

Эффективность и переносимость комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Ребров А.П., Романова И.А., Гайдукова И.З.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия
410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель исследования — оценка эффективности и переносимости комбинированного симптоматического препарата замедленного действия терафлекс у пациентов с гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП).

Пациенты и методы. В исследование включено 84 пациента с артрозом коленного сустава (возраст $55,23 \pm 7,36$ года, продолжительность заболевания — $6,2 \pm 0,98$ года, женщины/мужчины — 78/6), рандомизированных вслепую в две группы. Пациенты основной группы получали терафлекс (400 мг хондроитина сульфата и 500 мг глюкозамина сульфата) с/без ацетаминофена, пациенты группы сравнения — только ацетаминофен. Исходно и через 3 и 6 мес лечения оценивали изменение выраженности остеоартроза (ОА) с применением индексов WOMAC, Лекена, проводили оценку эффективности лечения врачом и пациентом по визуальной аналоговой шкале, учитывали нежелательные реакции (НР).

Результаты. У всех пациентов, принимавших терафлекс на протяжении 6 мес, отмечен положительный эффект, выразившийся в существенном снижении индексов WOMAC, Лекена, уменьшении болевого синдрома и потребности в анальгетиках по сравнению как с исходными показателями, так и с показателями у пациентов, получавших только ацетаминофен.

Сделан вывод, что у пациентов с ОА, не получавших НПВП, лечение терафлексом ассоциировалось с уменьшением болевого синдрома, скованности и улучшением функции при одновременном уменьшении потребности в приеме анальгетиков. На фоне 6-месячного применения терафлекса не зафиксировано серьезных НР, в том числе у пациентов, имевших контролируруемую патологию желудочно-кишечного тракта, почек и артериальную гипертензию.

Ключевые слова: остеоартроз/остеоартрит; гонартроз; терафлекс; глюкозамин; хондроитина сульфат.

Контакты: Андрей Петрович Ребров; andreyrebrov@yandex.ru

Для ссылки: Ребров АП, Романова ИА, Гайдукова ИЗ. Эффективность и переносимость комбинированного медленнодействующего симптоматического препарата глюкозамина и хондроитина сульфата у больных гонартрозом, не принимающих нестероидные противовоспалительные препараты. Современная ревматология. 2015;9(4):54-58.

The efficacy and tolerability of the slow-acting combined agent glucosamine and chondroitin sulfate in gonarthrosis patients tacking no nonsteroidal anti-inflammatory drugs

Rebrov A.P., Romanova I.A., Gaydukova I.Z.

*V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia
112, Bolshaya Kazachyaa St., Saratov 410012*

Objective: to evaluate the efficacy and tolerability of the combined symptomatic slow-acting combined agent Theraflex in gonarthrosis patients untreated with nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs).

Patients and methods. The investigation enrolled 84 patients (78 women and 6 men) aged 55.23 ± 7.36 years with knee arthritis lasting 6.2 ± 0.98 years who were blindly randomized into 2 groups. A study group took Theraflex (chondroitin sulfate 400 mg and glucosamine sulfate 500 mg) with or without acetaminophen. A comparison group received acetaminophen only. At baseline and 3 and 6 months after treatment, the investigators assessed changes in the magnitude of osteoarthritis (OA) using WOMAC and Lequen's indices, evaluated the therapeutic efficiency rated by a patient and a physician according to the visual analogue scale, and took into account adverse reactions (AR).

Results. All the patients taking Theraflex for 6 months showed a positive effect in substantially lowering WOMAC and Lequen's indices and reducing pain and needs for analgesics as compared to both the values at baseline and those obtained in the patients receiving acetaminophen only.

Conclusion. In osteoarthritis patients untreated with NSAIDs, Theraflex treatment was associated with a reduction in pain syndrome and stiff-

ness and with better function and lower needs for analgesics. Six-month Theraflex therapy did not cause serious ARs, as well as in patients having controlled gastrointestinal and renal diseases and hypertension.

Keywords: osteoarthritis; gonarthrosis; Theraflex; glucosamine; chondroitin sulfate.

Contact: Andrey Petrovich Rebrov; andreyrebrov@yandex.ru

For reference: Rebrov AP, Romanova IA, Gaydukova IZ. The efficacy and tolerability of the slow-acting combined agent glucosamine and chondroitin sulfate in gonarthrosis patients tacking no nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2015;9(4):54-58.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2015-4-54-58>

Остеоартроз/остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием суставов и одной из основных причин инвалидности пациентов [1]. Распространенность ОА в России составляет 13% [2].

Успехи, достигнутые в изучении патогенеза ОА, позволили рассматривать его «как гетерогенную группу хронических дегенеративно-воспалительных заболеваний суставов со сходными прогрессирующими морфологическими изменениями (хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц), приводящими к снижению функциональной активности больного и дестабилизации коморбидных состояний» [3, 4].

Основными клиническими проявлениями ОА являются боль и снижение функции сустава, поэтому лечение заболевания направлено в первую очередь на уменьшение болевого синдрома и улучшение функции сустава. Согласно Европейским и международным рекомендациям, медикаментозная терапия ОА предполагает длительное применение симптоматических препаратов замедленного действия (СПЗД) — глюкозамина сульфата и/или хондроитина сульфата — медленнодействующих веществ, полученных из хряща животных или синтетическим путем и обладающих тропностью к хрящу, способных благотворно влиять на уменьшение боли и улучшение функции сустава [5]. Одним из комбинированных СПЗД является терафлекс¹, который содержит 500 мг глюкозамина гидрохлорида и 400 мг хондроитина сульфата [5]. Возможность длительного применения СПЗД, изучение их эффективности и переносимости у пациентов с ОА представляют несомненный интерес. В Российской Федерации для купирования боли при ОА традиционно применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), что связано с ролью воспаления в патогенезе болезни [6–10]. Вместе с тем нельзя отрицать значения невропатического компонента боли в патогенезе повреждения сустава при ОА и роли анальгетиков в лечении заболевания. Более того, пациенты с ОА, как правило, имеют коморбидные заболевания, лишь у 12,7% больных они отсутствуют [11]. Наличие коморбидных состояний ограничивает применение НПВП у пациентов с ОА [6–10]. Вместе с тем исследований, в которых бы изучалась эффективность СПЗД у больных, не принимавших НПВП, в российской популяции практически нет, что определяет актуальность и новизну выполненной нами работы.

Цель исследования — оценка клинической эффективности и переносимости терафлекса у пациентов с ОА, не использовавших НПВП.

Пациенты и методы. *Критерии включения* в исследование: наличие ОА коленных суставов, соответствующего ди-

агностическим критериям Altman [12]; наличие болевого синдрома не менее 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); возраст от 40 до 70 лет; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. *Критерии исключения:* наличие тяжелых сопутствующих заболеваний (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, цереброваскулярные заболевания, сахарный диабет); нарушений функции печени и почек; III–IV стадий ОА по Kellgren и Lawrence [13]; нежелание пациента прервать прием НПВП перед включением в исследование; наличие противопоказаний к применению препаратов хондроитина сульфата, глюкозамина сульфата, ацетаминофена; беременность и лимфопролиферативные процессы, злокачественные новообразования. Допускалось участие в исследовании пациентов с контролируемой артериальной гипертензией — АД (артериальное давление — АД — не выше 140 и 90 мм рт. ст., отсутствие повышения АД >160/90 мм рт. ст. в течение 3 мес, предшествовавших исследованию). Пациенты с АД в качестве антигипертензивной терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, индапамид; пациенты с патологией желудочно-кишечного тракта — омепразол 20 мг/сут.

Назначение лечения. Пациенты были рандомизированы слепым методом (метод конвертов) в две группы: больные основной группы (n=40) получали терафлекс и при необходимости ацетаминофен (парацетамол), а пациенты группы сравнения (n=44) — только ацетаминофен по 1 г 4 раза в сутки (не более 4 г/сут). Терафлекс назначали в течение первого месяца внутрь по 1 капсуле 3 раза в день, затем — по 1 капсуле 2 раза в день. Длительность терапии составила 6 мес. Всем пациентам, включенным в исследование, была рекомендована отмена НПВП.

Дизайн исследования. Исследование включало 3 визита пациента в центр. Во время первого визита (скрининг) пациент подписывал информированное согласие, определяли критерии включения/исключения, уточняли стадию гонартроза, интенсивность боли, функциональную активность, определяли индексы WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities) и Лекена [14]. При включении пациента в исследование изучали биохимические показатели функции почек и печени, выполняли клинический анализ крови. Всем пациентам выдавали дневники, в которых они отмечали потребность в анальгетиках (количество таблеток ацетаминофена ежедневно), АД (ежедневно утром и дополнительно — при необходимости). Повторное обследование проводили через 3 мес, заключительный визит назначали через 6 мес. Эффективность лечения оценивали по общепринятым критериям: изменение индексов WOMAC, Леке-

¹ Международное непатентованное наименование препарата «Терафлекс» (производство ЗАО Байер, Россия), согласно последней редакции инструкции по применению от 07.08.2015, соответствует МНН «Глюкозамин+хондроитина сульфат» (источник: http://grls.rosminzdrav.ru/ImgInstr.aspx?folder=ScanVavilova&FilePath=\Vneseno_v_Grls\467749\IP_I_ZM&idReg=662216&isOld=1&fileType=jpg&pfolder=2)

О Р И Г И Н А Л Ь Н Ы Е И С С Л Е Д О В А Н И Я

на, потребности в анальгетиках (парацетамол), оценка эффективности лечения врачом и больным. О безопасности лечения судили по числу нежелательных реакций (НР) во время исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программ Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки соответствия распределения признака нормальному распределению применяли методы Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка, нормальным считали распределение при $p > 0,05$. Для описания нормально распределенных количественных признаков использовали среднее значение признака и среднее квадратичное отклонение ($M \pm SD$); для описания выборочного распределения признаков, отличающегося от нормального, указывали медиану, верхний и нижний квартили – Me [$Q_{25}; Q_{75}$]. Для сравнения двух групп с нормальным распределением количественного признака определяли t-критерий Стьюдента для независимых групп (с учетом вида дисперсии признака, определенного методом Левена). Достоверность

Таблица 1. Клиническая характеристика больных ОА ($M \pm SD$)

Показатель	Терафлекс± ацетаминофен, n=40	Ацетаминофен, n=44
Пол (ж/м), n	37/3	41/3
Возраст, годы	54,85±6,14	53,6 ±8,23
Индекс массы тела, кг/м ²	31,67±1,03	30,56±1,05
Индекс WOMAC, мм: боль суммарный	223,66±24,6 [*] 1013,73±65,77	236,73±25,32 [*] 1026,29±58,82
Индекс Лекена, баллы	8,46±0,58 [*]	7,86±0,47 [*]

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с показателями группы сравнения (здесь и в табл. 2, 3).

поставимы по возрасту, полу, основным клиническим проявлениям (табл. 1).

На фоне терапии терафлексом достигнуто стойкое уменьшение боли (по индексу WOMAC) уже к 3-му месяцу лечения, сохранявшееся и в последующем. Достигнутое улучшение было значимым по сравнению не только с исходными показателями, но и с показателями у пациентов, получавших только анальгетик (табл. 2). Отмечалась тенденция к уменьшению скованности (вопросник WOMAC) к

Таблица 2. Показатели боли, скованности и функционального статуса с больных, получавших различную терапию ОА ($M \pm SD$)

Показатель	Терафлекс±ацетаминофен, n=40			Ацетаминофен, n=44		
	исходно	через 3 мес	через 6 мес	исходно	через 3 мес	через 6 мес
Индекс WOMAC, мм: боль	223,66±24,6	145,93±20,29 ^{**}	94,4±13,88 ^{**}	236,73±25,32	226,07±24,86	205,13±22,61
скованность	60,75±3,89	58,4±3,6	45,27±2,33 ^{**}	59,64±3,75	59,37±3,56	57,43±3,54
функциональная недостаточность суммарный	729,38±36,94	647,73±30,66	437,46±21,08 ^{**}	732,87±34,86	690,29±32,8	658,3±31,75
	1013,73±65,77	852,06±79,62 [*]	577,13±86,16 ^{**}	1026,23±58,82	975,73±48,96	920,86±42,36
Индекс Лекена, баллы	8,46±0,58	6,41±0,57 [*]	4,93±0,66 [*]	7,86±0,47	7,12±0,51	6,83±0,56

Примечание. * $p < 0,05$ – достоверность различий с исходными значениями (здесь и в табл. 3).

различий количественных значений внутри одной группы рассчитывали путем определения критерия Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ [15].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Результаты. В исследование включено 84 пациента. У 48 (57%) больных была диагностирована I, у 36 (43%) – II рентгенологическая стадии заболевания. Средний возраст пациентов составил 55,23±7,36 года, средняя продолжительность заболевания – 6,2±0,98 года (от 1 года до 20 лет). В течение 2 мес до включения в исследование 48 (57%) пациентов постоянно принимали различные НПВП: 15 (18%) больных – диклофенак натрия в дозе 100 мг/сут, 12 (14%) – ибупрофен 800 мг/сут, 11 (13%) – нимесулид 200 мг/сут, 10 (12%) – мелоксикам 15 мг/сут. Эпизодически получали НПВП 36 (43%) пациентов. У 44 (52%) обследованных имелась АГ: у 26 (59%) – I стадии, у 18 (41%) – II стадии. У 5 пациентов выявлен хронический гастрит, у 2 – хронический холецистит, у 7 – хронический пиелонефрит вне обострения, у 5 пациенток ранее была диагностирована миома матки. Больные основной группы и группы сравнения были со-

3-му месяцу приема терафлекса, достигшая значимости к 6-му месяцу. У получавших терафлекс суммарный индекс WOMAC также значимо уменьшился по сравнению с исходными значениями и показателями у пациентов контрольной группы (см. табл. 2). Терапия терафлексом сопровождалась уменьшением числа больных, нуждающихся в дополнительном приеме парацетамола. Это позволило с 4-й недели проводить монотерапию терафлексом у 25 (62,5%) больных ОА, при этом у 8 (66,6%) из 15 пациентов, продолживших прием анальгетиков, отмечено достоверное ($p < 0,01$) уменьшение дозы парацетамола (табл. 3).

Таблица 3. Потребность в парацетамоле (таблеток в сутки) у больных ОА на фоне различной терапии ($M \pm SD$)

Время после начала терапии	Терафлекс± ацетаминофен, n=40	Ацетаминофен, n=44
3 мес	0,36±0,09 [*]	1,12±0,13
6 мес	0,12±0,03 ^{**}	0,89±0,1

Примечание. Таблетки ацетаминофена (парацетамол, 500 мг).

Положительный (хороший и умеренный) эффект терапии по оценке врача отмечен у 90% больных. По мнению пациентов, положительные результаты лечения достигнуты в 80% наблюдений.

На протяжении всего периода исследования переносимость терафлекса была хорошей, НР зафиксированы у 6 (13%) пациентов в виде неприятных ощущений в эпигастральной области. Однако эти симптомы были слабо выражены, непродолжительны и не потребовали прекращения лечения. Все лабораторные параметры, в том числе уровень печеночных ферментов, в процессе терапии не отличались от исходных показателей (данные не представлены).

Обсуждение. Согласно современным представлениям, лечение ОА должно включать различные нефармакологические методы (образовательные программы, снижение массы тела, лечебную физкультуру, ортопедическую коррекцию и др.) и только при их недостаточной эффективности требуется лекарственная терапия, которая преследует две основные цели: уменьшение боли и защита/восстановление тканей сустава, повреждающихся при ОА (хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка и др.) [5]. Поскольку эффективное применение НПВП ассоциируется с высоким риском осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта, увеличением сердечно-сосудистого риска [6–10], а также учитывая невропатический компонент формирования боли при ОА, для купирования боли рекомендуется использовать анальгетики, в первую очередь ацетаминофен [5]. С целью предотвращения повреждения/восстановления хряща показано назначение СПЗП. Изучение эффективности СПЗД представляет все больший интерес. Проведенное нами исследование показало терапевтическую эффективность терафлекса при лечении гонартроза – препарат характеризовался выраженным симптом-модифицирующим эффектом, проявившимся в значительном уменьшении болевого синдрома, увеличении функциональной активности пораженных суставов, существенном снижении потребности в обезболивающих средствах при хорошей переносимости, в том числе у пациентов с контролируемой АГ. Полученный результат был ожидаем – благоприятные ближайшие и отдаленные результаты применения СПЗД были получены во многих исследованиях, заслуживающих доверия

[16–23]. Хондроитин и глюкозамин, встраиваясь в структуру хрящевой ткани, способствуют формированию протеогликанов – структурных компонентов хрящевого матрикса [18, 22]. В ряде экспериментальных работ показано, что хондроитин и глюкозамин стимулируют синтез и ингибируют деградацию протеогликанов, активируют восстановление хряща после повреждения и оказывают собственное обезболивающее и противовоспалительное действие. Обезболивающий и противовоспалительный эффект хондроитина и глюкозамина реализуется и за счет подавления активности лизосомальных ферментов и ингибирования супероксидных радикалов [23]. Вместе с тем в большинстве работ, посвященных изучению эффективности терафлекса, не исключался прием НПВП, что позволяло обсуждать возможность достижения положительного результата не за счет терафлекса, а за счет противовоспалительного эффекта НПВП. Достоинством нашей работы явилось полное исключение возможности приема пациентами НПВП на протяжении среднесрочной перспективы. Более того, в исследование включены пациенты с предшествующей неэффективностью лечения НПВП. Показанное в нашем исследовании положительное влияние терафлекса на боль/скованность/функцию у больных ОА можно объяснить только влиянием комбинированного действия глюкозамина и хондроитина на сустав. Монотерапия анальгетиками значимо уступала по всем аспектам комбинированному лечению. Это особенно важно в свете работ, показывающих прогрессирование ОА и высокую частоту протезирования суставов у пациентов, получавших монотерапию анальгетиками [24]. Мы не изучали вопросы прогрессирования структурных изменений при ОА у больных с сочетанным применением СПЗД и анальгетиков, но полагаем, что подобные исследования необходимо планировать.

Таким образом, у пациентов с ОА, не получающих НПВП, лечение терафлексом ассоциируется с уменьшением болевого синдрома, скованности и улучшением функции при одновременном уменьшении потребности в приеме анальгетиков. На фоне 6-месячного применения терафлекса нами не зафиксировано серьезных НР, в том числе у пациентов, имевших контролируемую патологию желудочно-кишечного тракта, почек и АГ.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011 Jun 18;377(9783):2115–26. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2009-136>
3. Верткин АЛ, Наумов АВ, Алексеева ЛА. Шедевры художественных галерей для докторов. Остеоартроз. Москва: Эксмо; 2012. 168 с. [Vertkin AL, Naumov AV, Alekseeva LA. *Shedevry khudozhestvennykh galerei dlya doktorov. Osteoartroz* [Masterpieces of art galleries for doctors. Osteoarthritis]. Moscow: Eksmo; 2012. 168 p.]
4. Наумов АВ, Алексеева ЛИ, Верткин АЛ. Клинические рекомендации консенсуса экспертов Российской Федерации. Москва; 2015. [Naumov AV, Alekseeva LI, Vertkin AL. *Klinicheskie rekomendatsii konsensusa ekspertov Rossijskoi Federatsii* [Clinical guidelines consensus of experts from the Russian Federation]. Moscow; 2015.]
5. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, 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 Dec;44(3):253–63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
6. Каратеев АЕ, Яхно НН, Лазебник ЛБ и др. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Москва: ИМА-ПРЕСС; 2009. 168 с. [Karateev AE, Yakhno NN, Lazebnik LB i dr. *Primenenie*

- nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov. Klinicheskie rekomendatsii* [The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines]. Moscow: IMA-PRESS; 2009. 168 p.]
7. Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9. Epub 2013 May 30.
8. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1994 Aug 15;121(4):289-300.
9. Pope YE, Anderson YY et al. A meta-analysis of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993 Feb 22;153(4):477-84.
10. American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum*. 2008 Aug 15;59(8):1058-73. doi: 10.1002/art.23929.
11. Reginato AM, Riera H, Vera M, et al. Osteoarthritis in Latin America: Study of Demographic and Clinical Characteristics in 3040 Patients. *J Clin Rheumatol*. 2015 Dec;21(8):391-7. doi: 10.1097/RHU.0000000000000281..
12. Altman R, Asch E, Bloch D, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association. *Arthritis Rheum*. 1986 Aug;29(8):1039-49.
13. Menkes CJ. Radiographic criteria for classification of osteoarthritis. *J Rheumatol*. Suppl. 1991 Feb;27:13-5.
14. Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *J Rheumatol*. 1988 Dec;15(12):1833-40.
15. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. Москва: Медиа-Сфера; 2002. 312 с. [Rebrova OYu. *Statisticheskii analiz meditsinskikh dannnykh. Primenenie paketa prikladnykh programm Statistica* [Statistical analysis of medical data. Application of software package Statistical]. Moscow: Media-Sfera; 2002. 312 p.]
16. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000 Jan;27(1):205-11.
17. Mazieres BI, Combe B, Phan Van A, et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective double blind placebo-controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001 Jan;28(1):173-81.
18. 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 Feb;56(2):555-67.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
20. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001 Jan 27;357(9252):251-6.
21. Pavelk K K, Gatterovk J, Olejarovk M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002 Oct 14;162(18):2113-23.
22. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007 Jul;56(7):2105-10.
23. McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
24. Hafezi-Nejad N, Guermazi A, Roemer FW, et al. Long term Use of Analgesics and Risk of Osteoarthritis Progressions and Knee Replacement: Propensity Score Matched Cohort Analysis of Data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Nov 10. pii: S1063-4584(15)01374-6. doi: 10.1016/j.joca.2015.11.003. [Epub ahead of print].

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.