



Глюкозамина сульфат (Дона) в терапии гонартроза: возможности и перспективы

*Научно-практическая ревматология № 2, 2004
Е.С. Цветкова, Е.Ю. Панасюк, Н.Г. Иониченок*

Задача

Изучить сравнительную эффективность и переносимость двух схем терапии глюкозамина сульфатом (ГС) per os (саше) ежедневно 1500 мг — I группа и комбинации саше (ежедневно 1500 мг) с в/м введением 400 мг ГС (трижды в неделю в первые 3 недели лечения) — II группа в условиях открытого рандомизированного проспективного исследования у 60 больных остеоартрозом коленных суставов (ОАКС).

Материал и методы

Исследование проводилось в течение 8 недель: продолжительность лечения — 6 недель, оценка последствий через 2 недели после завершения лечения. Оценивались следующие параметры: интенсивность боли по шкале Likert, общая оценка активности болезни (раздельно врачом и больным); выраженность боли, утренней скованности и функциональной активности по опроснику WOMAC (мм визуальной аналоговой шкалы (ВАШ)); интенсивность боли в покое, «стартовой» боли на 3, 6, 8 неделе наблюдения; степень выраженности синовита; время наступления эффекта терапии.

Результаты

На фоне лечения отмечено уменьшение боли в анализируемом коленном суставе в обеих группах, причем во II группе достоверное уменьшение боли в покое отмечено через 3 недели терапии, в I группе — к 6 неделе. Установлен эффект последствий препарата Дона в обеих группах. Достоверное уменьшение индекса WOMAC (боль) отмечалось через 3 недели в II группе, в то время как в I группе улучшение наступило только к 6 неделе лечения. Сочетанное применение двух форм ГС позволило в большей степени, чем изолированное назначение саше, уменьшить скованность и улучшить функциональную активность. Установлен быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект сочетанной терапии препарата Дона (в/м и перорально) по сравнению с изолированным приемом препарата внутрь. При назначении более высокой дозы ГС не выявлено нарастания частоты и степени выраженности побочных реакций. Установлена высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Дона при в/м и пероральном введении.

Заключение

Использование различных форм препарата Дона (ампулы и саше) способствует быстрому достижению клинического эффекта у больных ОАКС

Цель

Остеоартроз (ОА) — самое частое заболевание суставов, клинические проявления которого отмечаются почти у 20% населения земного шара, является одной из основных причин временной нетрудоспособности и инвалидности [1,2]. Современная ревматология рассматривает ОА как «гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими признаками и исходом, приводящим к полной потере хряща и повреждению субхондральной кости, синовиальной оболочки, внутрисуставных связок, суставной капсулы и периартикулярных мышц» [3].

Гиалиновый суставной хрящ на 98% состоит из соединительнотканного матрикса, обеспечивающего адаптацию хряща к нагрузке. Основными компонентами хряща являются аркадообразно расположенные коллагеновые волокна (преимущественно 2 типа), сульфатированные протеогликаны (белки с ковалентно прикрепленной по крайней мере одной цепью гликозаминогликана) и гиалуроновая кислота [4]. Важная роль в поддержании равновесия между синтетическими (анаболическими) и деструктивными (катаболическими) процессами отводится клеточным элементам хряща — хондроцитам [4,5]. При ОА баланс нарушается в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими [4]. Значительную роль при этом играют провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин ИЛ-1, под действием которого хондроциты продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов. При ОА происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы ЦОГ-2, фермента, индуцирующего синтез простагландинов, принимающих участие в развитии воспаления и индуцибельной формы синтетазы оксида азота, фермента, регулирующего образование оксида азота. Последний оказывает токсическое действие на хрящ и индуцирует апоптоз хондроцитов [6,7]. О важной роли воспаления в развитии ОА свидетельствуют наличие гиперплазии и мононуклеарной инфильтрации синовиальной оболочки, не отличимой от таковой при ревматоидном артрите; увеличение экспрессии онкопротеинов и фактора транскрипции NF-κB, регулирующего синтез провоспалительных медиаторов; определенная связь между стойким повышением уровня СРБ и прогрессированием ОА [5,8].

В последние годы особое внимание уделяется изучению специфических соединений, которые могут повлиять на патогенетические механизмы, лежащие в основе развития ОА, замедлить прогрессирование болезни и отсрочить наступление инвалидности [2,7,9,10,11,12]. Современное направление в терапии ОА — применение естественных компонентов матрикса, а именно гиалуроновой кислоты, хондроитин сульфата и глюкозамина сульфата.

Глюкозамина сульфат (ГС) — химически чистое соединение с небольшой молекулярной массой (456,42 дальтон). ГС является солью естественного аминмоносахарида глюкозамина и представляет собой ключевую молекулу в синтезе гликозаминогликанов (ГАГ) и гиалуроновой кислоты, которые

в совокупности составляют протеогликаны (ПГ). В фармакологических исследованиях было установлено, что экзогенный ГС обладает анаболическим действием, стимулируя захват ^{35}S и ^3H пролина суставным хрящом и усиливая синтез ГАГ в культуре клеток. Сульфатные эфиры боковых цепей ГАГ в составе ПГ имеют большое значение для поддержания эластичности и способности матрикса хряща удерживать воду [13]. ГС ингибирует действие катаболических ферментов (стромелизин, коллагеназа, фосфо-липаза, А 2), подавляет синтез оксида азота и апоптоз хондроцитов (индуцированный оксидом азота), активирует адгезию хондроцитов к фибронектину. Выявлены также противовоспалительные свойства ГС — снижение уровня ИЛ-1 в синовиальной жидкости и препятствие образованию супероксидных радикалов. Обнаружено защитное действие ГС на хондроциты с сохранением их метаболической активности [14,15,16,17,18,19].

В недавних исследованиях [20] было установлено, что анаболические и антикатаболические свойства ГС являются результатом подавления активации фактора транскрипции NF- κ B. Следствием этого оказывается блокирование ИЛ-1-зависимой экспрессии матриксной металлопротеиназы, индуцибельной синтетазы NO (iNOS), ЦОГ-2, поддерживающих воспаление и деструкцию в суставном хряще и синовиальной оболочке.

Фармакокинетические свойства ГС были изучены как в экспериментальных условиях, так и у здоровых добровольцев. Было показано, что при приеме внутрь ГС хорошо всасывается (более 90%) в желудочно-кишечном тракте. Абсолютная биодоступность ГС после первого прохождения через печень составляет 26%. Свободный ГС не обнаруживался в плазме в период исследования, а уровень препарата, связанного с белками плазмы, достигал пика через 8–10 часов. Период полувыведения ГС составил 68 часов. Концентрация ГС в плазме при внутримышечном введении в 5 раз превышала таковую при пероральном приеме [21,22,23].

Клиническая эффективность ГС была подробно изучена в многочисленных краткосрочных исследованиях, результаты которых легли в основу мета-анализа, опубликованного Т.Е. Mc. Alindon и Т.Е. Towheed с соавт. [24,25]. Симптоматическое действие ГС подтверждено у более чем 6000 больных с ОА различной локализации (коленные, тазобедренные, плечевые, мелкие суставы кистей, позвоночник) при анализе 20 опубликованных (с 1966 по 1999 годы) исследований. В клинических испытаниях, где ГС использовался как монотерапия или в комбинации с НПВП, ГС достоверно превосходил плацебо и по эффекту был сопоставим со «стандартными» НПВП [26–31]. Эффективность и безопасность внутримышечного введения ГС у 155 пациентов с ОА коленных суставов изучили А. Reicheit с соавт. [31] в рандомизированном, плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании в течение 6 недель. При анализе переносимости ГС установлено, что по частоте и спектру побочных реакций препарат не отличается от плацебо [28–30].

Исходя из анализа опубликованных данных об особенностях фармакокинетики пероральной и парентеральной форм препарата Дона (ГС) и отсутствии данных о сочетанном применении двух лекарственных форм ГС, цель настоящей работы заключалась в изучении сравнительной эффективности и переносимости двух

схем терапии ГС — per os (саше) ежедневно 1500 мг — 1 группа и комбинации саше (ежедневно 1500 мг) с внутримышечным ГС 400 мг (трижды в неделю в первые 3 недели лечения) — II группа в условиях открытого рандомизированного проспективного исследования у 60 больных ОА коленных суставов (ОАКС).

Материал и методы

Изучение сравнительной эффективности двух схем лечения проводилось в течение 8 недель: продолжительность периода терапии составила 6 недель, длительность последствия оценивалась через 2 недели после завершения лечения.

Основная клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Сравнимые группы были однородны ($p=0,7$) по возрасту, индексу массы тела, стадии ОАКС, длительности заболевания и частоте синовита коленных суставов. Последнее представляется особенно важным для оценки противовоспалительного эффекта ГС.

Таблица 1. Клиническая характеристика больных

		I группа (n=40)	II группа (n=20)
Пол	жен.	35	20
	муж.	5	0
Возраст, годы (M± m)		60±1,5	63,1±1,9
Вес, кг (M± m)		79,8±2,25	80,3±2,8
Рост, см (M ± m)		165±1,02	162,3±1,1
Длительность заболевания, годы (M ± m)		8,8± 1,1	8,35±1,4
Рентгенологическая стадия (по Kellgren)	I	9	4
	II	19	6
	III	11	9
	IV	1	1
Синовит, %		40	40

В качестве сопутствующей патологии сопоставимое число больных имело различные сердечнососудистые, эндокринологические и желудочно-кишечные заболевания, причем в обеих группах преобладали больные с артериальной гипертензией.

В ходе исследования анализировались следующие параметры: общая интенсивность боли по шкале Likert (в баллах от 0 до 4); общая оценка активности ОАКС (раздельно врачом и больным в баллах от 0 до 3); степень выраженности синовита (по оценке врача, в баллах от 0 до 4 по шкале Likert); выраженность боли, утренней скованности и функциональной активности по опроснику WOMAC в мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); в анализируемом суставе

интенсивность в мм по ВАШ боли в покое, в ночное время, «стартовой» боли; общая оценка эффективности лечения (раздельно врачом и больных) на 3, 6 неделях лечения и через 2 недели после завершения лечения; время наступления эффекта терапии (по мнению больного). Специальное внимание было обращено на частоту и спектр нежелательных явлений, зарегистрированных в процессе исследования.

Основными критериями включения являлись диагноз ОАКС (по критериям ACR); функциональные нарушения не выше III степени (сохранение способности к самостоятельному обслуживанию и возможности посещения исследовательского центра); неэффективность стабильной на протяжении 3-х месяцев дозы НПВП (эквивалентной 100 мг диклофенака); отсутствие терапии ГС или хондроитин сульфатом не менее чем за 6 месяцев до исследования; выраженность «общей» боли в суставах от умеренной до очень сильной (по 5-балльной шкале Likert).

В исследование не включались пациенты с вторичным ОА, больные фенилкетонурией, острым коронарным синдромом и гиперчувствительностью к лидокаину, с обострением язвенной болезни желудка и/или 12-типерстной кишки, при наличии язвенного колита или злокачественных образований в последние 5 лет; клинически значимых нарушений функции печени и почек, при неконтролируемых артериальной гипертензии, сердечной недостаточности и сахарном диабете.

Результаты

На фоне лечения (табл. 2) отмечено уменьшение боли в анализируемом коленном суставе в обеих группах, причем в II группе (комбинированная терапия) достоверное уменьшение боли в покое отмечено через 3 недели терапии, в то время как в I группе (саше) улучшение наступило к концу лечебного периода (6 недель). Ночная и стартовая боли достоверно уменьшились через 3 недели терапии в обеих группах. При оценке состояния больных через 2 недели после завершения лечебного периода установлено дальнейшее уменьшение боли в обеих группах ($p < 0,001$), что подтверждает эффект последствия препарата Дона. Функциональная активность больного, индекс боли и скованности оценены по опроснику WOMAC. Полученные данные представлены в табл. 3. Достоверное уменьшение индекса WOMAC (боль) отмечалось через 3 недели ($p < 0,001$) во II группе, в то время как в I группе улучшение наступило только к 6-й неделе лечения. Через 7 недель после окончания курса терапии положительный эффект сохранялся и был достоверно выше в группе, получавшей сочетанную терапию. Сочетанное применение двух лекарственных форм ГС позволило о большей степени, чем изолированное назначение саше, уменьшить скованность и улучшить функциональную активность.

Таблица 2. Динамика боли по ВАШ в анализируемом суставе на фоне терапии препаратом Дона ($M \pm p$)

Группа больных	Боль в покое (мм)				Ночная боль (мм)				Стартовая боль (мм)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
I (n=40)	31,7±14,5	27,1±14,9	21,3±14,4*	18,2±15,1**	39,2±20,3	29,2 ± 19,6*	24,6±21,8*	22,0±22,0*	55,3±17,9	42,9±18,9*	34,2±20,6**	29,6±20,6**
II (n=20)	43,3±20,9	28,0±21,3*	19,95±17,5*	13,9±13,3**	39,6±23,3	23,5±16,6*	14,6±14,2*	10,9±10,4**	61,7±14,9	43,35±18,8*	29,5±17,5**	19,75±18,2**

Примечание. Столбец 1 — до лечения, 2 — через 3 недели терапии, 3 — через 6 недель терапии, 4 — через 8 недель терапии.

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

Таблица 3. Динамика индекса WOMAC в процессе терапии ($M \pm p$)

Группа больных	Боль (мм)				Функциональная активность (мм)				Утренняя скованность (мм)			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
I (n=40)	43,0±14,0	36,4±16,3	31,0±22,0*	28,2±22,0*	45,5±15,2	37,4±16,7	33,5±18,8*	30,0±20,3**	48,6±19,6	41,8±21,9	33,8 ± 21,1*	34,3±23,2*
II (n=20)	43,15±10,5	29,4±12,7**	24,9±13,1*	17,75±14,4**	45,1±16,9	35,3±14,4	29,5±14,1*	21,6±16,1**	52,4±15,0	34,75±17,5*	25,85±15,8**	21,3±18,1**

Примечание. Столбец 1 — до лечения, 2 — через 3 недели терапии, 3 — через 6 недель терапии, 4 — через 8 недель терапии.

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

Как следует из таблицы 4, до начала терапии 45% больных II группы имели выраженную боль, через 3 недели лечения число больных уменьшилось в 4,5 раза и к концу лечения выраженная боль в суставах не отмечалась. Достоверное уменьшение числа больных с выраженной болью отмечалось через 3 недели в обеих группах ($p < 0,05$). Положительная динамика сохранилась в обеих группах к 6-й неделе лечения и не снижалась до завершения периода наблюдения. К концу наблюдения в I группе преобладали пациенты с умеренной болью (51%), в то время как в II группе 55% составили пациенты со слабовыраженной болью в анализируемом коленном суставе.

Таким образом, в результате данного исследования подтвержден быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект сочетанной терапии препарата Дона (внутримышечно и перорально) по сравнению с изолированным приемом препарата внутрь. Как следует из табл. 5, эффект сочетанной терапии проявляется быстрее и его выраженность достоверно выше.

При оценке активности болезни по шкале Likert (табл. 6) в обеих группах отмечено достоверное уменьшение активности болезни уже к 3-й неделе лечения. Однако в I группе больных 8% пациентов сохраняли выраженную активность заболевания (оценки активности, данные врачом и пациентом, совпали). Отчетливое противовоспалительное действие, оцениваемое в т.ч. по частоте синовита, выявлено во II-й группе ($p < 0,05$) к моменту завершения терапии.

Особое внимание было обращено на характер, частоту и выраженность побочных реакций, зарегистрированных в процессе исследования.

Полный курс терапии (6 недель) завершили 59 больных, что составило 98%. Нежелательные явления зарегистрированы у 4-х пациентов. В двух случаях (пациенты I группы) отмечалась тошнота в течение 1 дня слабой интенсивности. У одного пациента (I группы) наблюдались изжога, гастралгия, вздутие живота в течение 5 дней, слабой интенсивности, не потребовавшие прерывания терапии и дополнительного лечения. У одного пациента (II группы) отмечался умеренный кожный зуд с элементами кожной сыпи, возникшие на 9-й день терапии. После отмены исследуемого препарата состояние нормализовалось через 3 дня без дополнительного лечения. Таким образом, не установлено нарастания частоты и степени выраженности побочных реакций при назначении более высокой дозы ГС.

При оценке общей эффективности лечения (рис. 1) установлено значительное улучшение у 36% пациентов I группы и 60% 2 группы. Отсутствие эффекта достоверно чаще отмечалось в I группе — 26%, против 5% во второй. При этом отмечено полное совпадение оценок, данных врачом и самим пациентом.

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения и проведенное исследование позволяют дать высокую оценку препарату Дона. Использование различных форм (ампулы и саше) препарата способствуют быстрому достижению клинического эффекта у больных ОА. Проведенное исследование позволило нам сделать вывод о высокой эффективности препарата Дона при внутримышечном и пероральном введении, что в сочетании с хорошей переносимостью определяет целесообразность широкого применения комбинированной терапии препарата

Дона в ревматологической практике.

Таблица 4. Динамика боли по шкале Ликерта (% больных)

Боль	Группа I (n=40)				Группа II (n=20)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Выраженная	59	23	26	15	55	10	0	0
Умеренная	41	72	46	51	45	70	40	35
Слабая	0	0	23	23	0	20	60	55
Отсутствует	0	5	5	11	0	0	0	10

Таблица 5. Время наступления клинического эффекта и его выраженность на фоне проводимой терапии (по дневнику больного)

Группа больных	Время наступления клинического эффекта (дни)	Отчетливое клиническое улучшение к 21 дню лечения (% больных)
I группа (n=40)	11	60
II группа (n=20)	8	95

Таблица 6. Динамика активности болезни по шкале Ликерта (% больных)

Активность болезни	Группа I (n=40)				Группа II (n=20)			
	1	2	3	4	1	2	3	4
Выраженная	49	23	18	8	55	5	0	0
Умеренная	51	64	61	54	45	95	60	45
Слабая	0	13	21	28	0	0	40	50
Отсутствует	0	0	0	10	0	0	0	5

Литература

1. Felson D.T., Lawrence R.C., Dieppe P.A. et al. Osteoarthritis: new insights, part 16 the disease and its risk factors. *Ann. Intern. Med.*, 2000, 133, 635–646.
2. Osteoarthritis. Brandt K.D., Doherty M., Lohmander L.S. ed Oxford Univ Press. 1998.
3. Cremer P., Hochberg M.C. Osteoarthritis. *Lancet*, 1997, 350, 503–508.
4. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Howell D.S. In: Koopmen ed. *Arthritis and Allied Conditions. Textbook of Rheumatology. Williams & Wikins. Baltimore.* 1993, 2, 1969–1984.
5. Насонов Е.Л. Современные направления фармакотерапии остеоартроза. *Consilium medicum*, 2001, 2, 12, 509–514.
6. Amin A.R., Abramson S.B. The role of nitric oxide in articular cartilage breakdown in Osteoarthritis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 1998, 10, 263–268.
7. DuBois R.N., Abramson S.B., Crofford L. et al. Cyclooxygenase in biology and medicine. *FASEB J.*, 1998, 12, 1063–1073.
8. Насонов Е.Л. НПВП (перспективы применения в медицине). М, 2000,
9. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. Recommendations for the medical management of Osteoarthritis of the hip and knee. *Arthr. Rheum.*, 2000, 43, 1905–1915.
10. Brooks P., Emery P., Evans J.F. et al. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatol.*, 1999, 38, 779–788.
11. Mc Alindon T.E. Glucosamine for Osteoarthritis: dawn of a new era? *Lancet*, 2001, 283, 1469–1475.
12. Smith C.J., Zhang Y. Kobold C.M. et al. Pharmacological analysis of Cyclooxygenase-12 in inflammation. *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1998, 95, 1313–1318.
13. Setnicar I., Cereda R., Pacini A. et al. Antireactive Properties of glicosamine sulfate. *Arzneim-Forsch/Drug Research.*, 1991, 4, 2, 157–161.
14. Bassleer C., Rovati L., Franchimont P. Stimulation of proteoglycan production by chondroitin sulfates in chondrocytes isolate from human osteoarthritis articular cartilage in vitro. *Osteoarthritis. Cartilage*, 1998, 6, 427–434.
15. Conrozier T., Mathieu P., Piperno M. et al. Glucosamin sulfate significantly reduced cartilage destruction in a rabbit model of osteoarthrosis. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 147.
16. Dodge G.R., Hawkins D.F., Jenez S.A. Modulation of aggrecan, MMP1, MMP3 production by glucosamin sulfate in cultured human osteoarthritic articular chondrocytes (abstract). *Arthr. Rheum.*, 1999, 42 (suppl), S 253.
17. Gouze J.N., Bodji K., Gulberti S. et al. Interleukin-1 down-regulates the expression of glucuronosulftransferase I, a key enzyme priming glycosaminoglycan biosynthesis: influence of glucosamine on interleukin-1 mediated effects in rat chondrocytes. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 351–360.
18. Piperno M., Reboul P., Hellio L et al. Glucosamin sulfate modulates dysregulated functions of human osteoarthritic chondrocytes in vitro. *Osteoarthritis. Cartilage.*, 2000, 8, 207–212.
19. Piperno M., Reboul P., Hellio L. et al. Osteoarthritis cartilage fibrillation is associated with a decrease in chondrocyte adhesion to fibronectin. *Osteoarthritis. Cartilage.*, 1998, 6, 393–399.
20. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego I. et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF- κ B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis. Cartilage*,

2003, 11, 290–298.

21. Noyszewski E.A., Wroblewski K., Dodge G.R. et al. Preferential incorporation of glucosamin moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthr. Rheum.*, 2001, 44, 1089–1095.

22. Setnikar I., Giachetti C., Zanol G. et al. Absorption, distribution and excretion of radioactivity after a single intravenous or oral administration of (14 °C) glucosamin to the rat. *Pharmacotherap.*, 1984, 3, 538–550.

23. Setnikar I., Giachetti C., Zanol G. et al. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate: a review. *Arzneimittelforschung.*, 2001, 51, 699–725.

24. Mc Alindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P. et. al. Glucosamin and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic qualify assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2001, 357, 247–248.

25. Towheed T.E., Anastassiades T.S. Glucosamin and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis: evidence is widely touted but incomplete. *JAMA*, 2000, 283, 1483–1484.

26. Цветкова Е.С., Насонов Е.Л., Бадюкин В.В. Дона — перспективный препарат для лечения остеоартроза. *Росс, ревматол.*, 1999, 5, 34–38.

27. Muller-Fassbender H., Bach G. L., Haase W. et.al Glucosamin sulfate compered to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis. Cartilage*, 1994, 2, 61–69.

28. Noack W., Fischer M., Forster K.K. et.al Glucosamin sulfat in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis. Cartilage*, 1994, 2, 51–59.

29. Pavelka K., Gatterova S., Olejarova M. et.al Glucosamin sulfate and delay of progression of knee osteoarthritis. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162, 2113–2123.

30. Reginster J.Y., Deroisy R., Paul I. et.al Long-term effects of glucosamin sulphat on osteoarthritis progression: a ramdomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001,357, 251–256.

31. Reichelt A., Foster K.K., Ficher M. et.al. Efficacy and safety in intramuscular glucosamin sulfat in osteoarthritis of the knee. *Arzneim-Forsch/Drug Research.*, 1994, 44, 75–80.