

**Tomasz Andrzejewski¹, Waldemar Gołda², Joanna Gruszka³,
Piotr Jander⁴, Piotr Jeske⁵, Andrzej Jóźwik⁶, Maciej Kolban⁷,
Radosław Kukielka⁸, Mariusz Kurpik⁹, Krzysztof Kwiatkowski¹⁰,
Maciej Marek¹¹, Grzegorz Morawski¹², Wiesław Romaniuk¹³,
Zbigniew Rusin¹⁴, Tadeusz Ściński¹⁴, Tomasz Światłowski¹⁴,
Władysław Szawczukiewicz¹⁵, Krzysztof Tokarczuk¹⁶, Bogdan Wójcik¹⁷**

¹ Szpital EuroMedicare, Wrocław

² Klinika Chirurgii Urazowej, Ortopedii i Rehabilitacji, Collegium Medicum UJ, Kraków

³ Oddział Ortopedii, Szpital Powiatowy, Chrzanów

⁴ Oddział Chirurgii Urazowej, Szpital im. Jonschera, Łódź

⁵ Wielkopolskie Centrum Ortopedii i Chirurgii Urazowej, Poznań

⁶ Śródmiejski Szpital Urazowy, Warszawa

⁷ Klinika Ortopedii Dziecięcej PAM, Szczecin

⁸ Klinika Chirurgii Urazowej, Ortopedii i Rehabilitacji, Collegium Medicum UJ, Kraków

⁹ Szpital Zespołowy im. L. Perzyny, Kalisz

¹⁰ Klinika Ortopedii, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa

¹¹ Oddział Ortopedii, Szpital Wojewódzki nr 3, Rybnik

¹² Oddział Ortopedii, Wojewódzki Szpital Zespołowy, Częstochowa

¹³ Wojskowy Szpital Kliniczny, Bydgoszcz

¹⁴ Centralny Ośrodek Medycyny Sportowej, Warszawa

¹⁵ Szpital Kolejowy, Gdańsk

¹⁶ 4 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką, Wrocław

¹⁷ Oddział Ortopedii, Szpital Miejski, Sosnowiec

Ocena leczenia preparatem Synvisc w osteoartrozie

Assessment of Synvisc treatment in osteoarthritis

Słowa kluczowe: Synvisc, Hylan G-F 20, kolano, choroba zwyrodnieniowa, hialuronian

Key words: Synvisc, Hylan G-F 20, knee, osteoarthritis, hyaluronian

SUMMARY

Background. Viscosupplementation is a relatively new method for the treatment of osteoarthritis (OA). The main goal of this project was to assess the safety and clinical utility of Hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of pain associated with osteoarthritis of the knee. The type and frequency of additional therapies used during Synvisc® treatment were also assessed. It was a prospective project designed for monitoring Synvisc®-prescribing habits in usual medical care.

Material and method. One hundred ninety knee joints in 187 patients were studied (OA symptoms were bilateral in 3 women). Synvisc® was indicated for the local treatment of pain in osteoarthritis of the knee. After the diagnosis, Synvisc® therapy was started at the recommended dose of 2 ml per intra-articular injection once a week (at 1-week intervals), three injections in total. The data collected, including medical history, physical examination, radiographic examination and treatment efficacy (overall assessment performed at each visit), were recorded on case report forms designed to facilitate statistical analysis. The physicians completed visual Analogue Scale (VAS) for overall assessment of OA pain at each visit. The clinical outcome was recorded after the end of therapy. The patient data were collected by physicians taking part in this project only.

Results. In 156 cases (82.1%) either a substantial improvement or subsidence of symptoms was observed.

In 34 cases (17.9%) the improvement was small or there was no change in the patient's condition. There were local adverse reactions in 2 patients (1.07%). There was no need to cease the treatment, to hospitalise a patient or to start any additional treatment. In 167 patients (89.3%) there was no need to start any non-pharmacological concomitant treatment.

Conclusions. *In summary, Synvisc® viscosupplementation should be rated among the safest and most effective methods for the treatment of OA, for it alleviates OA-related pain, thus reducing the need for NSAIDs and steroid injections. The use of Synvisc® in OA patients alleviates pain regardless of sex and age, the effect being the most pronounced in patients with low- and medium-grade radiographic changes.*

STRESZCZENIE

Wstęp. Wiskosuplementacja jest stosunkowo nową metodą leczenia osteoartrozy (OA). Celem badania była ocena bezpieczeństwa i klinicznej przydatności preparatu hylan G-F20 (Synvisc®) w leczeniu wiskosuplementacyjnym osteoartrozy (OA) stawu kolanowego. Oceniano także częstość stosowania leczenia dodatkowego w trakcie i bezpośrednio po zakończeniu terapii preparatem Synvisc®. Badanie miało charakter prospektywny, wielośrodkowy, monitorujący stosowanie preparatu Synvisc® w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej.

Material i metoda. Ocenie poddano 190 stawów kolanowych u 187 chorych (u 3 kobiet dolegliwości miały charakter obustronny). Wskazaniem do leczenia preparatem Synvisc® był ból kolana w przebiegu zmian zwyrodnieniowych. Po ustaleniu rozpoznania, preparat Synvisc® podawano w postaci trzykrotnych wstrzyknięć do stawowych 2 ml leku w odstępach tygodniowych. Informacje istotne dla oceny leku pozyskane z wywiadu, badania klinicznego, badania radiologicznego oraz ocena efektu leczenia podczas kolejnych wizyt były umieszczane w specjalnie opracowanych formularzach, dla ułatwienia analizy statystycznej. Nasilenie bólu związanego z OA było oceniane przez lekarza podczas kolejnych wizyt za pomocą Wizualnej Skali Analogowej (VAS). Kliniczny wynik leczenia był oceniany po zakończeniu leczenia.

Wyniki. Wyraźną poprawę lub ustąpienie objawów uzyskano u 156 (82,1%) chorych, a u 34 (17,9%) chorych poprawa była nieznaczna lub stwierdzono stan bez zmian. Miejscowe działania niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów (1,07%). W żadnym z przypadków nie odnotowano konieczności przerwania leczenia, hospitalizacji ani zastosowania dodatkowego leczenia z powodu wystąpienia objawów ubocznych. U 167 (89,3%) chorych nie stwierdzono konieczności zastosowania leczenia niefarmakologicznego.

Wnioski. Wiskosuplementację przy użyciu preparatu Synvisc® należy zaliczyć do najbardziej bezpiecznych i skutecznych metod leczenia OA. Takie leczenie zmniejsza ból stawu towarzyszący chorobie zwyrodnieniowej i zmniejsza konieczność stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych i iniekcji sterydowych. Stosowanie preparatu Synvisc® u chorych z OA daje zmniejszenie dolegliwości bólowych niezależnie od płci i wieku, ale największe u chorych z małym i średnim zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych, potwierdzonym w badaniach radiologicznych.

WSTĘP

Osteoartroza stawu kolanowego (OA) jest chorobą częstą i drogą, stawiającą przed klinicystą wiele wyzwań [1]. Dotyczą one zwłaszcza wyboru odpowiedniej metody leczenia. Leczenie zmian zwyrodnieniowych stawu kolanowego jest działaniem wielopłaszczyznowym. Należy do niego zmniejszenie wagi pacjenta, leczenie farmakologiczne, balneologiczne, fizykoterapia, a niekiedy zastosowanie zaopatrzenia ortopedycznego bądź operacja.

Leczenie farmakologiczne gonartrozy liczy ponad 100 lat i datowane jest od czasu wprowadzenia aspiryny. Działanie pochodnych tego leku, określanych jako niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), ma jednak charakter wielomiejscowy oraz wiąże się z licznymi, groźnymi dla życia pacjenta, działaniami niepożądanymi. Najpoważniejsze z nich to krwotok z przewodu pokarmowego w wyniku perforacji, a nawet

zgon, będące wynikiem zaburzeń żołądkowo-jelitowych na skutek blokowania syntezy prostaglandyn. Wśród osób w podeszłym wieku (ze zwiększonym ryzykiem OA), leczonych niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi, wskaźnik hospitalizacji z powodu choroby wrzodowej jest czterokrotnie wyższy niż w grupie chorych nieleczonych NLPZ. Ocenia się, że w Stanach Zjednoczonych ilość zgonów na skutek powikłań leczenia choroby zwyrodnieniowej i RZS niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi jest porównywalna do ilości zgonów z powodu AIDS, a większa od tej powodowanej przez raka szyjki macicy, chorobę Hodgkina, szpiczaka i astmę [2]. Ograniczeniem terapii NLPZ jest konieczność stosowania profilaktyki choroby wrzodowej (co powoduje wzrost kosztów) [2] oraz brak długotrwałego utrzymywania się poprawy po zakończeniu leczenia. Inhibitory cyklooksygenazy COX-2 zmniejszają wprawdzie ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, jednak nie redukują ich całkowicie [3,4].

Stosunkowo nową metodą terapii choroby zwyrodnieniowej jest wiskosuplementacja. Polega ona na dostawowym wstrzyknięciu sprężysto-lepkich rozтворów hialuronianów lub ich pochodnych hylanów. Wiskosuplementacja, poprzez przywrócenie homeostazy w stawie kolanowym, ma możliwość modyfikacji przebiegu OA. Najważniejsze wiskoelastyczne właściwości płynu maziowego są wynikiem obecności w nim hialuronianów. Te wiskoelastyczne właściwości zależą od masy cząsteczkowej i ich stężenia [5].

Pierwszym, zastosowanym do wiskosuplementacji preparatem była pozbawiona właściwości zapalnych frakcja hialuronianu sodu (NIF-NaHa). Preparat ten jednak nigdy nie został zarejestrowany do leczenia OA, był jednak stosowany w chirurgii okulistycznej. Spośród prostych pochodnych kwasu hialuronowego, w leczeniu OA stosowane są dwa preparaty: Artz® (o masie cząsteczkowej 0,6-0,8 mln g/mol) oraz Hyalgan® (o masie cząsteczkowej 0,5-0,73 mln g/mol). Drugą generację preparatów używanych do wiskosuplementacji stanowią hylany. Hylany są polimerami kwasu hialuronowego, charakteryzującymi się wysokimi właściwościami wiskoelastycznymi oraz wydłużonym okresem przetrwania w stawie. Przedstawicielem tej grupy jest hylan G-F20, Synvisc®; jego masa cząsteczkowa wynosi 6 mln g/mol.

W prawidłowym stawie wiskoelastyczny płyn pokrywa oraz przenika chrząstkę stawową i macierz międzykomórkową błony maziowej. Ma on właściwości amortyzujące i zmniejszające współczynnik tarcia [6]. W tkance maziowej, bodźce bólowe są odbierane za pośrednictwem wolnych zakończeń nerwowych. W prawidłowym stawie, nocyceptywne zakończenia nerwowe wysyłają sygnały tylko wtedy, gdy staw wykona ruch poza jego fizjologiczny zakres. W OA proces zapalny wywołuje ból w prawidłowym zakresie ruchu, a nawet podczas odpoczynku. Hialuroniany pełnią rolę bufora w stosunku do zakończeń nerwowych odbierających bodźce bólowe. Badania na zwierzętach dowodzą, iż efekt ten zwiększa się wraz ze wzrostem stężenia i masy cząsteczkowej tych związków [5]. W OA utrzymywanie się procesu zapalnego może być podtrzymywane inicjacją czynników prozapalnych przez fragmenty uszkodzonej chrząstki. Produkty ścierania chrząstki stawowej wywołują reakcję zapalną błony maziowej z następującą odpowiedzią immunologiczną, co powoduje wydzielanie przez komórki maziówki enzymów litycznych rozkładających chrząstkę. To błędne koło może być przerwane za pomocą wiskosuplementacji. Obdarzone właściwościami sprężysto-lepkimi hialuroniany, *in vitro* hamują transformację limfoblastyczną, aktywność fagocytarną makrofagów i leukocytów oraz uwalnianie prostaglandyn. Chronią chondrocyty przed zniszczeniem przez enzymy, wolne rodniki, prostaglandyny i interleukinę-1. Te protekcyjne właściwości, do których

należy między innymi ochrona przed urazami fizycznymi, także wzrastają wraz ze zwiększeniem masy cząsteczkowej i stężeniem hialuronianów [5].

W OA wiskoelastyczne właściwości płynu stawowego mogą być niewystarczające ponieważ dochodzi do obniżenia masy cząsteczkowej i stężenia hialuronianów endogennych, co powoduje utratę ich właściwości ochronnych w stosunku do tkanek stawowych i nocyceptywnych zakończeń nerwowych [5,6]. Płyn taki charakteryzuje niższa lepkość i elastyczność w porównaniu z płynem prawidłowego stawu kolanowego, a tym samym dochodzi do utraty jego właściwości nawilżających i ochronnych. Staje się to groźne przy nagromadzeniu czynników zapalnych i degeneracyjnych w płynie i tkankach w przebiegu OA.

Wielokrotnie wykazano, że hialuroniany odgrywają olbrzymią rolę w utrzymaniu i regulacji homeostazy w stawie i w podtrzymywaniu jego funkcji. Wieloośrodkowe obserwacje dowodzą także, że ilość wymiernych korzyści rośnie wraz ze wzrostem masy cząsteczkowej zastosowanego preparatu, a tym samym z poprawą właściwości wiskoelastycznych [5,7,8]. Takimi właściwościami charakteryzuje się Hylan G-F 20 (Synvisc®), z wysoką masą cząsteczkową (ok. 6 mln g/mol). Tworzy on roztwory o wyraźnie lepszych właściwościach sprężysto-lepkich, aniżeli hialuroniany. Wysoka masa cząsteczkowa preparatu Synvisc® sprawia, że skuteczność leczenia, w porównaniu z innymi lekami wiskosuplementacyjnymi, jest większa [5]. W badaniach *in vitro* dowiedziono, że posiada działanie ochronne w stosunku do eksplantów chrząstki i wykazuje znaczną odporność na zniszczenie przez wolne rodniki. Istnieją także dane, że ta wysoka masa cząsteczkowa sprzyja jego dłuższemu utrzymywaniu się w stawie i wydłuża jego działanie przeciwbólowe poprzez zmniejszenie pobudliwości receptorów bólowych w stanie spoczynku i podczas ruchu [5].

W kontrolowanych badaniach klinicznych oceniających skuteczność hylanu G-F20 u pacjentów z OA stawu kolanowego, efekt kliniczny w porównaniu do grupy kontrolnej obejmował zmniejszenie bólesności, zwiększenie ruchomości i poprawę czynności stawu [6,9,10,11]. W badaniach porównawczych, trzykrotne wstrzyknięcie preparatu Synvisc® okazało się równie dobre lub skuteczniejsze od stałego leczenia NLPZ. Preparat Synvisc® jest dobrze tolerowany. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu hylanu G-F20 nie wykazano systemowych działań niepożądanych, a częstość reakcji miejscowych wynosiła 2% w przeliczeniu na liczbę iniekcji [10].

W Polsce preparat Synvisc® został zarejestrowany w 2000 roku. Celem przeprowadzonej obserwacji, była ocena bezpieczeństwa preparatu hylan G-F20 (Synvisc®) i jego przydatności w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej w Polsce.

MATERIAŁ I METODA

Przeprowadzona obserwacja spełniała kryteria badań typu post authorization safety surveillance (PASS). Obserwacja miała charakter prospektywny, monitorujący stosowanie preparatu Synvisc® w warunkach rutynowej praktyki lekarskiej. Zgodnie z dokumentem „Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines” z 29 stycznia 1999 r. [12], stanowiącym, że populacja obserwowanych pacjentów powinna reprezentować całość populacji i nie powinna być w żaden sposób wyselekcjonowana, kryteria włączania pacjentów do obserwacji były równoznaczne ze wskazaniami do stosowania preparatu Synvisc®, zawartymi w aktualnej wersji „Informacji o leku” [13]. Podobnie nie precyzowano kryteriów wyłączających, ograniczając się do przeciwwskazań do stosowania preparatu. Nie zalecano także specjalnych procedur terapeutycznych oraz stosowania pre-

paratu Synvisc® w sposób inny niż zwykle używany w rutynowej praktyce lekarskiej.

Podstawowym celem obserwacji była ocena bezpieczeństwa preparatu Synvisc® (Hylan G-F20) w leczeniu bólu w przebiegu OA stawu kolanowego w praktyce klinicznej w Polsce. Celem dodatkowym było określenie częstości stosowania dodatkowych leków i innych sposobów leczenia podczas stosowania preparatu Synvisc® oraz subiektywna ocena kliniczna efektu leczenia preparatem Synvisc® mierzona w skali CGI (cz. 2 – Skala Poprawy Klinicznej) i stopniem zmian w nasileniu bólu określanym przez lekarza za pomocą Wizualnej Skali Analogowej.

Obserwowano 190 chorych po jedno- lub obustronnych wstrzyknięciach dostawowych preparatu Synvisc® z powodu OA stawu kolanowego. W obserwacji wzięło udział 19 lekarzy ortopedów z całego kraju. Faza zbierania danych trwała od listopada 2001 do kwietnia 2002 roku.

Po ustaleniu rozpoznania na podstawie wywiadu,

Tab. 1. Radiologiczna klasyfikacja zmian w skali Kellgrena-Lawrence'a [14]

Tab. 1. Radiological classification of changes in Kellgren-Lawrence scale

Projekcja a - p		Projekcja boczna
Stopień I	Badanie radiologiczne ma wątpliwe znaczenie, dominują objawy kliniczne; brak objawu zwężenia szpary stawu udowo - piszczelowego i rzepkowo -udowego. Występują niewielkie osteofity na krawędziach powierzchni stawowych .	
Stopień II	Widoczne asymetryczne zwężenie szpary stawowej i osteofity na krawędziach powierzchni stawowej .	Zwężenie stawu rzepkowo -udowego z odczynami o charakterze entezopatii w miejscu przyczepu ścięgna mięśnia czworogłowego .
Stopień III	Zaburzenie osi stawu kolanowego w wyniku asymetrycznego zwężenia szpary stawowej. Widoczne są wyrośla kostne i sklerotyzacja kości podchrzęstnej.	Dominuje zwężenie szpary stawu rzepkowo-udowego i osteofitoza na powierzchni rzepkowej kości udowej.
Stopień IV	Asymetryczne, znaczne zwężenie szpary stawowej. Wyraźne, wałowate odczyny wytwórcze na krawędziach stawowych. Sklerotyzacja i torbiele w kości podchrzęstnej. Podwichnięcie powierzchni stawowych.	Znaczne zwężenie szpary stawu rzepkowo-udowego ze zniekształceniem powierzchni stawowej rzepki i kości udowej. Deformacja tylnych powierzchni kości udowej. Ciało wolne .

badania klinicznego i radiologicznego, chorych klasyfikowano według stopnia zaawansowania zmian, do jednej z czterech grup radiologicznej skali Kellgrena-Lawrence'a [14]. Ocena radiologiczna stawów kolanowych oparta była na porównawczych radiogramach przednio-tylnych i bocznych. Radiologiczna klasyfikacja Kellgrena wyróżnia cztery stopnie zaawansowania zmian osteoartrotycznych.

Wskazaniem do leczenia preparatem Synvisc® był ból kolana. Po ustaleniu rozpoznania, preparat Synvisc® podawano w postaci wstrzyknięć dostawowych 2 ml preparatu. Stosowano schemat leczenia: 3 wstrzyknięcia dostawowe w odstępach tygodniowych.

Wszelkie informacje istotne dla oceny leku pozyskane z wywiadu, badania klinicznego, badania radiologicznego oraz ocena efektu leczenia podczas kolejnych wizyt były umieszczane w specjalnie opracowanych formularzach, dla ułatwienia analizy statystycznej. Nasilenie bólu związanego z OA było oceniane przez lekarza podczas kolejnych wizyt, za pomocą Wizualnej Skali Analogowej (VAS). Kliniczny efekt leczenia był oceniany po zakończeniu leczenia (w trakcie najbliższej wizyty kontrolnej). Efekt leczenia klasyfikowano jako: ustąpienie objawów, wyraźna poprawa, niewielka poprawa, stan bez zmian, nieznaczne pogorszenie, wyraźne pogorszenie, bardzo duże pogorszenie (cz.2 skali CGI). Dokumentację chorych wypełniali wyłącznie lekarze prowadzący leczenie preparatem Synvisc®.

Preparat Synvisc® nie wykazuje interakcji z lekami przeciwbólowymi oraz z lekami przeciwzapalnymi, dlatego można te leki stosować równocześnie z preparatem i po zakończeniu jego stosowania. W trakcie obserwacji zbierano dane dotyczące wszelkich zmian w zakresie równolegle stosowanego leczenia. Wszystkie zdarzenia niepożądane były odnotowywane podczas trwania całej obserwacji. Miejscowe działania niepożądane zostały określone jako takie, które wystąpiły w czasie 1 tygodnia od iniekcji i dotyczyły leczzonego stawu kolanowego. Wszystkie ciężkie działania niepożądane miały być zgłaszane zgodnie z obowiązującym prawem.

Metody statystycznej analizy danych

Prezentowane w niniejszej pracy wyniki mają głównie charakter opisowy, ponieważ podstawowym celem przeprowadzonego badania była ocena bezpieczeństwa stosowania preparatu w kategoriach częstości występowania działań niepożądanych, a ponadto scharakteryzowanie częstości wykorzystywania dodatkowych leków i procedur podczas jego stosowania. Celem badania nie była zatem weryfikacja żadnych szczegółowych hipotez.

Jednakże poddając analizie kliniczne efekty leczenia preparatem Synvisc® sprawdzono, wykorzystując w tym celu test Friedmana, czy różnice w oce-

nie zmian w nasileniu bólu, mierzone za pomocą Wizualnej Skali Analogowej w trakcie i po zakończeniu terapii, można uznać za istotne statystycznie. Analizę tę uzupełniono porównaniem zmian w ocenie nasilenia dolegliwości bólowych dokonywanych podczas wizyty pierwszej i ostatniej, wykorzystując do tego test Wilcoxona. Ponadto sprawdzono, wyznaczając wartość współczynnika korelacji rangowej t Kendalla, czy istnieje zależność pomiędzy stopniem zaawansowania zmian w stawie kolanowym (w skali Kellgrena-Lawrence'a) a oceną kliniczną rezultatów leczenia preparatem.

WYNIKI

Pacjenci

Dokonano przeglądu dokumentacji 190 pacjentów leczonych z powodu OA stawu kolanowego, w okresie od listopada 2001 do kwietnia 2002 roku. Wszyscy pacjenci otrzymali 3 wstrzyknięcia dostawowe preparatu Synvisc®, zgodnie z dokumentami rejestracyjnymi leku. Z analizy wykluczono dane 3 pacjentów, które uznano za niekompletne.

Szczegółową charakterystykę obserwowanej grupy pacjentów przedstawia Tabela 1. Ocenie poddano 190 stawów kolanowych u 187 chorych. U 3 kobiet zastosowano iniekcje do obu stawów kolanowych. W obserwacji brało udział 67 mężczyzn (36 %) i 120 kobiet (64%). Średni wiek chorych wynosił 54 lata (od 16 do 92 lat). Średni czas trwania choroby zwyrodnieniowej u mężczyzn wynosił 24 miesiące, a u kobiet 30 miesięcy, średnio w całej badanej grupie 27,6 miesiąca (od 1 do 263 miesięcy). Znacznie mniejsza liczba chorych z IV stopniem zaawansowania OA w skali Kellgrena-Lawrence'a odpowiada ogólnej tendencji kwalifikacji pacjentów do wiskosuplementacji, gdyż stopień ten jest w zasadzie wskazaniem do leczenia chirurgicznego.

Bezpieczeństwo

Formularze stosowane w trakcie obserwacji przewidywały aktywne gromadzenie informacji o wszystkich zdarzeniach niepożądanych występujących w trakcie oraz po zakończeniu leczenia preparatem Synvisc®. Wiskosuplementacja z zastosowaniem preparatu Synvisc® okazała się być bezpieczna i dobrze tolerowana przez pacjentów. U żadnego z pacjentów poddanych niniejszej obserwacji nie stwierdzono ciężkich oraz uogólnionych działań niepożądanych. W żadnym z przypadków nie odnotowano konieczności przerwania leczenia, hospitalizacji ani dodatkowego leczenia.

Miejscowe działania niepożądane wystąpiły u 2 pacjentów, czyli u 1,07% chorych, w postaci trzech reakcji niepożądanych. Ogólny wskaźnik występowania działań niepożądanych wynosił 0,53% w stosun-

Tab. 2. Dane demograficzne i charakterystyka choroby obserwowanych pacjentów cierpiących na chorobę zwyrodnieniową stawów kolanowych (OA)

Tab. 2. Demographic data and disease characteristics in observed patients suffering from knee joint degenerative changes

	Grupa obserwowana	Mężczyźni	Kobiety
Liczba pacjentów n (%)	187	67 (35,8%)	120 (64,2%)
Liczba obserwowanych stawów kolanowych n=190			
- zmiany jednostronne	187	67	117
- zmiany obustronne	3	0	3
Średni wiek (w latach)	53,82 (SD±17,89)	46,97 (SD±16,66)	57,64 (SD±17,47)
Wiek wg kategorii (w latach)			
< 40 rż	42 (22,5%)	24 (35,8%)	18 (15%)
40-65	85 (45,5%)	31 (46,3%)	54 (45%)
> 65	60 (32,1%)	12 (17,9%)	48 (40%)
Średni czas trwania OA (w miesiącach)	28 (SD±34,1)	24 (SD±28,76)	30,16 (SD±36,69)
Klasyfikacja zmian radiologicznych wg Kellgrena - Lawrence a			
I	43 (22,6%)	18 (26,9%)	25 (20,3%)
II	67 (35,3%)	32 (47,8%)	35 (28,5%)
III	48 (25,3%)	11 (16,4%)	37 (30,1%)
IV	32 (16,8%)	6 (9,0%)	26 (21,1%)

ku do wszystkich iniekcji preparatu Synvisc® (3/570). W obu przypadkach działania niepożądane ustąpiły bez żadnych następstw.

Leczenie dodatkowe

Niefarmakologiczne leczenie wspomagające terapię OA

U 167 pacjentów (89,3%) pacjentów nie stwierdzono konieczności zastosowania leczenia niefarmakologicznego. Dodatkowe procedury (fizykoterapia, ćwiczenie stawu kolanowego, ćwiczenie mięśni czworogłowych ud) zastosowano u 20 pacjentów, co stanowi 10,7% wszystkich osób badanych. U 18 pacjentów zastosowano je równocześnie z pierwszą iniekcją

preparatu Synvisc®, natomiast tylko u 2 (0,9%) pacjentów dołączono fizykoterapię już po rozpoczęciu wiskosuplementacji. Po zakończeniu terapii preparatem Synvisc® nie zastosowano żadnych dodatkowych procedur.

Leczenie farmakologiczne osteoartrozy stawu kolanowego

Dodatkowe leki wspomagające leczenie OA stawu kolanowego zastosowano u 37 (19,8%) chorych. U 34 (18,2%) chorych takie leczenie towarzyszyło pierwszej iniekcji preparatu Synvisc®. Odsetek chorych otrzymujących leczenie wspomagające w trakcie wiskosuplementacji stale malał. Zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie dodatkowe, stosowane rów-

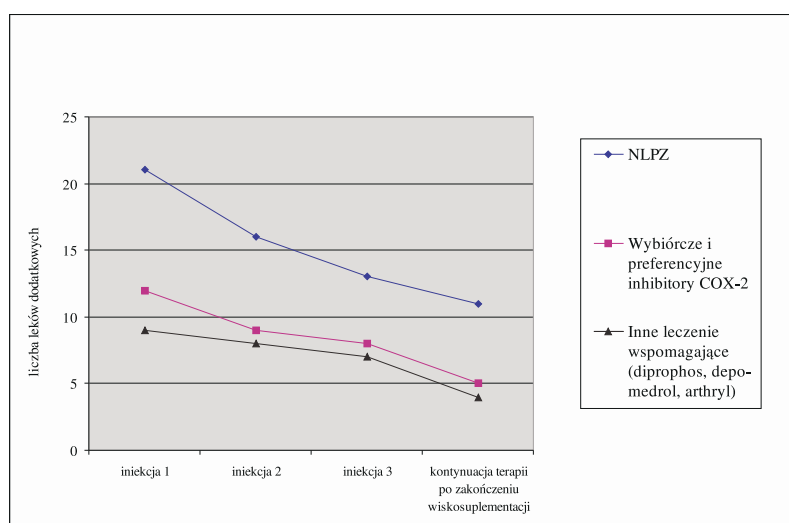
Tab. 3. Częstość stosowania leczenia wspomagającego w trakcie i po zakończeniu terapii preparatem Synvisc®
 Tab. 3. Frequency of supplementary treatment during and after Synvisc therapy

Kategoria stosowanego leku	Leczenie wspomagające		
	W trakcie wiskosuplementacji	Kontynuacja po zakończeniu wiskosuplementacji	Kontynuacja po zakończeniu wiskosuplementacji w (%)
NLPZ	25	13	52%
Wybiórcze i preferencyjne inhibitory COX-2	13	6	46,1%
Inne leczenie wspomagające (diprophos, depo-medrol, arthryl)	11	4	36,3%
Razem	49	23	46,9%

nocześnie z pierwszą iniekcją preparatu Synvisc, przedstawiono na Ryc. 1.

Dwóm chorym (1,06%) dołączono leki przeciwzapalne podczas drugiej iniekcji preparatu Synvisc®, a u 1 (0,53%) pacjenta podczas iniekcji trzeciej. U 4 (2,1%) chorych dokonano zmiany leczenia wspomagającego w okresie drugiej iniekcji. Tylko jeden pacjent otrzymał Majamil i Diprophos już po zakończeniu terapii preparatem Synvisc®, pomimo że efekt leczenia oceniono jako „wyrażna poprawa”. Po zakończeniu wiskosuplementacji, leczenie wspomagające otrzymywało 21 (11,2%) chorych.

Podczas całego cyklu obserwacji zaordynowano łącznie leczenie wspomagające terapię OA 51 razy (u niektórych pacjentów stosowano więcej niż jeden lek). Odnotowano 48% redukcję zapotrzebowania na niesterydowe leki przeciwzapalne i blisko 54% zmniejszenie stosowania wybiórczych i preferencyjnych inhibitorów COX-2. Szczegółowe zestawienie częstości stosowania leków wspomagających w trakcie i po zakończeniu terapii preparatem Synvisc®, w obrębie poszczególnych kategorii, przedstawiono w Tabeli 2.



Ryc. 1. Zmniejszenie zapotrzebowania na leczenie wspomagające terapię OA
 Fig. 1. Decrease of need of supplementary treatment in OA

OCENA KLINICZNA LECZENIA

W ocenianej grupie chorych uzyskano wyraźną poprawę lub nawet ustąpienie objawów w 156 przypadkach (82,1%), a w 34 (17,9%) poprawa była nieznaczna lub stwierdzono stan bez zmian. U żadnego z leczonych nie stwierdzono pogorszenia. Oceniono, że w badanej grupie 190 kolan doszło do wyraźnej poprawy w ocenie nasilenia bólu mierzonego za pomocą Wizualnej Skali Analogowej (od 0 do 100 mm) podczas każdej z czterech wizyt.

Ocena zmian w nasileniu bólu – Wizualna Skala Analogowa

Na wykresie (Ryc. 2) przedstawione zostały średnie ocen nasilenia bólu mierzonego za pomocą Wizualnej Skali Analogowej (od 0 do 100 mm) podczas każdej z czterech wizyt.

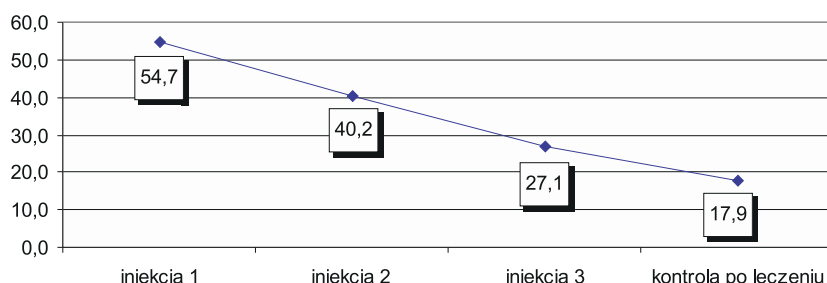
Zastosowanie modelu powtarzanych pomiarów (a one factor repeated measures ANOVA) okazało się w tym przypadku niemożliwe ze względu na niespełnienie założenia o homogeniczności wariancji i kowariancji pomiarów powtarzanych (sphericity assumption). Wartość statystyki W testu Mauchly'ego, służącego do weryfikacji tego założenia, była równa 0,331 i okazała się istotna statystycznie ($p = 0,0005$). Dlatego też do analizy danych zastosowano test Fried-

mana. Dodatkowo test Wilcozona został wykorzystany dla porównania rozkładów ocen nasilenia bólu podczas pierwszej iniekcji i kontroli po leczeniu. Zastosowanie w tym celu testu t-Studenta dla prób zależnych (the paired samples t-test) okazało się niemożliwe, ponieważ rozkład ocen nasilenia bólu zarówno podczas pierwszej, jak i ostatniej wizyty nie był normalny (wartości testu Kolmogorowa-Smirnowa wynosiły odpowiednio: $z = 1,435$; $p = 0,033$ dla rozkładu ocen nasilenia bólu podczas iniekcji pierwszej oraz $z = 1,943$; $p = 0,001$ dla rozkładu ocen nasilenia bólu podczas kontroli po leczeniu).

Wartość statystyki X^2 testu Friedmana była równa 495,628 i okazała się istotna statystycznie ($p = 0,0005$), podobnie jak wartość statystyki z testu Wilcozona, wynosząca 11,855 ($p = 0,0005$).

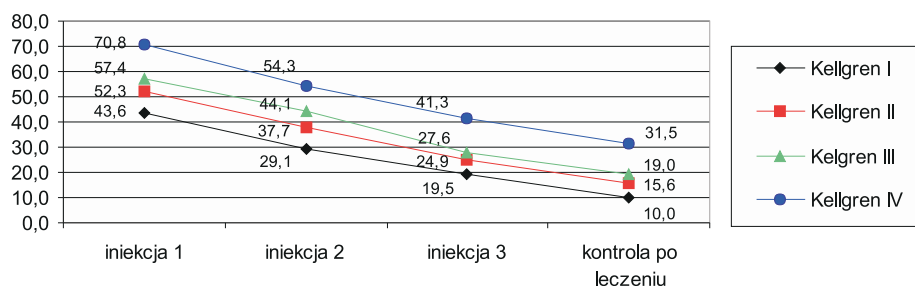
Takie same porównania przeprowadzono dla ocen nasilenia bólu w obrębie każdej z grup z danym stopniem zaawansowania radiologicznego, ocenianym w skali Kellgrena-Lawrence'a. Średnie ocen nasilenia bólu podczas kolejnych wizyt dla każdej z grup przedstawione zostały na Ryc. 3.

Dla każdej z grup wartości statystyki X^2 testu Friedmana okazały się istotne statystycznie, podobnie jak wartości statystyki z testu Wilcozona ($p < 0,05$) (por. Tabela 3).



Ryc. 2. Średnie ocen nasilenia bólu podczas kolejnych wizyt

Fig. 2. Mean score of pain intensity during visits



Ryc. 3. Średnie ocen nasilenia bólu podczas kolejnych wizyt dla każdej z grup o danym stopniu zaawansowania radiologicznego w skali Kellgrena-Lawrence'a

Fig. 3. Mean score of pain intensity during visits for every group with radiological Kellgren-Lawrence scale

Tab. 4. Wartości statystyki χ^2 testu Friedmana i statystyki z testu Wilcozona dla każdej z grup z danym stopniem zaawansowania radiologicznego

Tab. 4. Statistical value of χ^2 Friedman test and statistic of Wilcoxon test for every group with radiological progression

Stopień zaawansowania zmian w skali Kellgrena-Lawrence'a	Wartość statystyki χ^2 testu Friedmana	p	Wartość statystyki z testu Wilcozona (iniekcja 1 kontrola po leczeniu)	p
stopień I	100,701	0,0005	- 5,634	0,0005
stopień II	184,5	0,0005	- 7,012	0,0005
stopień III	131,415	0,0005	- 6,031	0,0005
stopień IV	81,466	0,0005	- 4,919	0,0005

Skala Poprawy Klinicznej

W celu oceny zależności między stopniem zaawansowania OA a efektem wiskosuplementacji preparatem Synvisc®, przeprowadzono analizę zależności między klasyfikacją zmian radiologicznych i ogólną reakcją na leczenie.

Dane dotyczące oceny poprawy klinicznej 190 kolan (w %), z uwzględnieniem stopnia zaawansowania zmian w stawie kolanowym (ocena w skali Kellgrena-Lawrence'a), zostały przedstawione na Ryc. 4.

Wzrostowi stopnia zaawansowania zmian w stawie kolanowym (ocenianych w skali Kellgrena-Lawrence'a) towarzyszy relatywnie niewielki spadek odsetka chorych wykazujących w ocenie klinicznej wyraźną poprawę lub ustąpienie objawów, natomiast wzrasta odsetek chorych wykazujących w ocenie klinicznej stan bez zmian lub niewielką poprawę. Nasuwa to przypuszczenie, że chorzy z mniej zaawansowanymi zmianami mogą uzyskiwać w ocenie klinicznej lepsze rezultaty. Uzyskano istotną statystycznie ($p < 0,05$), choć bardzo słabą, odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy oceną kliniczną a stopniem zaawansowania zmian (wartość współczynnika korelacji rangowej t Kendalla była równa $-0,157$; $p = 0,006$).

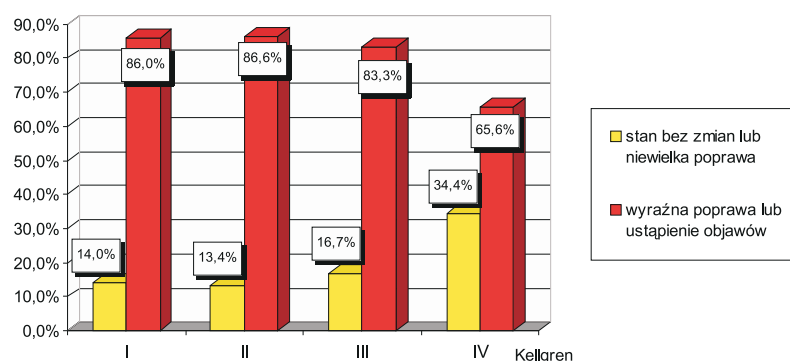
DYSKUSJA

Przeprowadzona obserwacja dostarczyła praktycznych informacji dotyczących zastosowania preparatu Synvisc® w leczeniu osteoartrozy stawu kolanowego, w warunkach rutynowej praktyki klinicznej w Polsce. Głównym celem obserwacji była ocena bezpieczeństwa preparatu Synvisc®, stosowanego w połączeniu z innymi lekami i zabiegami wspomagającymi leczenie OA, w sposób nieograniczony szczególnymi wymogami protokołu badania. Zgodnie z zasadami dotyczącymi konstrukcji badań typu PASS, dobór

chorych oraz sposób prowadzenia leczenia był oparty jedynie na zaleceniach sformułowanych w dokumentach rejestracyjnych leku. Choć metoda badania nie pozwala na określenie efektu placebo i wyciąganie wniosków dotyczących skuteczności leczenia, zwłaszcza w porównaniu z innymi lekami, uzyskane dane dobrze odzwierciedlają przydatność wiskosuplementacji preparatem Synvisc® w warunkach niezafałszowanych wymogami kontrolowanych badań klinicznych. Lussier [7] zwrócił uwagę, że w przypadku badań klinicznych, gdy lek dostarczany jest bezpłatnie, pacjenci mogą chętniej poddawać się terapii niż w warunkach ograniczeń finansowych istniejących w rzeczywistości. Podobnie, ściśle kryteria włączania pacjentów do badania mogą doprowadzić do wyselekcjonowania populacji badanej i utraty reprezentatywności próby. Dobrym odzwierciedleniem tego typu sytuacji jest wykluczanie z badań nad wiskosuplementacją pacjentów z IV stopniem zaawansowania zmian OA, gdyż jest to w zasadzie wskazanie do leczenia operacyjnego. Istnieje jednak grupa chorych, u których z różnych powodów leczenie chirurgiczne musi być odroczone, a lekarz staje przed koniecznością doboru najwłaściwszej metody leczenia w okresie oczekiwania na zabieg.

Podczas naszej obserwacji, pomimo braku ścisłych kryteriów włączających i wyłączających, rozkład płci oraz średni wiek chorych były typowe dla populacji z OA, z przewagą mężczyzn w grupie < 40 roku życia i przewagą kobiet w grupie pacjentów > 65 roku życia (co bywa tłumaczone wpływem czynników menopauzalnych na rozwój OA). Chociaż nie należy nadinterpretować wyników pochodzących z badań typu PASS, przeprowadzona obserwacja dowiodła, że pomimo swoich ograniczeń, tego typu obserwacje są źródłem realistycznej oceny leczenia w różnych sytuacjach klinicznych.

Bezpieczeństwo jest jednym z najważniejszych wymagań stawianych leczeniu chorób przewlekłych,



Ryc. 4. Ocena kliniczna rezultatów leczenia u pacjentów z danym stopniem zaawansowania zmian w stawie kolanowym

Fig. 4. Clinical evaluation of treatment results in patients with related degree of progression of changes in knee joint

niezagrożających życiu i wymagających ciągłej terapii. Nasza ocena dowodzi, iż iniekcje preparatu Synvisc® spełniają te wymogi. Potwierdzają to obserwacje innych autorów [5,7,10,15]. Jedynymi zaobserwowanymi działaniami niepożądanymi były przejściowe reakcje tkankowe, ograniczone do stawu kolanowego, do którego podawano iniekcje. Podczas naszej obserwacji wystąpiły w 3 przypadkach na 570 iniekcji (0,5%). W przeliczeniu na liczbę pacjentów, otrzymujących serię 3 iniekcji, objawy niepożądane wystąpiły w 1,07% przypadków. Były to reakcje o łagodnym nasileniu, ustępujące bez leczenia. Nie zanotowano późnych powikłań. Przerwanie leczenia nie okazało się konieczne, a u chorej, u której dwukrotnie wystąpiły objawy ciężkości kończyny, wynik całej terapii oceniono jako bardzo dobry. Potwierdza to obserwacje innych autorów, że występowanie miejscowych efektów niepożądanych nie oznacza braku korzyści klinicznych dla pacjenta [7].

Działania niepożądane podczas leczenia preparatem Synvisc® występują rzadko i mają charakter przemijający i miejscowy [7,10,15,16,17]. Peyron w wyczerpującym przeglądzie piśmiennictwa wykazał, iż częstość występowania miejscowych działań niepożądanych w przypadku preparatu Synvisc® wynosi średnio 2,3% (0-3,5%) i jest niższa niż w przypadku hialuronianów o niskiej masie cząsteczkowej. Szczegółowe zestawienie występowania działań niepożądanych na podstawie wybranych badań klinicznych przedstawiono w Tabeli 5.

Możliwość wystąpienia działań niepożądanych w trakcie wiskosuplementacji jest trudna do przewidzenia i w większości przypadków prawdopodobnie związana z niedokładnym wstrzyknięciem. Tło alergiczne wydaje się być mało prawdopodobne z powodu niepojawienia się tych reakcji po kolejnych iniekcjach [5]. Wstrzyknięcie leku do jamy stawowej, a nie do tkanek miękkich okołostawowych (błona ma-

ziowa, torebka stawowa, ciało tłuszczowe) jest, w przypadku podawania hylanu i hialuronianów, bardzo ważne i tylko takie podanie spełnia zasady wiskosuplementacji. Częstsze występowanie działań niepożądanych po wstrzyknięciu od strony przysłankowej do zgiętego stawu kolanowego sugeruje, że taka pozycja może powodować wstrzyknięcie leku do ciała tłuszczowego [7]. W przypadku podawania leków sterydowych ma to mniejsze znaczenie, ponieważ sterydy leczą także zapalenia tkanek miękkich. Przy stosowaniu wiskosuplementacji nie może jednak być mowy o braku dokładnego wstrzyknięcia do jamy stawu.

W przypadku zastosowania hialuronianów nie stwierdzono jakichkolwiek zmian w badaniach krwi i moczu. Nie są znane interakcje z innymi lekami, ponieważ podane dostawowo nie mają systemowej aktywności farmakologicznej [5]. Możliwość zakażenia jest zjawiskiem związanym z każdym wstrzyknięciem dostawowym. Producent podkreśla konieczność przeprowadzania iniekcji w aseptycznych warunkach. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że u wielu milionów chorych, którym w ciągu ostatnich lat podawano dostawowo hialuroniany i hylany w Japonii, Niemczech, Kanadzie, Szwecji i we Włoszech nigdy nie stwierdzono infekcji wirusowej [5].

Dokonując bilansu ryzyka i korzyści wynikających z wyboru poszczególnych metod leczenia OA, należy porównać wiskosuplementację z terapią kortykosteroidami i niesterydowymi lekami przeciwzapalnymi. Dostawowe wstrzyknięcia kortykosteroidów są często stosowane w leczeniu bólu w przebiegu OA. Częstość występowania miejscowych reakcji bólowych określa się w ich przypadku na 3% [5]. Wyniki badań na zwierzętach dowodzą jednak, że sterydy mogą powodować uszkodzenie chrząstki, a często powtarzane iniekcje mogą doprowadzić do uszkodzenia stawu u człowieka [2]. Dodatkowym ograniczeniem tej metody leczenia jest ostre, samoogra-

Tab. 5. Częstość występowania miejscowych działań niepożądanych w stosunku do liczby iniekcji preparatu Synvisc® w wybranych badaniach klinicznych

Tab. 5. Frequency of incidence of local adverse reactions related to the number of Synvisc injections

Autor	Liczba iniekcji	Odsetek lokalnych działań niepożądanych
Scale D. et al 1994	95	1,05 %
Adams ME. et al 1995	238	1,26 %
Lussier A. et al 1996	1537	2,70 %
M.Wobig, P. et al 1999	758	2,51 %
Dickson Dj. et al 2001	160	1,91 %

niczające zapalenie błony maziowej, występujące, na podstawie piśmiennictwa, w około 10% stawów [7].

Działanie niesterydowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) ma charakter wielomiejscowy. Hamując syntezę prostaglandyn i czynność enzymów proteolitycznych, zmniejszają obrzęk i wysięk stawowy. Skuteczności tych leków towarzyszy jednak znaczna liczba działań ubocznych. Dotyczą one, w głównej mierze, poważnych powikłań żołądkowo-jelitowych, sercowych, wątrobowych i nerkowych oraz, w konsekwencji zakłócenia prawidłowego procesu krzepnięcia [2]. Wprowadzone u chorych z terapią choroby nadciśnieniowej mogą destabilizować ciśnienie tętnicze [18]. Ich stosowanie często wymaga wprowadzenia terapii towarzyszącej z zakresie profilaktyki owróżnienia żołądka i dwunastnicy. Chociaż selektywne inhibitory cyklooksygenazy COX-2 zmniejszają ryzyko powikłań żołądkowo-jelitowych, to jednak nie redukują ich całkowicie [3,4]. Rofecoksyby i celekoksyby mogą powodować obrzęki i nadciśnienie tętnicze, częste u chorych z osteoartrozą powyżej 60 roku życia [4, 18]. Otwartą kwestią pozostaje rola inhibitorów COX-2 w zwiększeniu ryzyka zakrzepicy. Z drugiej strony, działania niepożądane związane ze stosowaniem preparatu Synvisc® są rzadkie i ograniczone do reakcji miejscowych. Wykazano, że hylan G-F20 zapewnia taką samą lub większą skuteczność i bezpieczeństwo jak niesterydowe leki przeciwzapalne [10], a poprawa po jednorazowej serii 3 wstrzyknięć utrzymuje się do 12 miesięcy [1].

Adams i wsp. wykazali, że w grupie chorych, u których stosowano wysokocząsteczkowe hylany, wyniki leczenia były lepsze, a poprawa utrzymywała się dłużej aniżeli u tych, u których leczenie choroby zwyrodnieniowej było ograniczone do niesterydowych leków przeciwzapalnych [10].

Podczas naszej obserwacji, dodatkowe leczenie farmakologiczne OA stawu kolanowego zastosowano u 37 (19,8%) pacjentów. Odsetek chorych otrzymujących takie leczenie w trakcie wiskosuplementacji preparatem Synvisc® stale malał. Tylko dwóch pacjentów (1,06%) wymagało dołączenia leków przeciwzapalnych podczas drugiej iniekcji preparatu Synvisc®, a 1 (0,53%) chory podczas iniekcji trzeciej. Podczas całego cyklu obserwacji odnotowano 48% redukcję zapotrzebowania na niesterydowe leki przeciwzapalne i blisko 54% zmniejszenie stosowania wybiórczych i preferencyjnych inhibitorów COX-2. Potwierdzono w ten sposób wcześniejsze obserwacje Lussiera, który zauważył, że wiskosuplementacja preparatem Synvisc® powodowała na tyle znaczne zmniejszenie dolegliwości bólowych u około połowy pacjentów, że mogli zmniejszyć dawki leków przeciwbólowych, niesterydowych przeciwzapalnych lub sterydów, jak również ograniczyć fizykoterapię, korzystanie z przyrządów pomocniczych i innych form stosowanego równocześnie leczenia [7].

Zjawisko to było niewątpliwie związane z efek-

tem klinicznym wiskosuplementacji preparatem Synvisc®. Jak przedstawiono wcześniej, w trakcie terapii preparatem Synvisc® nastąpiły istotne statystycznie zmiany w poziomie obserwowanego bólu. U 92,6% chorych uzyskano poprawę, a u 156 chorych (82,1%) uzyskano ustąpienie objawów lub bardzo wyraźną poprawę po zakończeniu wiskosuplementacji.

Mimo, że nie uzyskano rezultatów wskazujących na choćby nieznaczne pogorszenie, na podstawie zgromadzonych danych należy zauważyć, że wraz ze zwiększeniem stopnia nasilenia zmian typu OA (w skali Kellgrena-Lawrence'a) zmniejsza się odsetek chorych wykazujących w ocenie klinicznej wyraźną poprawę lub ustąpienie objawów, natomiast wzrasta odsetek chorych, których stan oceniono jako bez zmian lub niewielka poprawa. Nasuwa to przypuszczenie, że pacjenci z mniej zaawansowanymi zmianami mogą uzyskać w ocenie klinicznej lepsze rezultaty. Uzyskano istotną statystycznie ($p < 0,05$), odwrotnie proporcjonalną zależność pomiędzy oceną kliniczną a stopniem zaawansowania zmian. Podobne dane uzyskał Lussier, który zaobserwował w swoim badaniu statystycznie znamienne trend wskazujący, że u pacjentów we wczesnych i średnich stadiach zaawansowania poprawa była większa niż u tych w krańcowym stadium choroby [7]. Leczenie chorych zakwalifikowanych do IV stopnia zmian należy więc dokładnie rozpatrzyć z uwagi na znacznie mniejszą skuteczność tego typu terapii. Zmiany o tym charakterze są najczęściej wskazaniem do leczenia operacyjnego. Uzyskane wyniki potwierdzają najwyższą skuteczność preparatu Synvisc® w leczeniu chorych z I i II stopniem zaawansowania zmian.

Podsumowując, zastosowanie preparatu Synvisc® cechuje się wysokim stopniem bezpieczeństwa w rutynowej praktyce lekarskiej. W naszej ocenie daje dobre efekty kliniczne w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych. Wiskosuplementację, czyli dostawowe podawanie hylanu obdarzonego właściwościami sprężysto-lepkimi należy zaliczyć do najbardziej bezpiecznych i skutecznych metod leczenia OA. Takie leczenie zmniejsza ból stawu towarzyszący chorobie zwyrodnieniowej i znacznie zmniejsza potrzebę stosowania niesterydowych leków przeciwzapalnych i iniekcji sterydowych. Niesterydowe leki przeciwzapalne i sterydoterapia miejscowa powodują poważne skutki uboczne i działania niepożądane. Stosowanie preparatu Synvisc® u chorych z OA daje zmniejszenie dolegliwości bólowych niezależnie od płci i wieku, ale największe u chorych z małym i średnim zaawansowaniem zmian zwyrodnieniowych, potwierdzonym w badaniach radiologicznych. Koniecznym warunkiem skutecznego działania preparatu Synvisc jest jego dokładne wstrzyknięcie do jamy stawu kolanowego.

PIŚMIENNICTWO

1. Raynauld J 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 and Cartilage* 2002; 10, 506-517
2. Brand K.: The Role of Analgesics in the management of Osteoarthritis Pain. *Am J Therap.* 2000; 7(2), 75-90
3. Bombardier C.: An Evidence-Based Evaluation of the gastrointestinal Safety of Coxibs. *Excerpta Medica* 2002; 89(6A), 3-9
4. The management of NSAID-associated GI toxicity. A summary of the Sardinia Multidisciplinary Expert Statement. *Am J Med* 2001; 110: 79-100
5. Peyron J.: Viscosupplementation for the Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Hyaluronan and Hylans: Rationale and State of the Art, *Advances in Osteoarthritis* 1999
6. Wobig M, et al.: The role of elastoviscosity in the efficacy of viscosupplementation with hylan G-F20 and a lower-molecular-weight hyaluronan. *Clin Ther* 1999; 21: 1549-62
7. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, et al. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: Findings from clinical practice in Canada, *Journal of Rheumatology* 1996; 23: 1579-1585
8. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: A new concept in the treatment of osteoarthritis. *Journal of Rheumatology* 1993; (suppl 39) 20: 3-9
9. Adams M.: An analysis of clinical studies of the use of crosslinked hyaluronan, hylan, in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20 Suppl. 39, 16-8
10. Adams M., Atkinson M., Lussier A, et al.: The role of viscosupplementation with hylan G-F20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: A Canadian multicenter trial comparing hylan G-F20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Ostearth. Cart.* 1995; 3: 1129-226
11. Wobig M. et al.: Viscosupplementation with hylan G-F20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998; 20: 410-23
12. Notice to Marketing Authorisation Holders Pharmacovigilance Guidelines, CPMP/PhVWP/108/99 corr. London, 29 January 1999
13. Summary of Product Characteristic – Data on file Wyeth sp. z o.o.
14. Kellgren J.H., Jeffrey M., Ball J.: Atlas of standard radiographs of arthritis. The epidemiology of chronic rheumatism. 1963; Vol 2. Blackwell Scientific Publications. Oxford
15. Scale D., Wobig M., Wolpert W.: Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan: a treatment schedule study. *Curr. Ther. Res.* 1994; 55: 220-232
16. Wobig M., Beks P., Dickhut A., Maier R., Vetter G.: Open-label Multicenter Trial of the Safety and Efficacy of Viscosupplementation with hylan G-F20 (Synvisc®) in Primary Osteoarthritis of the Knee; *J Clin Rheumatol.* 1999; 6, 24-31
17. Dickson D., Hosie G. et al: Double-Blind, Placebo-Control Comparison of Viscosupplementation with Hylan G-F20 (Synvisc®) Against Diclofenac in Knee Osteoarthritis; *J Clin Res* 2001; 4: 41-52
18. Whelton A., Fort J., Puma J., Normandin D., Bello A., Verbung K.: Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitors and Cardiorenal Function: A Randomized, Controlled Trial Of Celecoxib and Rofecoxib in Older Hypertensive Osteoarthritis Patients. *Am J of Therapeutics* 2001; 8(2).

Otrzymano / Received

22.04.2003 r.

Zaakceptowano / Accepted

26.05.2003 r.