



Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología

www.elsevier.es/rot



ORIGINAL

Ефикасност и безопасност на еднократна вътреставна инжекция с 2% хиалуронова киселина и манитол в колянна става при остеоартроза за 6-месечен период

A. Borrás-Verdera^{a,*}, V. Calcedo-Bernal^b, J. Ojeda-Levenfeld^b and C. Clavel-Sainz^c

*Катедра по ортопедична хирургия и травматология, Университетска болница Вирген Макарена,
Севиля, Испания*

*Катедра по ортопедична хирургия и травматология, Университетска болница Принц на Астурия,
Мадрид, Испания*

*Катедра по ортопедична хирургия и травматология, Университетска болница Вирген де ла
Арихаса, Мурсия, Испания*

Получен 11 октомври, 2011; приет 6-ти февруари,
2012

Публикуван в Интернет на 19 април 2012.

email: aurelioborras@telefonica.net
(A. Borrás-Verdera)

КЛЮЧОВИ ДУМИ Ефикасност и безопасност на еднократна вътреставна инжекция с 2% хиалуронова киселина и манитол в колянна става при остеоартроза за 6-месечен период

Хиалуронова киселина.
Инфилтрация.
Остеоартрит.
Хондропротекция

РЕЗЮМЕ

Цел: Да се направи оценка на безопасността и ефикасността на еднократна вътреставна инжекция с 2% хиалуронова киселина (ХК) + манитол при остеоартроза на коляно (КОА).

Материал и методи: Пилотно, многоцентрово, отворено, неконтролирано изследване, проведено върху осемдесет пациенти с болезнен КОА, от които 79 завършват проучването. Поставена им е еднократна 2 ml инжекция с 2% НА + 0.5% манитол (ден 0) и са проследявани в продължение на 6 месеца. Болката и ставната функция се оценяват на Ден 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 и 180 с помощта на визуална аналогова скала (VAS) и индекса WOMAC. Записани са също така и оценки на ефикасността и безопасността от изследовател и пациенти, както и приемът на разрешено лекарство като индиректно измерване на болката.

Резултати: При всяко посещение за проследяване се наблюдава значително намаляване на болките в ставите, на сковаността и функционалното увреждане в сравнение с изходното ниво ($p < 0.001$). Ставната функция се подобрява с 38,7% на Ден 30 и достига 47,5% на Ден 180. Приемът на разрешено лекарство намалява от 58,2% при изходното ниво до 2,5% на Ден 90, като при последните посещения се увеличава. Ефикасността и безопасността се оценяват положително от изследователите и пациентите. Не се наблюдават сериозни нежелани реакции. При 4 пациенти са докладвани леки странични ефекти (локална болка и подуване на мястото на инжектиране).

Дискусия: Налице са доказателства, че неколкостепенни вътреставни инжекции на ХК подобряват симптомите при КОА. Изследванията с еднократна инжекция на ХК, обаче, показват смесени резултати. Това изследване показва, че еднократна вътреставна инжекция на неомрежена ХК намалява болките в ставите и увеличава функционирането им при пациенти с КОА за период от най-малко 6 месеца.

© 2011 SECOT. Публикуван от Elsevier España, S.L. Всички права запазени.

УВОД

Остеоартритът е заболяване, което засяга синовиалните стави и се характеризира с разграждане и загуба на ставен хрущял със субхондрално костно ремоделиране, образуване на остеофити и възпаление на синовиалната мембрана. Клиничните признаци включват променлива ставна болка, подуване, скованост и загуба на подвижност, които се задълбочават с напредването на заболяването¹⁻³. Той е една от най-честите причини за дългосрочна нетрудоспособност сред възрастните⁴⁻⁷.

Като се има предвид липсата на лечебно средство, основните цели при лечението на остеоартрита в момента са намаляване на симптомите, свеждане до минимум на функционални нарушения и ограничаване на прогресията на структурните промени^{1-4,8}. Опциите на лечението понастоящем включват нефармакологични мерки, като например загуба на тегло, използване на помощни средства, упражнения и физиотерапия; фармакологичните мерки включват използване на аналгетици или нестероидни противовъзпалителни лекарства, SYSADOAs (бавно действащи лекарства за симптоматично лечение на остеоартрит, които включват глюкозамин, хондроитинен сулфат и диацереин), опиоиди, интраартикуларни (i.a.) инжекции с кортикостероиди и хиалуронова киселина (ХК) и, в по-напреднал стадий, хирургическа намеса^{3-5,8-10}.

Вътреставната ХК е широко използвано лечение за облекчаване на болката и подобряване на ставната функция^{4,9,11}. Тя представлява ендегенен глюкозаминогликан с високо молекулно тегло и се разпределя в целия организъм, предимно в хиалинния хрущял, синовиалната течност на ставите, кожата, стъкловидното тяло и на съединителната тъкан на меките тъкани^{8,9}. ХК смазва синовиалните стави, поглъща ударите, стабилизира структурата и има пряк ефект върху функцията на синовиалните клетки^{8,9}.

В артритните стави синовиалната течност съдържа по-ниска концентрация на ХК, отколкото в здравите стави^{3,8-10}, което води до значително намаляване на вискоеластичността ѝ и по този начин се намаляват смазващите и ударопоглъщащите ѝ функции^{7,9}; това повишава механичното натоварване на ставата и води до промени в хрущяла⁷, субхондралната кост и синовиалната мембрана. Тези промени в крайна сметка причиняват болка и функционално увреждане на засегнатата става. Тъй като еластичността и вискозитетът на синовиалната течност са право пропорционални на съдържанието и целостта на ХК в нея, една вътреставна инжекция с ХК е рационален подход към лечението на остеоартроза^{8,9,11}. Тя е използвана успешно при дегенеративни процеси на ставния хрущял, чрез директно вътреставно инжектиране, за да се повиши активността на синовиалната течност и, в резултат на това, ставната функция²⁻¹⁴. В допълнение,

няколко клинични проучвания са показали, че неколкостратни вътреставни инжекции с ХК в различни дози облекчават симптомите, особено болката при остеоартрозата^{7,11,14-18}.

Независимо от това, вътреставни инжекции с ХК може да предизвикат нежелани реакции, някои от които са свързани с произхода на продукта (който се получава от животински протеини, като например гребени на петли) и могат да бъдат отнесени към биологични примеси⁸. Други неблагоприятни реакции, свързани с инфилтрирането на ХК, като болка и подуване, се дължат на високото молекулно тегло и високата концентрация на някои налични фармацевтични специалитети на полусинтезирана, омрежена ХК¹¹ (синтетично стабилизирани чрез омрежаване ХК вериги). Като се има предвид, че с повечето продукти с ХК на пазара са необходими неколкостратни инжекции (3-5) за постигане на желаната ефикасност (поради бързото им разграждане в ставата^{8,16}), стабилизиранието на ХК и произтичащото от това повишаване на времето на престой в ставата дават възможност броят на инжекциите, необходими за постигане на дългосрочна ефикасност при лечението на остеоартрозата да се намали⁶⁻⁸. Еднократна вътреставна инжекция на ХК може да представлява алтернатива на сегашните режими на лечение по отношение на поносимостта, логистиката и разходите, дължащи се на по-малкия брой инжекции и по-малко посещения при лекаря, като по този начин на пациентите се предлага по-добро физическо състояние и безопасност чрез намаляване на рисковете, свързани с многократното инфилтриране, както и икономически и логистични предимства за болницата или медицинския център.

Основната цел на това проучване е да се оцени дългосрочната ефикасност на Ostenil PLUS® (Laboratorios Masterfarm S.L., Барселона, Испания), за облекчаване на болката и подобряване на ставната функция. Ostenil PLUS®, прозрачен 2ml разтвор на естествен и силно пречистен 2% натриев хиалуронат, получен чрез ферментация и без животински протеини, съдържа също така и 0,5% манитол, който неутрализира свободните радикали и помага да се стабилизират веригите на натриев хиалуронат, като по този начин увеличава времето им на престой в ставата, без да увеличава неговото молекулно тегло. Основната цел е да се направи оценка на въздействието на еднократна вътреставна инжекция с ХК върху симптомите при гонартроза. Втората цел е да се оцени и определи безопасността на продукта, като се оцени неговата поносимост и се контролират нежеланите реакции.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Ние проведохме пилотно, несравнително, проспективно, отворено, неконтролирано, мултицентрово проучване във фаза IV. То се осъществи в катедрите на ортопедична хирургия и травматология (COT) в следните центрове: Университетска болница Вирген Макарена Севиля; Университетска болница Принц на Астурия, Мадрид; и Университетска болница Вирген де ла Арехаса, Мурсия.

В изследването бяха включени осемдесет пациенти (на възраст 40 и повече години) диагностицирани със III степен остеоартроза на колянна става съгласно критериите на Американска лига по ревматология (АКР). Критериите за включване бяха: пациенти със най-малко III степен на гонартроза, което подлежи на лечение, диагностицирани съгласно критериите на АКР

(рентгенографии, симптоми и признаци), и които са страдали от болки и дискомфорт в засегнатото коляно през повечето дни на последните 3 месеца. Изключени от проучването бяха пациенти, страдащи от други заболявания, които могат объркат или да повлияят на оценките за ефикасност; такива, на които са поставени вътреставни инжекции със стероиди и/или ХК през последните 180 дни; пациентите, които са били подложени на артроскопска ставна процедура през последната година или които са приемали орални хондропротектори като глюкозамин или хондроитин сулфат, или ензимно хидролизирани колаген в продължение на 2 месеца преди началото на изследването; пациенти, които са участвали в друго клинично проучване през последните 30 дни; бременни жени. Преди участие в изследването, всички пациенти подписаха формуляр за информирано съгласие, което бе одобрено от Комисиите по етика на клинични изследвания на всеки един от посочените по-горе учебни центрове.

В проекта на изследването не беше включена Контролна група, тъй като целта на това изследване е да се оцени дългосрочната ефикасност на еднократно инфилтриране на не-омрежена ХК плюс манитол, и тъй като ефикасността на инфилтрирането на ХК е демонстрирана преди това.

При първото посещение на 80 пациента е поставена еднократна вътреставна инжекция с 2% натриев хиалуронат + 0,5% манитол (OstenilPlus®) и те са наблюдавани в продължение на 6 месеца, с осем оценъчни посещения на ден 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 и 180. Първичните оценявани параметри за ефикасност, са клиничната еволюция на болката и функцията на ставата, измерена с помощта на 10 cm визуална аналогова скала (VAS) за болка и скалата за Остеоартрит на Университетите в Западно Онтарио и МакМастър(WOMAC) за измерване на болката и ставната функция (скованост и физическа функция), параметри, които оказват влияние върху физическата функция и качество на живот на засегнатите пациенти.

Също така са оценени и мненията на лекаря и пациентите по отношение на ефикасността и поносимостта на лечението и е контролирана възможната поява както на локални, така и на системни нежелани реакции. Освен това, по време на изследването на пациентите е разрешено да приемат един грам парацетамол и/или 400 mg ибупрофен до максимум от 3 г грама парацетамол или 1200 mg ибупрофен, при условие че болката в коляното е по-голяма от, или равна на 7 cm по VAS, според субективната оценка от страна на пациента. Приемът на разрешено лекарство също е записан и анализиран като косвено измерване на болката, като се отчита дали приемът е бил редовен, спорадичен или е нямало такъв.

Ефикасност и безопасност на еднократна вътреставна инжекция на хиалуронова киселина

Статистическият анализ се основава на анализ на намерение за лечение (ИТТ). ИТТ Анализът се извършва въз основа на окончателните данни, записани за всеки пациент.

Данните са анализирани с помощта на IBM SPSS 19.0 за Windows. Извършен е описателен статистически анализ на всички анализирани в изследването променливи (N, средно, стандартно отклонение и графики със среден и 95% доверителни интервали за средната стойност за всяка от променливите). Що се отнася до Дедуктивната Статистика, извършен е анализ за променливост за повторни измервания (линеен смесен модел) с цел анализирание развитието на различни променливи в рамките на посещенията. Извършени са 2 x 2 сравнения спрямо контрола с корекция на Бонферони.

Първото посещение се счита за контролно посещение по отношение на променливите VAS и WOMAC, а второто посещение се счита за контролно посещение по отношение на общите мнения за ефикасност и поносимост на лечението, изразени от страна на лекаря и пациента. Нивото на доверие (1- α) се определя на 95%, с ниво на значимост на 0.05 и статистическа сила от 90%.

РЕЗУЛТАТИ

В изследването бяха включени общо 80 пациенти. Един пациент е изключен за неявяване на последващите визити след прилагането на лечението. Така анализът включва 79 подлежащи на оценяване пациенти, които влизат в периода на проследяване. От 79 пациенти, 6 отпадат по време на периода на проследяване по причини, несвързани с изследването: 2 пациенти прекъсват на третото и шестото посещение, съответно, поради травматични инциденти, докато 4 пациенти отпадат от изследването, тъй като не се връщат за последните посещения за оценка. За статистическия анализ, окончателните данни, получени за тези пациенти са пренесени в края на проучването, както е предвидено в протокола.

По отношение на основните оценявани параметри на ефикасност, средната болка в ставите, измерена с помощта на VAS, показва статистически значимо понижение ($p < 0.001$) от първото последващо посещение (ден 15)

Ефикасност и безопасност на еднократна вътреставна инжекция на хиалуронова киселина

Таблица 1

Посещение	Общол WOMAC	WOMAC Болка	WOMAC Скованост	WOMAC Физическа функция
1	2.302 ± 0.597	2.308 ± 0.660	2.227 ± 1.027	2.309 ± 0.599
2	1.664 ± 0.773*	1.625 ± 0.758*	1.487 ± 1.043*	1.696 ± 0.781*
3	1.411 ± 0.788*	1.357 ± 0.756*	1.196 ± 0.871*	1.453 ± 0.813*
4	1.308 ± 0.817*	1.253 ± 0.784*	1.113 ± 0.891*	1.347 ± 0.847*
5	1.276 ± 0.826*	1.227 ± 0.776*	1.107 ± 0.911*	1.310 ± 0.861*
6	1.240 ± 0.807*	1.212 ± 0.763*	1.044 ± 0.855*	1.271 ± 0.840*
7	1.233 ± 0.781*	1.192 ± 0.733*	1.075 ± 0.877*	1.264 ± 0.813*
8	1.209 ± 0.703*	1.146 ± 0.659*	1.031 ± 0.805*	1.248 ± 0.739*

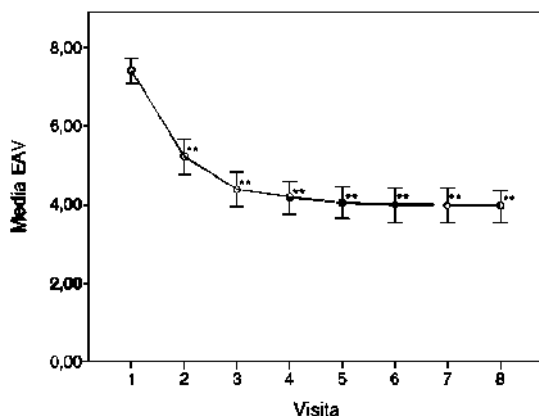
Womac: Остеоартрозен индекс на университетите в Западно Онтарио и Макмастър.

Средно ± стандартно отклонение за скалата Womac (общо, болка, скованост и физическата функция).

Статистически значими разлики (* p <0.001) за 2 x 2 сравнения за първото посещение (метод на Бонферони)

сравнение със стойността на изходното ниво и достига подобрение от 47,5% след 180 дни.

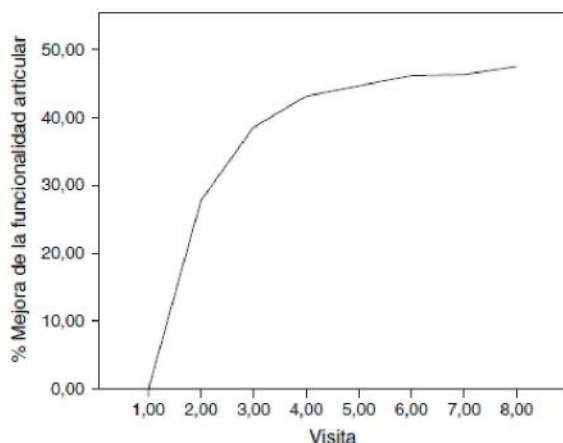
в сравнение с изходното ниво (преди вътреставната инфилтрация на ХК), и това понижение се поддържа до последното посещение (6 месеца). Фигура 1 показва разликите в болката в коленната става от началото на изследването, когато средната стойност е 7.41 (от 10) до края, когато тя достига средна стойност от 3.97.



Фигура 1: Еволюция на средната стойност на болката в ставите (VAS). 95% доверителни интервали. Статистически значими разлики (** p <0.001) за 2 x 2 сравнения в сравнение с посещението на изходно ниво (метод на Бонферони).

В допълнение, оценката на качеството на живот, а именно болката и ставната функция, измерена с помощта на индекса WOMAC (където 0 = липса на болка; 4 = екстремна), показва статистически значимо понижение (p <0.001) от второто посещение нататък, в сравнение с посещението на изходното ниво, независимо дали се взимат под внимание общата стойност или отделните стойности за компонентите болка, скованост и функционални нарушения.

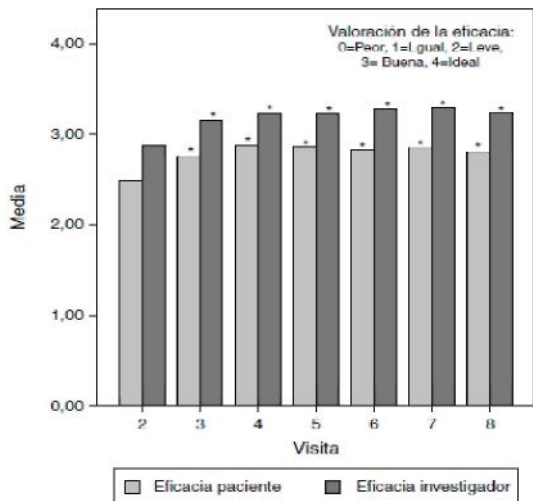
Това понижение се поддържа при следващите посещения в рамките на 6 месеца след лечението. Таблица 1 обобщава промените в скалата WOMAC при различните посещения. Процентът на пациентите, при които се наблюдава подобрена функция на ставите, също се изчислява от общите стойности на индексите WOMAC (Фигура 2). Установено е, че в 30-дневен срок след лечението, ставната функция се подобрява от 38,7% в



Фигура 2: Процентно подобрене на ставната функция по време на посещенията (с помощта на скалата за Общ WOMAC)

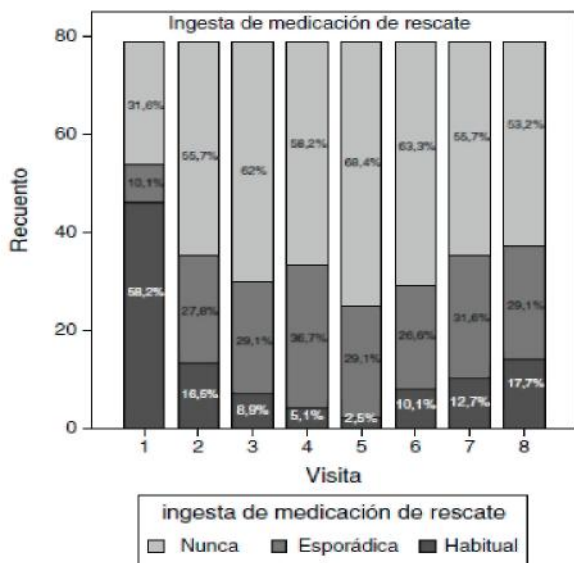
Освен това, средната стойност на мнението както на изследователя, така и на пациентите за ефикасността, измерено от 0 (Влошено) до 4 (идеално), е добро или много добро по цялото време на проучването. Налице са статистически значими разлики ($p < 0.05$) между първата оценка на ефикасността (второ посещение), и последващите оценки във всички случаи, с изключение на мнението на пациента при последното посещение, което не показва значима разлика в сравнение с изходната стойност. Тази окончателна оценка от пациентите показва, че някои от първоначалните симптоми започват да се появяват отново на 6-тия месец след началото на лечението. Тези резултати са представени графично на Фигура 3.

Фигура 4 обобщава данните за прием на разрешено лекарство по време на проучването. При първоначалното посещение от изследването, повечето пациенти (58.2%) редовно вземат аналгетици и противовъзпалителни лекарства и този прием намалява значително в хода на проучването до такава степен, че при посещение 5 (ден 90) редовният прием е по-нисък (2,5%). Независимо от това, и редовният и спорадичният прием проявяват тенденция към увеличение от посещения 6 и 7, като достигат 17,7% редовен прием на парацетамол и/или ибупрофен при последното посещение.



Фигура 3: Развитие на средните стойности за ефикасността на лечението, оценена от изследователя и пациента. Статистически значими разлики (* p <0.05) за 2 x 2 сравнения спрямо второто посещение (метод на Бонферони)

Media – средно; **Visita** – посещение; **Valoracion de la eficacia**- 0 – влошено; 1 – без промяна; 2 – лека промяна; 3 – добро; 4 – идеално; **Оценка на ефикасността**; **Eficacia paciente**- ефикасност според пациента; **Eficacia investigador** – ефикасност според изследователя.



Фигура 4: Развитие на приема на парацетамол и/или ибупрофен по време на посещенията. Ingesta de medicacion de rescate – прием на разрешено лекарство; Nunca - липсва; Esporádica – спорадично; Habitual- нормално

За оценка на поносимостта, както изследователят, така и пациентите отбелязват своята оценка на поносимостта при всяко посещение. Не се наблюдават статистически значими разлики по време на проучването, което показва, че поносимостта е отлична от началото на проучването (посещението за инфилтрация) до края.

По отношение на безопасността по време на изследването не се наблюдават сериозни нежелани реакции. При второто посещение за проследяване се съобщава за леки странични ефекти при 5,06% от пациентите (n = 4). Това са леки нежелани реакции при

всички случаи и се състоят от слаба болка и възпаление на мястото на инжектиране. Тези ефекти изчезват при следващите посещения.

ДИСКУСИЯ

В момента много от предлаганите на пазара фармацевтични ХК препарати се администрират в повтарящи се дози (от 3 до 5 инжекции) и няколко клинични проучвания показват, че това облекчава симптомите, особено болката, при остеоартрозата 4,10,11,14.

Съвсем наскоро, клинични проучвания, проведени с цел доказване на ефикасността и безопасността на еднократно инжектиране на ХК при лечението на остеоартроза на коляното и тазобедрената става дадоха смесени резултати 7,8,19,20. В повечето случаи, това са изследвания с ХК формули с високо молекулно тегло (лабораторно омрежени или полусинтезирани), където получените резултати демонстрират ефикасност с различна степен за времето на реакция и безопасност, и с по-леки локални странични ефекти в сравнение с химически немодифицирана ХК (неомрежена)^{7,20}. Само при едно изследване, проведено от Richette et al.6, на пациенти с остеоартроза на тазобедрената става е поставена еднократна инжекция на химически непроменена ХК със средно молекулно тегло, получена чрез ферментация, и резултатите, получени след 3 месеца проследяване не са били задоволителни, тъй като не е имало разлика в намаляване на болката между третираниите с плацебо групи и подложените на лечение групи. Липсата на ефикасност на потенциално активно лечение в клиничното изпитване може да се обясни с различни хипотези, като например висок плацебо ефект, моделът на проучването или липсата на ефикасност на самото лечение поради администрираната концентрация и/или доза.

С оглед на гореизложеното, това изследване е моделирано с цел поставяне на една вътреставна инжекция с ХК поради конкретни причини. На първо място, поставянето на неколкостратни инжекции може да доведе до повишен риск от локални нежелани ефекти. Второ, намаляването на броя на инжекциите и посещенията при лекаря е голямо удобство за пациента и икономическо и логистично предимство за болницата или медицинския център. И на трето място, няма скорошни изследвания в областта на остеоартроза на колянна става, при които да се поставя еднократна инжекция на неомрежена ХК със средно молекулно тегло и при които резултатите по отношение на безопасността и ефикасността да се оценяват в дългосрочен план. Ето защо, една еднократна вътреставна инжекция с ХК може да представлява терапевтична алтернатива на сегашния режим на лечение по отношение на ефикасността, безопасността и комфорта на пациента и логистиката за медицинския център.

Получените при това изследване резултати показват, че една еднократна вътреставна инжекция на 2% ХК + 0.5% манитол (Ostenil PLUS®) има ефект за намаляване на болката в дългосрочен план при пациенти с остеоартроза на колянна става. Нейният специфичен състав, който съдържа манитол, увеличава стабилността на ХК и нейните соли, когато се инжектира вътреставно,

като по този начин удължава средното време на престой на ХК в ставната кухина и я предпазва от разграждане^{21,22}. Средните стойности на оценките на ефикасността (VAS и индексът WOMAC) показват ясно и статистически значимо подобрене след лечение за всички оценявани параметри, включително тези, които директно се отнасят до болката и тези, които са свързани със ставната функция и качеството на живот. Освен това, това статистически значимо ($p < 0.001$) подобрене се поддържа през цялото време на изследването (6 месеца).

Същите параметри са били оценявани при подобни изследвания с помощта на анкетни карти, като индексът Lequesne¹⁰, който е различен от индекса WOMAC. В това проучване ние решихме да използваме индекса WOMAC, тъй като той е специфичен и утвърден инструмент за остеоартроза, и е полезен за клинично оценяване на болка, скованост на ставите и функционалния капацитет на засегнатите пациенти. Индексът на Lequesne е разработен, за да се оценява сериозността на остеоартроза на тазобедрената става, но има един специфичен вариант за коляното, и неговите оценки включват болка, максимално разстояние пеша и ежедневни дейности.

Въпреки ограниченията на изследването (модел на отворено не-сравнително изследване), тези резултати по отношение на ефикасността установяват, че терапевтичният ефект на лечението продължава по време на 6-месечния период на проследяване. Този извод се потвърждава от данните, събрани от записите на приема от пациентите на разрешеното лекарство, които показват, че след 6 месеца някои от лекуваните пациенти започват спорадична употреба на аналгетици и противовъзпалителни средства, без обаче да достигнат нивото им прием в началото на проучването. На този етап е необходимо клинично проследяване на пациентите, за да се реши кога трябва да се повтори лечението.

Друга задача на изследването е да оцени профила на безопасност на лечението. Лечението се понася много добре, както се потвърждава от мненията за поносимостта, изразени от изследователите и пациентите и от ниската честота (5,06%) на нежеланите реакции по време на проучването. Тези резултати контрастират с резултатите, получени при предишни проучвания с формули на ХК с високо молекулярно тегло (омрежени или получени чрез полусинтез), където се наблюдава висока честота на болка и подуване на мястото на инжектиране в дните след инжекцията^{7,20}. Отличният профил на безопасността на лечението се превръща в добро съотношение полза/риск за пациента.

В заключение, това е първото изследване, което демонстрира, че еднократна вътреставна инжекция на неомрежена 2% ХК + 0.5% манитол е ефективно лечение за остеоартрит на коляното, тъй като намалява болката и подобрява ставната функция за минимален период от 6 месеца и също така е съпроводено от ниска честота на съпътстващи леки странични ефекти.

В ежедневната практика, благоприятното съотношение полза/риск на еднократна вътреставна инжекция на 2ml ХК 2% + манитол е добра терапевтична възможност да се намали броят на ХК инжекции от три до пет инжекции за цикъл на лечение само до една инжекция за цикъл на лечение. Необходими са по-мощни

проучвания за определяне на продължителността на цикъла на лечение, надвишаващ 6 месеца проследяване.

Ниво на доказателства

Ниво на доказателства III.

Етични отговорности

Защита на хора и животни. Авторите декларират, че за това изследване не са извършвани експерименти върху хора или животни.

Поверителност на данните. Авторите декларират, че са следвали действащите протоколи в техните учебни центрове за публикуването на данни за пациентите, и че всички пациенти, включени в проучването, са получили достатъчно информация и са дали писменото си информирано съгласие за участие в проучването.

Право на неприкосновеност на личните данни и информирано съгласие. Авторите са получили информирано съгласие от пациентите и/или субектите, посочени в статията. Този документ се съхранява от съответния автор.

Конфликт на интереси

Авторите декларират, че нямат конфликт на интереси.

Благодарности

Ние благодарим на Анна Делгадо Гарсия и Луиза Варела Сенде за тяхното сътрудничество в това проучване както и за предоставянето на библиографски и биостатистически данни за успешното завършване на това проучване.

BIBLIOGRAPHY

1. Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritis: from today to tomorrow with new imaging technology. *Ann Rheum Dis.* 2003;62 Suppl 2:ii79-82.
2. Pavelka K, Trc T, Karpas K, Vitek P, Sedláčková M, Vlasáková V *et al.* The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary end points at two months after the end of a three-month treatment period. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4055-64.
3. Frampton JE, Hylan G-F 20 single-injection formulation. *Drugs Aging.* 2010;27:77-85.
4. Sun SF, Hsu CW, Hwang CW, Hsu PT, Wang JL, Tsai SL *et al.* Hyaluronate improves pain, physical function and balance in the geriatric osteoarthritic knee: a 6-month follow-up study using clinical tests. *Osteoarthritis Cartilage.* 2006;14:696-701.
5. 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;37:142-150.

6. Richette P, Ravaud P, Conrozier T, Euler-Ziegler L, Mazières B, Maugars Y *et al*. Effect of hyaluronic acid in symptomatic hip osteoarthritis: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2009;60:824-30.

8. Altman RD, Akermark C, Beaulieu AD, Schnitzer T, Durolane International Study Group. Efficacy and safety of a single intra-articular injection of non-animal stabilized hyaluronic acid (NASHA) in patients with osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12:642-9.

9. Strauss EJ, Hart JA, Miller MD, Altman RD, Rosen JE. Hyaluronic acid viscosupplementation and osteoarthritis: current uses and future directions. *Am J Sports Med* 2009; 37: 1636-44.

10. McDonald C, Hantel S, Strohmeier M. A randomised, controlled study to compare the performance and safety of two sources of sodium hyaluronate given as a viscosupplement by intra-articular injection to patients with osteoarthritis of the knee. *J Clin Res*. 2000;3:41-50.

11. Tikiz C, Unlü Z, Sener A, Efe M, Tüzün C. Comparison of the efficacy of lower and higher molecular weight viscosupplementation in the treatment of hip osteoarthritis. *Clin Rheumatol*. 2005; 24:244-50.

12. Van Den Bekerom MP, Mylle G, Rys B, Mulier M. Viscosupplementation in symptomatic severe hip osteoarthritis: a review of the literature and report on 60 patients. *Acta Orthop Belg*. 2006;72:560-8.

13. Fernández López JC, Ruano-Ravina A. Efficacy and safety of intraarticular hyaluronic acid in the treatment of hip osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:1306-11.

14. Altman RD, Rosen JE, Bloch DA, Hatoum HT, Korner P. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of EUFLEXA for treatment of painful osteoarthritis of the knee, with an open-label safety extension (the FLEXX trial). *Semin Arthritis Rheum*. 2009;39:1-9.

7. Chevalier X, Jerosch J, Goupille P, van Dijk N, Luyten FP, Scott DL *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;69:113-9.

15. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:3-9.

16. Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol Suppl*. 1993;39:10-5.

17. Wollheim FA. Current pharmacological treatment of osteoarthritis. *Drugs*. 1996;52 Suppl 3:27-38.

18. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. Hyalgan Study Group. *J Rheumatol*. 1998; 25:2203-2212.

19. Krocke D, Matziolis G, Tuischer J, Funk J, Tohtz S, Buttgereit F *et al*. Reduction of arthrosis associated knee pain through a single intra-articular injection of synthetic hyaluronic acid. *Z Rheumatol*. 2006;65:327-31.

20. Conrozier T, Couris CM, Mathieu P, Merle-Vincent F, Piperno M, Coury F *et al*. Safety, efficacy and predictive factors of efficacy of a single intra-articular injection of non-animal-stabilized-hyaluronic-acid in the hip joint: results of a standardized follow-up of patients treated for hip osteoarthritis in daily practice. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2009;129:843-8.

21. Mendoza G, Alvarez AI, Pulido MM, Molina AJ, Merino G, Real R *et al*. Inhibitory effects of different antioxidants on hyaluronan depolymerization. *Carbohydr Res*. 2007;342:96-102.

22. Di Napoli G. Composition and method for intradermal soft tissue augmentation. Aventis Pharmaceuticals Holding September 2004. WO 2004/073759.

