Ефективність локальних ін'єкцій гіалуронату натрію в терапії захворювань м'яких навколосуглобових тканин

Ціль. Оцінити ефективність та безпеку періартикулярного введення гіалуронату натрію при захворю-
ваннях м'яких навколосуглобових тканин.
Матеріал та методи. Проведено відкрите клінічне дослідження щодо оцінки ефективності периартикулярних ін'єкцій препарату Остеніл Тендон (гіалуронат натрію 40 мг/2 мл) при захворюваннях м'яких навколосуглобових тканин. У дослідженні взяли участь 108 пацієнтів (73 (68%) жінок та 27 (32%) чоловіків, середній вік 54,33±11,14) із захворюваннями м'яких навколосуглобових тканин (зовнішній та внутрішній епікондиліт плеча; ураження ентезів великого рожна стегнової) кістки, синдром обертової манжети плеча, теносиновіт довгої головки біцепса, анзериновий бурсит), підтверджених даними клінічного та ультразвукового дослідження.До групи порівняння увійшли 102 пацієнти (62 (61%) жінок та 38 (39%) чоловіків, середній вік 53,31±8,51) з аналогічними основною групою захворюваннями м'яких навколосуглобових тканин, яким одноразово була проведена навколосуглобова ін'єкція глюкокортикоїдів пролонгованої дії. поєднанні з місцевим анестетиком. Дослідження складалося з 4-х етапів, оцінювалися біль за ВАШ при рухах, функціональна здатність згідно з опитувальником SF-8, загальний стан, небажані реакції. За критерії ефективності терапії брали зниження інтенсивності болю за ВАШ на 20% і більше в порівнянні з вихідними даними. Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми Statistica Base 6.0.
Результати. При порівнянні альгофункціональних показників в обох групах до кінця дослідження відмічено статистично значуще зниження інтенсивності болю при рухах за ВАШ у пацієнтів, які отримували періартикулярні ін'єкції Ост Тендона: 7,36±1,24 в основній групі та 31,32±7,03 групі порівняння (p=0,0009, r=0,5841). У пацієнтів основної групи до кінця курсу терапії відзначено значне збільшення загального стану: з 2,0740±0,2631 на 2-му візиті до 1,0280±0,1659 на 4-му візиті (p = 0,0002, r = 0,6214), у групі порівняння через 6 місяців після курсу терапії не зазначено статистично значущої динаміки загального стану: з 2,6470±0,4802 до 2,0294±0,6959 (p=0,56, r=0,033) . При динамічному спостереженні до кінця дослідження функціональні показники у пацієнтів основної групи значно покращали порівняно з групою контролю (p < 0,001).У пацієнтів основної групи, які отримали 2 периартикулярні ін'єкції Ост Тендона 40 мг/2,0 мл, не було виявлено небажаних реакцій (у тому числі гемодинамічних порушень та місцевих реакцій) та рецидивів захворювань м'яких навколосуглобових тканин до кінця дослідження.
Висновки. Позитивний ефект від лікування спостерігався вже через один тиждень після першої навколосуглобової ін'єкції гіалуронату натрію (Ост Тендон), досягалося швидке усунення болю, що зберігалося до кінця дослідження. Досягнутий знеболюючий ефект після періартикулярних ін'єкцій Ост Тендона зберігався через 3 та 6 місяців після проведеного курсу терапії на відміну від пацієнтів групи порівняння, які отримували локальні ін'єкції глюкокортикоїдів пролонгованої дії з анестетиком. Відзначено значне поліпшення функціональних показників, загального стану та якості життя у хворих, які одержували локальну терапію гіалуронат натрію (Ост Тендон) за відсутності небажаних реакцій.

Вступ
Захворювання м'яких навколосуглобових тканин – велика група ревматичних синдромів, при яких патологічний процес локалізований у сухожиллях та їх оболонках, фасціях, навколосуглобових зв'язках, ентезах, суміжних сумках. У більшості випадків ці захворювання супроводжуються хронічним локальним болем у ділянці одного суглоба, що посилюється при певних рухах, пов'язаних із навантаженням на уражену структуру [1, 2].Основним джерелом болю в більшості випадків є місця кріплення зв'язок і сухожиль (ентези), що легко може бути підтверджено негайним ефектом введення у відповідні точки навіть слабкого розчину місцевого анестетика. Ці місця є місцем зосередження больових та пропріорецепторів, тому пошкодження їх (механічне або запальне) призводить до стійкого гіпертонусу відповідних м'язів. Останній сам собою також може бути причиною пошкодження ентезів. Таким чином, створюються умови для замикання патологічного кола. Іншим можливим джерелом болю може бути сухожилля, оболонки якого також рясно іннервовані.
Досі проблемі захворювань позасуглобових м'яких тканин приділялося недостатньо уваги.
Як і раніше, залишається невирішеним цілий ряд питань, що стосуються не тільки етіології та патогенезу позасуглобових уражень, методів їх діагностики та лікування, а й таких істотних моментів як систематизація та розробка єдиної номенклатури. Критеріїв діагно-
стіки для безлічі синдромів та захворювань м'яких тканин різних локалізацій також поки немає. У цьому вважається, що з усіх ревматичних хвороб (РБ) захворювання м'яких тканин найпоширеніші й посідають чільне місце у структурі амбулаторного контингенту ревматологічних хворих [3].Незважаючи на дефіцит рандомізованих досліджень, не викликає сумнівів ефективність введення повільно розчинних суспензій глюкокортикоїдів у періартикулярні структури при таких захворюваннях, як три-
антерити, епікондиліти, ураження манжети, що обертає, плеча, бурсити, тіносинові 7 .
Однак періартикулярне введення депо-глюкокортикоїдів має й ряд недоліків: відносна нетривалість ефекту (1–12 тижнів), ризик розривів сухожиль при ін'єкції поблизу них, неповний ефект або відсутність такого в значній частині випадків. Зазначені обставини стимулювали активний пошук альтернативних препаратів для введення суглобів.
Нещодавно вдалося показати, що деякі препарати гіалуронової кислоти (ГК) можуть ефективно використовуватися для лікування ентезопатій і тендинозів [8, 7, 9, 10, 11, 12]. Введення препаратів гіалуронової кислоти в ділянку ентезів надвиростків плечової кістки, що обертає манжети плеча, у субакроміальну сумку демонструвало виражений та довготривалий (до 6 місяців) клінічний ефект [9].
Ці результати погано стикуються з уявленням про ГК як протез синовіальної рідини. Однак, в останнє десятиліття розуміння її ролі у лікуванні захворювань суглобів суттєво змінилося. Будучи високоактивною біологічною сполукою, ГК бере участь у регуляції низки процесів. Специфічно зв'язуючись з рядом рецепторів (CD44, CD168, TNFIP6), вона виступає як протизапальний агент, регулює процеси репарації, забезпечує хемо-
таксис ряду мігруючих клітин, включаючи стовбурові мезенхімальні клітини.Її вплив сприяє відновленню сполучнотканинного матриксу, стимуляції росту та розмноженню клітин [13].
З цих позицій мішенями періартикулярної терапии ГК можуть бути ентези, сухожилля та зв'язки. Ентези (місця прикріплення до кістки сухожиль, зв'язок, суглобових капсул) є провідним джерелом болю при остеоартрозі, спондилоартритах, посттравматичних та

ідіопатичних ентезопатіях, міофасціальних синдромах. Введення ЦК в ентези могло б сприяти придушенню запальних реакцій та відновленню їх нормальної структури. Ці ефекти є цінними і при тендинозах. Але в останньому випадку правильним є введення препарату не в саме сухожилля, а поряд з ним: в перитендон або в синовіальну піхву. На сьогоднішній день одним з небагатьох препаратів гіалуронової кислоти, дозволених до періартикулярного (околосухожильного) введення, є Ост Тендон (OST® TENDON – 2% натрію гіалуронат + манітол) у дозуванні 40 мг/2 мл у шприці. входить нативна хімічно немодифікована гіалуронова кислота, отримана методом бактеріальної ферментації та подальшого очищення. Передбачається дворазове введення препарату з інтервалом за один тиждень. Ефективність даної терапевтичної схеми лікування була підтверджена у відкритому неконтрольованому клінічному дослідженні препарату Ост Тендон (OST® TENDON) [14].

Мета дослідження – оцінити ефективність та безпеку періартикулярного введення гіалуронату натрію (препарату Ост Тендон 40 мг/2 мл) при захворюваннях м'яких навколосуглобових тканин: зовнішньому та внутрішньому епікондилітах плеча;ураженнях ентезів великого рожна стегнової кістки в рамках триантериту або синдрому або отибіального тракту; синдром обертової манжети плеча; тіносіновіть довгої головки біцепса.

Матеріал та методи дослідження

Проведено відкрите порівняльне клінічне дослідження (ГКД) з оцінки ефективності периартикулярних введень препарату Ост Тендон – гіалуронат натрію (ГН) 40 мг/2 мл при захворюваннях м'яких навколосуглобових тканин.

У дослідженні взяли участь 108 пацієнтів (73 (68 %) жінок та 27 (32 %) чоловіків, середній вік 54,33 ± 11,14) із захворюваннями м'яких навколосуглобових тканин (зовнішній та внутрішній епікондиліти плеча; ураження ентезів великого) рожна стегнової кістки;

Дослідження включали як амбулаторні пацієнти, так і пацієнти, які перебували на стаціонарному лікуванні.

Критерії включення до дослідження:

1. Вік пацієнтів віком від 18 до 75 років.
2. Наявність одного із станів, зазначених у таблиці 1, з відповідними проявами.
3. Біль при рухах або у спокої не менше 40 мм по 100 мм візуальної аналогової шкали (ВАШ).
4. Підписана поінформована згода на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

1. Наявність протипоказань до періартикулярного введення препарату Ост Тендон та розчину лідокаїну. 2. Локальне введення глюкокортикоїдів (ГКС) протягом попереднього дослідження місяця. Дослідження включало 4 візити.На всіх етапах пацієнтом заповнювався опитувальник про поточну лікарську терапію, опитувальник для оцінки функціональної здатності SF-8, проводилася оцінка пацієнтом болю у спокої та при рухах за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), здійснювався фізикальний огляд хворого. На першому візиті пацієнтам першої групи проводилося періартикулярне введення препарату Ост Тендон відповідно до правил введення. Пацієнтам другої групи (група порівняння) навколосуглобово одноразово на першому візиті вводився глюкокортикоїд (ГКС) пролонгованої дії – тріамцинолону ацетонід (кеналог) у дозі 20–40 мг або комбінована сіль бетаметазону (дипроспан) 0,5–1,0 мл у

2% розчині лідокаїну (2,0-4,0 мл). Візит 2 проводився через 7 днів. Наступні візити проводилися через 12 тижнів та через
24 тижні ⍰⍰7 днів з моменту візиту 1.
За критерії ефективності терапії приймали
зниження інтенсивності болю за ВАШ на 20,0 % і більше порівняно з вихідними даними.
Оцінка загального стану пацієнтів здійснювалася порівняно з вихідним рівнем включення в балах: 1 бал – дуже сильно покращився, 2 бали – сильно покращився, 3 бали – трохи покращився, 4 бали – без змін, 5 балів – трохи погіршився, 6 балів балів – дуже погіршилося, 7 балів – дуже погіршилося.
Періартикулярне введення Ост Тендона проводилося під ультразвуковим (УЗ) контролем у 87 пацієнтів (80,5 %).У групі порівняння локальне введення кортикостероїдів з анестетиком супроводжувалося УЗ-контролем у 74,5% випадків (у 76 пацієнтів). Ультразвукове дослідження проводилося на апаратах експертного класу з використанням лінійних датчиків частотою 5-7,5 МГц та 5-13 МГц для поздовжнього та поперечного сканування. Для оцінки стану екстраартикулярних тканин застосовувався В-режим з використанням колірного доплерівського картування (ЦДК) та енергетичного доплерівського картування (ЕДК).
За основними демографічними та клінічними характеристиками групи пацієнтів були зіставні (табл. 2).
Статистична обробка результатів дослідження здійснювалася за допомогою програми Statistica Base 6.0. При описі ознак використовувалися середнє арифметичне (М) та стандартне відхилення (⍰⍰– standard deviation). Для порівняння діапазонів значень кількох змінних використовувалися діаграма розмаху, діаграма розсіювання та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. При порівнянні залежних груп за кількісною ознакою використовувався Т-критерій Стьюдента. Вірогідними визнані відмінності при рівні значущості $p<0,05$.
Результати та обговорення
Після першої періартикулярної ін'єкції в обох досліджуваних групах до другого візиту (через 7 днів) було досягнуто статистично значущого зниження інтенсивності болю при рухах за ВАШ: з 78,38±11,35 мм до 36,67±7,79 ($p = 0,0014$, $r = 0,4024$) в основній групі та з 71,62±7,35 мм до 24,80±6,22($p = 0,0016$, $r = 0,5126$) у групі порівняння (рис.1, таблиця 3).
До 3-го візиту (12 тижнів) у пацієнтів основної групи відмічено подальше зниження показника ВАШ болю (до 19,53±7,35; $p = 0,0004$;$r = 0,4311$; див. рис. 1, табл. 3), у той час як у пацієнтів, які отримали одноразову ін'єкцію кортикостероїдів з анестетиком, відмічено наростання інтенсивності болю за ВАШ при рухах з 24,80±6,22 мм до 37,06±7,58 ($p = 0,006$; $r) = 0,3701$;див.рис.1, табл.3).
До 4-го візиту (через 6 місяців після курсу терапии) у пацієнтів, які отримали дві періартикулярні ін'єкції Ост Тендона з інтервалом у 7 днів, біль за ВАШ при рухах знизився до мінімальних значень – з 78,38±11,35 при 1-му візиті до 7,36±1,24 при 4-му візиті ($p = 0,00001$, $r = 0,5646$; див. рис. 1, табл. 3). При цьому у 43 (39,8%) пацієнтів у 1 групі до 4 візиту біль повністю був відсутній (0 мм). У пацієнтів 2 групи через 6 місяців після навколосуглобового введення кортикостероїдів з анестетиком відмічено зниження інтенсивності болю при рухах приблизно на 50 % від вихідного рівня: з 71,62±7,35 до 31,32±7,03 ($p = 0, 01$, $r = 0,4316$;

Таблиця 1. Клінічні прояви, необхідні включення до дослідження
Стан/захворювання Прояви, необхідні для включення до дослідження
Зовнішній та/або внутрішній епікондиліт плеча 1. Біль при рухах, що залучають відповідні передпліччя та кисть, локалізована в ділянці ліктьового суглоба.
2. Болючість при натисканні в області зовнішнього надвиростка плеча при зовнішньому епікондиліті або в області внутрішнього надвиростка при внутрішньому епікондиліті.
3. Відтворення зазначеного болю при:
- ізометричному згинанні пальців та/або ізометричній внутрішній ротації передпліччя (внутрішній епікондиліт);
- ізометричному розгинанні пальців та/або зовнішньої ротації передпліччя (зовнішній епікондиліт).Поразка ентезів великого рожна стегнової кістки
в рамках триантериту або синдрому або отибіального тракту 1. Біль у проекції великого рожна стегна при рухах, що залучають стегно. 2. Відсутність явного зв'язку виникнення болю із травмою.
3. Болючість при пальпації великого рожна.
Синдром манжети плеча, що обертає 1. Біль в області плечового суглоба при рухах, що залучають плече.
2. Відсутність болю у спокої.
3. Біль при відведенні плеча вище за горизонтальну лінію.
4. Позитивний хоча б один із ізометричних симптомів, що залучають м'язи обертальної манжети плеча (надосна, підостна, мала кругла).
5. Болючість в ділянці дистального ентезу хоча б одного з м'язів обертальної манжети плеча (надосна, підостна, мала кругла).
Теносиновіт довгої головки біцепса 1. Болі по передній поверхні плечового суглоба з іррадіацією на плече, що виникають при рухах, що залучають плечовий або ліктьовий суглоби.
2. Болі тієї ж локалізації у спокої.
3. Болючість при пальпації проекції довгої головки двоголового м'яза плеча.

Ревматологія
Таблиця 2. Клінічна характеристика пацієнтів. M ± ⍰⍰
Показник групи пацієнтів
Основна група
(Ост Тендон) (n = 108) Група (ГК + лідокаїн) (n = 102)
Вік, роки 54,33±11,14 53,31±8,51
Стать, n (%): Жінки Чоловіки 73 (68 %) 27 (32 %) 62 (61 %) 38 (39 %)
Біль за ВАШ у спокої до початку терапії, мм 56 ± 9,69 52,88 ± 9,34
Біль за ВАШ при рухах до початку терапії, мм 78,38±11,35 71,62±7,35
Стан/захворювання, n (%):Латеральний епікондиліт плечової кістки Медіальний епікондиліт плечової кістки Теносиновіт довгої головки біцепса
Бурсит великого рожна стегнової кістки Анзериновий бурсит (бурсит «гусячої лапки»)
17 %) 9(9%) 1(1%) 26 (25 %) 17 (17 %) 1(1%) 26 (25 %) 20 (22 %)
Примітка: M – середнє, ⍰⍰ – стандартне відхилення.

Мал. 1, таб. 3). При порівнянні альгофункціональних показників в обох групах до кінця дослідження (4-й візит) відмічено статистично значуще зниження інтенсивності болю при рухах ВАШ у пацієнтів, які отримували періартикулярні ін'єкції Ост Тендона: 7,36±1,24 в основній групі та 31, 32±7,03 у групі порівняння (p = 0,0009, r = 0,5841; див. рис. 1, таб. 3).
Статистично значуще покращення загального стану до 3-го візиту (через 3 місяці після курсу терапії) відмічено у пацієнтів в обох досліджуваних групах: з 2,0740±0,2631 до 1,3981±0,5104 (p = 0,001, r = 0,3959) у пацієнтів, які отримували навколосуглобові ін'єкції Ост Тендона та з 2,6470±0,4802 до 1,5882±0,5142 (p = 0,001, r = 0,3856) у пацієнтів групи порівняння (див. рис.2, таблиця 3). Через 6 місяців після курсу терапії (4-й візит) у пацієнтів основної групи зберігалася тенденція до покращення загального стану (з 1,3981±0,5104 на 3-му візиті до 1,0280±0,1659 на 4-му). візиті, p = 0,003; ,6959 на 4-му візиті (p=0,002, r=0,3826; див. рис. 2, табл. 3).Таким чином, у пацієнтів 1 групи, які отримали 2 навколосуглобові ін'єкції Ост Тендона 40 мг/2,0 мл з інтервалом у 7 днів, до кінця курсу терапії відмічено значне покращення загального стану: з 2,0740±0,2631 на 2- м візиті до 1,0280±0,1659 на 4-му візиті (p = 0,0002, r = 0,6214; див. рис. 2, табл. 3). У пацієнтів групи порівняння через 6 місяців після курсу терапії не відмічено статистично значущої
динаміки загального стану: з 2,6470±0,4802 до 2,0294±0,6959 (p = 0,56, r = 0,033; див. рис. 2, табл. 3). До початку терапії, згідно з опитувальником SF-8, пацієнти основної групи оцінювали свої функціональні здібності, загальний та емоційний стан наступним чином: 1 пацієнт (1 %) дуже погано, 33 (31 %) – погано, 74 (68 %)) - Задовільно. У групі порівняння при оцінці згідно з опитувальником SF-8 до початку терапії 1 пацієнт (1 %) відчував себе дуже погано, 38 (37 %) – погано, 63 (62 %) – задовільно. Через 3 місяці після курсу терапії 92 пацієнти (85%),
Мал. 1. Порівняльний аналіз динаміки інтенсивності болю за ВАШ при рухах на фоні терапії
у досліджуваних групах.
Примітка: p - Достовірність відмінностей.

Таблиця 3.Порівняльна динаміка показників у досліджуваних групах на тлі терапії

Показник	1 група	2 група	Значення різниць між групами (p)
Біль за ВАШ при рухах, мм M ± SD вихідно	78,4±11,3	71,6±7,35	>0,05
Візит 2	36,7±7,79	24,0±6,22	0,001
Візит 3	19,5±7,35	37,06±7,58	0,004
Візит 4	7,36±1,24	31,32±7,03	0,0009
Зміна загального стану, бали, M ± SD Візит 2	2,07±0,263	2,65±0,480	>0,05
Візит 3	1,40±0,510	1,59±0,514	>0,05
Візит 4	1,028±0,166	2,03±0,696	0,0001

Примітка: кількісні показники представлені у вигляді середнього ± стандартного відхилення (M ± SD),
p – достовірність відмінностей
які отримали 2 періартікулярні ін'єкції Ост Тендона, почували себе добре, 13 (12%) – дуже добре, 2 (2%) – відмінно (рис. 3). У 2-й групі через 3 місяці після

навколосуглобового введення глюкокортикостероїдів з анестетиком 20 пацієнтів (20 %) відчували себе задовільно, 79 (78 %) – добре, 3 (2 %) – відмінно (рис. 3). До кінця дослідження (4-й візит) 4 пацієнти (3 %) основної групи відчували себе добре, 59 (55 %) – дуже добре, 45 (42 %) – чудово (рис. 3). У групі порівняння че-
Через 6 місяців після курсу терапії 8 пацієнтів (8 %) відчували себе задовільно, 34 (33 %) – добре, 34 (33 %) дуже добре, 26 (25 %) – чудово (рис. 3). Отже, при динамічному спостереженні до кінця дослідження функціональні показники у пацієнтів основної групи, які отримали 2 періартикулярні ін'єкції Ост Тендона 40 мг/2,0 мл з інтервалом у 7 днів, значно покращилися порівняно з групою контролю (p < 0,001; 3).

Мал. 2.Порівняльний аналіз динаміки загального стану пацієнтів у 1 та 2 групах.
Примітка:
p – достовірність відмінностей
Мал. 3. Порівняльна динаміка функціональної здатності по опитувальнику SF-8 в 1 та 2 групах

У пацієнтів основної групи, які отримали 2 периартикулярні ін'єкції Ост Тендона 40 мг/2,0 мл, не було виявлено небажаних реакцій (у тому числі гемодинамічних порушень та місцевих реакцій). У 64 пацієнтів (63 %) групи порівняння, які отримали одноразову навколосуглобову ін'єкцію кортикостероїдів з анестетиком, було зареєстровано підвищення артеріального тиску до 160/90 мм рт ст і вище, у 57 (56 %) – тахікардія більше 90 ударів на хвилину, у 26 (25%) – безсоння, у 84 (82%) – виражена гіперемія шкіри обличчя.

У пацієнтів основної групи рецидивів захворювань м'яких навколосуглобових тканин до кінця дослідження (4-й візит) не зазначено. У пацієнтів групи порівняння до 6 місяця спостереження у 4 хворих (4 %) розвинувся рецидив анзеринового бурситу, у 3 (3 %) – рецидив латерального епікондиліту, у 5 (5 %) – рецидив субакроміального імпідент-синдрому.
Дане дослідження продемонструвало, що курс з двох послідовних періартикулярних ін'єкцій Ост Тендона 40 мг/2,0 мл з інтервалом у 7 днів під ультразвуковим контролем або в окремих випадках за анатомічними орієнтирами дозволяє досягти ефекту більш тривалого і стійкого, ніж локальне застосування глюко гарної переносимості та безпеки такого лікування. Ці дані цілком узгоджуються із раніше отриманими. Але в цьому дослідженні було значно розширено спектр мішеней періартикулярної терапії.Вперше показані хороші результати лікування ентезопатії великого рожна та гусячої лапки, тіно-синовіта довгої головки біцепса.
Таким чином, курс з двох послідовних періартикулярних ін'єкцій Ост Тендона 40 мг/2,0 мл з інтервалом в 7 днів під ультразвуковим контролем може бути рекомендований пацієнтам, які страждають на суглобові захворювання м'яких тканин зі стійким больовим синдромом і вираженими функціональними порушеннями як альтернатива одноразовій ін'єкції глюкокортикоїдів пролонгованої дії.
Обмеження цього дослідження визначаються насамперед його відкритим характером та відсутністю ефективної рандомізації, що могло б бути джерелом відповідних помилок.

Висновки

1. Позитивний ефект від лікування спостерігався вже через один тиждень після першої навколосуглобової ін'єкції гіалуронату натрію (Ост Тендон), досягалося швидке усунення болю, що зберігалося до кінця дослідження.
2. Досягнутий знеболюючий ефект після періартикулярних ін'єкцій Ост Тендона зберігався через 3 та 6 місяців після проведеного курсу терапії на відміну від пацієнтів групи порівняння, які отримували локальні ін'єкції глюкокортикоїдів пролонгованої дії з анестетиком.
3. Відзначено значне покращення функціональних показників, загального стану та якості життя у хворих, які отримували локальну терапію гіалуронат натрію (Ост Тендон) за відсутності небажаних реакцій.