

حقن الركبة التنكسية بالـ Hyalgan

ميسون قدسي*

الملخص

خلفية البحث: يعدّ الداء التنكسي من أكثر اضطرابات النسيج الضام مصادفة عند الإنسان، لذلك هدف معظم الباحثين إلى إيجاد علاج للسيطرة على الألم، والتورم، وإنقاص العجز الناجم عن الفقد التدريجي لوظيفة المفصل وتحسين نمط الحياة ومنه استخدم الحمض الهيلوروني الذي يشكل أحد المركبات المهمة للمادة الأساسية للغضروف المفصلي والطبقات السطحية للغشاء الزليل. حيث يؤدي دوراً رئيساً في الحفاظ على لزوجة هذا السائل ومرونته، وذلك بالحفاظ على تركيب المادة الأساسية، وتنظيم عمل الخلايا الغضروفية وتنظيم مستقبلات الحمض الهيلوروني-البروتيوغليكان، لذلك عدته الدراسات من الأدوية المعدلة للهيكل الغضروفي.

هدف الدراسة: هو معرفة فعالية الحقن بمادة Hyaluronic acid (HA) في علاج إصابة الركبة في سياق فصال الركبة (osteoarthritis). طرائق الدراسة: كانت الدراسة عشوائية، مقارنة. وقد أجريت على 120 مريضاً (29 ذكراً و81 أنثى) راجعوا مشفى المواساة (العيادة أو الشعبة المفصالية) من شهر تشرين الأول 2008 وقد تمت متابعتهم خلال مدة 6 أشهر. فُحص المرضى أسبوعياً خلال مدة الحقن، ثم في الشهر الثاني، الرابع، والسادس.

* أستاذ مساعد- قسم الأمراض الباطنة- كلية الطب البشري-جامعة دمشق.

اعتمد في الدراسة على المعايير الآتية لتقييم نتائجها:

- الـ (VAS) visual analog scores للألم في أثناء الحركة.
- Lequesne functional index لحركة المفصل.
- اليبوسة المفصليّة ببدء الحركة مقدرةً بالدقائق.
- الانصباب المفصلي.

أعطى لـ 60 مريضاً خمس حقن HA بفاصل أسبوعي، وخمس حقن مصّل فيزيولوجي لـ 60 مريضاً آخرين.

النتائج: تحسنت المشعرات المدروسة. لم تلاحظ فروق إحصائية مهمة في كلتا المجموعتين بالنسبة في تحسّن اليبوسة المفصليّة، في حين لوحظ ذلك لصالح مجموعة الهيالكان في تحسن الألم في أثناء المسير، وتحسن حركة المفصل، وتناقص الانصباب المفصلي. تظاهرت التأثيرات الجانبية للحقن باشتداد الألم فقط خلال الساعات القليلة التالية للحقن. الاستنتاج: يعدّ الحمض الهيالروني فعالاً و آمناً لدى مرضى الفصال العظمي في الركبة دون تأثيرات جانبية مهمة.

Hyagan Injections Effect in Knee Osteoarthritis

Maysoun kudsi*

Abstract

Back ground: Osteoarthritis (OA) is a frequent cause of joint pain and is estimated to be the most common cause of disability in adults. The goals of management of patients with osteoarthritis (OA) are to control pain and swelling, minimize disability, improve the quality of life, and educate the patient about his or her role in the management team. The effects of intraarticular hyaluronans in OA have been the subject of several studies. Their aim has been to determine whether intraarticular supplementation of these macromolecules, which are deficient in degenerative cartilage, can lead to decreased symptoms of osteoarthritis.

Objective: To determine efficacy and safety of intraarticular Hyaluronic acid versus placebo for osteoarthritis (OA) of the knee.

Methods: A series of 5 weekly injections of HA (20 mg each) was compared to placebo in a randomized clinical trial of 120 patients with OA. The measurement was pain on visual scale(VAS), Lequesne functional index, morning stiffness and joint effusion.

Results: Patients receiving HA improved significantly in all the studied parpmeters without serious side effects.

Conclusion: This trial confirms that 5 weekly injections of HA in patients with OA of the knee are generally well tolerated, provide sustained relief of pain and improved patient function versus placebo, and were at least as effective with fewer adverse reactions.

Keywords: OA, hyagan, knee injection.

* Associated professor- Damascus University.

المقدمة:

يعدّ الداء التتكسي من أكثر اضطرابات النسيج الضام مصادفة عند الإنسان^[1]، فهو آفة مترقية ببطء تصيب الغضروف المفصلي حيث يزداد إجهاد المفصل دون حدوث تغير في التركيب الكيماوي لمكوناته، أو بتغير التركيب الكيماوي للمادة دون زيادة في الجهد المطبق على المفصل^[2,3].

يتألف الغضروف المفصلي من الخلايا الغضروفية، والمادة الأساسية التي تتكون من الماء (65-80%) وهلام البروتيوغليكان المسؤول عن قدرة المفصل على تحمل الثقل بمنحه الصلابة والمتانة، كما توجد أملاح الكالسيوم، والخ مائر الحالة كالكاتبسين وخمائر الـ METALLOPROTEINASE^[4].

يهدف العلاج إلى السيطرة على الألم هو العرض الأساسي^[5]، والتورم، وإنقاص العجز الناجم عن الفقد التدريجي لوظيفة المفصل^[6]، وتحسين نمط الحياة^[7].
استخدم الباراسيتامول في البدء لتسكين الألم^[8]. ثم استخدمت مضادات الالتهاب غير الستيرويدية^[9]. ثم تبع ذلك إجراء الحقن ضمن الجوف المفصلي بمواد مختلفة أكثرها شيوعاً الستيروئيدات (عدة زمر دوائية)، والحمض الهيالوروني (عدة زمر دوائية)^[10,11]، الذي يشكل أحد المركبات المهمة للمادة الأساسية للغضروف المفصلي والطبقات السطحية للغشاء الزليل. كما يوجد بتراكيز عالية في السائل المفصلي، حيث يؤدي دوراً رئيساً في الحفاظ على لزوجة ومرونته هذا السائل وذلك بالحفاظ على تركيب المادة الأساسية، وتنظيم عمل الخلايا الغضروفية وتنظيم مستقبلات الحمض الهيالوروني-البروتيوغليكان، لذلك عدته الدراسات من الأدوية المعدلة للهيكل الغضروفي^[12-19]، وتعزيز الفعالية البنائية لمادة الغضروف بتحريض السيستوكينات البانية والبروتيوغليكان^[20]، وتعديل الاستجابة الالتهابية^[21]، وتقليل هجرة الكريات البيض/العدلات واللمفاويات/ والتخلص من جذور الأوكسجين الحرة^[22,23]. إن الهيلكان عنصر عالي النقاء مركز (10ملغ/مل) وزنه الجزيئي 500-730 kDa مشتق

من عرف الديك، جيد التحمل دون تأثيرات جانبية مهمة، أظهر تحسناً في ألم المرضى ووظيفة المفصل^[24].

المرضى والطرائق:

المرضى: أجريت الدراسة على (120) مريضاً، تتراوح أعمارهم بين (55-75 عاماً). وهم مصابون بفصال عظمي في الركبة. وضع التشخيص السريري بناءً على معايير الجمعية الأميركية للأمراض الروثية^[25,26] :

1. وجود ألم مع ثلاثة من المعايير الآتية:

2. العمر < 50 سنة.

3. اليبوسة الصباحية > 30 دقيقة.

4. الفرقة

5. الإيلام حول المفصل

6. الضخامة العظمية حول المفصل

7. غياب الحرارة الموضعية بالجلس.

أو بإضافة معايير مخبرية هي: $ESR > 40$ ملم/سا. $RF > 1/40$. سائل مفصلي ميكانيكي.

ويلزم ستة معايير، و/أو معيار شعاعي يتجلى بتشكيل النوبات العظمية. فقد وضع كل من Kellgren و Lawrence معايير لتقييم الإصابة الشعاعية^[27] والصور مأخوذة خلال السنة السابقة لبدء الدراسة على الأكثر:

درجة 0: طبيعي.

درجة I: شك بوجود نوبات عظمية.

درجة II: نوبات عظمية دون تبدلات في السطح المفصلي.

درجة III: نوبات عظمية مع تناقص الفاصل المفصلي.

درجة IV: انقراض الفاصل وتصلب الحافات المفصلية.

لم يكن أي من هؤلاء المرضى يعاني من آفة روماتيزمية سابقة، حالة عامة سيئة، مرض مدنف كوجود قصور عضلة قلبية أو سرطان أو داء سكري مختلط، إصابة جلدية تمنع الحقن، حقن سابق للمفصل بمدة زمنية تقل عن 6 أشهر قبل بدء الدراسة، أو شك بوجود التهاب مفصل قيحي.

كان المرضى جميعهم معالجين بزمر مختلفة من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و بجرع مختلفة، الكولشيسين، حقن الستيروئيدات ضمن المفصل بمدة أكثر من 6 أشهر. أبدى المرضى جميعهم استعدادهم للمتابعة خلال مدة الدراسة والبالغة 6 أشهر. وضع استطباق الحقن إما بسبب اشتداد الأعراض منذ 3 أشهر دون هجوع الألم أو تحسن وظيفة الركبة على الرغم من استخدام عدة أنواع من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية و بجرع عظمى، أو لوجود انصباب مفصلي.

طلب من المرضى كلهم إيقاف مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، واستبدالها بالباراسيتامول أو الكودئين عند الألم خلال مدة الدراسة.

لا يوجد لدينا - على حد علمي - مؤسسة علمية لأخذ موافقتها على إجراء البحث Ethical committee وعرف المرضى جميعهم أنهم قد أُدخِلوا بالدراسة مدة 6 أشهر ووافقوا شفهيًا وجميعهم على علم بأن الدواء معروف و مدروس عالمياً.

خطة العلاج:

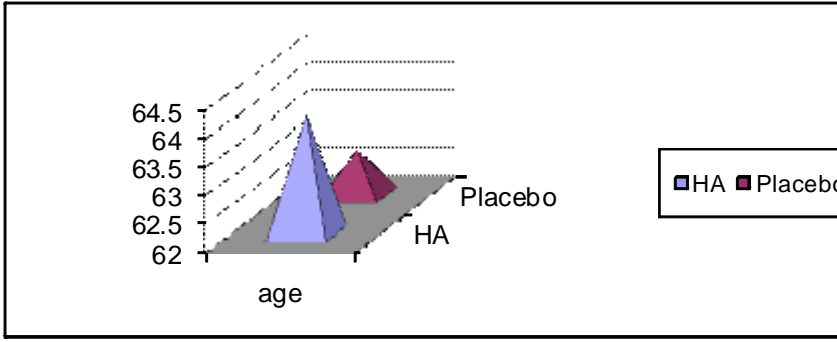
- تم تقييم الألم في الركبة باستخدام مقياس الـ visual analog scores عند المريض في أثناء المسير [28,29]. لم يوجد قصة ألم ليلي في المرضى جميعهم.
- قيمت درجة تحسن حركة المفصل باستخدام معايير Lequesne functional index [30].
- قيمت اليبوسة المفصالية ببدء الحركة بالدقائق.
- قيم الانصباب المفصلي.
- أعطي لستين مريضاً المستحضر التجاري (hyaluronic acid) Hyalgan (20ملغ/2مل)، خمس حقن بمعدل حقنة كل أسبوع.
- أما المرضى الستون الآخرين، فقد أعطوا المصل الفيزيولوجي (2 مل) بمعدل حقنة واحدة أسبوعياً مدة خمسة أسابيع.

- تم بزل السائل المفصلي، وأرسلت العينات إلى التحليل، وقد كانت النتائج كلها تتماشى مع سائل ميكانيكي دون وجود بلورات.
 - أُجريت سرعة التنقل وعبارة البروتين الارتكاسي - س للمرضى جميعهم كذلك عيار العامل الرثياني (الذي كان سلبياً في المرضى جميعهم).
 - تمت متابعة المرضى منذ بدء الدراسة حتى نهاية الحقن في الأسبوع الخامس، ثم في الشهر الثاني، الرابع والسادس، وذلك لإظهار معظم الدراسات أن تأثيره يستمر 6 أشهر (6-24 شهراً) [31,32].
 - تم اختيار مرضى كل مجموعة عشوائياً بغض النظر عن شدة الأعراض السريرية، والعمر، والجنس.
 - حُللت النتائج إحصائياً باستخدام طريقة ANCOVA test وذلك للأسبوع صفر، والأسبوع الخامس والشهر السادس.
- النتائج:**

الجدول (1): معطيات المرضى

مجموعة Placebo	مجموعة HA	
60	60	عدد المرضى
(23/37)	(16/ 44)	الجنس: إناث/ذكور
(3,2 ±)62,8	(2,1 ±)64,1	العمر
(9,4 ±)11,8	(7,1 ±)14,3	مدة الداء التنكسي
29	39	عدد المرضى المصابة ركبهم اليسرى
31	21	عدد المرضى المصابة ركبهم اليمنى
11ملم(3,21 ±)26	15ملم(15,1 ±)33,7	سرعة التنقل
37,3 (6,1 ±) ملغ/دل	43,1 (4,8 ±) ملغ/دل	البروتين الارتكاسي-س
41± 423	37±356 م	مسافة المسير مقدره بالمتر
د 3±9	د 5 ±12	مدة البيبوسة ببدء الحركة مقدره بالدقائق

التمثيل الأول: التوزيع حسب العمر



الجدول (2): توزيع المرضى بحسب شدة الداء التكسي

مجموعة الـ Placebo	مجموعة الـ HA	
36	34	mild
20	21	Moderate
4	5	Severe

الجدول (3): توزيع المرضى بحسب التصنيف الشعاعي

Placebo	HA	درجة
37	32	درجة 1
17	20	درجة 2
6	8	درجة 3
0	0	درجة 4

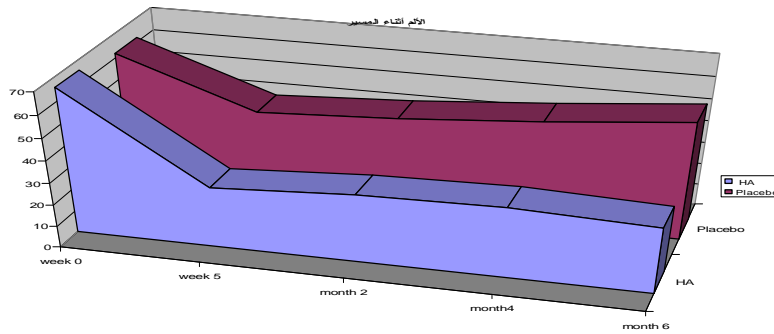
وتجب الإشارة إلى أن 120 مريضاً أكملوا الدراسة حتى الأسبوع الخامس، وقد تابع 108 منهم الدراسة حتى نهايتها، أي أنه انسحب 12 مريضاً (7 من مجموعة الهياكلان و5 من مجموعة الشاهد)، وذلك إما لاشتداد الألم (7 مرضى: 5 للـ HA، 2 للـ Placebo)، أو لعدم الفائدة (5 مرضى: 4 للـ HA، 1 للـ Placebo).

دراسة الألم في أثناء المسير:

تحسن الألم أثناء المسير، مع وجود رجحان إحصائي لحقن الهياكلان، حيث (p=0.0087) في الأسبوع الخامس و (p=0.0049) في الشهر السادس.

الجدول (4): تقييم الألم في أثناء المسير:

مجموعه Placebo	مجموعه HA	مؤعد الزياره
19,3 ± 61,9	17 ± 65,8	الأسبوع صفر
22,4 ± 40,6	20,5 ± 27,5	الأسبوع الخامس
22,3 ± 43,5	25 ± 31	الشهر الثاني
28,3 ± 48,1	29,1 ± 32,3	الشهر الرابع
27,3 ± 53,7	28 ± 27,8	الشهر السادس

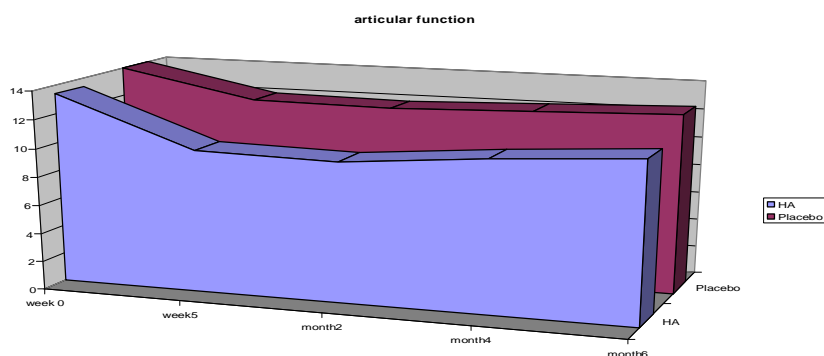


دراسة حركة المفصل:

لوحظ تحسن في حركة المفصل مع وجود فرق إحصائي مهم لصالح الهياكلان، حيث (p=0.030) في الأسبوع الخامس و (p=0.0431) في الشهر السادس.

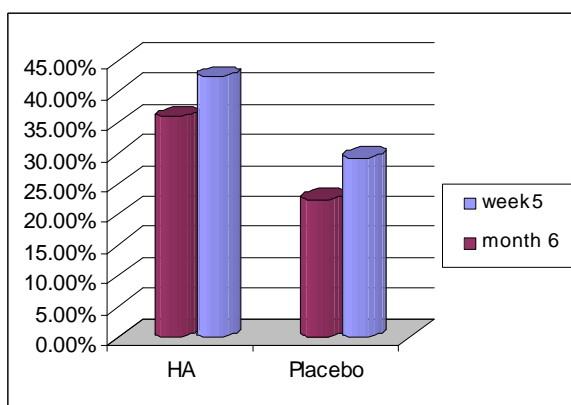
الجدول (5): حركة المفصل:

مجموعه Placebo	مجموعه HA	مؤعد الزياره
2,6 ± 14	3,4 ± 13,4	الأسبوع صفر
3,8 ± 12,1	4,6 ± 10	الأسبوع الخامس
4 ± 12,0	4,7 ± 9,8	الشهر الثاني
4,2 ± 12,3	4,7 ± 10,6	الشهر الرابع
8,4 ± 12,6	4,4 ± 11,2	الشهر السادس



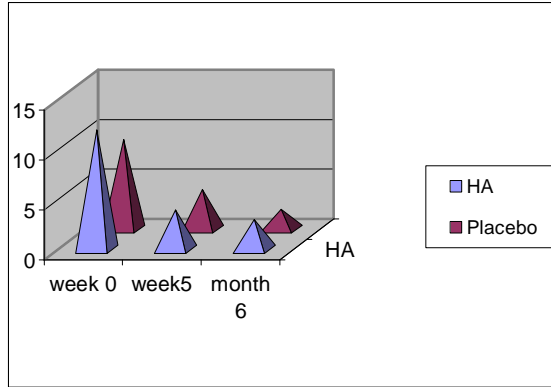
البيوسية المفصليّة:

42,5% من مجموعة الهياكل كانت لديهم بيوسية مفصليّة ببدء الحركة مدّة 5 ± 12 دقيقة مقارنةً بـ 29,3% من مجموعة الشاهد حيث كانت مدّة البيوسية المفصليّة ببدء الحركة 3 ± 9 دقيقة وذلك في الأسبوع الخامس، أمّا في الشهر السادس فقد أصبحت النسبة 35,9% من مجموعة الهياكل و22,5% من مجموعة الشاهد، ودون وجود فروق مهمة إحصائياً حيث $(P=0.214)$ في الأسبوع الخامس و $(P=0.190)$ في الشهر السادس.



دراسة التورم المفصلي:

لوحظ وجود الانصباب المفصلي لدى 21 مريضاً: 12 من مجموعة الهيالكان و 9 من مجموعة الشاهد، وقد تراجع عند 8 مرضى من مجموعة الهيالكان وعند 5 من مجموعة الشاهد؛ وذلك في الأسبوع الخامس. لم يوجد الانصباب عند 12/9 مرضى من مجموعة الهيالكان مقارنة بـ 9/7 من مجموعة الشاهد في نهاية الدراسة.



المناقشة:

إن الداء التنكسي مرضٌ شائعٌ في بلادنا كما في بقية أنحاء العالم، ولا اعتقد أن نسبة تواتره في بلادنا تختلف عن النسب العالمية (رغم عدم وجود دراسات إحصائية في بلادنا تحدد نسبة الحدوث والتواتر بشكل دقيق)، فقد ركزت البحوث والدراسات كثيراً على العلاجات المخففة للألم التي تحسن نمط الحياة، ومنه هدفت هذه الدراسة إلى معرفة فعالية حقن مادة الهيالورونيك أسيد في علاج الداء التنكسي في الركبة [33,34]. وقد كان من المفروض أن تكون العينة المدروسة أكبر كثيراً ولكن غلاء ثمن الهيالكان كان العامل الأساسي في تقليص عدد المرضى، كونه غير متوافر في المشفى. كانت إصابة النساء هي المسيطرة (81 أنثى من أصل 120 مريضاً) أي بنسبة 67,5%، فمن المعروف زيادة تواتر فصال الركبة لدى السيدات إذ من أهم العوامل المؤهبة له البدانة (أغلب مريضات الدراسة كن أميل إلى السمنة ولكن لم يتم حساب مشعر

الـ BMI لكونه ليس هدف دراستنا هذه، وتوجد دراسات عالمية كثيرة تتناول علاقة البدانة بالداء التكتسي، كما لم تُقارن الاستجابة للحقن بين الجنسين كونه ليس هدف الدراسة أيضاً).

درست المشعرات التالية لتقييم التحسن وهي: الألم في أثناء المسير، اليبوسة المفصليّة ببدء الحركة، تحسن حركة المفصل والانصباب المفصلي.

تحسنت المشعرات كلّها في مجموعتي الدراسة، مع وجود فروق إحصائية لصالح الهياكلان، وذلك بالنسبة للألم في أثناء المسير، وحركة المفصل، ووجود الانصباب المفصلي. لم يلاحظ وجود فرق مهم إحصائياً بالنسبة في اليبوسة المفصليّة.

تمثلت التأثيرات الجانبية للحقن باشتداد الألم عند القليل من المرضى بمدد تراوحت بين الـ 6-36 ساعة بعد الحقن، وقد أدى ذلك إلى انسحاب قسم من المرضى (7مرضى: 5 من مجموعة الهياكلان، 2 من مجموعة الشاهد). ويعني ذلك أن هذا التأثير يحدث بحقن الركبة و ليس بسبب الهياكلان بحد ذاته، أي أن الهياكلان آمن وجيد التحمل، و يدعو ذلك لاستخدامه كخط من خطوط العلاج في الداء التكتسي خاصة عند المتقدمين في العمر الذين لا يستطيعون استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الذين لديهم مضاد استطباب لها.

لوحظ في معظم الدراسات أنه ينقص من الألم، ويحسن حركة المفصل، وينقص الانصباب المفصلي وقد يختفي في الغالبية العظمى، وتحسن كل هذه المشعرات تدريجياً خلال الأشهر الستة التالية للحقن [35-37]، و تصل نسبة التحسن في الحقن المتكرر كل ستة أشهر إلى مدة تزيد على السنتين [38].

يمتاز الهياكلان عن بقية المواد التي تحقن في الجوف المفصلي بفعاليتّه الطويلة نسبياً حسب عدد كبير من الدراسات العالمية، إذ إن نصف عمره نحو 20 ساعة بالركبة غير الملتهبة و 12 ساعة بالركبة الملتهبة [39]. كما أن حقنه في مفصل جاف يعطي نتائج أفضل [40] و تظهر الجداول الآتية أهم الدراسات المطوقة في هذا الموضوع:

Table-1 [part 1]. Recent case series of hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis

STUDY	TYPE	LENGTH	NUMBER	POPULATION
Lussier et al. ⁴¹	Retrospective case series	2.5 y	336: 458 knees, 1537 injections	Average age 65 with OA
Frizziero et al. ⁴²	Open-label prospective case series Second investigator blinded to treatment	6 mo	40	Average age 49.5; 17 of 40 had effusion; mainly moderate OA; 13 men, 27 women
Kotz and Kolarz. ⁴³	Open-label prospective case series	1 y	108; 73 completed	Average age 57.7; 31 men, 77 women; symptoms for >1 y; score >3.3 on VAS for pain >20 d in previous mo
Goorman et al. ⁴⁴	Prospective case series	6 mo	84; 61 completed; 110 knees	Average age 65.8; 26 men, 35 women; OA detected on x-ray examination; no benefit or intolerant of NSAIDs
Evanich et al. ⁴⁵	Retrospective case series	10 mo	84; 70 patients completed; 100 knees	Average age 66; 39% men, 61% women
NA—not applicable, NSAIDS—nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OA—osteoarthritis, VAS—visual analogue scale. *Type of hyaluronic acid.				

[part 2]. Recent case series of hyaluronic acid in treatment of knee osteoarthritis

STUDY	EXCLUSION CRITERIA	TREATMENT*	OUTCOME MEASURES	RESULTS	COMMENTS
Lussier et al,41	NA	Three injections of Synvisc; up to four series	Pain score on ordinal scale; overall response; change in activity	76% improved in first series; 84% in second series	Average interval between courses was 8.2 mo; large study
Frizziero et al,42	Severe concomitant disease or treatment; past intra-articular drugs; poor compliance	Five injections of Hyalgan; second series at 4-8 mo	Score on VAS for pain (rest, load); biopsy	Less synovial inflammation ($P = .001$); significantly less pain at rest and with load to 1 y; less effusion	Results to day 360
Kotz and Kolarz,43	NA	Five injections of Hyalgan; second series at 4-8 mo	Score on VAS for pain after exercise	68% had relief of symptoms at 4 wk; 55% maintained at 1 y	No intention-to-treat analysis
Goorman et al,44	Implants, infection, allergy, knee instability, marked deformity	Three injections of Synvisc	SF-36 (functional score)	Significant improvement in function ($P < .001$); no difference in general health or vitality	No intention-to-treat analysis
Evanich et al,45	NA	Three injections of Synvisc	Radiographs; pain score on scale of 1-10; activity level; satisfaction; hospitalization for procedures	Two thirds of knees had two thirds relief; 35% increased activity; 28% went on to surgery; no difference by age	With more severe OA, relief declined ($P < .05$) and procedures increased ($P < .05$)

NA—not applicable, NSAIDs—nonsteroidal anti-inflammatory drugs, OA—osteoarthritis, VAS—visual analogue scale. *Type of hyaluronic acid.

Table-2 [part 1]. Recent randomized controlled trials, by year, for hyaluronic acid treatment of knee osteoarthritis

STUDY	TYPE	LENGTH	N	POPULATION	COINTERVENTIONS
Adams et al. ⁴⁶	Double-blind, parallel study with three arms	26 wk	32 in NSAID group, 28 in HA group, 33 received both	Patients with OA	All groups given NSAIDs 30 d earlier
Lohmander et al. ⁴⁷	Double-blind, parallel	40 wk	93 treatment, 93 control	Patients with OA	NA
Wu et al. ⁴⁸	Double-blind, parallel	26 wk	90 patients, 116 knees	Mild-to-moderate OA	NA
Wobig et al. ⁴⁹	Triple-blind, parallel, intention to treat	26 wk	110 patients, 117 knees	Average age 62, 62% women, excluded for effusions or if erythrocyte sedimentation rate >40 or renal failure >1:160	Documented use of NSAIDs, analgesics, steroids, surgery
Altman and Moskowitz. ⁵⁰	Double-blind, parallel, with three arms and intention-to-treat analysis	26 wk	495 (162 dropped out)	ACR criteria for OA, KL grade 2-3, pain score >20 mm on WOMAC, excluded women of childbearing age and those who had had HA or other IA injection in last year	Acetaminophen allowed and recorded, aspiration

Huskisson and Donnelly, ⁵¹	Double-blind, parallel	26 wk	100 (19 dropped out)	Average age 65, 67% women, KL grade 2-3, moderate-to-severe pain with walking, excluded for grade 4 x-ray results, serious illness, injection in last 3 mo	Analgesics and NSAIDs (similar use in both groups)
Payne ⁵² and Petrella, ⁵³	Double-blind, parallel	12 wk	46 (6 dropped out)	Age 57-67, unilateral OA, pain with activities of daily living, medial OA, excluded for cognitive impairment, pregnancy, avian allergy, or IA injections in last 6 mo	Acetaminophen, exercise
Brandt et al, ⁵⁴	Double-blind, parallel, intention-to-treat and post-hoc analysis	27 wk	226 (175 completed), 135 analyzed in effectiveness arm	Moderate OA, KL grade 2-3, WOMAC score >12 in treated knee, WOMAC score <13 in untreated knee, excluded for recent use of steroids, IA HA in last year, comorbidity	Washout of all analgesics, acetaminophen allowed and recorded

Tamir et al. ⁵⁵	Open-label, single-blind, parallel	20 wk	49 (3 dropped out)	Age 60-85, KL grade 2-4, Altman criteria for symptomatic OA, excluded for IA injections in last 6 mo, rheumatoid arthritis, infection in OA hip, allergy, >15 mL effusion aspirated	Oral agents not limited
Bunyaratavej et al. ⁵⁶	Double-blind, parallel	26 wk	49 (? dropped out)	Average age 59, moderate OA, excluded for rapid OA, surgery, IA injection in last 3 mo, trauma, pregnancy, NSAIDs taken in last wk	Acetaminophen
Petrella et al. ⁵³	Double-blind, parallel	12 wk	120 (12 dropped out)	Average age 67, KL grade 1-3, unilateral OA, excluded for taking NSAIDs not for OA, intolerance, gastrointestinal bleeding, avian allergy, IA injection in last 6 mo, taking herbal products	Acetaminophen, 2-wk washout before study

Miltner et al 40	Single-blind, parallel	6 wk	43	Average age 67, KL grade 2-3, bilateral OA, symptoms >1 y, excluded for malalignment, instability, fracture, IA injection in last 3 mo	Acetaminophen
Raynauld et al, 57	Open-label, prospective, parallel, effectiveness trial, intention-to-treat analysis	1 y	255 (24 dropped out)	Older than 40; x-ray verified OA; ambulatory; most symptomatic knee treated; excluded for KL grade 4, tense effusion, deformity, IA injection in last 3 mo, any prior HA	NA
ACR—American College of Rheumatology, HA—hyaluronic acid, IA—intra-articular, KL—Kellgren-Lawrence (x-ray criteria grade 1-4), MODEMS—Musculoskeletal Outcomes Data Evaluation and Management System, NA—not applicable, NSAID—nonsteroidal anti-inflammatory drug, OA—osteoarthritis, VAS—visual analogue scale, WOMAC—Western Ontario and McMaster Universities index. *Appropriate care includes NSAIDs, education, rest, ice, heat, assisting devices, physical and occupational therapy, weight loss, arthroscopy, and surgery.					

لا توجد دراسة محلية كي تتم مقارنة هذه الدراسة بها، وبانتظار دراسة محلية تنفي هذه الدراسة أو تدعمه.

Reverence

- 1-Vejc K, Hyllested JL, Ostergaard K. Osteoarthritis, pathogenesis, clinical features and treatment. *Vgeskr Laegev.* 2002 Jun 10; 164(24):3173-9.
- 2-Kirwan, JR, Elson, CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol* 2000; 27:834.
- 3-Van Dijk GM; Dekker J; Veenhof C; van den Ende CH .Course of functional status and pain in osteoarthritis of the hip or knee: A systematic review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2006 Sep 29; 55(5):779-785.
- 4-Prestid, Scott JE: Hyaluronan- mediated protective effect against all damage caused by enzymatically products. *Cell Biochem Function* 1994; 12:281-8.
- 5-Hammesfahr JF, Knopf AB, Stitik T. Safety of intra-articular hyaluronates for pain associated with osteoarthritis of the knee. *An J Orthop.* 2003 Jun; 32(6):277-83.
- 6- McAlindon T; Formica M; Schmid CH; Fletcher J.Changes in barometric pressure and ambient temperature influence osteoarthritis pain. *Am J Med.* 2007 May;120(5):429-34.
- 7- Jordan KM; Arden NK; Doherty M; Bannwarth B; Bijlsma JW; Dieppe P; Gunther K Hauselmann H; Herrero-Beaumont G; Kaklamanis P; Lohmander S; Leeb B; Lequesne M; Mazieres B; Martin-Mola E; Pavelka K; Pendleton A; Punzi L; Serni U; Swoboda B; Verbruggen G; Zimmerman-Gorska I; Dougados M. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003 Dec;62(12):1145-55.
- 8- Grainger R, Cicuttini FM. Medical management of OA of the knee and hip joints. *Med J Aust.* 2004Mar1;80(5):7326.
- 9 - Bjordal JM; Ljunggren AE; Klovning A; Slordal L.Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials.*BMJ* 2004 Dec 4;329(7478):1317.
- 10 – Arrich J; Piribauer F; Mad P; Schmid D; Klaushofer K; Mullner M. Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee: systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2005 Apr 12;172(8):1039-43.
- 11 - Aggawal A, Sempowski IP. Hyaluronic acid injection for knee OA. *Can Fam Physician* 2004 Feb; 50:249-56.
- 12 -Lequesne M. Brand K, Bellany N, et al. Guide line for testing slow acting drugs in OA. *J Rheumatol* 1994; 21(Suppl. 41): 65-71.
- 13-Grees M . Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of OA. *Ann Rheum Dis* 1996; 55:552-7.
- 14 - Dougados M, Mguyen M, et al. High molecular sodium hyaluronate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cart* 1993; 1:97-163.
- 15 - More land LW, Intra-articular hyaluronic for the treatment of OA: mechanism of action. *Arthritis Res Ther.* 2003; 5(2): 54-67.
- 16- Marshall KW. Intra-articular hyaluronan therapy. *Foot Ankle Clin.* 2003 Jun; 8(2):221-32, viii.

- 17- Tasciotoaglu F ·Oner C. Efficacy of intra-articular sodium hyaluronate in the treatment of knee OA. *Clin Rheumatol* 2003 May; 22(2):112-7.
- 18- Amid D, Toyoguchi T, et al. Long-term effect of sodium hyaluronate on OA progression. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003 Sep; 11(9):636-643.
- 19- Corrado EM, Peluso G, et al. The effect of intra-articular administration of hyaluronic acid on OA of the knee: A clinical Study with immunological and biochemical evaluation. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1995; 15:47-56.
- 20- Peluso GF, Perbellini A, Tajana GF: The effect of high and low molecular weight hyaluronic acid in mytogen-induced Rymphocyte proliferation. *Curr Ther Res* 1990; 47:437-43.
- 21- Gltosh P: The role of hyaluronic acid in health and disease: Interactions with cells, cartilage and components of the synovial fluid. *Clin Ex Rheumatol* 1994; 12-75-82.
- 22 - Brandt KD: Management of OA , in text book of rheumatology, WN Kelly et al. SAUNDERS 2008.
- 23 - Anerbach B, Mclzerc. Cross-Linked hyaluronic acid in the treatment of OA of the knee. *Zentralbl Chir*. 2002 Oct; 127(10):895-9.
- 24-Pavelka K , Trc T, et al . Intra-articular treatment with Hyalgan in OA of the knee joint .*Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2002;69(5) :302-7.
- 25- Wu CW; Morrell MR; Heinze E; Concoff AL; Wollaston SJ; Arnold EL; Singh R; Charles C; Skovrun ML; FitzGerald JD; Moreland LW; Kalunian KC. Validation of American College of Rheumatology classification criteria for knee osteoarthritis using arthroscopically defined cartilage damage scores. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Dec; 35(3):197-201
- 26- Dougados M. La Mesure: Methodes d'evaluation des affections rhumatismales 1997; 4:135-156.
- 27- Brouwer GM; Tol AW; Bergink AP; Belo JN; Bernsen RM; Reijman M; Pols HA; Bierma-Zeinstra SM .Association between valgus and varus alignment and the development and progression of radiographic osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*. 2007 Mar 28; 56(4):1204-1211.
- 28- Hukisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol* 1982; 9:768-9.
- 29- Peat, G, Thomas, E, Duncan, R, et al. Estimating the probability of radiographic osteoarthritis in the older patient with knee pain. *Arthritis Rheum* 2007; 57:794.
- 30 -Lequesne MG. Et al., Index of severity of OA of the hip and knee. *J Rheumatol* 1987; 65(suppl.):85-9.
- 31- George E. Intra-articular hyaluronan treatment for osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 1998;57:637-40. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, Runzheimer J, Schwieger G, 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.
- 32-Peyron JG. Intraarticular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis: state-of-the-art review. *J Rheumatol* 1993;39(suppl):10-5.
- 33- Kirwan, JR, Elson, CJ. Is the progression of osteoarthritis phasic? Evidence and implications. *J Rheumatol* 2000; 27:834.

- 34-Auarbach B, Melzer C .Cross-linked hyaluronic acid in the treatment of OA of the knee.Zentrabl Chir 2002;127 (10):895-9.
- 35- Collaro E , Pulso G,et al.The effect of intra-articular administration of hyaluronic acid on OA of the knee.Eur J Rheumatol Inflamm 1997;14:49-57.
- 36- Reijman, M, Hazes, JM, Bierma-Zeinstra, SM, et al. A new marker for osteoarthritis: cross-sectional and longitudinal approach. Arthritis Rheum 2004; 50:2471.
- 37-Altman BD, Moskowitz K. Intra articular sodium hyaluronate in the treatment of OA of the knee. J Rheumatol 1998;25:2203-12.
- 38-Adams ME, Lussier AJ, Peyron JG. A risk –benefit assessment of injection of hyaluronan and its derivatives in the treatment of OA of the knee. Drug Saf 2000; 23:30-45.
- 39- Migliore A; Tormenta S; Martin LS; Valente C; Massafra U; Granata Open pilot study of ultrasound-guided intra-articular injection of hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of symptomatic hip osteoarthritis .SO - Clin Rheumatol. 2005 Jun;24(3):285-9. Epub 2004 Dec637-40.
- 40-Miltner O, Schneider U, Siebert CH, Niedhart C, Niethard FU. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid in patients with osteoarthritis—a prospective clinical trial. Osteoarthritis Cartilage 2002;10(9):680-86.
- 41-Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice. Can J Rheumatol 1996;23(9):1579-85.
- 42-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.
- 43- Kotz R, Kolarz G. Intra-articular hyaluronic acid: duration of effect and results of repeated treatment cycles. Am J Orthop 1999;28(11 Suppl):5-7.
- 44- Goorman SD, Watanabe TK, Miller EH, Perry C. Functional outcome in knee osteoarthritis after treatment with hylan G-F 20: a prospective study. Arch Phys Med Rehabil 2000;81(4):479-83.
- 45-Evanich JD, Evanich CJ, Wright MB, Rydlewicz JA. Efficacy of intraarticular hyaluronic acid injections in knee osteoarthritis. Clin Orthopaed Related Res 2001;390:173-81.
- 46-Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JI, Siminovitich KA, Wade JP, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicentre trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone.OsteoarthritisCartilage1995;3(4):213-25.
- 47- Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised double blind, placebo controlled multicentre trial. Hyaluronan MulticentreTrialGroup.AnnRheumDis1996;55(7):424-31.
- 48-Wu JJ, Shih LY, Hsu HC, Chen TH. The double-blind test of sodium hyaluronate (ARTZ) on osteoarthritis knee. Chinese Med J 1997;59(2):99-106.

- 49- Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with Hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Therapeut*1998;20(3):410-23.
- 50- 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. *JRheumatol* 1998;25 (11):2203-12.
- 51- Huskisson E, Donnelly S. Hyaluronic acid in the treatment of osteoarthritis of the knee. *Rheumatology*1999;38:602-7.
- 52- Payne MW, Petrella RJ. Viscosupplementation effect on proprioception in the osteoarthriticknee. *ArchPhysMedRehabil*2000; 81(5):598-603.
- 53 - Petrella RJ, DiSilvestro MD, Hildebrand C. Effects of hyaluronate sodium on pain and physical functioning in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arch Intern Med* 2002;162(3):292-8.
- 54- Brandt KD, Block JA, Michalski JP, Moreland LW, Caldwell JR, Lavin PT. Efficacy and safety of intraarticular sodium hyaluronate in knee osteoarthritis. ORTHOVISC Study Group. *Clin Orthopaed Related Res* 2001;385:130-43.
- 55-Tamir E, Robinson D, Koren R, Agar G, Halperin N. Intra-articular hyaluronan injections for the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized, double blind, placebocontrolledstudy. *ClinExpRheumatol*2001;19(3):265-70.
- 56- Bunyaratavej N, Chan KM, Subramanian N. Treatment of painful osteoarthritis of the knee with hyaluronic acid: results of a multicenter Asian study. *J Med Assoc Thai*2001;84(Suppl2):576-81.
- 57- Raynauld JP, Torrance GW, Band PA, Goldsmith CH, Tugwell P, Walker V, et al. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (Part 1 of 2): clinical results. *Osteoarthritis Cartilage* 2002;10(7):506-17.

تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: 2009/5/24.

تاريخ قبوله للنشر: 2009/8/10.