

Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе

Н.А. Хитров



Современные возможности имплантатов синовиальной жидкости при остеоартрозе

д.м.н. Н.А. Хитров

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва

Остеоартроз (по международной классификации – остеоартрит) (ОА) – гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом; для лечения ОА наряду с противовоспалительной терапией применяется хондропротективная терапия [1]. При ОА страдают все структуры сустава: гиалиновый хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, параартикулярный аппарат. Воспаление проявляется прежде всего синовитом, который хорошо определяется клинически и при ультразвуковом исследовании (УЗИ) суставов, что представлено на рисунке 1.

В норме при УЗИ суставной хрящ мало отличим от синовиальной жидкости. Здоровый гиалиновый хрящ анэхогенен, гомогенен, имеет четкие контуры, что представлено на рисунке 2.

При прогрессировании ОА суставной хрящ представляет собой неоднородную структуру с нормо- и гиперэхогенными включениями, хорошо видимыми во время УЗИ и представленными на рисунке 3. В последующих стадиях ОА при УЗИ определяется истончение гиалинового суставного хряща.

Субхондральная кость, из которой гиалиновый хрящ получает питание, при ОА также претерпевает изменения: отмечаются неровность, нечеткость, прерывистость суставной костной пластины, что показано на рисунке 4. При этом отмечается неоднородность субхондральной кости в виде гипо- и гиперэхогенных очагов. Данные изменения субхондральной кости подтверждают тот факт, что для лечения ОА желательно использование препаратов, воздействующих на костную ткань.

Несмотря на высокую узнаваемость структур суставного хряща при УЗИ, с визуализацией при воспалении и дегенеративных процессах в суставе возникают определенные сложности. Оценить структурные изменения при ОА на ранних стадиях достаточно сложно по нескольким причинам. Во-первых, на УЗИ здоровый эхонегативный «прозрачный» гомогенный гиалиновый хрящ трудно отличить от воспалительной синовиальной жидкости в полости сустава. Во-вторых, дегенерированный хрящ на ранних стадиях не истончается и тем более не «стирается», а наоборот, может отекает, и, как показывают УЗИ и МРТ, возможно увеличение его толщины [2–4]. В-третьих, базисные хондропротективные препараты (болезнь-модифицирующие), которые сейчас называются медленно действующими симптом-модифицирующими, при их курсовом применении уменьшают боль, а следовательно, и болевой регионарный мышечный спазм, что приводит к расширению суставной щели, визуализируемой при рентгенологических исследованиях и УЗИ. При этом истинную толщину суставного хряща представить достаточно сложно.

Все вышеприведенные эхограммы артрозных суставов подтверждают обоснование использования локальных интраартикулярных препаратов, содержащих гиалуроновую кислоту (ГК), которая является одним из важнейших составных компонентов как синовиальной жидкости, так и хрящевой ткани.

Особенности локальной терапии ОА заключаются в том, что происходит воздействие на орган-мишень – пораженный сустав, достигается оптимум лекарства в целевом органе, что уменьшает дозу системно назначаемых средства и снижает токсическое действие препаратов на организм. Применяя локальную тера-

пию, лечат суставы, состояние которых определяет трудоспособность больного. Локальная терапия не исключает системное лечение, а проводится вместе с ним.

Метод локальной терапии препаратами ГК может использоваться как основной (особенно при неэффективности или противопоказаниях к применению других методов терапии) или как дополнительный, позволяющий снизить дозу обезболивающих и противовоспалительных препаратов и значительно улучшить качество жизни пациента. Суть локальной терапии – воздействие на метаболизм хрящевой ткани и синовиальной жидкости. Препараты ГК в отличие от других хондропротекторов вводятся непосредственно в пораженный сустав. При таком способе применения вся доза препарата определенное время сохраняется в полости пораженного сустава, оказывая максимальное воздействие на его внутренние структуры.

ГК образует ось гигантской молекулы протеогликана, являющейся вместе с коллагеном основным биополимером соединительной ткани в целом и суставного хряща в частности. **У здорового человека молекулярный вес ГК синовиальной жидкости равен в среднем 6000 кДа.** В коленном суставе содержится около 2 мл синовиальной жидкости, и концентрация ГК в ней составляет от 2,5 до 4 мг/мл. Поддержание оптимальных концентраций ГК в синовиальной жидкости предотвращает потерю протеогликанов хрящевым матриксом, а также инвазию активированных макрофагов в полость сустава [5].

Синовиальную жидкость обеспечивает вязкоупругую смазку сустава, она заполняет всю полость сустава и выполняет важные функции, являясь природной смазкой, уменьшает трение в суставе, служит ударопоглотителем и амортизатором, обеспечивает и поддерживает питание хряща. ГК ответственна за уникальные вязкоэластичные свойства нормальной синовиальной жидкости, которая без ГК представляет собой простой диализат плазмы. ГК постоянно присутствует на поверхности суставного хряща и синовиальной оболочки, действуя как смазка и поглотитель механических сотрясений, одновременно являясь компонентом, используемым хондроцитами в процессе синтеза протеогликанов гиалинового хряща.

В здоровом суставе существуют тесные функциональные и метаболические взаимосвязи между синовиальной жидкостью и суставным хрящом. Существенная роль в этих процессах принадлежит ГК, которая в высоких концентрациях усиливает синтез протеогликанов, тормозит синтез металлопротеиназ, подавляет вторичный синовит за счет адсорбции на своих молекулах медиаторов воспаления. **Поддержание гомеостаза синовиальной жидкости и гиалинового хряща в значительной степени зависит от присутствия в синовиальной жидкости необходимой концентрации ГК с оптимальным молекулярным весом [5].**

Существенным достижением в лечении ОА стало применение в клинической практике препаратов ГК, по своим вязкоэластичным свойствам и молекулярной массе максимально приближенным к ГК синовиальной жидкости. Использование препаратов ГК основано на концепции «восстановления и поддержания оптимальных вязкоэластичных свойств синовиальной жидкости» (viscsupplementation) и преследовало две цели: ближайшую – восстановление в суставе реологических свойств нор-

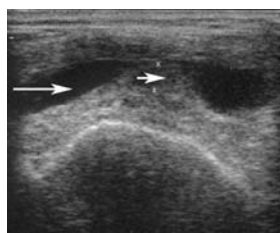


Рис. 1. Переднее поперечное сканирование коленного сустава на уровне верхнего заворота. Хорошо видна анэхогенная гомогенная синовиальная жидкость в верхнем завороте (длинная стрелка) и утолщенная синовиальная оболочка (короткая стрелка)



Рис. 2. Нормальный хрящ надмыщелки бедренной кости (показан стрелкой)

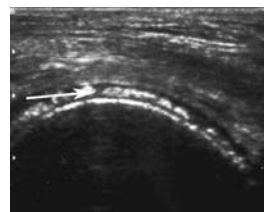


Рис. 3. Суставной хрящ при гонартрозе (отмечен стрелкой). Изменения по типу хондрокальциноза (показан стрелкой)

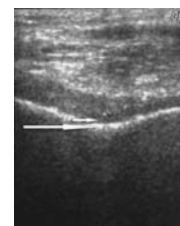


Рис. 4. Субхондральная костная пластина надмыщелков бедренной кости при ОА (длинная стрелка). Измененный суставной хрящ (короткая стрелка)

мальной синовиальной жидкости и отдаленную – воздействие на метаболизм хрящевой ткани [6, 7]. Нужный молекулярный вес препаратов ГК достигается фракционированием исходной смеси биополимеров с помощью ультрафильтрации.

Показания к внутрисуставному введению препаратов, содержащих ГК, достаточно известны:

1. Достоверный диагноз первичного или вторичного (посттравматического, после удаления мениска, на фоне ортопедических аномалий) гонартроза.
2. Механический ритм боли (боль в целевом суставе возникает преимущественно при нагрузке и вечером после нагрузки).
3. Отсутствие признаков синовита (нет местной гипертермии, выпота в суставе).
4. I–III рентгенологическая стадия гонартроза. Существует определенная обратная зависимость эффективности терапии от рентгенологической стадии ОА, хотя можно наблюдать хорошие результаты и при IV стадии ОА коленного сустава [5].

Наличие признаков синовита является относительным противопоказанием для введения имплантатов ГК. В этой ситуации показано купирование воспаления (внутрисуставное введение глюкокортикоидов), а затем (при сохранении механического ритма боли в отсутствие признаков синовита) проведение курса инъекций препарата ГК. Введение препарата ГК рекомендуется начинать через 7–10 дней после купирования воспаления. При двустороннем поражении возможно проведение инъекций одновременно в оба сустава [5].

Впервые применение препаратов ГК для лечения больных ОА было предложено в 1942 г. Е.А. Balazs, но только в 1970-х гг. появились препараты, пригодные для использования у человека. Коммерческие продукты для внутрисуставного введения, получившие одобрение для клинического применения, появились в конце 1980-х гг. в Японии, Италии, затем в Канаде. В 1998 г. применение имплантатов ГК для внутрисуставного введения при ОА было одобрено FDA в США [6, 7].

В настоящее время применяется множество препаратов ГК, из которых можно выделить две группы средств, отличающихся по своим физико-химическим и биологическим свойствам.

Первая группа – это препараты ГК (натрия гиалуронат). Они содержат длинные несulfатированные прямые полимерные цепи из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты различной длины, в физиологических растворителях образуют петли случайной формы, имеют различную молекулярную массу, не превышающую 4000–5000 кДа.

Вторая группа – это гиаланы, (производное гиалуронана – натриевая соль гиалуроновой кислоты). Они содержат перекрестно-сшитые молекулы гиалуроната, у которых карбоксильные и N-ацетильные группы свободны, могут быть плохо растворимы в воде и представлены в виде геля, имеют высокий молекулярный вес (6000 кДа для гиалана G-F 20). **Высокомолекулярные препараты наиболее хорошо зарекомендовали себя как эффективные лекарственные препараты.**

Представителем группы гиаланов является **Синвиск** (Synvisc) – раствор для внутрисуставных инъекций. Синвиск (гиалан G-F 20) является стерильной асептической вязкоэластичной жидкостью, содержащей гиалан.

Синвиск предназначен для временного замещения и восполнения синовиальной жидкости. Препарат показан только для внутрисуставного введения. Его применение приводит к снижению боли и дискомфорта с последующим улучшением функции пораженного сустава. **Исследования in vitro показали, что Синвиск защищает суставную хрящ от механического и химического повреждения.**

Как и после любой другой инвазивной процедуры на суставе, после инъекции Синвиска пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима и избегать излишней нагрузки на сустав в течение нескольких дней. Перед инъекцией Синвиска удаляется внутрисуставная экссудат, если таковой имеется. Введение Синвиска является асептической процедурой, поэтому соблюдаются соответствующие меры предосторожности.

Синвиск представлен на отечественном рынке двумя формами: классический Синвиск (3 инъекции на курс) и Синвиск-1 (1 инъекция на курс). **В отношении эффективности Синвиска имеется максимальная доказательная база (в категории препаратов ГК), обезболивающий эффект наблюдается в течение 1 года, отмечено отодвигание сроков протезирования до 3,8 года.** В двойном слепом многоцентровом исследовании сравнивалась эффективность 3-кратного внутрисуставного введения 2 мл Синвиска (в 57 коленных суставах) с 3-кратным еженедельным введением 2 мл физиологического раствора (в 60 коленных суставах). Больные гонартрозом были сопоставимы по полу, возрасту, длительности заболевания. На протяжении 26 нед. у больных, леченых гиаланом, достоверно уменьшились боль по ВАШ при

ходьбе, ночная боль, боль при движении в коленных суставах, увеличилась двигательная активность в течение дня [8].

В слепом рандомизированном многоцентровом исследовании сравнивались уменьшение боли по ВАШ и увеличение двигательной активности по WOMAC у 113 больных гонартрозом, получавших лечение инъекциями Синвиска с 102 пациентами гонартрозом, леченых инъекцией триамсинолона гексациетонида (ТГ). При равной переносимости препаратов максимальное снижение боли в суставе отмечалось на 1–2-й нед. после лечения ТГ и к 12-й нед. после лечения Синвиском. Но с 12-й по 26-ю нед. эффективность лечения (по опроснику WOMAC) была достоверно выше в группе больных, леченых гиаланом, в сравнении с больными, получавшими ТГ. Данное исследование позволило сделать вывод о предпочтительности лечения гиаланом хронической боли, наблюдающейся у больных ОА [9].

102 пациента с ОА коленных суставов были разбиты на 3 группы: 1-я группа получала нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), 2-я группа – 3-кратные еженедельные в/с инъекции Синвиска, а 3-я – курс Синвиска и НПВП. К 12-й нед. статистически достоверно уменьшилась боль и улучшились функции в суставе во 2-й и 3-й группах по сравнению с больными 1-й группы [10].

В слепом рандомизированном исследовании оценивалась эффективность в/с 3-кратного еженедельного введения Синвиска у 199 больных гонартрозом в сравнении с эффективностью аналогичного в/с введения гиалуроната натрия у 193 больных. Обезболивающий эффект в группе больных, получавших Синвиск, наступал раньше и был достоверно более выраженным в период с 3-го по 12-й мес. наблюдения за больными [11].

У 863 пациентов с гонартрозом, которым было рекомендовано тотальное эндопротезирование 1187 коленных суставов, благодаря применению Синвиска (3-кратное еженедельное в/с введение) были отдалены сроки эндопротезирования (примерно на треть) [12].

78 больным гонартрозом 2-й и 3-й стадий по Kellgren-Lawrence проводилась МРТ коленного сустава в начале наблюдения и через 1 и 2 года. 39 больных из 78 получали 4 курса 3-кратных еженедельных в/с инъекций Синвиска с интервалами в 6 мес. **По данным МРТ, у больных, леченых Синвиском на протяжении 2 лет, отмечались большая сохранность толщины гиалинового суставного хряща и меньшее увеличение его дефектов [13].**

Таким образом, можно заключить, что Синвиск уменьшает боль, эффективен при длительном хроническом суставном болевом синдроме, увеличивает двигательную активность, имеет большую и более продолжительную клиническую эффективность, в сравнении с эффективностью НПВП, в/с плацебо (физиологическим раствором), в/с глюкокортикоидных препаратов, в/с гиалуроната натрия, сохраняет хрящевую структуру коленного сустава, отдалает сроки эндопротезирования, эффективен и безопасен при многократном использовании в лечении ОА, оказывая медленное симптом-модифицирующее и хондропротективное действие и может быть рекомендован в качестве предпочтительной базисной терапии остеоартроза.

Литература

1. Ревматология: национальное руководство / Под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С. 573–588
2. Diagnostic imaging, orthopedics. Edit. by D.W. Stoller 1st ed. Salt Lake City: AMIRSYS Inc, 2004. – P. 203–223
3. Musculoskeletal ultrasound. Anatomy and technique Ed. by J. O'Neill. Springer, 2004. – P. 117–132
4. Practical musculoskeletal ultrasound. Ed. by E.G. McNally. Oxford.: Churchill livingstone, 2005. – P. 43–84
5. Бельский А.Г. Препараты гиалуронана в лечении остеоартроза коленного и тазобедренного суставов. М. РМАПО, 2007. – с. 16
6. EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. // Ann Rheum Dis 2003. – V. 62. – p. 1145–1155
7. Bellamy N, Campbell J, Robinson V et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev. 2006 (2): CD005321
8. Wobig M, Dickhut A, Maier R et al. Viscosupplementation with Hyal G-F 20: A 26-Week Controlled Trial of Efficacy and Safety in the Osteoarthritic. Knee Clinical Therapeutics, 1998, 20, 410–24
9. Caron D, Rush J, Lanzer W et al. A Randomized, Single-Blind Comparison of the Efficacy and Tolerability of Hyal G-F 20 and Triamcinolone Hexacetonide in Patients with Osteoarthritis of the Knee The Journal of Rheumatology, 2004; 31:2, 333–44
10. Adams ME, Atrinson MH, Lussier AJ et al. The role of viscosupplementation with hyal G-F 20 (Synvisc®) in the treatment of osteoarthritis of the knee: a Canadian multicenter trial comparing hyal G-F 20 alone, hyal G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. Osteoarthritis and Cartilage (1995) 3, 213–26
11. Raman R, Dutta A, Day N et al. Efficacy of Hyal G-F 20 and Sodium Hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee – A prospective randomized clinical trial. The Knee, 2008, 2, 12–9
12. Waddell DD, Bricker WC. Total Knee Replacement Delayed With Hyal G-F 20 Use in Patients With Grade IV Osteoarthritis. Journal of Managed Care Pharmacy, 2007, Vol. 13, No. 2, 113–22
13. Wang Y, Stephen Hall S, Hanna F et al. Effects of Hyal G-F 20 supplementation on cartilage preservation detected by magnetic resonance imaging in osteoarthritis of the knee: a two-year single-blind clinical trial. BMC Musculoskeletal Disorders 2011, 12:195–204.

RU_Hyl_140302

Для быстрой и долговременной помощи
пациентам с болью в коленном суставе

ВЫСОКИЕ ТЕХНОЛОГИИ

СИНВИСК™ | СИНВИСК™-I: протез синовиальной жидкости

- Наиболее близок по свойствам здоровой синовиальной жидкости^{1,2}
- Обезболивающий эффект длительностью до одного года³⁻⁵
- Достоверно замедляет разрушение хряща⁶
- Отодвигает сроки протезирования более чем на три года⁵

1. SYNVISC/Synvisc-One European Prescribing Information, Naarden, The Netherlands; Genzyme Europe B.V.; 2010. 2. Balazs EA, Watson D, Duff IF, Roseman S. Hyaluronic acid in synovial fluid. I: molecular parameters of hyaluronic acid in normal and arthritic human fluids. Arthritis Rheum. 1967;10(4):357-376. 3. Raynaud J-P, Torrance GW, Band PA, et al: Canadian Knee OA Study Group. A prospective, randomized, pragmatic, health outcomes trial evaluating the incorporation of hylan G-F 20 into the treatment paradigm for patients with knee osteoarthritis (part 1 of 2): clinical results. Osteoarthritis Cartilage. 2002;10(7):506-517. 4. Raman R, Dutta A, Day N, Sharma HK, Shaw CJ, Johnson GV. Efficacy of hylan G-F 20 and sodium hyaluronate in the treatment of osteoarthritis of the knee—a prospective randomized clinical trial. Knee. 2008;15(4):318-324. doi:10.1016/j.knee.2008.02.012. 5. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. J Manag Care Pharm. 2007;13(2):113-121. 6. Brander VA, Stadler TS. Functional improvement with hylan G-F 20 in patients with knee osteoarthritis. Phys Sportsmed. 2009;37(3):38-48.



Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция)
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22
Тел.: (495) 721-14-00; Факс: (495) 721-14-11, www.sanofi.ru



Синвиск™
ГИЛАН G-F 20

Синвиск™
ГИЛАН G-F 20



ДВИЖЕНИЕ БЕЗ БОЛИ

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

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™. ОПИСАНИЕ: стерильная, апилогенная, вязкоэластичная жидкость, содержащая Гиаланы. Средний молекулярный вес Гиалана А около 6 млн. дальтон, Гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™/Synvisc® содержит Гиалан А и Гиалан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2±0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111±13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25±2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного, тазобедренного, голеностопного или плечевого сустава. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ: не использовать для внутрисуставного введения, нельзя вводить экстраартикулярно. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для подготовки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучался у беременных и детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. Побочные действия (см. Полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Не подвергать повторной стерилизации. Вводите строго в суставное пространство. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ: Остеоартроз коленного сустава: 3 инъекции с интервалом в 1 неделю между инъекциями. Остеоартроз тазобедренного, голеностопного, плечевого сустава: 1 инъекция. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. Форма выпуска: по 2 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 2,25 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. 1 или 3 блистера вместе с инструкцией по применению помещают в пачку картонную. Условия хранения: при температуре от +2°C до +30°C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.

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

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: СИНВИСК™-I. ОПИСАНИЕ: стерильная, апилогенная, вязкоэластичная жидкость, содержащая Гиаланы. Средний молекулярный вес Гиалана А около 6 млн. дальтон, Гиалан В представляет собой гидратированный гель. Синвиск™-I/Synvisc-One® содержит Гиалан А и Гиалан В (8,0 мг ± 2,0 мг в 1 мл), разведенные в физиологическом растворе хлорида натрия (рН 7,2±0,3). ХАРАКТЕРИСТИКИ: обладает эластичностью (модуль хранения G') при 2,5 Гц в 111±13 паскаль (Па) и вязкостью (модуль потерь G'') в 25±2 Па. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: для внутрисуставного введения врачом для лечения болевого синдрома, вызванного остеоартрозом коленного сустава. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: наличие венозного или лимфатического стаза на стороне пораженного сустава. Не вводить в инфицированный или сильно воспаленный сустав, а также при наличии признаков кожной инфекции в непосредственной близости от места инъекции. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: не вводить при наличии значительного внутрисуставного выпота. Пациенту рекомендуется придерживаться щадящего режима. Не изучался у беременных и детей и подростков младше 18 лет. Соблюдать осторожность при лечении больных с гиперчувствительностью к куриному белку. Побочные действия (см. Полную инструкцию по применению): кратковременная боль и/или отеки в области инъекции и/или появление внутрисуставной экссудации, сыпь, крапивница, зуд, тошнота, головная боль, головокружение, озноб, мышечные судороги, парестезии, периферические отеки (в том числе и на лице), слабость, затруднение дыхания, покраснение кожи. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ: удалить синовиальную жидкость или внутрисуставной экссудат. Вводите строго в суставное пространство. Не использовать совместно с дезинфицирующими средствами для обработки кожи, содержащими четвертичные соли аммония. Содержимое шприца предназначено только для однократного использования. Повторная стерилизация не допускается. СОСТАВ на 1 мл (Hylan G-F 20): 8 мг Hylan G-F 20; 8,5 мг хлорида натрия; 0,16 мг натрия гидрофосфата; 0,04 мг натрия дигидрофосфата; вода для инъекций – до 1 мл. Форма выпуска: по 6 мл протеза синовиальной жидкости в стеклянных шприцах объемом 10 мл. 1 шприц помещают в блистер из полимерного материала, герметично закрытый сверху пленкой. Блистер вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку. Условия хранения: при температуре от +2°C до +30°C. Не замораживать. Обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по применению медицинского изделия.