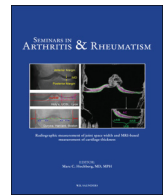




ELSEVIER

Содержание доступно на ScienceDirect

## Семинары по артриту и ревматизму

Веб-страница журнала: [www.elsevier.com/locate/semarthrit](http://www.elsevier.com/locate/semarthrit)

## Консенсусный алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) — от доказательной медицины к реальным условиям

Olivier Bruyère, PhD<sup>a,\*</sup>, Cyrus Cooper, MD, PhD<sup>b,c</sup>, Jean-Pierre Pelletier, MD<sup>d</sup>, Emmanuel Maheu, MD<sup>e</sup>, François Rannou, MD, PhD<sup>f</sup>, Jaime Branco, MD<sup>g</sup>, MarBC Luisa Brandi, MD<sup>h</sup>, John A. Kanis, MD<sup>i</sup>, Roy D. Altman, MD<sup>j</sup>, Marc C. Hochberg, MD, PhD<sup>k,l,m</sup>, Johanne Martel-Pelletier, PhD<sup>d</sup>, Jean-Yves Reginster, MD, PhD<sup>n</sup>

<sup>a</sup> Вспомогательный отдел эпидемиологии и биостатистики, Департамент здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льежский университет, Университетский клинический центр Сарт Тильман, Льеж 4000, Бельгия

<sup>b</sup> Центр эпидемиологии Совета по медицинским исследованиям при Университете Саутгемптона, Саутгемптон, Великобритания

<sup>c</sup> Биомедицинский научно-исследовательский центр патологии скелетно-мышечной системы, Национальный институт здравоохранения, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания

<sup>d</sup> Центр изучения остеоартрита, Центр клинических исследований, Университет Монреалья (CRCHUM), Монреаль, Квебек, Канада

<sup>e</sup> Отделение ревматологии, Больница Св. Антония, Париж, Франция

<sup>f</sup> Реабилитационный центр, Отделение ревматологии, Клиника Кошан, Университет Декарта, Париж, Франция

<sup>g</sup> Центр исследований хронических заболеваний (CEDOC), Отделение ревматологии, Факультет медицинских наук, Лиссабонский университет, Клиника Эгас Мониц, Лиссабон, Португалия

<sup>h</sup> Отделение терапии, Флорентийский университет, Флоренция, Италия

<sup>i</sup> Сотрудничающий центр ВОЗ по метаболическим заболеваниям костей, университет в Шеффилде, Шеффилд, Великобритания

<sup>j</sup> Медицинская школа Дэвида Геффена, Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Калифорния, США

<sup>k</sup> Отделение ревматологии и клинической иммунологии, Департамент медицины, Медицинская школа Университета Мэриленда, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>l</sup> Герiatricкий научный, образовательный и клинический центр, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>m</sup> Система здравоохранения, Балтимор, Мэриленд, США

<sup>n</sup> Департамент здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льежский университет, Льеж, Бельгия

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

## Ключевые слова:

Глюкозамин

Хондроитин

Гиалуроновая кислота

Остеоартрит коленного сустава

Нестероидные противовоспалительные препараты

Симптоматические медленно действующие препараты

против остеоартрита (SYSADOA)

Трамадол

## АННОТАЦИЯ

В 2014 году Европейское общество изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава (ОА) с практическими рекомендациями относительно последовательности назначения тех или иных вмешательств. При анализе реальных клинических данных получены дополнительные свидетельства в поддержку фармакотерапии ОА с точки зрения обезболивающих эффектов, поддержания функциональной активности суставов, предотвращения побочных эффектов, болезнь-модифицирующих эффектов, улучшения отдаленных исходов (отсрочка хирургической операции по замене сустава) и фармакоэкономических факторов (сокращение потребления ресурсов здравоохранения). В статье представлен обновленный анализ литературы по отдельным вмешательствам при ОА с особым вниманием к реалиям повседневной клинической практики. Цель данной публикации – дать простые рекомендации по порядку назначения лечения пациентам с ОА коленного сустава в первичном звене здравоохранения. На первом этапе рекомендована фоновая поддерживающая терапия симптоматическими медленно действующими препаратами против остеоартрита (SYSADOA). Рекомендация сопровождается высококачественной доказательной базой только для рецептурных препаратов, изготовленных на основе запатентованных формул кристаллического глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. К схеме может быть добавлен парацетамол, но только для экстренного обезболивания, так как его эффективность ограничена, а нежелательных симптомов со временем становится все больше. В качестве дополнительного симптоматического лечения можно назначать нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) местного действия, обладающие той же степенью эффективности, что и НПВП для приема внутрь, но без выраженного системного воздействия. На втором этапе лечения персистирующих симптомов центральное место сохраняется за НПВП для приема внутрь, но, так как они очень различны с точки зрения профиля безопасности для желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, для максимально возможного улучшения баланса пользы и риска рекомендована стратификация пациентов и тщательный подбор препарата.

Сокращения: ХС – хондроитина сульфат 4&6; ГА – глюкозамина сульфат; ВС – внутрисуставной; ГК – гиалуроновая кислота; pCGS – запатентованная формула кристаллического глюкозамина сульфата; SYSADOA – симптоматические медленно действующие препараты против остеоартрита.

\* Контактное лицо для корреспонденции.

E-mail: [olivier.bruyere@ulg.ac.be](mailto:olivier.bruyere@ulg.ac.be) (O. Bruyère).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.10.009>

0049-0172/© 2015 Авторский коллектив. Опубликовано Elsevier HS Journals, Inc. Эта статья находится в открытом доступе, лицензия CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

На следующем этапе лечения рекомендовано внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты. Данный метод обеспечивает устойчивый клинический эффект сроком до 6 месяцев после краткосрочного курса еженедельных инъекций. На последнем перед хирургической операцией этапе производится медленное титрование трамадола пролонгированного действия. Это слабый опиоид, отличающийся длительным обезболивающим действием и улучшенным профилем переносимости.

© 2015 Авторы. Опубликовано Elsevier HS Journals, Inc. Статья в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Введение

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, сопровождающееся болями и функциональными ограничениями, которые приводят к существенной морбидности и ухудшению качества жизни, представляют собой серьезную социальную и экономическую нагрузку [1,2]. Чаще всего ОА поражает коленные суставы, причем симптоматический ОА коленного сустава широко распространен среди людей старше 50 лет (более 250 миллионов человек) [3]. ОА является причиной большого количества обращений за медицинской помощью и основным показанием к назначению лекарственных препаратов (приблизительно 3000 долларов в год на одного пациента) [4]. Ожидается, что в условиях старения человеческой популяции к 2020 году ОА займет четвертое место в структуре причин инвалидности [1]. Цели лечения при ОА включают улучшение симптомов и замедление прогрессирования заболевания, что, в свою очередь, может ослабить воздействие ОА на подвижность и качество жизни пациента, сократить потребность в экстренном обезболивании и хирургических операциях по замене сустава в отдаленной перспективе и, следовательно, сократить потребление ресурсов здравоохранения.

В 2014 году Европейское общество изучения клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава (ОА), в котором изложены практические рекомендации относительно последовательности назначения терапевтических вмешательств, а действия врачей приобретают поступательный логический характер [5]. Это большое достижение рабочей группы экспертов, так как при разработке всех прежних рекомендаций уровень доказательности данных, стоящих за каждой из них, оценивался без учета того, на каком этапе лечения назначается то или иное вмешательство [6-9]. Алгоритм ESCEO был разработан международной рабочей группой по итогам анализа данных клинических исследований по ОА и подробной дискуссии. В статье приводится обновленный анализ литературы по отдельным вмешательствам при ОА с особым вниманием к данным повседневной клинической практики. Цель публикации – обеспечить врачей первичного звена здравоохранения практическим руководством по лечению ОА, как обсуждалось на встрече рабочей группы ESCEO в мае 2015 г. Немедикаментозные методы лечения уже были всесторонне проанализированы ранее и не рассматриваются в настоящей статье [5]. Фармакологические вмешательства при ОА обсуждаются детально, представлен упрощенный алгоритм фармакотерапии ОА, разработанный рабочей группой ESCEO (см. Рисунок). В четырех обзорных статьях, включенных в этот номер журнала, анализируется доказательная база в поддержку обсуждаемых здесь терапевтических вмешательств при ОА [10-13].

## Этап 1: Фармакологическое лечение

### Парацетамол

Парацетамол широко применяется как обезболивающий препарат первого ряда, несмотря на то, что его действие на симптомы минимально [5-9]. При ОА коленного сустава размер эффекта (РЭ) парацетамола на боль равен всего лишь 0,14 [95% доверительный интервал: 0,05-0,22] при нулевом эффекте на скованность и физическое функционирование [14]. Постоянное назначение парацетамола, в частности, в первичном звене здравоохранения, во многом обусловлено широко распространенным мнением о его безопасности и низкой стоимостью. Однако в последнее время появились определенные сомнения относительно профиля безопасности парацетамола, так что встал вопрос о целесообразности его рутинного, постоянного применения. Парацетамол все чаще связывают с повышенным риском осложнений в верхних отделах желудочно-кишечного

тракта (ЖКТ), а при его применении в высоких суточных дозах возможно тяжелое поражение печени [15]. Высокие дозы парацетамола (>3 г/сутки) связаны с повышением риска госпитализаций по поводу перфораций в ЖКТ, образования язв или кровотечений по сравнению с более низкими дозами [отношение рисков (HR) 1,20; 95% ДИ: 1,03-1,40] [16]. Также есть информация о снижении почечной функции (снижение скорости клубочковой фильтрации [СГФ] > 30 мл/мин) у женщин после длительного применения высоких доз парацетамола (>3 г/сутки) [отношение шансов (OR) 2,04; 95% ДИ: 1,28-3,24] и усилении артериальной гипертензии у мужчин [относительный риск (RR) = 1,34; 95% ДИ: 1,00-1,79] и женщин (2,00; 95% ДИ 1,52-2,62) [17-19].

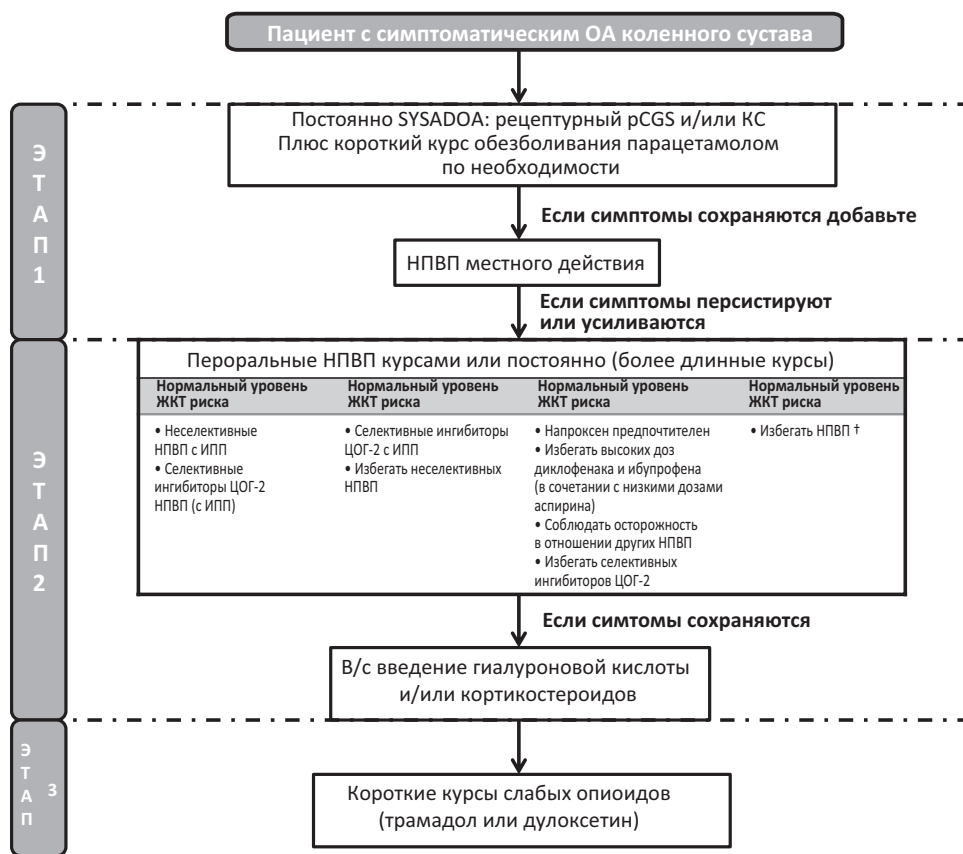
В рамках первичной медицинской помощи парацетамол может применяться как обезболивающее при легкой/средней тяжести ОА в суточных дозах до 3 г/сутки. Однако, если парацетамол недостаточно эффективен или вообще не эффективен, врач должен рассмотреть возможность изменения схемы лечения или подключения других препаратов.

### SYSADOA

На первом этапе лечения ОА коленного сустава рабочая группа ESCEO рекомендует начинать базовую постоянную терапию симптоматическими медленно действующими препаратами против остеоартроза (SYSADOA), к которой по необходимости добавляется краткосрочное применение парацетамола для экстренного обезбоживания (Рисунок) [5]. Из SYSADOA наиболее убедительная доказательная база имеется для рецептурных препаратов глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина сульфата 4&6 (ХС). Также как возможные препараты для лечения ОА предложены другие SYSADOA, включая диацереин, неомыляемые соединения авокадо и бобов сои (ASU), фрагменты коллагена или растительные экстракты. Судя по результатам доклинических исследований, диацереин может воздействовать на патологический метаболизм в суставной ткани при ОА [20]. Клинические исследования показывают возможность болезнью-модифицирующего эффекта диацереина при ОА тазобедренного сустава [21], что создает основу для дальнейших исследований, в частности по ОА коленного сустава. Что касается других SYSADOA, данные о доклинических или клинических эффектах ограничены [22].

### Глюкозамина сульфат

В многочисленных исследованиях оценивали эффективность глюкозамина в лечении симптомов ОА и его возможные болезнью-модифицирующие эффекты по замедлению структурных изменений в суставах [23-27]. В продаже имеется множество препаратов глюкозамина в виде сульфата или гидрохлорида (HCl), строго рецептурных, дженериков, безрецептурных (OTC) и пищевых добавок. Однако, как следует из тщательного анализа доказательной базы, только запатентованные формулы кристаллического глюкозамина сульфата (pCGS) (Rottapharm) [28] обладают доказанной эффективностью при ОА [23-25]. Кокрановский обзор рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показал, что “только те исследования, в которых оценивали препарат Rotta, показали превосходство глюкозамина над плацебо в лечении боли и функциональных нарушений”. Фактически, если в мета-анализ были включены только те исследования, которые проводились по слепому протоколу, не удавалось выявить никакой пользы от применения глюкозамина для обезбоживания [стандартизованная средняя разница (SMD) = -0,16; 95% ДИ: от -0,36 до 0,04] [23]. Это заключение нашло отражение в анализе только тех РКИ, в которых использовались другие препараты глюкозамина (не Rottapharm). В этих исследованиях также не было продемонстрировано никакого преимущества над плацебо в плане обезбоживания (SMD -0,05; 95% ДИ: от -0,15 до 0,05). Примечательно, что если РКИ, в которых использовали препарат pCGS (в Кокрановском обзоре фигурирует



**Рисунок.** Упрощенный поэтапный алгоритм фармакотерапии остеоартрита коленного сустава [5] (модификация алгоритма ESCEO [5]). Полный алгоритм, включая немедикаментозные методы лечения, см. в оригинальной публикации. \*Включая применение низких доз аспирина; †При скорости гломерулярной фильтрации < 30 мл/мин; в остальных случаях соблюдать осторожность; ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2; ХС – хондроитина сульфат; СС – сердечно-сосудистая; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; в/с – внутрисуставное; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; pCGS – запатентованная формула кристаллического глюкозамина сульфата; ИПП – ингибитор протонной помпы; SYSADOA – симптоматические медленно действующие препараты против остеоартрита; ОА – остеоартрит.

как “препарат Rotta”), анализировали отдельно, то pCGS эффективнее, чем плацебо, снимал боль (SMD -1,11; 95% ДИ: -1,66 to -0,57) и влиял на функциональную подвижность (индекс Лекена) (SMD -0,47; 95% ДИ: от -0,82 до -0,12), несмотря на высокую гетерогенность исследований ( $I^2 = 92\%$ ) [23]. Чтобы снять проблему гетерогенности, можно рассмотреть только три опорных исследования pCGS [26,27,29], которым было независимо присвоено высшее качество (индекс Jadad = 5) при «самом низком риске необъективности» [24,25], т.е. исследования с адекватной маскировкой препаратов в Кокрановском обзоре [23]. В этих исследованиях оценивали эффекты pCGS на симптомы ОА и функциональные исходы при сроках наблюдения от 6 месяцев до 3 лет [26,27,29]. В независимых мета-анализах рассчитанный глобальный эффект pCGS на боль составил 0,27 (95% ДИ: 0,12-0,43) без гетерогенности [24,25]. Несмотря на умеренный терапевтический эффект, этот препарат превосходит парацетамол (PЭ 0,14), что подтверждается данными прямого сравнительного исследования [29], и сопоставим по эффективности с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) (PЭ 0,32; 95% ДИ: 0,24-0,39) [14,30]. Кроме того, продемонстрирован значительный эффект pCGS (0,33; 95% ДИ: 0,17-0,48) на функциональный индекс WOMAC (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index) и на индекс Лекена (0,38; 95% ДИ: 0,18-0,57) [24].

Полезный эффект от постоянного применения pCGS показан в долгосрочных исследованиях, в которых у пациентов, принимавших pCGS в течение 3 лет, значительно уменьшилось сужение суставной щели (JSN) по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо [26,27]. Выявление на рентгене JSN > 0,5 мм за 2-3 года считается надежным сурrogатным маркером необходимости тотального эндопротезирования сустава [31]: доля пациентов с JSN > 0,5 мм была значительно снижена в обоих 3-летних опорных исследованиях pCGS [26,27]. Доказательства длительных болезнь-модифицирующих эффектов pCGS дополнительно получены

из клинических наблюдений за пациентами, включенными в долгосрочные РКИ [32]. Применение pCGS не менее 12 месяцев приводило к существенной отсрочке тотального эндопротезирования сустава ( $p = 0,026$ ); операция была сделана вдвое большему количеству пациентов в группе плацебо в течение 5 лет наблюдения по сравнению с пациентами, которые получали pCGS (относительный риск [RR] 0,43; 95% ДИ: 0,20-0,92) [32].

В исследованиях, приближенных к условиям реальной клинической практики, показаны фармакоэкономические преимущества длительного применения pCGS: потребность в сопутствующих НПВП сократилась на 36-50% [32,33], также сократилось потребление ресурсов здравоохранения, включая расходы на визиты к врачу и обследования [32]. Далее, анализ экономической эффективности в 6-месячном исследовании с расчетом показателя ICER (коэффициент эффективности дополнительных затрат) показал высокую экономическую эффективность лечения pCGS по сравнению с парацетамолом и плацебо при первичном ОА коленного сустава [29,34].

Рабочая группа ESCEO поддерживает дифференцированный подход к назначению pCGS и других препаратов глюкозамина в первой линии терапии SYSADOA, целью которой является установление средне- и долгосрочного контроля симптоматики ОА коленного сустава (Рисунок). Только pCGS выпускается в виде препарата для приема один раз в сутки (1500 мг), который характеризуется высокой биодоступностью и вызывает доказанный фармакологический эффект при ОА коленного сустава [35] в клинических исследованиях и в условиях реальной клинической практики.

*Комбинации хондроитина сульфата и SYSADOA*

Исследования с рецептурными препаратами ХС показали, что ХС могут оказывать аналогичное структурно-модифицирующее действие на

суставы у пациентов с легким/умеренным ОА [36-38]. По сообщениям, размер эффекта ХС на боль варьируется [8]; но в более поздних исследованиях и систематических обзорах показано, что влияние рецептурных препаратов ХС на структурные изменения суставов и симптомы может быть клинически значимым, а размер эффекта может быть сопоставим с размером эффекта глюкозамина (ГА) [38-40].

Глюкозамин и ХС часто применяют в комбинации как пищевые добавки, вопрос в том, есть ли в этом дополнительная польза. Чтобы ответить на этот вопрос, необходимо сравнить по эффективности комбинацию рецептурных препаратов ХС и ГС (в форме рСГС) с применением ХС или рСГС в режиме монотерапии, либо с препаратом сравнения или плацебо, а такие исследования пока еще не проведены. В исследовании GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial) глюкозамин гидрохлорид (ГГ) и ХС в отдельности или в комбинации не уменьшали боль в общей группе пациентов с ОА коленного сустава, но был показан симптоматический эффект комбинации ХС+ГГ на подгруппе пациентов с умеренными/сильными болями в коленном суставе [41]. Более того, комбинация ХС+ГГ не уступала по эффективности целекоксибу [42], хотя в этом исследовании не было контрольной группы пациентов, принимавших плацебо. Поскольку по действию на симптомы и структурные изменения в суставах ГГ не отличался от плацебо [41,43], а в комбинации ГГ+ХС биодоступность глюкозамина снижается на 50-75% [35], любой полезный эффект комбинации ХС+ГГ с трудом поддается интерпретации и может быть связан в основном с действием ХС.

Данные о болезнью-модифицирующем эффекте комбинации получены в недавнем исследовании нерецептурных ГС для приема один раз в сутки (1500 мг) и ХС (800 мг). После 2 лет лечения было обнаружено статистически значимое уменьшение JSN по сравнению с плацебо (средняя разница 0,10 мм; 95% ДИ: 0,002-0,20 мм;  $p = 0,046$ ) [44]. В исследовании OAI (Osteoarthritis Initiative) на когорте пациентов с остеоартритом показано уменьшение потери объема хрящевой ткани после 2 лет приема комбинации глюкозамина и ХС [45]. Эти данные согласуются с полученными ранее и более убедительными доказательствами болезнью-модифицирующего эффекта монотерапии рСГС [26,27,32] или рецептурным препаратом ХС [36-38]. Таким образом, нет достаточных оснований считать предпочтительным применение комбинации нерецептурных препаратов глюкозамина (в т.ч. ГГ) и хондроитина вместо монотерапии любым из этих препаратов. Напротив, поскольку и рСГС, и ХС считаются безопасными препаратами, не отличающимися от плацебо по профилю нежелательных явлений (НЯ) [23,38], и оба препарата связаны с долгосрочными болезнью-модифицирующими эффектами [24,25,40], защитой суставного хряща и замедлением прогрессирования заболевания [46], целесообразно провести плацебо-контролируемые РКИ для подтверждения клинического преимущества комбинации двух рецептурных препаратов над любым из них в режиме монотерапии.

#### *НПВП местного действия*

Если после начала базового медикаментозного лечения препаратами SYSADOA симптомы сохраняются, а обезболивание парацетамолом не дает удовлетворительного облегчения, к схеме можно добавить НПВП местного действия. Эффективность местных НПВП при ОА коленного сустава установлена в РКИ и мета-анализах [47-50]. Данные прямых сравнительных исследований показывают, что НПВП местного действия так же эффективны, как НПВП для приема внутрь, но с ними связан более низкий риск желудочно-кишечных НЯ, хотя и выше риск легких кожных реакций [47]. Объединенный размер обезболивающего эффекта НПВП для местного применения оказался равным 0,44 (95% ДИ: 0,27-0,62), хотя наблюдалась гетерогенность препаратов по эффективности ( $I^2 = 69%$ ) [48]. Показатель NNT (количество пациентов, которых необходимо пролечить) для уменьшения боли, по крайней мере, на 50% за 8-12 недель равен 6 для жидкой формы диклофенака и 11 для геля [51]. Однако недавние исследования кетопрофена для местного применения не смогли показать его превосходство над плацебо [52,53]. Эффективность НПВП местного действия определяется хорошим всасыванием через кожу и накоплением действующего вещества в тканях-мишенях, а низкие концентрации в плазме крови способствуют минимизации системных НЯ и улучшению переносимости лечения. НПВП для местного применения различаются по биодоступности, самая высокая биодоступность

наблюдается у этофенамата (21%) [54], его концентрации в воспаленной ткани-мишени в 10 раз превышают концентрации в плазме крови [55]. Диклофенак для местного применения также аккумулируется в синовиальной жидкости [56].

В исследованиях, приближенных к реальной клинической практике, НПВП для местного применения вызывали обезболивающий эффект, эквивалентный эффекту пероральных НПВП, в течение 1 года наблюдения, при этом было зарегистрировано меньше НЯ [57]. Кроме того, использование местных НПВП при воспалительных ревматических заболеваниях сокращало потребность в НПВП для приема внутрь на 40% и значительно снижало частоту НЯ со стороны ЖКТ [58]. Опросы показали, что 75% пациентов предпочитают НПВП для местного применения, а не НПВП для приема внутрь [57].

Из соображений безопасности местные НПВП предпочтительнее, так как они отличаются более низким системным всасыванием и, соответственно, лучшей переносимостью. НПВП для местного применения можно считать предпочтительным методом лечения, в частности для пациентов в возрасте 75 лет и старше, при наличии сопутствующих заболеваний и из групп повышенного риска желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых (СС) и почечных побочных эффектов.

## **Этап 2: Продолжение фармакотерапии**

### *НПВП для приема внутрь*

При отсутствии удовлетворительного эффекта от препаратов, назначенных на первом этапе лечения, и сохранении симптомов либо в случае, если пациент испытывает средней тяжести/тяжелые боли, эффект может быть достигнут за счет подключения более сильных препаратов. НПВП для приема внутрь традиционно играют центральную роль в фармакотерапии ОА, они вызывают умеренный обезболивающий эффект (РЭ 0,29; 95% ДИ: 0,22-0,35), который превосходит эффект парацетамола (РЭ 0,14) [14], и эффективны при лечении пациентов с более тяжелым ОА [59]. Селективные ингибиторы циклооксигеназы-2, частично селективные и неселективные НПВП обладают сходной обезболивающей эффективностью [47]. В последние годы целесообразность широкого применения НПВП была поставлена под вопрос из-за сообщений о серьезных нежелательных явлениях со стороны верхних отделов ЖКТ (UGIC) и сердечно-сосудистой системы [9].

Пероральные НПВП связаны с 3-5-кратным повышением риска UGIC, включая перфорацию язвы желудка, обструкцию или кровотечение [60,61]. Однако различные НПВП обладают разным риском UGIC и СС осложнений [62,63]. Высокий риск UGIC на фоне приема индометацина снижается за счет использования соответствующего пролекарства (ацетаметацина), которое менее активно воздействует на фермент ЦОГ-1 в слизистой желудка и, соответственно, приблизительно на треть снижает частоту НЯ в ЖКТ [64]. Целекоксиб и ибупрофен характеризуются низким относительным риском UGIC по сравнению с другими НПВП [65], тогда как при приеме набуметона частота желудочно-кишечных НЯ в 10 раз ниже, чем при приеме других НПВП [66,67].

Применение гастропротективных агентов, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), может снизить частоту UGIC на 50-60% [68]. Селективные ингибиторы ЦОГ-2 связаны с более низким риском UGIC по сравнению с неселективными НПВП, но все же риск значительно выше, чем для плацебо [69]. Рабочая группа ESCO рекомендует лечащим врачам назначать пациентам с низким риском НЯ со стороны ЖКТ или неселективные НПВП с/без ИПП, или селективные ингибиторы ЦОГ-2, руководствуясь собственным опытом (Рисунок) [5].

Выбор конкретного НПВП в клинической практике зависит от индивидуальных характеристик пациента и его анамнеза [5]. Рабочая группа ESCO рекомендует оценивать факторы риска и соотношение риск/польза до назначения лечения. Идентифицировано несколько факторов, повышающих риск UGIC, включая пожилой возраст, язву в ЖКТ в анамнезе и сопутствующее применение кортикостероидов, аспирина или антикоагулянтов [62,70]. У пациентов с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ, включая пациентов, одновременно принимающих низкие дозы аспирина, следует избегать неселективных НПВП, а селективные ингибиторы ЦОГ-2 следует назначать под прикрытием ИПП [71]. Также важны предпочтения пациента, например, в том, что касается режима



приема препарата, т.е. один раз в сутки или чаще.

Практически нет сомнений в том, что все НПВП для приема внутрь, селективные и неселективные, повышают риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений [69], и их следует избегать при назначении лечения пациентам из групп высокого СС риска. Не следует назначать ибупрофен в сочетании с низкими дозами аспирина из-за клинически значимых фармакологических взаимодействий [72]. Исключением является напроксен, который можно считать предпочтительным препаратом для нуждающихся в НПВП пациентов с высоким СС риском [69,73]. Это может быть обусловлено устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов [69]. У пациентов с повышенным риском почечных осложнений, например, при хронической болезни почек с СГФ до 30 мл/мин, рабочая группа ESCEO рекомендует избегать приема НПВП внутрь [5].

Рабочая группа ESCEO рекомендует применять НПВП для приема внутрь короткими или более длинными курсами, но не постоянно, в минимально эффективной дозе. Из соображений безопасности, длительность приема препаратов должна быть, насколько это возможно, минимальной [1]. ESCEO не рекомендует переходить на комбинацию НПВП в случае недостаточного контроля симптомов на монотерапии, так как данных о возможной дополнительной пользе нет, а риск НЯ повышается, как и общая стоимость терапии. Переход на другой НПВП может быть целесообразен, но рабочая группа ESCEO не рекомендует обращаться к этому приему многократно, не рассмотрев другие варианты лечения. При наличии противопоказаний к применению НПВП или если пациент продолжает испытывать симптомы, несмотря на применение НПВП, можно рассмотреть целесообразность внутрисуставной терапии (Рисунок) [1].

#### Гиалуроновая кислота

Вискозампленментарная терапия (внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты [ГК]) – это эффективный метод лечения ОА коленного сустава, оказывающий благоприятное воздействие на боль, функционирование и глобальную оценку пациента [74]. В РКИ получены надежные доказательства эффективности ГК, а в недавно проведенном сетевом мета-анализе размер эффекта по сравнению с пероральным плацебо определен равным 0,63 [75]. Внутрисуставные инъекции ГК оказались самым эффективным методом обезболивания по сравнению со всеми остальными вмешательствами при ОА. Однако внутрисуставной путь введения сам по себе дает значительный эффект по сравнению с пероральным плацебо (РЭ 0,29). Это можно объяснить сильным воздействием внутрисуставной инъекции любого раствора на ноцицептивный ответ через эффект на периферическую нервную систему. Еще важнее возможность некоторого противовоспалительного эффекта аспирации перед инъекцией ГК за счет удаления провоспалительных цитокинов, нейромедиаторов боли и других медиаторов [76]. Несмотря на это, внутрисуставные инъекции ГК давали статистически значимый обезболивающий эффект по сравнению с внутрисуставными инъекциями плацебо (через 3 месяца 0,34; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,26-0,42) [75]. В исследованиях, прямо сравнивающих внутрисуставные инъекции ГК с постоянным приемом пероральных НПВП, размер обезболивающего эффекта ГК не отличался значительным образом от эффекта НПВП до 12 недель [77]. Внутрисуставные инъекции ГК характеризуются благоприятным профилем безопасности, самой частой жалобой пациентов является боль в месте инъекции, по сравнению с более частыми желудочно-кишечными НЯ на терапии НПВП. В этом отношении внутрисуставное введение ГК может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА коленного сустава, особенно для пациентов более старшего возраста или из групп повышенного риска возникновения НЯ на фоне приема НПВП.

Гиалуроновая кислота не относится к быстро действующим агентам. Но терапевтические эффекты ГК на боль и подвижность суставов носят длительный характер и сохраняются до 6 месяцев после инъекции [78]. Анализ утвержденных в США препаратов ГК для внутрисуставных инъекций показал значительный терапевтический эффект на боль в коленном суставе (SMD 0,38) и подвижность коленного сустава (SMD 0,32) по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ) с 4-й по 26-ю неделю [78]. Действие ГК развивается медленно, эффективность проявляется к 4-й неделе, достигает пика на 8-й и сохраняется до 6 месяцев [79]. Для сравнения, внутрисуставные кортикостероиды обеспечивают большее обезболивание в краткосрочной перспективе до 4 недель, тогда как после 8-й недели вну-

трисуставные инъекции ГК демонстрируют более высокую и устойчивую эффективность [80].

В исследовании с участием более 300 пациентов с ОА коленного сустава получены реальные доказательства долгосрочной эффективности повторных курсов внутрисуставных инъекций ГК (4 курса из 5 еженедельных инъекций) [81]. Через 40 месяцев (12 месяцев после последнего курса) в группе лечения было значительно больше ответов, чем в группе плацебо (ответы оценивали по критериям OARSI 2004 – боль, функция и глобальная оценка пациента; 80,5% респондеров в группе ГК vs. 65,8% на плацебо;  $p = 0,004$ ) [81]. Примечательно, что количество респондеров в группе ГК прогрессивно увеличивалось после каждого курса лечения, тогда как частота ответов на плацебо оставалась постоянной. В других наблюдательных исследованиях внутрисуставные инъекции ГК при ОА коленного сустава эффективно улучшали такие показатели, как боль в покое и боль при ходьбе, с продолжительностью эффекта до 6 месяцев, и сокращали применение сопутствующих обезболивающих на 30-50%. Сообщалось о немногочисленных НЯ, в основном НЯ сводились к легкой или умеренной боли и припухлости [82-84]. Кроме того, внутрисуставное введение ГК приводило к отсрочке тотального эндопротезирования коленного сустава приблизительно на 2 года [85-87].

В большинстве проведенных на сегодняшний день клинических исследований, сравнивающих препараты ГК с разной молекулярной массой, они не различались по симптоматической эффективности [88-92]. В сравнительном клиническом исследовании ГК со средней молекулярной массой статистически значимо превосходила низкомолекулярную ГК по обезболивающей эффективности через 6 месяцев ( $p = 0,021$ ) [93]. Сшитые формы высокомолекулярной ГК (гиланы) и ГК со средней молекулярной массой обладают сопоставимой эффективностью [94], но имеют менее благоприятный профиль безопасности за счет более частых обострений/случаев несептического постинъекционного артрита [95]; гиланы в два раза чаще вызывают местные нежелательные реакции (относительный риск 1,91; 95% ДИ: 1,04-3,49;  $P = 28\%$ ) и обострения (относительный риск 2,04; 95% ДИ: 1,18-3,53;  $P = 0\%$ ), чем ГК со средней и высокой молекулярной массой [94].

Точный механизм действия экзогенной ГК неизвестен, предполагается, что оно реализуется в две стадии (механическая и фармакологическая) [80,96]. Инъекция ГК в высокой концентрации увеличивает объем синовиальной жидкости и улучшает скольжение суставных поверхностей [97,98], а затем индуцируется биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса [99], что уменьшает потери протеогликана в хряще и апоптоз хондроцитов [97,100]. На эндогенный синтез ГК синовиальными фибробластами влияет концентрация и молекулярная масса ГК во внеклеточной среде [99,101]. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК достигается под воздействием ГК со средней молекулярной массой, связывающейся с рецепторами фибробластов в синовиальной жидкости; это связывание может быть ограничено стерическим объемом высокомолекулярной ГК, а с низкомолекулярной ГК возникают только слабые взаимодействия [99]. Восстановление гомеостаза через индукцию эндогенной продукции ГК продолжается долгое время после инъекции, когда в суставе уже нет экзогенной ГК.

Какие пациенты с ОА имеют шанс получить максимальную пользу от внутрисуставных инъекций ГК, еще предстоит выяснить, а пока рабочая группа ESCEO рекомендует внутрисуставные инъекции ГК пациентам с легким/средней тяжести ОА коленного сустава, а также более тяжелым пациентам, которым противопоказано тотальное эндопротезирование сустава или которые хотят отсрочить проведение хирургической операции. Инъекции ГК в коленный сустав можно делать только после снятия обострения воспаления. Таким пациентам можно сначала провести курс внутрисуставных инъекций кортикостероидов. В этом отношении полезно отметить, что комбинация ГК и внутрисуставных кортикостероидов может быть противопоказана из-за некоторых взаимодействий между ними, если не доказана их фармацевтическая совместимость. Хотя терапевтический эффект внутрисуставных инъекций ГК сопоставим с НПВП, в алгоритме внутрисуставные инъекции ГК расположены на более поздней стадии, если у пациента нет противопоказаний к применению НПВП. Это связано с необходимостью повторных инъекций, которые обычно проводятся опытным квалифицированным врачом (ревматологом или хирургом-ортопедом). Тем не менее, внутрисуставные инъекции ГК представляют собой эффективный, безопасный и, возможно, экономиче-

ски выгодный метод лечения ОА коленного сустава (экономическая эффективность требует дальнейшего изучения).

### Этап 3: Последний этап фармакотерапии

Для пациентов с тяжелой симптоматикой последний вариант фармакотерапии сводится к краткосрочному применению слабых опиоидов. Опиоиды в общем и целом связаны со значительной морбидностью [102]. Стандартные опиоидные обезболивающие могут вызывать угнетение дыхания, формирование зависимости и злоупотреблений. Однако слабые опиоиды, такие как трамадол, дают хороший обезболивающий эффект при улучшенном профиле безопасности. При синдромах хронической боли применяются антидепрессанты, включая дулоксетин, так как их действие носит центральный характер и реализуется через нейромедиаторы боли (серотонин и норадреналин). Есть немногочисленные подтверждения эффективности при ОА, но при высокой частоте НЯ [103,104]. Трамадол и дулоксетин не следует применять в комбинации из-за перекрывающихся механизмов действия на центральные нейромедиаторы боли.

#### Трамадол

Трамадол является слабым опиоидом с небольшой, но значимой обезболивающей эффективностью и благоприятным воздействием на функционирование коленных суставов, пораженных ОА [105]. Лечение ОА коленного сустава короткими курсами трамадола облегчает боль, уменьшает скованность и улучшает функционирование и общее самочувствие, что отражается в значительном изменении общей оценки терапии пациентами по сравнению с плацебо [105,106].

Трамадол – синтетический агонист опиоидов центрального действия, осуществляемого через слабый опиоидный и неопиоидный механизмы [107]. Следовательно, трамадол редко вызывает такие НЯ, как подавление дыхания и физическая зависимость, часто ассоциирующиеся с применением стандартных опиоидов. Трамадол не связан с желудочно-кишечными и сердечно-сосудистыми НЯ, свойственными НПВП [105]. Наиболее часто сообщается о таких НЯ, как тошнота и головная боль, которые могут приводить к отмене терапии и субоптимальному обезболиванию [108,109].

Лекарственные формы с замедленным высвобождением действующего вещества (SR) могут улучшить переносимость трамадола и снизить частоту НЯ [110]. Трамадол пролонгированного действия (SR) обеспечивает более длительные периоды эффективных концентраций в плазме крови без высоких пиков, характерных для фармакокинетики лекарственных форм с немедленным высвобождением [110,111]. Риск возникновения НЯ может быть еще более ослаблен путем медленного титрования дозы трамадола SR с 50 мг до 100 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней, это снижает частоту нежелательных явлений и снижает риск отмены препарата [112].

Кратковременное использование трамадола можно рассматривать как вариант лечения пациентов с тяжелым течением ОА. Есть достоверные данные, подтверждающие действенность трамадола при правильном назначении и применении. Лекарственная форма трамадола с замедленным высвобождением действующего вещества (SR) является предпочтительной, а медленное титрование дозы трамадола SR рекомендовано для улучшения переносимости и минимизации отмен лечения из-за НЯ.

### Выводы

Немногие клинические исследования были посвящены эффекту проводимой терапии после предшествующей неудачи, а также тому, когда и каким образом следует вводить в схему новые препараты. Однако международная рабочая группа ESCEO проанализировала доказательную базу и разработала поэтапный мультимодальный алгоритм лечения ОА коленного сустава [5]. Недавние исследования, приближенные к условиям реальной клинической практики, дают дополнительные данные в поддержку фармакологических вмешательств, с точки зрения обезболивающих эффектов, поддержания функциональной активности суставов, предотвращения побочных эффектов, болезнь-модифицирующих эффектов, улучшения отдаленных исходов (отсрочка хирургической операции

по замене сустава) и фармакоэкономических факторов (сокращение потребления ресурсов здравоохранения).

В клинической практике врач назначает лечение, исходя из индивидуальной оценки пациента, с учетом его потребностей и предпочтений, или ориентируясь на субъективную интерпретацию данных. В будущем идентификация профиля пациента обеспечит более персонализированную медицинскую помощь при более целенаправленном лечении ОА [113]. На сегодняшний день такой поэтапный подход к фармакотерапии ОА коленного сустава поддерживается рабочей группой ESCEO. На первом этапе рекомендуется фоновое лечение SYSADOA с использованием только рецептурных препаратов pCGS или XC, а парацетамол применять в качестве дополнительного экстренного обезболивающего на короткий срок. НПВП для местного применения могут использоваться как дополнительные обезболивающие при условии их эквивалентности НПВП по симптоматической эффективности, но более высокой системной безопасности. НПВП для приема внутрь по-прежнему играют центральную роль на втором этапе лечения пациента с персистирующей симптоматикой. Класс НПВП, включая неселективные НПВП и селективные ингибиторы ЦОГ-2, очень разнороден. Существует большой разрыв между разными НПВП для приема внутрь по риску НЯ со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы. Эти риски могут быть сведены к минимуму при сохранении терапевтического эффекта путем стратификации пациентов и тщательного выбора лекарственного препарата. На следующем этапе пациентам, у которых не достигается достаточное симптоматическое улучшение на предшествующих препаратах, назначается внутрисуставное лечение. Внутрисуставные инъекции ГК четко отличаются от внутрисуставных кортикостероидов длительностью положительного эффекта, которая после короткого курса еженедельных инъекций достигает 6 месяцев. На третьем этапе делается последняя попытка фармакотерапии перед хирургической операцией, которая заключается в краткосрочном применении слабых опиоидов, например, трамадола. Применение препарата пролонгированного действия (SR) и титрование дозы трамадола может помочь в ограничении побочных эффектов, часто сопровождающих лечение опиоидами, и минимизировать частоту отмены препарата при наличии устойчивого терапевтического эффекта.

В общем и целом, настоящее руководство содержит доказанные и простые в исполнении рекомендации о ходе лечения пациентов с ОА коленного сустава, которые могут быть внедрены в повседневную клиническую практику.

### Благодарность

Все авторы соответствуют критериям авторства ICMJE, несут ответственность за цельность статьи и одобрили окончательную версию для публикации.

Редакторская помощь в подготовке статьи предоставлена Lisa Buttle, PhD (Medscript Ltd.) при финансовой поддержке ESCEO asbl (Бельгия).

### Ссылки

- [1] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. *Bull World Health Organ* 2003;81:646–56.
- [2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2197–223.
- [3] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012;380:2163–96.
- [4] White AG, Birnbaum HG, Janagap C, Buteau S, Schein J. Direct and indirect costs of pain therapy for osteoarthritis in an insured population in the United States. *J Occup Environ Med* 2008;50:998–1005.
- [5] Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2014;44:253–63.
- [6] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, Dieppe P, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the

- management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCI-SIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145–55.
- [7] Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:465–74.
- [8] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363–88.
- [9] National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: methods, evidence and recommendations. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; February 2014. Report No.: CG177.
- [10] Bruyere O, Altman RD, Reginster J-Y. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2015 [In this issue].
- [11] Rannou F, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2015 [In this issue].
- [12] Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2015(Suppl.): [In this issue].
- [13] Maheu E, Rannou F, Reginster J-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum* 2015 [In this issue].
- [14] Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.
- [15] FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>); 2011 [accessed 01.06.15].
- [16] Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. *Am J Gastroenterol* 2008;103:872–82.
- [17] Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. *Arch Intern Med* 2004;164:1519–24.
- [18] Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. *Arch Intern Med* 2002;162:2204–8.
- [19] Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. *Arch Intern Med* 2007;167:394–9.
- [20] Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2010;2:95–104.
- [21] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539–47.
- [22] Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum* 1998;41:81–91.
- [23] Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD002946.
- [24] Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56:2105–10.
- [25] Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res* 2014;66:1844–55.
- [26] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251–6.
- [27] Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113–23.
- [28] De Wan M, Volpi G inventors; Rottapharm, assignee. Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5,847,107. 1998.
- [29] Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteo-arthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 2007;56:555–67.
- [30] Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *Br Med J* 2004;329:1317.
- [31] Cooper C, Adachi JD, Bardin T, Berenbaum F, Flamion B, Jonsson H, et al. How to define responders in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2013;29:719–29.
- [32] Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacovelli G, Olejarova M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:254–60.
- [33] Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteo-arthritis: results from the Pharmacology-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum* 2015(Suppl.): [In this issue].
- [34] Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beaumont G, Rovati L, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract* 2010;64:756–62.
- [35] Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:359–71.
- [36] Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3029–35.
- [37] Wildi LM, Raynaud JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Ann Rheum Dis* 2011;70:982–9.
- [38] Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009;60:524–33.
- [39] Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:22–7.
- [40] Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin* 2013;29:259–67.
- [41] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006;354:795–808.
- [42] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis* 2016;75:37–44, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792>.
- [43] Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1999;26:2423–30.
- [44] Franssen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2015;74:851–8.
- [45] Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of struc-



- tural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015;74: 547–56.
- [46] Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. *Am J Sports Med* 2015; 43:734–44.
- [47] Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. Rockville MD; October 2011. (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf>); [accessed 01.06.15].
- [48] Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2004;329:324.
- [49] Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:2002–12.
- [50] Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143:238–45.
- [51] Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;9:CD007400.
- [52] Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. *J Rheumatol* 2013;40:1742–8.
- [53] Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013;52:1303–12.
- [54] Rechziegler H. Perkutane Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika. *Therapiewoche* 1986;36:4674–83.
- [55] Walde HJ. Konzentration von Etofenamat in intra- und periartikulären Geweben nach perkutaner Applikation beim Menschen. *Topische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika*. 4. Int. Etofenamat-Symposium vom 18.-21.6. 1987 in Stresa, Italien: pmi-Verlag Frankfurt/Main, Der neue Weg; 1987. p. S91-4.
- [56] Efe T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S, et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2014;22:345–50.
- [57] Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *Br Med J* 2008;336:138–42.
- [58] Blumberger W. Einsparung oraler Antirheumatika durch lokale Anwendung von Etofenamat Gel. *Therapiewoche* 1980;30:4949–54.
- [59] Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient preference for placebo, acetaminophen (paracetamol) or celecoxib efficacy studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, cross-over clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:931–9.
- [60] Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract* 2003;135(Suppl.):43–9.
- [61] Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98–101.
- [62] Hunt RH, Barkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JR, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastro-entrol* 2002;16:231–40.
- [63] Masso Gonzalez EL, Patrignani P, Tacconelli S, Garcia Rodriguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum* 2010;62:1592–601.
- [64] Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acetaminacin for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;12:1–6.
- [65] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf* 2012;35:1127–46.
- [66] Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med* 1999;107:78 S–88 S.
- [67] Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. *Inflammopharmacology* 1995;3:351–61.
- [68] Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2037–46.
- [69] Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;376:769–79.
- [70] Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. *Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System*. *Am J Ther* 2000;7:115–21.
- [71] Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet* 2007;369:1621–6.
- [72] FDA. Information for healthcare professionals: Concomitant use of ibuprofen and aspirin. (<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>); 2006 [accessed 01.06.15].
- [73] Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardtsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation* 2012;126:1955–63.
- [74] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD005321.
- [75] Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162:46–54.
- [76] Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1308–15.
- [77] Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43: 593–9.
- [78] Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2013;6:57–63.
- [79] Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:611–9.
- [80] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009;61:1704–11.
- [81] Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomised placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1957–62.
- [82] Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:278–83.
- [83] Waddell DD, Bricker DC. Clinical experience with the effectiveness and tolerability of hylan G-F 20 in 1047 patients with osteoarthritis of the knee. *J Knee Surg* 2006;19:19–27.
- [84] Kausch R, Lahne U, Thomas R, Kipshoven C, Schuld M. Intra-articular hyaluronic acid in the treatment of arthroses. *Orthopädische Praxis* 2009;45: 258–66.
- [85] Abbott T, Altman RD, Dimef R, Fredericson M, Vad V, Vitanzo PJ. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum* 2013;65(Suppl. 1):S910–1.
- [86] 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;13:113–21.



- [87] Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, Enrique Fidalgo A, Soler Lopez B. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol* 2013;57:6–14.
- [88] Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology* 2002;41: 1240–8.
- [89] Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 2006;14:154–62.
- [90] Juni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:3610–9.
- [91] Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(R) vs hylan G-F20 [Synvisc(R)] ) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19: 1294–300.
- [92] Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Trc T, Berenbaum F, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29:527–35.
- [93] Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacobelli G, Chevalier X, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1454–60.
- [94] Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007;57:1410–8.
- [95] Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84-A:1142–7.
- [96] Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Longterm effects of intra-articular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 2006;33:946–50.
- [97] Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum* 2002;32:10–37.
- [98] 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;116:3–9.
- [99] Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int* 1987;7:113–22.
- [100] Diaz-Gallego L, Prieto JG, Coronel P, Gamazo LE, Gimeno M, Alvarez AI. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. *J Orthop Res* 2005;23:1370–6.
- [101] Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol* 1994;21:297–301.
- [102] Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 2010;170:1968–76.
- [103] Hochberg MC, Wohrlich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 2012;39:352–8.
- [104] Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, D'Souza DN, Frakes EP. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:691–4.
- [105] Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD005522.
- [106] Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358–63.
- [107] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879–923.
- [108] Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain.
- [109] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1391–401.
- [110] Raber M, Schulz HU, Schurer M, Krupp S, Momberger H. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd communication: investigation of relative bioavailability under steady state conditions. *Arzneimittelforschung* 1999;49:594–8.
- [111] Cnota PJ, Nowak H, Tagarro I, Erb K, Schurer M, Schulz HU, et al. Tramadol SR formulations: pharmacokinetic comparison of a multiple-units dose (capsule) versus a single-unit dose (tablet). *Clin Drug Investig* 2005;25: 435–43.
- [112] Tagarro I, Herrera J, Barutell C, Diez MC, Marin M, Samper D, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability: assessment in the clinical setting. *Clin Drug Investig* 2005;25: 23–31.
- [113] Bruyere O, Cooper C, Arden N, Branco J, Brandi ML, Herrero-Beaumont G, et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. *Drugs Aging* 2015;32:179–87.