровождаться воспалительной реакцией, однако при применении ГН отмечены случаи клинически обособленной реакции, известной как спонтанная острая воспалительная реакция (spontaneous acute inflammatory reaction – SAIR) [57–59]. Технологические процессы приготовления всех препаратов ГН предусматривают равное количественное допустимое содержание белков (обычно <0,1%); в качественном отношении белковые составляющие препаратов с поперечными связями подвергаются перекрестному связыванию под влиянием особых консервантов и с иммунологической точки зрения обособлены друг от друга. Есть данные, указывающие на то, что процесс получения ГН может модифицировать иммуногенность антигенов [60]. Несмотря на чрезвычайную редкость данных реакций, клиницист должен о них знать. Введение любого препарата ГН следует производить после купирования синовита, что предупреждает развитие подобной воспалительной реакции.

Заключение. **Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты – эффективный метод терапии ОА, прежде всего круп-**

ных суставов, дающий длительный симптом-модифицирующий эффект. Длительность эффекта зависит от м. м. производного гиалуроной кислоты. Имеются теоретические предпосылки и данные клинических исследований (в том числе с МРТ-оценкой) относительно наличия у гилана G-F 20 и структурно-модифицирующих свойств. При проведении медико-экономического анализа у 506 больных, получавших либо стандартную терапию гонартроза, либо инъекции гилана G-F 20 [61], было отмечено достоверное увеличение эффекта, оцененного по индексам Лекена и WOMAC (p<0,0001) с 1-го по 9-й месяц наблюдения, без повышения стоимости лечения. Таким образом, включение гилана G-F 20 (Синвиск®) в комплекс лечебных мероприятий при ОА позволяет значимо улучшить качество жизни пациентов на длительный период.

ЛИТЕРАТУРА

1. Brooks PM. Impact of osteoarthritis on individuals and society: how much disability? Social consequences and health economic implications. Curr Opin Rheumatol. 2002;14(5):573–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1097%2F00002281-200209000-00017.
2. Kadam UT, Jordan K, Craft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consulters in England and Walls. Ann Rheum Dis. 2004;63(4):408–14.
3. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. Eur J Pain. 2006; 10(4):287–333. Epub 2005 Aug 10. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ejpain.2005.06.009.
4. Pincus T, Sokka T. Abstract presented during the American College of Rheumatology, 2005. Scientific Sessions. San Diego, California.
5. Bateman DN, Kennedy JG. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and elderly patients. The medicine may be worse than the disease. BMJ. 1995;310:817–8.
6. Ostensen M. Cartilage changes in arthritis do non-steroidal antiphlogistics have positive or negative effects? Tidsskr Nor Laegeforen. 1991;111:838–40.
7. Haskall VC, Laurent TC. Hyaluronan structure and physical properties. 1997. Available at: //www/glycoforum.gr.jp.scince/hyaluronan/HAO1/HAO1E.html
8. Gahl LB, Dahl IMS, Engstrom A, Granath K. Concentration and molecular weight of sodium hyaluronate in synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis and other arthropathies. Ann Rheum Dis, 1985;44(12):817–22.
9. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplemetation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. J Rheum. 1993;39:3–9.
10. Goldenberg VM, Bucwalter JA. Hyaluronans in the treatment of osteoarthritis of the knee: evidence for disease-modifying activity. Osteoarthritis Cartilage. 2005;13(3):216–24.
11. Uebelhart D, Williams JM. Effect of hyaluronic acid on cartilage degradation. Curr Opin Rheum. 1999;11(5):427–35. DOI: http://dx.doi.org/10.1097%2F00002281-199909000-00018.
12. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effect molecular weights dependent? Semin Arthr Rheum. 2002;32(10):10–37. DOI: http://dx.doi.org/10.1053%2Fsarh.2002.33720.
13. Punzi L. The complexity of the mechanisms of action of hyaluronan in joint diseases. Clin Exp Rheum. 2001;19(3):242–6.
14. Takahashi K, Goomer RS, Harwood F et al. The effect of hyaluronan on matrix metalloprotease-3 (MMP-3), interleukin-1 beta(IL-1beta), and tissue inhibitor of metalloprotease-1 (TIMP-1) gene expression during the development of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 1999;7(2):182–90.
15. Julovi SM, Yasuda T, Shimizu M et al. Inhibition of interleukin-1beta-stimulated production of matrix metalloproteases by hyaluronan via CD44 in human articular cartilage. Arthritis Rheum. 2004;50(2):516–25.
16. Tetlow LC, Adlam DJ, Wooley DE. Matrix metalloproteinase and proinflammatory cytokine production by chondrocytes of human osteoarthritic cartilage: association with degenerative changes. Arthritis Rheum. 2001;44(3):585–94. DOI: http://dx.doi.org/10.1002%2F1529-0131%28200103%2944%3A3%3C585%3A%3AAID-ANR107%3E3.0.CO%3B2-C.
17. Takahashi K, Hashimoto S, Kubo T et al. Effect of hyaluronan on chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. J Rheumatol. 2000;27(7):1713–20.
18. Hulmes DJ, Marsden ME, Strachan RK et al. Intra-articular hyaluronate in experimental rabbit osteoarthritis can prevent changes in cartilage proteoglycan content. Osteoarthritis Cartilage. 2004;12(3):232–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2Fj.joca.2003.11.007.
19. Corrado EM, Peluso GF, Gigliotti S et al. The effects of intraarticular administration of hyaluronic acid on osteoarthritis of the knee: a clinical study with immunological and biochemical evaluations. Eur J Rheum Infl. 1995;15:47–56.
20. Lisignoli G, Grassi F, Zani N et al. Anti-Fas-induced apoptosis in chondrocytes reduced by hyaluronan. Arthritis Rheum. 2001;44(8):1800–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1002%2F1529-0131%28200108%2944%3A8%3C1800%3A%3AAID-ART317%3E3.0.CO%3B2-1.
21. Dougados M, Nguyen M, Listrat V, Amor B. High molecular weight sodium hyaluronate (hyalectin) in osteoarthritis of the knee: a 1 year placebo-controlled trial. Osteoarthritis Cartilage. 1993;1(2):97–103. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS1063-4584%2805%2980024-X
22. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. J Rheumatol. 1998;25(11):2203–12.
23. Huskisson EC, Donnely S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford). 1999;38(7):602–7. DOI: http://dx.doi.org/10.1093%2Frheumatology%2F38.7.602
24. Puhl W, Bernau A, Greiling H et al. Intra-articular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee: a multicenter, double-blind study. Osteoarthritis Cartilage. 1993;1(4):233–41. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS1063-4584%2805%2980329-2.
25. Brandt KD, Block JA, Mishalski JP et al. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. Clin Orthop Relat Res. 2001;(385):130–43.
26. Lohmander LS, Dalen N, Englund G et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double blind, placebo controlled multicenter trial. Ann Rheum Dis. 1996;55(7):424–31. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fard.55.7.424.
27. Barrett JP, Siviero P. Retrospective study of outcomes in Hyalgan-treated patients with osteoarthritis of the knee. Clin Drug Investing. 2002;22(2):87–97. DOI: 10.2165/00044011-200222020-00003.
28. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA et al. Viscosupplemetation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. J Rheumatol. 1996;23(9):1579–85.
29. Kazimir J, Simkanin P, Bancziova E et al. Hyalgan in the treatment of osteoarthritis. A postmarketing study, January – June 1998. Rehabilit. 1998;31.
30. Shimizu C, Kubo T, Hirasawa Y et al. Histimorphometric and biochemical effect of various hyaluronans on early

osteoarthritis. J Rheumatol. 1998;25(9):1813–9.
31. Kukuchi T, Yamada H, Shimmer M. Effect of high molecular weight hyaluronan on cartilage degradation in a rabbit model of osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 1996;4(2):99–110.
32. Vitanzo PC, Sennett BJ. Hyaluronans: is clinical effectiveness dependent on molecular weight. Am J Orthop (Belle Mead NJ). 2006;35(9):421–8.
33. Undqvist U, Tolmachev V, Kalremo K et al. Elimination of stablised hyaluronan from the knee joint in healthy men. Clin Pharmacokinet. 2002;41(8):603–13.
34. Lindenhayan K, Hellman HH, Nederhausen T et al. Elimination of tritium-labelled hyaluronic acid from normal and osteoarthritic rabbit knee joints. Eur J Clin Chem Clin Biochem. 1997;35(5):355–63. DOI: http://dx.doi.org/10.1515%2Fcclm.1997.35.5.355.
35. Brown T, Laurent U. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labeled hyaluronan from the knee joint of rabbit. Exp Physiol. 1991;76(1):125–34.
36. Cubukcu D, Ardic F, Karabulut N, Topuz O. Hylan GF 20 efficacy on articular cartilage quality in patients with knee osteoarthritis: clinical and MRI assessment. Clin Rheumatol. 2005;24(4):336–41. Epub 2004 Dec 14.
37. Seale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritis knees with hyalgan: A treatment schedule study. Curr Ther Res. 1994;55:220–32.
38. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial on efficacy and safety in the osteoarthritic knee. Clin Ther. 1998;20(3):410–23. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2898%2980052-0.
39. 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, multicenter, double-blind, placebo controlled trial. Ann Rheum Dis. 2010;69(1):113–9. DOI: 10.1136/ard.2008.094623.
40. Conrozier T, Jerosch J, Beks P et al. Prospective, multi-centre, randomised evaluation of the safety and efficacy of five dosing regimens of viscosupplementation wih hylan G-F 20 in patients with symptomatic tibiofemoral osteoarthritis: a pilot study. Arch Orthop Trauma Surg. 2009 Mar;129(3):417-23. DOI: 10.1007/s00402-008-0601-2. Epub 2008 Mar 26.
41. Wobig M, Bach G, Beks P et al. The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a comparison of hylan G-F 20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. Clin Ther. 1999;21:1549–62. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS0149-2918%2800%2980010-7.
42. Raman R, Duta A, Day N et al. Efficacy of Hylan G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008;15:318–24. DOI: 10.1016/j.knee.2008.02.012. Epub 2008 Apr 21.
43. Rarlsson J, Sjogren LS, Lohmaner LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicenter study. Rheumatology (Oxford). 2002;41(11):1240–8.
44. Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006;19(2):CD005321.
45. Raynauld JP, Torrance GW, Band PA et al.; Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into to treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part1 of 2): clinical results. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(7):506–17.
46. Caborn D, Rush JL, Lanzer W et al. A randomized single blind comparison of the efficacy and tolerability of Hylan GF-20 and triamcinolone hexaacetonide in patients with osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 2004;31(2):333–43.
47. Yustin D, Kryshtalskyj B, Galea A. Use of Hylan G-F 20 for viscosupplementation of the temporomandibular joint for the management of osteoarthritis: a case report. J Orofac Pain. 1995;9(4):375–9.
48. Figen Ayhan F, Ustin N. The evaluation of efficacy and tolerability of Hylan G-F 20 in bilateral; thumb base osteoarthritis: 6 months follow-up. Clin Rheumatol. 2009;28(5):535–41. DOI: 10.1007/s10067-008-1080-0. Epub 2009 Jan 10.
49. Mandl LA, Hotchkiss RM, Adler RS et al. Injectable hyaluronan for the treatment of carpometacarpal osteoarthritis: open label pilot trial. Curr Med Res Opin. 2009;25(9):2103–8. DOI: 10.1185/03007990903084016.
50. Wang Y, Hall S, Hanna F. Effect of hylan G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. BMS Muskuloskelet Disord. 2011;12:195–203. DOI: 10.1186/1471-2474-12-195.
51. Frizziero L, Govoni E, Bacchini P. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee: clinical and morphological study. Clin Exp Rheumatol. 1998;16(4):441–9.
52. Listrat V, Ayral X, Patarnello F et al. Arthroscopic evaluation of potential structure modifying activity of hyaluronan (Hyalgan) in osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage. 1997;5(3):153–60. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS1063-4584%2897%2980010-6.
53. Jubb RW, Piva S, Beinat L et al. A one-year, randomised, placebo (saline) controlled trial of 530-700 kDda sodium hyaluronate (Hyalgan) on the radiological change in osteoarthritis of the knee. Int J Clin Pract. 2003;57:467–74.
54. Wluka AE, Wolfe R, Stuckey S, Cicuttini FM. How does tibial cartilage volume relate to symptoms in subjects with knee osteoarthritis? Ann Rheum Dis. 2004;63(3):264–8. DOI: http://dx.doi.org/10.1136%2Fard%2F2003.007666.
55. Cicuttini FM, Jones G, Forbes A et al. Rate of cartilage loss at two years predicts sub sequent total knee arthroplasty: a prospective study. Ann Rheum Dis. 2004;63(9):1124–7. Epub 2004 Apr 28.
56. Migliori A, Bizzi E, Massafra U et al. The impact of treatment with Hylan G-F 20 on progression to total hip arthroplasty in patients with symptomatic hip OA: a retrospective study. Curr Med Res Opinion. 2012;28(5):755–60. DOI: 10.1185/03007995.2011.645563. Epub 2012 Apr 18.
57. Pullman-Mooar S, Mooar P, Sieck M et al. Are there distinctive inflammatory flares of synovitis after hylan GF intraarticular injections? J Rheumatol. 2002 Dec;29(12):2611–4.
58. Puttic MP, Wade JP, Chalmers A et al. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. J Rheumatol. 1995;22(7):1311–4.
59. Bernardeu C, Bucki B, Liote F. Acute arthritis after intraarticular hyaluronate injection: onset of effusion without crystal. Ann Rheum Dis. 2001;60(5):518–20.
60. Bucher W, Otto T, Hamburger MI. Differentiation of hyaluronate products by qualitative difference in their immunogenicity in rabbits: a possible mechanism for product-specific severe adverse reaction? Arthritis Rheum. 2002;46(9):2543–4. DOI: http://dx.doi.org/10.1002%2Fart.10450.
61. Kahan A, Leu P-L, Salin A. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. Joint Bone Spine. 2003;70(4):276–81. DOI: http://dx.doi.org/10.1016%2FS1297-319X%2803%2900043-5.
62. Palm T, van der Heijde D, Altman RD. Outcome variables for osteoarthritis clinical trials. J Rheumatol. 2003;30(7):1648–54.