

NEW DRUGS

HYLAN G-F 20 : IN VISCOSUPPLEMENTATION OF OSTEOARTHRITIC KNEES

Supanimit Teekachunhatean, Chaichan Sangdee

*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University,
Chiang Mai 50200, Thailand*

ABSTRACT

Viscosupplementation is based on the recognition that the elastoviscosity of synovial fluid in osteoarthritic joints is considerably lower than in normal joints which is resulted from reductions in the molecular size and concentration of hyaluronan (HA) in the synovial fluid. Viscosupplementation is therefore performed by intra-articular injection of HA or its derivatives in order to restore the elastoviscosity of the synovial fluid to normal or higher level. Since the limitation in viscosupplementation with HA preparation, hylans (chemically cross-linked HA) were developed. Hylan G-F 20 (Synvisc®), the particular hylans made up of hylan A in solution and hylan B gel slurry (80:20 v/v), are considered to be the rather ideal elastoviscous material used in viscosupplementation due to tissue and blood compatibility, permeability to metabolites and macromolecules, proper elastoviscous properties, and prolonged residence time. The mechanisms whereby hylan G-F 20 and HA preparations exert their therapeutic effects in osteoarthritis are believed to be mediated via several pathways such as restoration of elastoviscous properties of the synovial fluid, anti-inflammatory effect and anti-nociceptive effects, normalization of HA synthesis, and chondroprotection. In clinical trials, three weekly intra-articular injections of hylan G-F 20 are more effective than intra-articular injections of saline or lower molecular weight HA in treatment of osteoarthritic knees. In addition, hylan G-F 20 is at least as effective as NSAIDs in treating this condition, whereas the best results are found when both hylan G-F 20 and NSAIDs are combined. There are no reports on systemic reactions attributable to hylan G-F 20 treatment, while an incidence of local reactions (transient pain and swelling) is 2.1% per injection. Hylan G-F 20 is therefore indicated for the relief of pain in patients who have failed to respond adequately to conservative treatments and may be considered as an alternative to NSAIDs, particularly in patients at risk for complications related to NSAIDs therapy.

Key words : Hylan G-F 20, viscosupplementation, osteoarthritic knees

Address correspondence and reprint requests to : Chaichan Sangdee Ph.D., Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University, Chiang Mai 50200, Thailand.

บทนำ

Hyalans เป็นสารที่เกิดจากการนำ hyaluronan หลายๆ โมเลกุลมาเชื่อมต่อกัน¹ เมื่อใช้สารชนิดนี้ฉีดเข้าข้อเข่าที่เสื่อม (osteoarthritic knees) พบว่าสารนี้สามารถปรับความหนืดและความยืดหยุ่นของน้ำไขข้อให้ใกล้เคียงกับปกติ นอกจากนี้ยังมีส่วนช่วยลดอาการปวดข้อ และทำให้ข้อเคลื่อนไหวได้ดีขึ้น² การใช้ hyalans หรือ hyaluronan ในรูปแบบต่างๆ ฉีดเข้าข้อเพื่อปรับคุณสมบัติทางกายภาพของน้ำไขข้อนี้รวมเรียกว่า “การเสริมความหนืด” (viscosupplementation)²

ความสำคัญของ hyaluronan ในน้ำไขข้อ

Hyaluronan หรือ hyaluronic acid (HA) เป็นสารโมเลกุลใหญ่ที่มีโครงสร้างพื้นฐานเป็นน้ำตาลโมเลกุลคู่ (N-acetyl glucosamine และ glucuronic acid) ประมาณ 12,500 คู่ เรียงตัวซ้ำๆ และต่อกันเป็นสาย polysaccharide ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 4-5 ล้าน HA ในน้ำไขข้อสังเคราะห์จาก halocytes ของ synovial tissue โดยมีความเข้มข้นสูงถึง 2.5-4.0 mg/ml ทำให้สาย polysaccharide ของ HA เรียงซ้อนอัดแน่น และประสานกันเป็นร่างแห (network)^{3,4}

เมื่อมีการเคลื่อนไหวอย่างช้าๆ (ความถี่ต่ำ) และไม่รุนแรง แรงที่ผ่านเข้าสู่ข้อจะกระจายไปยังร่างแห HA อย่างช้าๆ ทำให้ร่างแห HA มีเวลาพอที่จะปรับการเรียงตัวโมเลกุลตามทิศทางของแรงที่ผ่านเข้ามา ส่งผลให้น้ำไขข้อไหล (flow) และเกิดการ

หล่อลื่น ลักษณะเช่นนี้ทำให้น้ำไขข้อมีคุณสมบัติหนืด (viscous) แต่ในทางตรงกันข้าม เมื่อมีการเคลื่อนไหวอย่างรวดเร็ว (ความถี่สูง) และรุนแรง ร่างแห HA จะไม่มีเวลาเพียงพอที่จะจัดเรียงโมเลกุลใหม่ ดังนั้นมันจึงเปลี่ยนมาทำหน้าที่คล้ายขดสปริงเพื่อกักเก็บและดูดซับแรงดังก้าวแทน ลักษณะเช่นนี้ทำให้น้ำไขข้อมีคุณสมบัติยืดหยุ่น (elastic) ดังนั้น HA ในน้ำไขข้อจึงเป็นองค์ประกอบสำคัญที่ทำให้น้ำไขข้อมีทั้งคุณสมบัติยืดหยุ่นและหนืด (elastoviscosity)⁴

การเปลี่ยนแปลงของ hyaluronan ในน้ำไขข้อของข้อที่เสื่อม

จากการวิเคราะห์น้ำไขข้อจากข้อที่เสื่อม (osteoarthritic joints)⁴⁻⁶ พบว่าความเข้มข้นของ HA ลดลงเหลือ 1-3 mg/ml ทั้งนี้เชื่อว่าจะน่าจะเป็นผลจากการที่ HA ถูกเจือจางด้วยปริมาณน้ำในข้อที่มากเกินไปเนื่องจากการอักเสบภายในข้อ นอกจากนี้ยังพบว่า น้ำหนักโมเลกุลของ HA ลดลงเหลือ 1-4 ล้าน ซึ่งเป็นผลจากการตัดทำลายโมเลกุลของ HA หรืออาจเนื่องมาจากการสร้าง HA ที่ผิดปกติไปจากเดิม การลดลงของความเข้มข้นและน้ำหนักโมเลกุลนี้ มีผลลดการเรียงซ้อน และการอัดแน่นของร่างแห HA ทำให้น้ำไขข้อมี elastoviscosity ลดลง (ตารางที่ 1) ส่งผลให้ความสามารถในการหล่อลื่นและดูดซับแรงที่กระทำต่อข้อลดลง ดังนั้น เมื่อมีแรงที่ส่งผ่านเข้ามาในข้อในขณะที่มีการเคลื่อนไหว แรงดังก้าวก็มีโอกาสที่จะก่อให้เกิดความเสียหายต่อผิวกระดูกอ่อน และ synovial tissue ได้มากขึ้น

ตารางที่ 1 การเปรียบเทียบ elastoviscosity* ของน้ำไขข้อกับ HA น้ำหนักโมเลกุล 750,000 และ hylan G-F 20 (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 2-4,7)

	น้ำไขข้อจากเข่า		1% HA น้ำหนักโมเลกุล 750,000	Hylan G-F 20 (น.น.โมเลกุล 6,000,000)
	คนปกติ	ผู้ป่วยข้อเข่าเสื่อม		
G' (Pa)	23	8	16	87
G'' (Pa)	7	5	9	19

G' หมายถึง dynamic elastic (storage) modulus แสดงความยืดหยุ่น (elasticity)

G'' หมายถึง viscous elastic (loss) modulus แสดงความหนืด (viscosity)

*ทดสอบที่ความถี่ 2.5 เฮิรตซ์ ซึ่งเทียบได้กับการเคลื่อนไหวในขณะวิ่ง

Hylan G-F 20 กับการเสริมความหนืดแก่น้ำไขข้อ (viscosupplementation)

เนื่องจากน้ำไขข้อของข้อเสื่อมมี elastoviscosity ลดลง ดังนั้นวิธีการแก้ไขวิธีหนึ่งคือการเสริมสารเพิ่มความยืดหยุ่นและความหนืดแก่น้ำไขข้อ ซึ่งเรียกสั้น ๆ ว่า “การเสริมความหนืด” (viscosupplementation) ทั้งนี้ สารในอุดมคติที่เหมาะสมควรมีคุณสมบัติดังนี้²

1. ไม่ก่อให้เกิดปฏิกิริยาที่ไม่พึงประสงค์ต่อระบบภูมิคุ้มกัน ตลอดจนต้องไม่ทำปฏิกิริยากับเซลล์หรือโปรตีนในเลือด

2. ยอมให้ metabolites และ macromolecules บางชนิด รวมถึงโปรตีนต่าง ๆ และสารระดับโมเลกุลในเลือดซึมผ่านได้

3. ควรจะมี elastoviscosity ที่สูงกว่าปกติ เนื่องจากเมื่อฉีดเข้าไปในข้อที่เกิดพยาธิสภาพ สารดังกล่าวมีโอกาที่จะถูกเจือจางด้วยน้ำไขข้อที่มี elastoviscosity ต่ำ

4. สามารถอยู่ในข้อได้นาน ก่อนหน้านั้นได้มีการนำ viscosupplementation มาใช้รักษาโรคข้อเสื่อมโดยใช้สาร

ที่เตรียมได้จาก HA เช่น noninflammatory fraction of Na-hyaluronan (NIF-NaHA) ซึ่งมีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 2 ล้านหรือ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 5-7 แสน อย่างไรก็ตาม พบว่าสารเหล่านี้มีคุณสมบัติตรงตามข้อ 1 และ 2 แต่ขัดคุณสมบัติตามข้อ 3 (ตารางที่ 1) และ 4² อย่างไรก็ตาม เนื่องจากขั้นตอนที่ทำให้ HA บริสุทธิ์นั้นมีส่วนทำให้ขนาดโมเลกุลเล็กลง ปัจจุบันนี้ทำให้การเพิ่มขนาดโมเลกุลของ HA ทำได้ยาก ด้วยเหตุนี้จึงมีการแก้ไขข้อบกพร่องดังกล่าวโดยการนำ HA หลายๆ โมเลกุลมาต่อเชื่อมกัน (cross-linked) เพื่อเพิ่มน้ำหนักโมเลกุลและ elastoviscosity¹ ตลอดจนทำให้อยู่ในข้อได้นานขึ้น⁸ การเชื่อมกันนี้ทำได้โดยการเชื่อม hydroxyl groups ของ HA หลายๆ โมเลกุลไว้ด้วยกัน โดยไม่มีการเปลี่ยนแปลง 3 functional groups ที่เหลือซึ่งได้แก่ N-acetyl, carboxylic และ reducing end groups โมเลกุลที่ได้จากการเชื่อมด่อนี้เรียกชื่อใหม่ว่า “hylans” ซึ่งมี 2 ชนิดคือ hylan A รูปแบบของเหลว (fluid) และ hylan B รูปแบบเจล (gel) ปัจจุบันได้มีการนำ hylan A กับ B ในอัตราส่วนโดย

ปริมาตร 80:20 มาผลิตเป็นสารที่ใช้ใน viscosupplementation โดยใช้ชื่อ hylan G-F 20 (Synvisc®)¹ สารชนิดนี้มีน้ำหนักโมเลกุลประมาณ 6 ล้านและมี elasto-viscosity ดังแสดงไว้ในตารางที่ 1 จากการศึกษาเกี่ยวกับเวลาที่ hylan G-F 20 สามารถคงอยู่ในข้อ (residence time)⁸ พบว่า ภายใน 24 ชั่วโมงหลังฉีดสารนี้เข้าสู่ข้อเข้าของกระดูกข้อ สสารส่วนใหญ่จะเคลื่อนย้ายจากน้ำไขข้อเข้าสู่ synovial tissues และส่วนผิวของกระดูกอ่อน และเมื่อเวลาผ่านไป 1 สัปดาห์ พบว่า hylans ในน้ำไขข้อลดปริมาณลงอย่างเห็นได้ชัด แต่ยังคงพบสารนี้ได้ใน synovial tissues และส่วนผิวของกระดูกอ่อน แต่เมื่อเวลาผ่านไป 1 เดือน hylans ที่อยู่ในทุกส่วนของข้อจะถูกขจัดออกจากข้อไปจนเกือบหมด โดยที่ไม่พบการสะสมของสารนี้ในอวัยวะอื่นของร่างกาย จากการศึกษาดังกล่าวแสดงว่า hylan G-F 20 ซึ่งมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) ประมาณ 7 วันภายในข้อนั้น สามารถอยู่ในข้อได้นานกว่าเมื่อเปรียบเทียบกับ 1% HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 3 ล้าน ซึ่งสามารถอยู่ในข้อได้โดยมีค่าครึ่งชีวิต (half-life) เพียง 12 ชั่วโมง เท่านั้น⁹

กลไกการออกฤทธิ์ของสารเสริมความหนืดในการรักษาโรคข้อเสื่อม

ถึงแม้ว่าปัจจุบันจะยังไม่สามารถอธิบายกลไกการออกฤทธิ์ของสารเสริมความหนืดได้อย่างครบถ้วน แต่เชื่อว่ากลไกที่น่าจะทำให้สารนี้มีประสิทธิผลในการรักษาโรคข้อเสื่อม ได้แก่

1. การปรับ elastoviscosity ของน้ำไขข้อให้ใกล้เคียงกับภาวะปกติ

การดูด (aspiration) น้ำไขข้อที่มากเกินไปออกจากข้อที่เสื่อมและฉีดสารเสริมความหนืดเข้าสู่ข้อ มีส่วนช่วยปรับ elastoviscosity ของน้ำไขข้อได้ชั่วคราว ส่งผลให้มีการปรับปรุงความสามารถในการหล่อลื่นและดูดซับแรงที่กระทำต่อข้อให้ดีขึ้น อย่างไรก็ตาม มีหลักฐานแสดงว่าการให้ hylan G-F 20 อาจให้ผลการรักษาโรคข้อเสื่อมได้ยาวนานกว่าเวลาที่สารนี้อยู่ในข้อ² (ดูหัวข้อ “ประสิทธิผลทางคลินิกของ hylan G-F 20” ประกอบ) ทั้งนี้เชื่อว่่าน่าจะเป็นผลมาจากกลไกอื่น ๆ ที่จะกล่าวถึงในข้อต่อไป

2. ฤทธิ์ระงับการอักเสบ

มีหลักฐานจำนวนไม่น้อยที่สนับสนุนแนวคิดที่ว่า สารเสริมความหนืดมีฤทธิ์ระงับการอักเสบได้โดยผ่านกลไกทางกายภาพและเคมี (physicochemical mechanism) ซึ่งเป็นกลไกที่ไม่จำเพาะและไม่เกี่ยวข้องกับกลไกทางเภสัชวิทยา¹⁰⁻¹² จากการศึกษาในเซลล์เพาะเลี้ยง พบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเซลล์ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ โดยสามารถยับยั้ง phagocytosis¹²⁻¹⁴, cell migration^{12,15,16}, lymphocyte activation^{16,17} และ prostaglandin release¹⁸ อย่างไรก็ตาม พบว่า HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงจะมีความสามารถในการยับยั้งได้มากกว่า HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ แม้ว่าจะมีความหนืดหรือความเข้มข้นเท่ากัน¹²

3.ฤทธิ์ระงับปวด

ฤทธิ์ระงับปวดของสารเสริมความหนืดอาจเป็นผลทางอ้อมอันเนื่องมาจากฤทธิ์ระงับการอักเสบที่กล่าวไว้ข้างต้น¹⁹ อย่างไรก็ตาม จากการศึกษาในสัตว์ทดลอง พบว่าสารนี้ยังอาจออกฤทธิ์ระงับปวดได้โดยผ่านกลไกต่าง ๆ ดังนี้

3.1 ลดความเข้มข้นของ bradykinin และ prostaglandin E₂ ซึ่งเป็น pain mediators ในน้ำไขข้อของข้อที่ถูกเหนี่ยวนำให้อักเสบ²⁰

3.2 สามารถกักเก็บ (entrap) สารเคมีที่เกี่ยวข้องกับความปวด (pain substances) ไว้ในโมเลกุลของ HA²¹

3.3 ลดการส่งสัญญาณจากเส้นใยประสาทที่รับรู้ความรู้สึกปวดจากข้อที่มีพยาธิสภาพ ซึ่งกลไกส่วนนี้อาจเนื่องมาจากการที่สารเสริมความหนืดสามารถเคลือบพื้นที่ผิวภายในข้อ ทำให้ตัวรับรู้ความรู้สึกเจ็บถูกกระตุ้นได้ยากขึ้น^{21,22}

นอกจากนี้ ยังพบว่าฤทธิ์ระงับปวดเหล่านี้แปรผันตรงกับน้ำหนักโมเลกุลและ elastoviscosity ของสารที่นำมาใช้เป็นสารเสริมความหนืดอย่างมีนัยสำคัญ

4.ฤทธิ์กระตุ้นการสังเคราะห์ HA ของ halocytes

จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า การให้ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงสามารถกระตุ้น halocytes ของข้อที่เสื่อมให้สังเคราะห์ HA เพิ่มขึ้นได้เกือบ 2 เท่า²³

5. ฤทธิ์ป้องกันการทำลายกระดูกอ่อน (chondroprotective effects) จากการศึกษาในหลอดทดลอง (*in vitro*) พบว่า การให้ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงหรือความ

หนืดสูงมีฤทธิ์ป้องกันการทำลายกระดูกอ่อนได้จากการกระตุ้นการสร้าง tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP-1)²⁴ และยับยั้งการทำลายกระดูกอ่อนจากเม็ดเลือดขาวนิวโทรฟิล (neutrophil-mediated cartilage degradation)²⁵ นอกจากนี้ยังพบว่า hylans สามารถลดการทำลายกระดูกอ่อนที่เกิดจาก interleukin-1, degradative enzyme และ oxygen-derived free radicals²⁶ ซึ่งในกรณีดังกล่าวนี้ hylans ออกฤทธิ์ป้องกันได้ดีกว่า HA

จากการศึกษาโดยการเหนี่ยวนำให้สัตว์ทดลองเกิดโรคข้อเสื่อมโดยวิธีต่าง ๆ เช่น anterior cruciate ligament (ACL) transection หรือ meniscectomy^{27,28} พบว่า HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลสูงมีผลชะลอการเกิดโรค ตลอดจนลดการเปลี่ยนแปลงทางพยาธิสภาพที่เกิดกับกระดูกอ่อนและชั้นกระดูกใต้กระดูกอ่อน (subchondral bone) นอกจากนี้ยังสามารถลดความรุนแรงของการทำลายกระดูกอ่อนได้ด้วย

ประสิทธิผลทางคลินิกของ hylan G-F 20 ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง hylan G-F 20 กับ ยาหลอก

จากการศึกษาแบบ prospective, multicenter, randomized, double-blind โดยการฉีด hylan G-F 20 จำนวน 2 มิลลิลิตร เข้าข้อเข่าข้างกันสัปดาห์ละครั้ง จำนวน 2 ครั้ง กับ 3 ครั้ง ตามลำดับ เปรียบเทียบกับการฉีดน้ำเกลือ (physiologic saline) เข้าข้อเข่า และติดตามผลหลังฉีด

ยาดครั้งแรกนาน 12 สัปดาห์²⁹ พบว่า การให้ hylan G-F 20 ทั้ง 2 วิธีสามารถลดความเจ็บปวดขณะที่ข้อเข่ารับน้ำหนักซึ่งประเมินจาก visual analog score (VAS) อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีดน้ำเกลือ ซึ่งพบความแตกต่างนี้ได้ตั้งแต่สัปดาห์ที่ 3 ไปจนถึงสัปดาห์ที่ 12 (รูปที่ 1) และยังพบว่า การให้ยาแบบ 3 ครั้งสามารถลด VAS ได้มากกว่าแบบ 2 ครั้งอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติตั้งแต่สัปดาห์ที่ 8 เป็นต้นไป นอกจากนี้การประเมินผลการรักษาจากตัวชี้วัดอื่นก็ให้ผลคล้ายคลึงกับผลที่ได้กล่าวมาข้างต้น ดังนั้นการให้ยาแบบ 3 ครั้งนี้จึงถือเป็นขนาดยาที่ใช้ศึกษาในงานวิจัยต่อๆ มา และยังเป็นวิธีการที่แนะนำให้ใช้ในเวชปฏิบัติอีกด้วย

นอกจากนี้ ยังมีการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind ที่เปรียบเทียบระหว่าง hylan G-F 20 ฉีดเข้าข้อเข่าห่างกันสัปดาห์ละครั้งรวม 3 ครั้ง กับการใช้น้ำเกลือฉีดเข้าข้อเข่า การศึกษานี้ติดตามผลหลังฉีดยาครั้งแรกนาน 26 สัปดาห์³⁰ พบว่า hylan G-F 20 มีผลทำให้ VAS ของตัวชี้วัดทางคลินิกต่างๆ (เช่น อาการปวดขณะลงน้ำหนัก อาการปวดตอนกลางคืน อาการปวดขณะเคลื่อนไหวเข่าในท่าที่ทำให้ปวดมากที่สุด ความสามารถในการทำงาน ผลการรักษาโดยรวม ฯลฯ) เปลี่ยนแปลงไปในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกรฉีดน้ำเกลือ นอกจากนี้ยังพบว่า ร้อยละของผู้ป่วยที่ปลอดอาการ (symptom free) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย hylan G-F 20 มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ

น้ำเกลืออย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (ตารางที่ 2)

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง hylan G-F 20 กับ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ

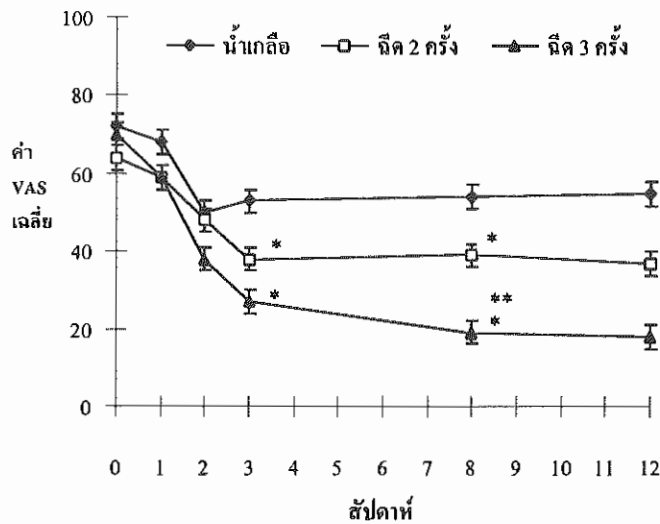
จากการศึกษาแบบ multicenter, randomized, double-blind เพื่อเปรียบเทียบประสิทธิผลของ hylan G-F 20 กับ 1% HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุล 750,000 ในการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อม โดยวิธีฉีดยาเข้าข้อเข่าห่างกันสัปดาห์ละครั้งรวม 3 ครั้ง และติดตามผลหลังฉีดยาครั้งแรกนาน 12 สัปดาห์³¹ พบว่า ผู้ป่วยที่ได้รับ hylan G-F 20 มีการเปลี่ยนแปลง VAS ของตัวชี้วัดพื้นฐาน (ได้แก่ อาการปวดขณะลงน้ำหนัก อาการปวดขณะเคลื่อนไหวเข่าในท่าที่ทำให้ปวดมากที่สุด) ผลการรักษาโดยรวมเป็นไปในทางที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกรรักษาด้วย HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำ นอกจากนี้ยังพบว่า เมื่อประเมินจากตัวชี้วัดต่างๆ เกือบทุกตัว ร้อยละของผู้ป่วยที่ปลอดอาการ (symptom free) ในกลุ่มที่ได้รับการรักษาด้วย hylan G-F 20 มีมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ HA ที่มีน้ำหนักโมเลกุลต่ำอย่างมีนัยสำคัญ

การศึกษาเปรียบเทียบระหว่าง hylan G-F 20 กับ NSAIDs

จากการศึกษาเปรียบเทียบการรักษาโรคข้อเข่าเสื่อมด้วย hylan G-F 20 (เข้า 31 ข้าง) กับ NSAIDs (เข้า 34 ข้าง) และ hylan G-F 20 ร่วมกับ NSAIDs (เข้า 37

ข้าง) โดยศึกษาแบบ multicenter, prospective, randomized, double-blind และใช้ hylan G-F 20 ในขนาดเดียวกับที่ได้

กล่าวมาข้างต้น³² พบว่า ณ สัปดาห์ที่ 12 hylan G-F 20 ให้ผลการรักษาไม่ด้อยกว่าการใช้ NSAIDs อย่างเดียว (เมื่อ



รูปที่ 1 คะแนนความเจ็บปวด (VAS) ขณะที่ข้อมเข้าน้ำหนักซึ่งประเมินจากผู้ป่วยโดยใช้ VAS 100 มิลลิเมตร (0=ไม่ปวด และ 100=ปวดมากจนทนไม่ไหว) * $p<0.05$ เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม, ** $p<0.05$ เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการฉีดยาแบบ 2 ครั้ง (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 29)

ตารางที่ 2 ร้อยละของผู้ป่วยที่ปลอดอาการประเมิน ณ สัปดาห์ที่ 12 และ 26[†] (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 30)

ตัวชี้วัด	Hylan G-F 20 (เข้า 57 ข้าง)	น้ำเกลือ (เข้า 60 ข้าง)
การประเมินของผู้ป่วย ณ สัปดาห์ที่ 12		
อาการปวดขณะข้อมเข้าน้ำหนัก	56*	12
อาการปวดตอนกลางคืน	82*	53
อาการปวดขณะเคลื่อนไหวเข้าในท่าที่ทำให้ปวดมากที่สุด	60*	13
ผลการรักษาโดยรวม	70*	18
การประเมินของแพทย์ ณ สัปดาห์ที่ 12		
อาการปวดขณะข้อมเข้าน้ำหนัก	47*	8
อาการปวดตอนกลางคืน	77*	42
การเสียความสามารถในการทำงาน	60*	17
ผลการรักษาโดยรวม	51*	15
การประเมินของแพทย์ ณ สัปดาห์ที่ 26 ^{††}		
อาการปวดขณะลงน้ำหนัก	39*	13
อาการปวดตอนกลางคืน	71*	45
การเสียความสามารถในการทำงาน	59*	27

[†] ผู้ป่วยที่ปลอดอาการ หมายถึงผู้ป่วยที่มี VAS อยู่ในช่วง 0-20 หรือมีการเปลี่ยนแปลงของคะแนนไปในทางที่ดีขึ้นจนอยู่ในช่วง 80-100 คะแนนเมื่อประเมินโดยใช้สเกลเดียวกัน, * $p<0.005$, ^{††} ไม่มีการประเมินผลการรักษาโดยรวม ณ สัปดาห์ที่ 26

พิจารณาผลการรักษาจากตัวชี้วัดที่เกี่ยวข้องกับความเจ็บปวด และการประเมนโดยรวม) และเมื่อประเมนผลจากร้อยละของผู้ป่วยที่ปลอดอาการ ณ สัปดาห์ที่ 26 พบว่า การใช้ hylan G-F 20 อย่างเดียว หรือใช้ร่วมกับ NSAIDs มีโอกาสให้ผลการรักษาดีกว่าการใช้ NSAIDs เพียงอย่างเดียว (ตารางที่ 3)

ผลข้างเคียงของ hylan G-F 20

จากการศึกษาเกี่ยวกับผลข้างเคียงพบว่า hylan G-F 20 ไม่ก่อให้เกิดผลข้างเคียงต่อระบบต่างๆ ของร่างกาย (systemic adverse events) แต่อาจพบผลข้างเคียงเฉพาะที่ (เช่น ปวดและบวมข้อ) โดยมีอุบัติการณ์ประมาณร้อยละ 2.1-2.7 (หมายถึงมีโอกาสดังกล่าวเกิด 2.1-2.7 ครั้งต่อการฉีด 100 ครั้ง)³³ ผลข้างเคียงเหล่านี้หายได้ภายในระยะเวลาไม่กี่วัน ทั้งนี้ควรให้การรักษาดตามอาการ (เช่น พักข้อ ยกขาสูง ประคบข้อด้วย

น้ำแข็งหรือน้ำอุ่น และให้ยาแก้ปวด) ถ้าจำเป็นอาจต้องดูดน้ำไขข้อออก นอกจากนี้ในกรณีที่อาการรุนแรงมากและพิสูจน์ได้ว่าไม่มีการติดเชื้อภายในข้ออาจพิจารณาฉีด corticosteroids เข้าข้อได้³⁴

ข้อบ่งชี้ของ hylan G-F 20

Hylan G-F 20 เป็นสารเสริมความหนืดที่ใช้บำบัดอาการปวดเนื่องจากโรคข้อเข่าเสื่อม ซึ่งอาจพิจารณาเลือกใช้ในกรณีที่ผู้ป่วยไม่ตอบสนองต่อ conservative treatments (เช่น การใช้ยาแก้ปวดพาราเซตามอล หรือ NSAIDs) นอกจากนี้ ยังอาจใช้เป็นการรักษาทางเลือกสำหรับผู้ป่วยที่ไม่สามารถทนต่อผลข้างเคียงของ NSAIDs ได้และผู้ป่วยที่ไม่พร้อมที่จะรับการรักษาดด้วยการผ่าตัดเปลี่ยนข้อเข่าเทียม (TKR, Total knee replacement)

ตารางที่ 3 ร้อยละของผู้ป่วยที่ปลอดอาการ ณ สัปดาห์ที่ 26 หลังรักษา* (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิง หมายเลข 32)

ตัวชี้วัด	NSAIDs (%)	Hylan G-F 20 (%)	NSAIDs ร่วมกับ Hylan G-F 20 (%)
อาการปวดขณะเคลื่อนไหว	6	30 [†]	28 [†]
อาการปวดขณะพัก	48	48	81 ^{†‡}
อาการปวดตอนกลางคืน	48	63	81 [†]
การประเมนผลโดยรวม	10	19	25

* ผู้ป่วยที่ปลอดอาการ หมายถึง ผู้ป่วยที่มี VAS ต่ำกว่า 20 มิลลิเมตร (ใช้ VAS สเกล 100 มิลลิเมตร),

[†] $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม NSAIDs, [‡] $p < 0.05$ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่ม Hylan G-F 20

เอกสารอ้างอิง

1. Balazs EA, Leshchiner EA. Hyaluronan, its crosslinked derivative hylan and their medical applications. In: Inagaki H, Phillips GO, eds. Cellulosics Utilization: Research and Rewards in Cellulosics. New York: Elsevier Applied Science 1989: 223-41.
2. Balazs EA, Denlinger JL. Viscosupplementation: a new concept in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 1993; 20: 3-9.
3. Balazs EA, Gibbs DA. The rheological properties and biological function of hyaluronic acid. In: Balazs EA, ed. Chemistry and Molecular Biology of the Intercellular Matrix. London/New York: Academic Press 1970: 1241-54.
4. Balazs EA. Viscoelastic properties of hyaluronic acid and biological lubrication. *Univ Mich Med Cent J* 1968; S255-9.
5. Balazs E, Briller S, Denlinger J. N-hyaluronate molecular size variations in equine arthritis and human arthritic synovial fluids and the effect on phagocytic cells. In: Talbott J, ed. Seminars in Arthritis and Rheumatism. New York: Grune & Stratton 1981: 141-3.
6. Balazs E. The physical properties of synovial fluid and the special role of hyaluronic acid. In: Helfet A, ed. Disorders of the Knee, 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott 1982: 61-74.
7. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, 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(9): 1549-62.
8. Band P, Goldman A, Barbone A, Reiner K, Balazs EA. Intra-articular distribution and residence time of hylan polymers (Abstract 433). Materials Research Society, Spring Meeting. San Francisco; 1995.
9. Brown TJ, Laurent UB, Fraser JR. Turnover of hyaluronan in synovial joints: elimination of labelled hyaluronan from the knee joint of the rabbit. *Exp Physiol* 1991; 76(1): 125-34.
10. Ghosh P. The role of hyaluronic acid (hyaluronan) in health and disease: interactions with cells, cartilage and components of synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 1994; 12(1): 75-82.
11. Goa KL, Benfield P. Hyaluronic acid. A review of its pharmacology and use as a surgical aid in ophthalmology, and its therapeutic potential in joint disease and wound healing. *Drugs* 1994; 47(3): 536-66.
12. Balazs EA and Darzynkiewicz Z. The effect of hyaluronic acid on fibroblasts, mononuclear phagocytes and lymphocytes. In: Kulonen E, Pikkarainen J, eds. Biology of the Fibroblast. London: Academic Press 1973: 237-52.
13. Forrester JV, Balazs EA. Inhibition of phagocytosis by high molecular weight hyaluronate. *Immunology* 1980; 40(3): 435-46.
14. Pisko EJ, Turner RA, Soderstrom LP, Panetti M, Foster SL, Treadway WJ. Inhibition of neutrophil phagocytosis and enzyme release by hyaluronic acid. *Clin Exp Rheumatol* 1983; 1(1): 41-4.
15. Partsch G, Schwarzer C, Neumuller J, Dunky A, et al. Modulation of the migration and chemotaxis of PMN cells by hyaluronic acid. *Z Rheumatol* 1989; 48(3): 123-8.
16. Peluso G, Perbellini A, Tajana G. The effect of high and low molecular weight hyaluronic acid on mitogen-induced lymphocyte proliferation. *Curr Ther Res* 1990; 47: 437-43.
17. Darzynkiewicz Z, Balazs EA. Effect of connective tissue intercellular matrix on lymphocyte stimulation 1. Suppression of lymphocyte stimulation by hyaluronic acid. *Exp Cell Res* 1971; 66: 113-23.
18. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K, Hayaishi M, Ando T. The effect of hyaluronan on interleukin-1 alpha-induced prostaglandin E2 production in human osteoarthritic synovial cells. *Agents Actions* 1992; 37(1-2): 155-6.
19. Schaible HG, Schmidt RF. Effects of an experimental arthritis on the sensory properties of fine articular afferent units. *J Neurophysiol* 1985; 54(5): 1109-22.
20. Aihara S, Murakami N, Ishii R, Kariya K, et al. Effects of sodium hyaluronate on the nociceptive response of rats with experimentally induced arthritis. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1992; 100(4): 359-65.

21. Gotoh S, Miyazaki K, Onaya J, Sakamoto T, Tokuyasu K, Namiki O. Experimental knee pain model in rats and analgesic effect of sodium hyaluronate. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 1988; 92(1): 17-27.
22. Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res* 1997; 116(1): 3-9.
23. Vuorio E, Einola S, Hakkarainen S, Penttinen R. Synthesis of under-polymerized hyaluronic acid by fibroblasts cultured from rheumatoid and non-rheumatoid synovitis. *Rheumatol Int* 1982; 2(3): 97-102.
24. Yasui T, Akatsuka M, Tobetto K. Effects of hyaluronan on the production of stromelysin and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) in bovine articular chondrocytes. *Biomed Res* 1992; 13: 343-8.
25. Tobetto K, Nakai K, Akatsuka M, Yasui T, Ando T, Hirano S. Inhibitory effects of hyaluronan on neutrophil-mediated cartilage degradation. *Connect Tissue Res* 1993; 29(3): 181-90.
26. Larsen NE, Lombard KM, Parent EG, Balazs EA. Effect of hylan on cartilage and chondrocyte cultures. *J Orthop Res* 1992; 10(1): 23-32.
27. Armstrong S, Read R, Ghosh P. The effects of intraarticular hyaluronan on cartilage and subchondral bone changes in an ovine model of early osteoarthritis. *J Rheumatol* 1994; 21(4): 680-8.
28. Abatangelo G, Botti P, Del Bue M, Gei G, et al. Intraarticular sodium hyaluronate injections in the Pond-Nuki experimental model of osteoarthritis in dogs I. Biochemical results. *Clin Orthop* 1989 (241): 278-85.
29. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with hylan : a treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994; 55: 220-32.
30. 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 Ther* 1998; 20(3): 410-23.
31. Wobig M, Bach G, Beks P, Dickhut A, 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(9): 1549-62.
32. Adams ME, Atkinson MH, Lussier AJ, Schulz JJ, et al. The role of viscosupplementation with hylan G-F 20 (Synvisc) in the treatment of osteoarthritis of the knee : a Canadian multi-center trial comparing hylan G-F 20 alone, hylan G-F 20 with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and NSAIDs alone. *Osteoarthritis Cartilage* 1995; 3(4): 213-25.
33. 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 in Canada. *J Rheumatol* 1996; 23(9): 1579-85.
34. Adams M. Viscosupplementation as an alternative to conventional treatment for the management of osteoarthritis of the knee. *J Clin Rheumatol* 1999; 5: S18-S23.