

ПРЕПАРАТЫ ЗАМЕДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

Л. И. АЛЕКСЕЕВА

Профессор, доктор медицинских наук, зав. лабораторией остеоартроза ФГБУ НИИ Ревматологии РАМН.

Остеоартроз (ОА) представляет собой группу заболеваний суставов различной этиологии, имеющие сходные морфологические, биологические и клинические проявления, характеризуется широкой распространенностью и прогрессирующим течением, приводящим к преждевременной потере трудоспособности. Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и, в конечном счете, улучшении качества жизни больных. Вместе с тем, лечение ОА до сих пор остается сложной проблемой, поскольку рассчитано на длительный период, и, кроме фармакологических средств, включает целый комплекс немедикаментозных мероприятий, выполнение которых возможно только при грамотном обучении больных. Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали не только широкое использование НПВП в реальной клинической практике, но и значительный процент различных нежелательных явлений, поэтому последние рекомендуются, созданные европейскими и американскими учеными, свидетельствуют о необходимости применения и селективных, и неселективных НПВП при ОА в минимальных эффективных дозах и, по возможности, короткими курсами. Большой интерес вызывает группа лекарственных средств медленного действия, обладающих симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием. Наиболее изученными на данном этапе являются хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (Г). Эффективность и безопасность одного из этих препаратов — Терафлекса, была изучена в Институте ревматологии РАМН. Помимо безопасности использования препарата было показано достоверное уменьшение не только показателей боли, но и скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и скорости ходьбы в обеих группах уже к 3-му месяцу лечения и эффект сохранялся до конца лечения у всех больных. Кроме того, 34% больных обеих групп к концу лечения полностью отказались от приема ибупрофена, что тоже свидетельствует об одинаковой эффективности медленно действующих препаратов и НПВП.



Остеоартроз (ОА) характеризуется широкой распространенностью и прогрессирующим течением, приводящим к преждевременной потере трудоспособности. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США, ОА болеют более 20 миллионов американцев, а к 2020 году прогнозируется увеличение числа больных ОА вдвое. В России ОА страдает около 15 млн. человек, что составляет 10–12% населения, причем по данным официальной статистики РФ, распространенность этого заболевания за последние годы возросла на 35%, а дегенеративные заболевания суставов и позвоночника составляют более 75% от всех болезней костно-мышечной системы. ОА возникает в результате взаимодействия различных генетических и средовых факторов (возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, механические и гормональные факторы). Согласно этому, ОА представляет собой группу заболеваний суставов различной этиологии, которые имеют сходные морфологические, биологические и клинические проявления.

В настоящее время ОА характеризуется 3 основными признаками (BASICC): увеличенным катаболизмом матрикса суставного хряща (Cartilage Catabolism); увеличенным ремоделированием костной ткани, приводящем на ранних стадиях заболевания к разрежению, а затем к утолщению кости, ухудшению ее качества (Bone Atrophy), и синовиальным воспалением (Synovial Inflammation), при котором выявляется увеличение экспрессии провоспалительных медиаторов. Синовит активирует сенсорные нервные волокна, вызывая боль и нейрогенное воспаление.

Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и, в конечном счете, улучшении качества жизни больных. Вместе с тем лечение ОА до сих пор остается сложной проблемой, поскольку рассчитано на длительный срок и, кроме фармакологических средств, включает целый комплекс немедикаментозных мероприятий, выполнение которых возможно только при грамотном обучении больных. Пациенты с ОА в основном люди пожилого возраста, практически у всех имеется сопутствующая патология, тоже требующая проведения терапии с

учетом взаимодействия лекарственных препаратов и повышенной частоты и выраженности побочных эффектов проводимой терапии. Во многих исследованиях показано, что при ОА риск развития коморбидности значительно выше по сравнению с больными без ОА. Около половины больных ОА имеют дополнительно 5 и более сопутствующих заболеваний, 28% — 3–4 болезни, и только у четверти больных дополнительно диагностируется 1–2 патологии [1]. Различные рекомендации по управлению ОА включают разнообразные фармакологические, нефармакологические и хирургические методы. Выбор метода лечения зависит не только от правильной оценки пораженного сустава, когда нужно определить источник боли: суставная или периапартулярная; степень структурных изменений; наличие воспаления; степень нарушения функции сустава, но и оценить самого больного: сопутствующие медицинские проблемы; знания больного о болезни и ее лечении; качество жизни; переносимость боли; уровень дистресса, поскольку боль при ОА многогранна и для успешного лечения необходимо воздействие на все ее компоненты.

Определяющими факторами в выборе метода лечения при ОА является доказательная клиническая практика, подтверждение эффективности того или иного метода с точки зрения доказательной медицины и фармакоэкономические преимущества данного метода лечения. Первые рекомендации по лечению ОА крупных суставов были опубликованы в 1995 году, которые, по мере накопления новых данных, дополнялись и изменялись (табл. 1). Длительное время список медикаментозных препаратов ограничивался лекарственными средствами, влияющими на боль и воспаление в суставах (симптом-модифицирующие средства). Предлагалось начинать лечение с простых анальгетиков — ацетоминифена (парацетамол), и далее, при их недостаточной эффективности, назначать НПВП из группы ЦОГ-2 селективных ингибиторов и, при необходимости, неселективные НПВП в сочетании с гастропротективными средствами при наличии факторов риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Вместе с тем проведенные фармакоэпидемиологические

* e-mail: Alekseeva@iramn

исследования показали не только широкое использование НПВП в реальной клинической практике, но и значительный процент различных побочных нежелательных явлений, особенно у больных в старших возрастных группах с сопутствующими заболеваниями, поэтому последние рекомендации, созданные европейскими и американскими учеными, опубликованные в феврале 2008 года, свидетельствуют о необходимости применения и селективных, и неселективных НПВП при ОА в минимальных эффективных дозах и, по возможности, короткими курсами [2].

Группа лекарственных средств, называемых препаратами замедленного действия (SYSADOA — symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), обладающих симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием, появляется в рекомендациях EULAR (Европейская антиревматическая лига) в 2003 году. Эта группа препаратов весьма привлекательна и в контексте высокой безопасности лечения. В настоящее время ведутся дальнейшие исследования и накапливаются отдельные доказательства структурно-модифицирующего действия препаратов. Наиболее изученными на данном этапе являются хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (Г).

Действие Г и ХС изучалось во многих клинических исследованиях. В 2000 году McAlindon с соавт. [3] провели мета-анализ 15 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (6 — Г и 9 — ХС), результаты которого свидетельствовали об эффективности препаратов: размер эффекта (стандартизованное среднее различие) для Г составил 0,44 (95% CI 0,24-0,64) и для ХС — 0,78 (95% CI 0,60-0,95) с уточнением, что, если рассматривались только масштабные или проведенные с высоким качеством исследования, размер эффекта был меньше (значение 0,2 рассма-

тривается как незначительный эффект, 0,5 — как умеренный и 0,8 — как значительный).

Практически в это же время Towheed с соавт. [4] опубликовали данные систематического обзора 16 рандомизированных контролируемых исследований, сравнивавших Г с плацебо (13 исследований) и с НПВП (3 работы). Они подчеркнули значительную гетерогенность исследований в отношении способа приема Г, классификации ОА, оцениваемых групп суставов и измерения «конечных точек». В 15 исследованиях изучался Г сульфат (ГС) и в одном — Г гидрохлорид (ГГ). Авторы показали, что лечение Г вызывает уменьшение боли и улучшение функции суставов, сходное с другими «симптоматическими» препаратами («простые» анальгетики, НПВП), а безопасность препарата не отличалась от плацебо. В большинстве клинических исследований использовался ГС, данных по клинической эффективности ГГ значительно меньше. В Европе традиционно применяется ГС, эффективность которого подтверждена в последнем исследовании GUIDE [5].

Мета-анализ ХС, проведенный Leeb с соавт. [6], который включал 7 двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (703 больных), длительностью от 56 до 1095 дней (большинство исследований продолжалось от 90 до 180 дней), определил эффективность ХС для боли, равную 0,9 (95% CI 0,8-1,0) и для функции суставов — 0,74 (95% CI 0,65-0,85). На основании этих результатов авторы заключили, что ХС может применяться при ОА. Однако авторы отметили некоторые трудности в интерпретации данных, например, небольшое количество больных, включенных в исследование.

Данные двух последних мета-анализов РКИ, проведенных за период с 1992 по 2005 гг., подтверждают симптом-

модифицирующие свойства ХС. Вапа Г. с соавт. проанализированы результаты 7 РКИ применения ХС при ОА т/бедренных и коленных суставов. Отмечено достоверное уменьшение интенсивности боли в суставах и индекса Лекена [7].

Структурно-модифицирующее действие ХС и ГС изучалось в нескольких длительных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях у больных ОА. В исследовании, проведенном Michel В.А. с соавт. [8], в качестве главного критерия оценки действия ХС использовалась структурная «конечная точка» (рентгенологическая динамика изменения ширины суставной щели). Было показано, что терапия ХС в дозе 800 мг/сут в течение 2-х лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных гонартрозом. Kahan А. с соавт. доложили результаты исследования «STOPP», согласующиеся с результатами предыдущей работы. На основании анализа результатов лечения

Таблица 1.

Рекомендации по лечению ОА крупных суставов

	Рекомендации ВОЗ		Рекомендации EULAR	Рекомендации OARSI
	1995 г.	2000 г.	2003 г.	2008 г.
1	в/с введение ГК (только в коленный сустав)	Неопиоидные анальгетики (ацетоминофен)	Нефармакологические методы: изменение образа жизни, снижение веса, ЛФК, коррекция статики (коленные ортезы, хождение с тросточкой)	Нефармакологические методы: изменение образа жизни, снижение веса, ЛФК, аэробные и водные упражнения, коррекция статики (коленные ортезы, стельки, тросточка)
2	Неопиоидные анальгетики (ацетоминофен)	ЦОГ-2 селективные НПВП	Неопиоидные анальгетики (ацетоминофен)	Неопиоидные анальгетики (ацетоминофен до 4 г/сутки)*
3	Локальные анальгетики (мази, гели)	Неселективные НПВП + мизопропрост или ИПП (при риске гастропатий)	Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина	Селективные и с НПВП в наименьшей эффективной дозе, не длительно
4	НПВП	в/с введение глюкокортикоидов (коленный сустав)	ЦОГ-2 НПВП и неселективные НПВП в комбинации с гастропротективными агентами	Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина (за исключением ОА ТС)
5	Опиоидные анальгетики (кодеин, трамадол)	в/с гиалуронат	Структурно-модифицирующие препараты (хондроитин, глюкозамин сульфат, авокадо / соя, диацериин и гиалуроновая кислота)	в/с гиалуронаты, глюкокортикоиды (только в коленные суставы, не более 2-3 раз в год)
6	—	Локальная терапия (гели, мази с анальгетиками)	в/с введение ГК при обострении болей и при наличии суставного выпота	Симптом- и структурно-модифицирующие препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат)
7	—		Хирургическое лечение	Хирургическое лечение

Ревматология. Клинические рекомендации. М. «Гэотар-Медиа», 2010, 752 с.

Таблица 2.
Мета-анализы эффективности и безопасности хондроитин сульфата

- | | |
|--|---|
| + | - |
| <ul style="list-style-type: none"> • Leeb et al. 2000 • McAlindon et al. 2000 • Richy et al. 2003 • Bana et al. 2006 • Hochberg et al. 2008 • Hochberg et al. 2010 | <ul style="list-style-type: none"> • Reichenbach et al. 2007 • BMJ. 2010;341:c4675. |

Таблица 3.
Сила клинических рекомендаций и значение качества доказательств

Рекомендация или отчет экспертов	Описание в GRADE системе	Интерпретация
Сильная клиническая рекомендация	Мы рекомендуем	1. Наибольшее число больных должны получать лечение. Они должны быть информированы о затратах и понимать соотношение пользы/риска
		2. Большинство больных нуждаются в рекомендованном курсе лечения, только малая часть – не нуждается
		3. Рекомендация можно недвусмысленно использовать для разработки формулировок
Слабая клиническая рекомендация	Мы советуем	1. Большинство больных нуждаются в предлагаемом курсе лечения, но пропорция их не определена
		2. Оценки и преимущества варьируют в широких пределах
		3. Разработка формулировок потребует широкого обсуждения и привлечения финансовых средств

ХС в течение 2-х лет 622 больных гонартрозом было показано замедление прогрессирования заболевания у пациентов, леченных ХС, по сравнению с группой плацебо. В последних мета-анализах, проведенных Hochberg MC с соавт. [9] пришли к аналогичным выводам (табл. 2).

В 2008 году Bruyère O с соавт. [10] опубликовали систему оценки структурно-модифицирующих препаратов при ОА, которая основывалась на последовательной оценке качества доказательства после определения риска (нежелательные явления) и пользы от применения лекарственного средства (уменьшение боли и улучшение функции сустава) и вычисления силы рекомендаций. Сила клинических рекомендаций и значение качества доказательств представлены в табл. 3 и 4. На основании приведенных данных авторы установили преимущества от применения структурно-модифицирующих препаратов (табл. 5).

Несколько клинических исследований по сочетанному применению ХС и ГГ, проведенных в конце 1990-х годов *in vitro* и *in vivo*, показали их синергичное действие в отношении стимуляции синтеза матрикса и ингибции катаболических процессов в хряще.

В экспериментальных исследованиях было выявлено, что комбинация ХС и ГГ увеличивала продукцию глюкозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии, а поражение хряща было

Таблица 4.
Качество доказательств, определений и методологий

Степень	Определение	Методология
Высокое	Мало вероятно, что будущие исследования изменят нашу оценку действия препарата	РКИ и/или мета-анализы
Умеренное	Возможно, что будущие исследования повлияют на нашу оценку действия препарата и смогут изменить ее	Не строгие РКИ и строгие наблюдательные исследования
Низкое	Вероятно, будущие исследования окажут влияние на нашу оценку действия препарата и, вероятно, изменят ее	Хорошо спланированные наблюдательные исследования с контрольной группой
Очень низкое	Любая оценка действия препарата очень неопределенна	Описательные

Таблица 5.
Рекомендации, основанные на отношении пользы/риска

Препарат	Степень рекомендации	Качество доказательства	Польза/риск
Хондроитин сульфат	Сильная	Умеренное	Преимущество
Глюкозамин сульфат	Сильная	Умеренное	Преимущество
Диацереин	Сильная	Умеренное	Преимущество
Авокадо/соя	Сильная	Умеренное	Преимущество
Гиалуроновая кислота	Сильная	Умеренное	Преимущество

Таблица 6.
Отмена ибупрофена в группах больных, получавших постоянную или интермиттирующую терапию Терафлексом

Отмена ибупрофена	1 группа (постоянное лечение)	2 группа (интермит. лечение)
Через 1 месяц лечения	2%	0%
Через 3 месяца лечения	18,3%	12%
Через 6 месяцев лечения	23%	7,1%
Через 9 месяцев лечения	34,4%	34,1%

менее тяжелым [11]. Кроме того, комбинация ХС и ГГ подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща, в частности, уменьшала желатинолитическую активность ММР-9, способствовала уменьшению концентрации протеина ММ-13 и уменьшению уровня кератан сульфата в тканях. Двойное слепое 16-недельное плацебо-контролируемое изучение комбинации ГГ (1500 мг/сут) и ХС (1200 мг/сут) у 34 мужчин с гонартрозом и болями в нижнем отделе спины показало значительное уменьшение болей в суставах, но не в спине [12]. Другое аналогичное по дизайну исследование комбинированной терапии у 93 больных с ОА коленных суставов выявило значимое уменьшение симптомов по сравнению с контрольной группой через 4-6 месяцев от начала лечения [13].

В США для оценки симптом-модифицирующего действия этих препаратов проведено многоцентровое двойное слепое плацебо контролируемое клиническое исследование в параллельных группах по сравнительному изучению эффективности ХС, ГГ гидрохлорида, целекоксиба, комбинации ХС и ГГ против плацебо у больных с гонартрозом. [Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT)], проведенное под эгидой Национального Института Здоровья США [14]. В исследование было включено 1583 пациента (мужчины и женщины старше 40 лет) из 16 медицинских центров с ОА коленных суставов, 2—3 рентгенологических

стадий по Kellgren-Lawrence и болевым синдромом, длительностью минимум полгода. Первичными конечными точками исследования было 20% уменьшение боли в суставах по шкале WOMAC через 6 месяцев лечения, структурно-модифицирующий эффект оценивался через 24 месяца. Результаты исследования по оценке влияния препаратов на симптомы болезни свидетельствуют о том, что комбинация ХС и ГГ оказалась более эффективной в отношении уменьшения болевого синдрома в подгруппе больных ОА с умеренными и выраженными болями в коленных суставах по сравнению с плацебо (79,2% к 54,3%, соответственно, $p=0,002$). Однако авторам не удалось показать структурно-модифицирующее действие всех препаратов по сравнению с плацебо, только у больных с начальными стадиями ОА (II рентгенологическая стадия) через 2 года лечения фиксировалось замедление сужения суставной щели, хотя и не достоверное. Вероятно, эти данные требуют подробной интерпретации, поскольку они не согласуются с полученными ранее результатами по структурно-модифицирующему действию, например, ХС.

Вместе с тем результаты этого исследования повлияли, по-видимому, на мнение американских ученых при создании последней версии рекомендаций по управлению ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей, в которых они, тоже опираясь на систему GRADE, не рекомендуют использовать ХС и Г при ОА [15].

В нашей стране в НИИ ревматологии РАМН подтверждена эффективность и безопасность применения комбинированной терапии ХС и ГГ гидрохлорида (препарат Терафлекс) у 50 амбулаторных больных с ОА коленных суставов. Учитывая наличие эффекта последствия у этих препаратов, мы провели сравнительную оценку эффективности постоянного приема с интермиттирующим назначением препарата Терафлекс (лечение — 3 месяца, 3 месяца — перерыв). В исследование было включено 100 амбулаторных больных (по 50 человек в каждой группе), обоих полов (99 женщин и 1 мужчина) с ОА коленных суставов II-III стадии по Kellgren-Lawrence, удовлетворяющих критериям (ACR), в возрасте 45–73 лет (средний возраст — 57,8±7,39 лет), с болью при ходьбе 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), с регулярным приемом НПВП в течение 30 дней за последние 3 месяца. Длительность наблюдения составила 12 месяцев (1 группа — постоянный прием препарата в течение 9 месяцев, 2 группа: 3 мес. — прием препарата, 3 мес. — перерыв, 3 мес. — прием, последующие 3 месяца для оценки последствия препарата в обеих группах). В качестве сопутствующей терапии всем больным назначался ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы) после периода отмычки.

К 3-му месяцу лечения отмечено достоверное уменьшение не только показателей боли, но и скованности, функционального состояния суставов, суммарного индекса WOMAC и скорости ходьбы в обеих группах, эффект сохранялся до конца лечения по всем оцениваемым показателям у всех больных.

Кроме того, 34% больных обеих групп к концу лечения полностью отказались от приема ибупрофена, что тоже свидетельствует об одинаковой эффективности двух схем лечения (рис. 1).

Таким образом, результаты исследования показали, что интермиттирующая терапия препаратом Терафлекс (лечение — 3 месяца, 3 месяца — перерыв) обладает равной эффективностью с постоянным приемом препарата по влиянию на боль, функцию суставов, снижение дозы применяемых НПВП и длительность последствия. Позитивные результаты по применению препарата Терафлекс получены и в Санкт-Петербурге.

Следует подчеркнуть высокую безопасность применения ХС и Г, отмеченную во всех исследованиях. По оценке EULAR, ХС является самым безопасным лекарственным

средством для лечения ОА, он имеет значение токсичности равное 6 по 100 бальной шкале. Клинические исследования не выявили каких-либо значимых побочных эффектов или возможности передозировки препарата при длительном его приеме. Немаловажным аспектом безопасности является отсутствие значимого лекарственного взаимодействия ХС с известными лекарственными средствами, что очень важно для пациентов с ОА, часто использующих довольно широкий спектр препаратов для лечения сопутствующих заболеваний.

Таким образом, исследования последних лет свидетельствуют о том, что многие средства с хорошо изученным действием на симптомы болезни обладают потенциальными структурно-модифицирующими свойствами, вместе с тем, для подтверждения этого необходимы хорошо спланированные рандомизированные контролируемые исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kadam UN, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales// *Ann.Rheum.Dis* 2004;63:408—14).
2. Zhang W, Moscovitz RW, Nuki G., et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARS evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008 Feb; 16(2):137—162).
3. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469—75.
4. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002946.
5. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007;56:555—67.
6. Leeb B.F., Schweitzer H., Montag K., Smolen J.S. A meta-analysis of chondroitinsulfate in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 1999, 7, Suppl A, abstr 130.
7. Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. *Adv. Pharmacol.*, 2006, 53:507—522.
8. Michel B.A., Stucki G., Frey D., et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52 (3): 779—786.
9. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo- controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010 Jun;18 Suppl 1:S28—31.
10. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bruyère O, Burlet N, Delmas P, et al Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis Using the GRADE System. *BMC Musculoskelet Disord* (); 2008.
11. Lippello L., Woodward J., Karpman D. et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr. Rheum.*, 1999; 42 (suppl.): S 256.
12. Leffler CN, Phillipi AF, Leffter SG et al. Glucosamine, chondroitin and magnesium ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Mil.Med* 1999, 164:85—91.
13. Das AK, Hendersonville J, Eitel J, Hammad T. Efficacy of a new class of agents (Glucosamine Hydrochloride and Chondroitin Sulfate) in the treatment of osteoarthritis of the knee. 66th Ann Meeting of American Association of Hip and Knee Surgeons, Dallas, November 6-8, 1998, p.180
14. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006, 354 (8): 795—808.
15. M.C. Hochberg, R. D. Altman, K.T. April 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 & Research* Vol. 64, No. 4, April 2012, pp 465—474).