

Современные рекомендации по лечению остеоартроза

Н.В.Чичасова✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье представлены современные национальные и международные рекомендации по ведению больных остеоартрозом. Учитывая высокую мультиморбидность больных остеоартрозом, представлены данные по предупреждению осложнений лекарственной терапии и усугубления течения сопутствующих заболеваний. Показаны анальгетические и противовоспалительные возможности симптоммодифицирующих медленнодействующих препаратов (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis – SYSADOA) в лечении остеоартроза. Представлены данные отечественных и зарубежных авторов по эффективности комбинированных препаратов из группы SYSADOA.

Ключевые слова: остеоартроз, алгоритм лечения, мультиморбидность, симптоммодифицирующие медленнодействующие препараты.

✉ kafedrarheum@yandex.ru

Для цитирования: Чичасова Н.В. Современные рекомендации по лечению остеоартроза. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 124–133.

Current recommendations for the treatment of osteoarthritis

N.V.Chichasova✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article presents the current national and international guidelines on the management of patients with osteoarthritis. Given the high multimorbid patients with osteoarthritis, presented data on the prevention of complications of drug therapy and worsening current comorbidities. Showing analgesic and anti-inflammatory capabilities symptom-modifying slow-acting medications (symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis – SYSADOA) in the treatment of osteoarthritis. The data of domestic and foreign authors on the effectiveness of the combined preparations of SYSADOA group.

Key words: osteoarthritis, treatment algorithm, multimorbid, symptom-modifying slow release formulations.

✉ kafedrarheum@yandex.ru

For citation: Chichasova N.V. Current recommendations for the treatment of osteoarthritis. Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 124–133.

Остеоартроз (ОА) – наиболее часто встречающееся заболевание опорно-двигательного аппарата. Распространенность клинически значимого ОА в большинстве стран, включая и Российскую Федерацию (проскринированы 76 136 человек в 12 регионах РФ), составляет более 10% [1–3], а частота его выявления у больных старше 65 лет достигает 60% и более [4]. Основными клиническими проявлениями ОА являются боль и нарушение функции суставов вплоть до инвалидизации, доля которой в структуре инвалидности в нашей стране, по данным Федеральной службы государственной статистики в 2015 г., занимает 3-е место после сердечно-сосудистых заболеваний и онкопатологии. В целом ОА является одной из самых частых причин нетрудоспособности [5]. Хотя факторы риска развития ОА хорошо известны (основными являются возраст, увеличение массы тела и травматизация сустава, в том числе и малая травматизация, например вследствие плоскостопия), профилактика данного заболевания практически не проводится. В этой связи, по данным Всемирной организации здравоохранения, к 2020 г. частота встречаемости ОА может удвоиться [4]. В США за период с 2002 по 2010 г. отмечено нарастание болей в коленных суставах в среднем по всем возрастным группам с 16,5 до 19,6% (табл. 1), в каждой из 9 возрастных групп и за каждый год нарастание болей достоверно [6]. Сложности ведения больных ОА в первую очередь связаны с наиболее частым развитием заболевания у лиц пожилого возраста, а частота симптоматического ОА нарастает с каждым годом жизни. В большом длительном популяционном исследовании, включившем 5500 пациентов 65 лет и старше с ОА тазобедренных или коленных суставов, было показано, что к началу наблюдения предъявляли жалобы на боль 40,7% пациентов, а через год – уже 82,1% [2].

Основной терапевтической мишенью при ОА является боль, которую при всех успехах фармацевтической промышленности испытывают большинство больных ОА, что, безусловно, ухудшает качество жизни и может негативно влиять на функцию внутренних органов и систем. Применение наиболее распространенных в клинической практике препаратов с анальгетическим действием – парацета-

мола и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) при ОА затруднено вследствие наличия у этих больных сопутствующих заболеваний, нередко множественных [7, 8]. Хотя ОА может развиваться у людей разного возраста, но отчетливое нарастание его частоты именно у лиц пожилого возраста сопряжено с трудностями терапевтических подходов: ухудшение переносимости многих обезболивающих средств, наличие сопутствующих заболеваний и необходимость в использовании лекарств для их лечения. По мнению экспертов Общества по изучению ОА (OARSI), именно коморбидность приводит к снижению эффективности лечения [9].

Трудности лечения ОА заключаются также не только в пожилом возрасте большинства пациентов, но и в необходимости, что связано с особенностями патогенеза ОА, длительного многолетнего лечения при трудности оценки эффекта терапии.

Многие годы считалось, что ОА является следствием возрастного «изнашивания» хряща. Однако патогенез ОА намного сложнее. Данная патология рассматривается как генерогенная группа заболеваний суставов, патоморфологически характеризующихся фокальным разрушением суставного хряща, изменениями в субхондральной кости (включая микропереломы и образование кист) и образованием остеофитов, а также сопутствующих поражений других компонентов сустава (синовialная оболочка, связки, капсула и периартикулярные мышцы) [10]. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, остеофитозом, субхондральным склерозом, образованием кист и неровными костными контурами.

Основными звеньями патогенеза ОА являются дегенеративные процессы в хрящевой ткани, развитие воспаления в синовиальной оболочке и субхондральной кости с повышенной экспрессией провоспалительных медиаторов [11]. Нормальный метаболизм хрящевой ткани изменяется с превалированием катаболических процессов над анаболическими. В основной ткани суставного хряща (матриксе) изменяется соотношение протеогликанов, воды, коллагена и неколлагеновых гликопротеинов. А хондроциты по не уточненным окончательно причинам начинают проду-

Таблица 1. Тенденция к нарастанию болей в коленных суставах среди взрослого населения США (%)

| Возраст, лет | 2002 г. | 2003 г. | 2004 г. | 2005 г. | 2006 г. | 2007 г. | 2008 г. | 2009 г. | 2010 г. |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| 18–24 | 8,3 | 9,0 | 8,0 | 8,8 | 6,9 | 5,2 | 9,3 | 8,8 | 9,8 |
| 25–44 | 11,2 | 13,3 | 12,6 | 12,6 | 12,5 | 10,8 | 13,1 | 13,7 | 13,6 |
| 45–54 | 18,4 | 20,7 | 20,7 | 20,6 | 20,9 | 19,8 | 22,5 | 23,8 | 23,5 |
| 55–64 | 23,4 | 27,8 | 25,8 | 26,9 | 25,4 | 25,5 | 27,4 | 29,4 | 29,3 |
| 65–74 | 27,6 | 30,5 | 30,4 | 29,7 | 27,8 | 25,5 | 28,2 | 28,9 | 30,2 |
| >75 | 29,7 | 32,1 | 32,9 | 30,8 | 29,4 | 27,7 | 27,7 | 31,9 | 30,9 |

Таблица 2. Синтетическая активность хондроцитов при разной тяжести ОА и у здоровых людей

| Ткань | Головка бедра | | Кондилус бедра | |
|--------------|---------------|----------------------------------|----------------|----------------------------------|
| | число больных | синтез гликозаминогликанов (M±s) | число больных | синтез гликозаминогликанов (M±s) |
| Без ОА | 185 | 3,63±0,30 | 15 | 6,02±0,41 |
| ОА легкий | 101 | 2,45±0,15 | 12 | 3,76±0,16 |
| ОА умеренный | 74 | 2,01±0,14 | 15 | 2,39±0,14 |
| ОА тяжелый | 66 | 1,31±0,14 | 5 | 1,95±0,1 |
| Весь ОА | 486 | 1,88±0,38 | 60 | 3,73±0,36 |

цировать «неполноценные формы» низкомолекулярных белков матрикса, из-за чего в конечном итоге снижаются амортизационные способности хряща. Одним из самых важных компонентов матрикса хряща являются протеогликаны (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов), синтез которых хондроцитами при ОА снижается (табл. 2) [12]. Снижается синтез коллагена II типа с повышением синтеза коллагена I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит не только к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, но и к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли α), циклооксигеназы 2-го типа, оксида азота [13, 14]. Важная роль в деградации хряща принадлежит матриксным металлопротеазам [15], основными мишенями которых становятся структурные компоненты экстрацеллюлярного матрикса (протеогликаны и коллаген II типа). Кроме того, коллагенолитические матриксные металлопротеазы влияют и на функциональную активность клеток субхондральной кости, усугубляя остеокластическую резорбцию [16].

При развитии дегенеративных процессов в хрящевой ткани вторично страдают и все остальные структуры сустава: в синовиальной оболочке развивается воспаление (синовит), в подлежащей кости увеличиваются деструктивные процессы (субхондральные кисты) и параллельно с ними – компенсационное разрастание костной ткани (остеофиты), ослабевает сухожильно-связочный аппарат, что приводит к нестабильности сустава.

Все эти факторы приводят к развитию основного клинического проявления ОА – боли. Основными целями лечения больных ОА являются рациональная обезболивающая и противовоспалительная терапия, замедление прогрессирования болезни и сохранение качества жизни пациентов. Согласно современной классификации препаратов, используемых в лечении ОА [10], их подразделяют на следующие группы:

1. Симптоматические средства быстрого действия (НПВП, ацетаминофен, опиоидные анальгетики, глюкокортикоиды, дулоксетин и др.), которые оказывают влияние на клинические симптомы заболевания (боль, воспаление и др.).
2. Модифицирующие средства замедленного действия – symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis, SYSADOA (глюкозамин, хондроитин, диацереин, гиалуроновая кислота, неомыляемые соединения авокадо и сои), эффект которых проявляется более медленно по сравне-

нию с симптоматическими средствами и длится после окончания их применения. Данные фармакологические агенты предположительно обладают хондромодифицирующим действием, предупреждая деградацию суставного хряща.

Лечение ОА должно сочетать нефармакологические и фармакологические методы [17].

Наиболее часто лечение ОА начинают с быстродействующих обезболивающих препаратов, преимущественно с НПВП. И врачей, и пациентов привлекает быстрота анальгетического эффекта. Однако следует учитывать, что НПВП наиболее эффективны при выраженных явлениях воспаления в синовиальной оболочке, но дают либо очень кратковременный эффект, либо вообще неэффективны при других причинах болевого синдрома, в частности при нейропатическом или сосудистом характере болей. Кроме того, использование НПВП ассоциируется с широким спектром нежелательных реакций, которые могут представлять угрозу для здоровья и жизни пациента [18]. Проблема переносимости НПВП особенно актуальна при ОА, так как большинство пациентов имеют несколько коморбидных заболеваний: по данным G.van Dijk [8], у 50% больных ОА имеется от 3 до 6 сопутствующих заболеваний. В рекомендациях OARSI 2014 г. [9] выделены риски при лечении ОА:

1. *Умеренный риск, связанный с коморбидностью:* наличие у пациента сахарного диабета, артериальной гипертензии, хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), депрессии, ожирения.
2. *Высокий риск, связанный с коморбидностью:* наличие у пациента в анамнезе желудочно-кишечного кровотечения, инфаркта миокарда (ИМ) и хронической почечной недостаточности.

Таким образом, применение НПВП имеет свои ограничения у больных, имеющих повышенный риск развития осложнений. Они должны применяться короткими курсами, хотя и это не предохраняет от развития осложнения со стороны ЖКТ [19] и не всегда обеспечивает стабильное обезболивание. Селективные НПВП уменьшают риск развития нежелательных реакций со стороны ЖКТ, но, как и неселективные НПВП, могут увеличивать риск сердечно-сосудистых осложнений. В новой редакции рекомендаций по рациональному использованию НПВП [18] выделены основные факторы риска осложнений при назначении НПВП (табл. 3) и алгоритм назначения НПВП (табл. 4).

| Риск осложнений | ЖКТ | Сердечно-сосудистая система |
|-----------------|--|---|
| Очень высокий | | Без подсчета SCORE: осложненные формы ИБС; ИМ в анамнезе; ИИ/ТИА в анамнезе; ХСН \geq II функционального класса по NYHA; сахарный диабет типа 2 с поражением органов-мишеней; хронические болезни почек |
| Высокий | Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией); ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе; прием низких доз ацетилсалициловой кислоты как антиагрегантного средства (<250 мг/с) или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов | Неосложненные стабильные формы ИБС и SCORE \geq 5% |
| Умеренный | Пожилой возраст (\geq 65 лет); диспепсия; курение; прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>Helicobacter pylori</i> | Пациенты с артериальной гипертензией без ИБС и SCORE 1–4% |
| Низкий | Отсутствие факторов риска | SCORE<1% и отсутствие заболеваний сердечно-сосудистой системы |

Примечание. SCORE – суммарный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в ближайшие 10 лет [20], ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИИ – ишемический инсульт, ТИА – транзиторная ишемическая атака, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, NYHA (New York Heart Association) – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация.

| ЖКТ | Сердечно-сосудистая система | | |
|-----------------|--|---|--------------------------------|
| | Риск осложнений | | |
| Риск осложнений | Низкий | Умеренный-высокий | Очень высокий* |
| Низкий | Любые НПВП | НПВП с наименьшим кардиоваскулярным риском: напроксен, целекоксиб, кетопрофен, низкие дозы ибупрофена (\leq 1200 мг/сут) | Избегать назначения любых НПВП |
| Умеренный | Неселективные НПВП + ИПП Селективные НПВП | Напроксен + ИПП Целекоксиб | |
| Высокий | Селективные НПВП + ИПП | Целекоксиб + ИПП | |

*ИМ или ИИ/ТИА в анамнезе, ИБС, сахарный диабет типа 2 с поражением органов-мишеней, ХСН \geq II функционального класса; ИПП – ингибиторы протонной помпы.

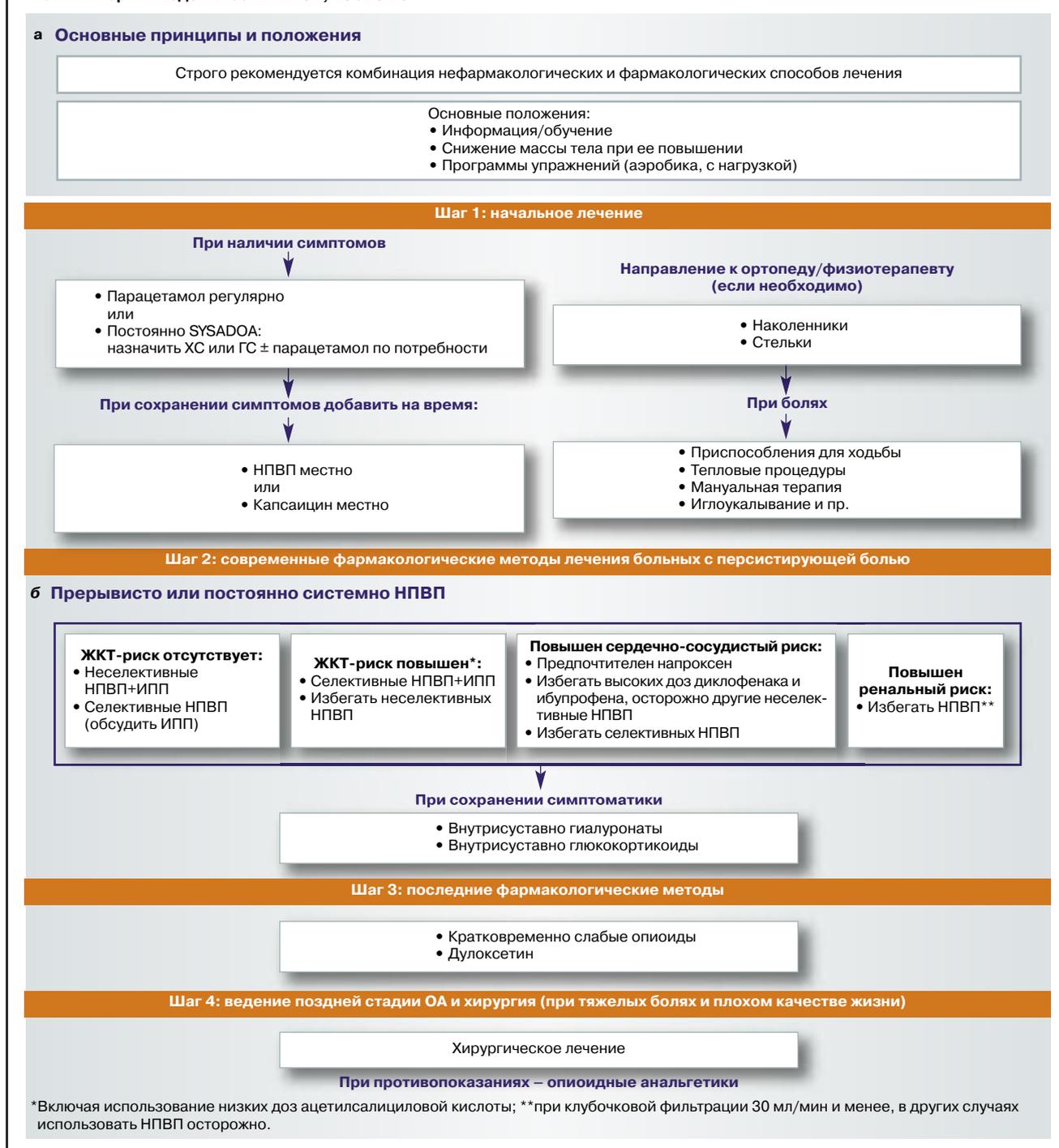
Необходимость использования SYSADOA довольно долго дискутировалась, отмечались разногласия в мнении экспертов разных стран [9, 21–25]. Европейское общество по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) провело анализ предложений разных экспертных групп для создания консенсуса по ведению больных ОА [17]. Общество ESCEO собрало 13 экспертов (11 ревматологов: 8 из Европы, 2 из США и 1 из Канады, 1 эпидемиолог, 1 клинический научный работник), которые специализируются в проведении, анализе и интерпретации клинических исследований при ОА. Таким образом, был создан алгоритм ведения больных ОА (рис. 1), в котором четко прослеживается осторожный подход к применению НПВП, подтверждается эффективность медленнодействующих хондроитина сульфата (ХС) и глюкозамина, внутрисуставного введения гиалуронатов. Эксперты заключили, что более безопасным и более действенным в качестве базисной терапии ОА является использование SYSADOA. Примечательно, что эксперты в настоящее время считают, что назначение медленнодействующих препаратов (хондропротекторов) должно осуществляться уже на первом этапе лечения ОА в сочетании с НПВП (или парацетамолом), а по мере развития анальгетического эффекта медленнодействующих препаратов НПВП следует использовать только при отсутствии достаточного обезболивания. Возможны в начале терапии короткие курсы парацетамола. Однако последний метаанализ эффективности парацетамола при ОА [26] показал, что подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) оценки его роли при хронической боли было продолжительностью не более 6 мес, а достоверный эффект зарегистрирован в 6-месячном исследовании только в отношении функции, но не боли [27]. Данные этого метаанализа согласуются с рекомендациями OARSI, отмечающими малый обезболивающий эффект парацетамола [15]. Кроме того, использование парацетамола увеличивает риск ЖКТ-осложнений и достоверного повышения аминотрансфераз [23].

Анальгетический эффект ХС и глюкозамина доказан в многочисленных исследованиях, в том числе и рандомизированных [28–33], обобщен в ряде систематических обзоров и метаанализов [34–37]: согласно результатам этих исследований хондроитин и глюкозамин оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо; данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных эффектов. Эксперты заключили, что более безопасным и более действенным является в качестве базисной терапии ОА использование SYSADOA. Помимо РКИ, оценивающих боль с использованием визуальных аналоговых шкал (ВАШ) в миллиметрах или баллах, основанных на субъективных ощущениях больного (что может влиять на статистически обрабатываемые данные), в последнее время появились работы, доказывающие отчетливый анальгетический и противовоспалительный эффект медленнодействующих препаратов с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ) и количественной оценкой выраженности синовита. В 2-летнем РКИ был показан равнозначный эффект ХС по сравнению с целекоксибом в отношении симптомов гонартроза (n=194) по данным МРТ (рис. 2) [38].

Различия в механизмах действия ХС и глюкозамина дали предпосылки для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и глюкозамина, а также реализации всего спектра механизмов их действия. По экспериментальным данным [39], совместное применение ХС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии. Использование в комбинированных препаратах вместо глюкозамина сульфата (ГС) другой субстанции – ГГ связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [40].

Было продемонстрировано, что комбинация ХС и ГГ более чем в 3 раза увеличивает синтез гликозаминогликанов

Рис. 1. Алгоритм ведения больных ОА, ESCEO 2014.



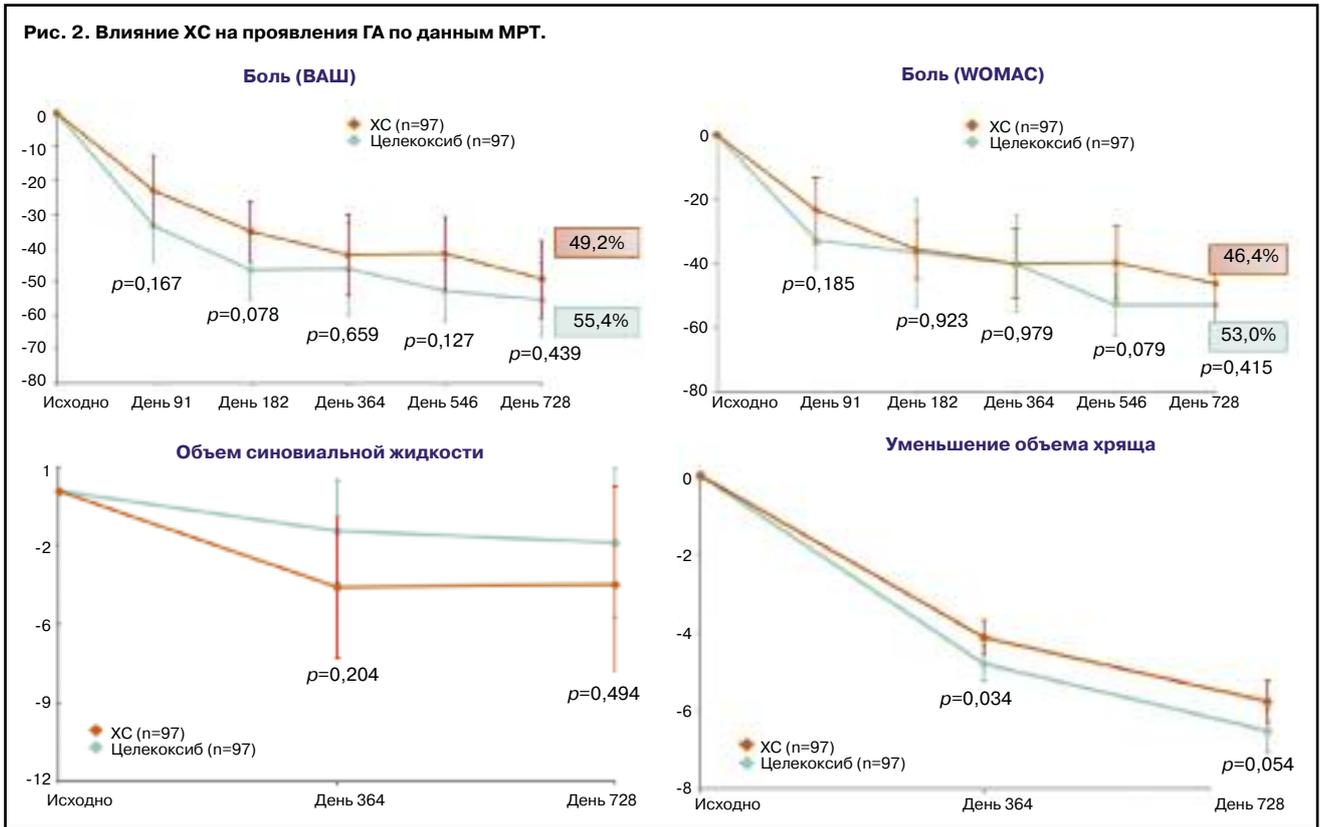
в хряще (рис. 3) [41] и наиболее эффективно увеличивает синтез коллагена в связках (рис. 4) [42], что имеет значение для увеличения стабильности сустава.

Наиболее масштабное исследование по сравнению эффективности монотерапии ХС, монотерапии ГТ, их комбинации и целекоксиба при гонартрозе было проведено в 16 независимых центрах США (исследование GAIT) [43]. В исследовании были включены 1583 пациента, из которых 354 имели боль более 301 мм по ВАШ. Как показано на рис. 5, комбинация ХС+ГТ у достоверно большего числа больных уменьшала боль (минимально на 20% от исходного), чем монопрепараты ($p=0,008-0,02$) и чем целекоксиб ($p=0,09$).

Зарегистрированный в РФ комбинированный препарат Терафлекс (ХС 400 мг + ГТ 500 мг в 1 капсуле), по данным отечественных авторов, продемонстрировал отчетливый анальгетический эффект при гонартрозе. В исследовании

Л.И.Алексеевой [44] у 50 больных достоверным гонартрозом были получены результаты, послужившие основанием для модификации дозы Терафлекса. В течение 4 мес больные получали Терафлекс (2 капсулы в сутки первые 3 нед, далее по 1 капсуле в сутки) и ибупрофен (по 400 мг 3 раза в сутки с возможностью последующего снижения дозы) и 2 мес наблюдались без лечения. Уменьшение боли, скованности и степени функциональной недостаточности по индексу WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index) отмечалось к концу приема препарата у 37, 42 и 24% пациентов соответственно. При этом у 26 пациентов удалось снизить дозу ибупрофена с 1200 до 800 мг в день, а у 3 пациентов – отменить НПВП. Однако у 11 больных при снижении дозы Терафлекса с 2 капсул до 1 капсулы в сутки отмечалось нарастание боли в суставах, поэтому им доза Терафлекса вновь была увеличена до 2 капсул в сутки, что позволило добиться эффекта. Общая

Рис. 2. Влияние ХС на проявления ГА по данным МРТ.



эффективность 4-месячной терапии Терафлексом в большинстве случаев была оценена как улучшение. За 2-месячный период наблюдения после отмены терапии у 85,2% больных сохранялось достигнутое улучшение. В настоящее время доза Терафлекса составляет 3 капсулы в сутки в течение первых 3 нед, далее по 2 капсулы в сутки 3 мес и более. Отмечена высокая безопасность препарата.

Подобные данные получены в другом исследовании [45] при оценке эффективности и переносимости Терафлекса у больных гонартрозом и спондилоартрозом (см. рис. 3). Уже через 1 мес отмечено снижение боли на фоне лечения Терафлексом, не уступающее действию диклофенака. При продолжении лечения выраженность эффекта у больных, получавших Терафлекс, нарастала, в то время как у больных, получавших диклофенак, дальнейшего нарастания анальгетического эффекта не отмечено. Начиная со 2-го месяца исследования различия в выраженности обезболивания между группами стали достоверными ($p < 0,05$), а к концу исследования степень достоверности различий выросла до $p < 0,01$.

Применение Терафлекса у женщин в возрасте 54,2±7,6 года с постменопаузой в течение 6 мес позволило достоверно уменьшить основные проявления ОА, потребность в НПВП (уменьшение дозы у 21% больных и отказ от приема НПВП у 14% больных) [46]. Авторы оценили и возможность комбинации приема Терафлекса с гормональной заместительной терапией при хирургической менопаузе и показали, что такая комбинация не уменьшает эффективность терапии и не влияет на частоту нежелательных явлений.

Изучалась возможность применения Терафлекса постоянным и прерывистым курсом [47]: 50 больных получали Терафлекс по обычной схеме в течение 9 мес и 50 больных получали Терафлекс в течение 3 мес, затем делался 3-месячный перерыв в лечении, затем вновь больные этой группы получали Терафлекс. В целом к 9 мес исследования достоверных различий между эффективностью препарата в обеих группах получено не было, хотя выраженность эффекта была выше при постоянном приеме препарата (см. рис. 4).

Рис. 3. Хондроитин и глюкозамин в 3 раза более эффективно увеличивают синтез гликозаминогликанов в сравнении с монопрепаратами как хондроитина, так и глюкозамина [41]



Рис. 4. Комбинация глюкозамина и хондроитина наиболее эффективно увеличивает синтез коллагена в связках [42].



Рис. 5. Комбинация глюкозамина (1500 мг/сут) и хондроитина (1200 мг/сут) наиболее эффективно уменьшает боль.



В обеих группах по 34% больных отменили прием НПВП. При ультразвуковом исследовании в динамике улучшение (уменьшение синовиальной оболочки, площади супрапателлярного заворота, размеров подколенной кисты и степени выраженности периапартулярных изменений) отмечено у 83% больных, получавших Терафлекс постоянно, и у 81,2% больных, получавших Терафлекс прерывисто. Данное исследование дает возможность использования повторных относительно коротких курсов лечения Терафлексом, что может иметь значение при наличии у пациента нескольких коморбидных состояний и необходимости использовать большое количество лекарственных средств.

Следует подчеркнуть, что для получения анальгетического эффекта комбинации ХС и ГГ необходим непрерывный прием препарата минимум в течение 3 мес – это тот срок, когда проявляется эффект большинства SYSADOA.

В недавнем двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании [48] сравнения комбинации ХС 1200 мг/сут и ГГ 1500 мг/сут ($n=304$) и целексиба ($n=302$) в отношении клинических проявлений ОА коленных суставов (боль в суставе при включении в исследование более 301 мм по ВАШ) были показаны равнозначное уменьшение боли, скованности и улучшение подвижности сустава.

Другая форма выпуска препарата для перорального приема – Терафлекс Адванс, в которой содержится ХС 200 мг, ГС 250 мг и ибупрофена 100 мг. Выбор ибупрофена в этой комбинации неслучаен. Во-первых, ибупрофен в низких дозах обладает хорошей переносимостью в отношении слизистой оболочки ЖКТ [49], среди неселективных НПВП обладает наряду с напроксеном наименьшим отрицательным влиянием на прогрессирование артериальной гипертензии [50] и также наряду с напроксеном имеет наименьший риск развития кардиоваскулярных осложнений [51]. Во-вторых, выбор ибупрофена основан на данных, полученных при изучении эффекта глюкозамина в комбинации с разными НПВП [52].

При создании комбинированных препаратов всегда желателен *синергизм веществ*, составляющих комбинацию, т.е. взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов превышает их суммарное действие. Кроме синергизма возможен *аддитивный эффект* – взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов равен их суммарному действию. Под субаддитивным подразумевается взаимодействие, в результате которого эффект двух применяемых вместе препаратов меньше ожидаемого суммарного

действия. Эффект комбинации ибупрофена с глюкозамином был признан как синергичный (табл. 5). Диклофенак, напроксен и индометацин в комбинации с глюкозамином продемонстрировали аддитивный эффект. При исследовании пироксикама, ацетаминофена и ацетилсалициловой кислоты в комбинации с глюкозамином был отмечен субаддитивный эффект. При использовании комбинации глюкозамин + ибупрофен анальгезирующий эффект обеспечивает в 2,4 раза меньшая доза ибупрофена, чем использование только ибупрофена ($p<0,01$). Клиницистам хорошо известно, что анальгетический эффект обеспечивают и низкие дозы НПВП, а частота нежелательных эффектов нарастает с увеличением дозы НПВП.

Синергизм глюкозамина и ибупрофена позволяет достичь необходимого обезболивания без увеличения риска развития нежелательных эффектов. Помимо этого, короткий период полувыведения ибупрофена (около 2 ч) также является фактором, способствующим относительно низкой токсичности и частоте нежелательных явлений. При этом ибупрофен имеет тенденцию накапливаться в синовиальной жидкости с достижением широких пиков через 2–6 ч, сохраняясь, таким образом, в синовиальной жидкости намного дольше после пиковых концентраций в плазме. Было установлено, что время достижения максимальной концентрации после приема дозы в синовиальной жидкости больше, чем в плазме. Отмечен замедленный и длительный период времени, за который препарат проникает в синовиальную жидкость. Это свойство препарата объясняет, почему, даже несмотря на быстрое снижение концентрации вещества в плазме, ибупрофен сохраняет эффективность при приеме каждые 12 ч.

Исследование Терафлекса Адванс в сравнении с обычной формой Терафлекса и монотерапией ибупрофеном (600–1200 мг/сут) показало равнозначную эффективность обеих форм препарата, явно превышающую эффективность ибупрофена в отношении боли, скованности и функциональной недостаточности (индекс WOMAC) [53]. Достоверное снижение боли отмечено во всех 3 группах, но у больных, получавших только ибупрофен, уменьшение боли было достоверно меньше, чем в двух других группах. При этом показатели функциональной недостаточности и суммарный индекс WOMAC при приеме Терафлекса Адванс значимо снижались через 1 мес лечения, при приеме Терафлекса – через 2 мес и были достоверно ниже, чем при использовании только ибупрофена. Есть данные, что прием Терафлекса Адванс по 2 капсулы 2 раза в сутки позволял добиться анальгетического эффекта уже через 2 нед приема, а при приеме обычной формы Терафлекса (1 капсула 2 раза в сутки) – через 2 мес [54]. Эти данные позволяют рекомендовать начало терапии больных ОА с приема Терафлекса Адванс для более быстрого достижения анальгетического эффекта в течение 1-го месяца терапии с последующим приемом обычной формы Терафлекса еще в течение 4–6 мес.

Помимо использования Терафлекса в лечении ОА имеются данные [45, 55] об эффективности Терафлекса у больных остеохондрозом. Препарат Терафлекс был применен в комплексном лечении 40 пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями шейного, грудного и поясничного отдела позвоночника с острыми и хроническими болями разной интенсивности [55]. Результаты лечения оценивали по изменению симптоматики и по Освестровскому опроснику нарушения жизнедеятельности при боли в спине [56] до применения препарата, на 7, 14 и 21-й дни исследования и ежемесячно до окончания 4-месячного курса терапии. Было показано значительное улучшение состояния с купированием болевого синдрома и положительной динамикой неврологической симптоматики у 75% больных (табл. 6) преимущественно молодого возраста. У 20% больных уменьшалась интенсивность бо-

Таблица 5. Определение ED₅₀ для ибупрофена

| Ибупрофен | | | Комбинация ибупрофена и глюкозамина | | |
|-------------|------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|------------------------------|--------------------------|
| доза, мг/кг | аналгезированные животные, % | ED ₅₀ , мг/кг | доза глюкозамина/ибупрофена, мг/кг | аналгезированные животные, % | ED ₅₀ , мг/кг |
| 10,0 | 10 | 26,1±3,4 | 31,2/3,5 | 20 | 11,0±2,1 |
| 13,9 | 10 | | 62,5/7,0 | 40 | |
| 20,0 | 40 | | 93,7/10,4 | 40 | |
| 27,8 | 60 | | 125,0/13,9 | 50 | |
| 30,0 | 60 | | 154,0/18,0 | 60 | |
| 41,7 | 80 | | 250,0/27,8 | 85 | |
| 10,0 | 90 | | | | |

ED₅₀ – доза, при которой эффект наблюдается у 50% животных.

Таблица 6. Динамика количественных параметров ОА на фоне приема Терафлекса

| Параметр | Через 1 мес | Через 3 мес | Через 6 мес |
|------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Боль в покое (0–3 балла) | 1,3±0,7* | 1,2±0,8* | 1,4±0,3* |
| Боль при движениях (0–10 мс) | 5,3±1,7* | 4,4±1,3* | 4,6±0,5* |
| Боль (WOMAC) | 9,7±1,7 | 9,0±1,4* | 10,5±4,3* |
| Ограничение движений (WOMAC) | 97,1±46,7** | 89,1±36,7** | 93,4±36,7** |
| Утренняя скованность | 6,1±3,0 | 5,2±2,8* | 6,2±0,5* |
| Число болезненных суставов | 1,3±0,4 | 1,0±0,8 | 1,5±1,2 |
| Число припухших суставов | 0,7±0,2 | 0,4±1,0 | 0,9±0,8 |

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

левого синдрома, эффект отсутствовал только у 5% больных. Динамика восстановления объема движений соответствовала снижению болевого синдрома. Переносимость препарата у всех больных была хорошая.

Имеются данные и о более выраженном структурно-модифицирующем действии комбинации ХС и глюкозамина по сравнению с монотерапией этими субстанциями. Так, преимущества использования комбинации ХС и глюкозамина перед монотерапией ХС или глюкозамином было продемонстрировано в 2-летнем РКИ [57], включившем 605 больных медиальным тибioфemorальным гонартрозом с хронической болью и шириной суставной щели более 2 мм. В группе, получавшей комбинацию глюкозамина и ХС, отмечено достоверно меньшее прогрессирование сужения суставной щели за 2 года, чем в группе плацебо ($p=0,046$): среднее изменение ширины 0,10 мм (95% доверительный интервал 0,002–0,200). Достоверного влияния на структурные повреждения в группах, получавших монотерапию, не отмечено. В исследовании подтверждена высокая безопасность глюкозамина и ХС – только в 6% случаев лечение было прекращено из-за нежелательных явлений, возможно, связанных с приемом препаратов.

Еще в одном недавнем исследовании [58] оценено структурно-модифицирующее действие комбинации глюкозамина и ХС у 600 больных гонартрозом, лечившихся в течение 24 мес с проведением рентгенографии и МРТ коленных суставов в начале, через 12 мес и к концу исследования. На этапах исследования оценивались размер суставной щели и объем хряща в разных отделах сустава. Все пациенты были разделены на 2 большие группы по 300 человек: получающие или не получающие НПВП или анальгетики. Пациенты получали НПВП/анальгетики в связи с достоверно большей выраженностью боли ($p < 0,001$), скованности ($p < 0,001$) и функциональных нарушений ($p < 0,001$) по индексу WOMAC, в этой группе отмечались и меньшая величина суставной щели ($p=0,01$), и меньший объем хряща в медиальных отделах коленного сустава ($p=0,01–0,005$). То есть в группе больных, получавших НПВП/анальгетики, отмечалось более тяжелое течение болезни к началу исследования. Каждая из этих групп была

далее разделена на 2 подгруппы: получающие или не получающие комбинацию глюкозамина и ХС. Через 24 мес в подгруппе больных без НПВП/анальгетиков, получавших глюкозамин + ХС, зарегистрирована достоверно меньшая потеря объема хряща в центре плоскости медиальных отделов коленного сустава ($p=0,007$). И в подгруппе больных с исходно более тяжелым течением ОА (+НПВП/анальгетики), получавших комбинацию глюкозамина и ХС, также отмечалась достоверно меньшая потеря хряща по всей плоскости сустава через 12 мес ($p=0,05$) и в центре плоскости – через 24 мес ($p=0,05$). Это исследование показало, что использование комбинации глюкозамина и ХС у больных с исходно более агрессивным течением ОА и тенденцией к более быстрому прогрессированию позволяет предотвратить потерю хряща.

Таким образом, по данным международных и отечественных исследований с учетом международных и национальных рекомендаций, можно заключить:

1. Начинать терапию медленнодействующими препаратами следует сразу после установления диагноза ОА наряду с терапией быстродействующими симптоммодифицирующими средствами и ортопедическими мероприятиями.
2. Комбинация ХС и глюкозамина оказывает достоверное симптоммодифицирующее действие (анальгетическое и противовоспалительное) у больных ОА крупных суставов и позвоночника.
3. Препарат Терафлекс может применяться непрерывно в течение 6 мес либо прерывисто в течение не менее 3 мес с 3-месячными перерывами.
4. Начало терапии с Терафлекса Адванс с последующим переходом на Терафлекс позволяет добиться более быстрого обезболивающего эффекта и тем самым улучшить приверженность курсовому лечению.
5. Применение Терафлекса позволяет минимизировать использование НПВП и увеличить безопасность лечения больных ОА.
6. Повторные курсы Терафлекса в течение длительного времени (2–3 года) позволяют добиться стабильного подавления клинических симптомов ОА и улучшения функции больного.

7. Многолетнее использование комбинации глюкозамина и ХС имеет преимущества перед монотерапией этими субстанциями в отношении замедления прогрессирования ОА по данным рентгенологических и МРТ-исследований.
8. Комбинация ХС и глюкозамина обладает хорошей переносимостью при длительном применении.

Литература/References

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377: 2115–26
2. Pereira D, Peleteiro D, Araujo J et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19: 1279–85.
3. Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). *Научно-практ. ревматология*. 2009; 1: 11–7. / Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B. i dr. Struktura revmaticheskikh zabolevanii sredi vzroslogo naseleniia Rossii po dannym epidemiologicheskogo issledovaniia (predvaritel'nye rezul'taty). *Nauchno-prakt. revmatologia*. 2009; 1: 11–7. [in Russian]
4. World Health Statistics 2012. Geneva: World Health Organization.
5. Global, regional, and national incidence, prevalence, and year lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013; a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. 2013 Collaborators//www.thelancet.com. Published online June 8, 2015.
6. Hootman JM, Helmick CG, Golightly YM. Trends in prevalence of knee pain among US adults, National Health Interview Survey, 2002–2010. *Arthr Rheum* 2015; 67 (S10): Abstract Suppl. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting November 2015: Abstr. 3269.
7. Верткин А.Л., Алексеева Л.И., Наумов А.В. и др. Остеоартроз в практике врача-терапевта. *PMЖ*. 2008; 16 (7): 33–7. / Vertkin A.L., Alekseeva L.I., Naumov A.V. i dr. Osteoartroz v praktike vracha-terapevta. *RMZh*. 2008; 16 (7): 33–7. [in Russian]
8. Van Dijk GV, Veenhof C, Schelleviset S et al. Comorbidity, limitations in activities and pain in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *BMC Musculoskeletal Disord* 2008; 9: 95.
9. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI Guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22: 363–88.
10. Pelletier JP, Martel-Pelletier J, Howell DS. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In: Koopman WJ, Ed. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology* 13th edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1969; 1984; 1997.
11. Haseb A, Haggi TM. Immunopathogenesis of osteoarthritis NIH. *Clin Immunol* 2013; 146: 185–96.
12. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Ed. J.-E.Reginster, J.-P.Pelletier, Y.Henrotin. Springer, 1999.
13. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O et al. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1263–7.
14. Mackenzie IS, Rutherford D, MacDonald TM. Nitric oxide and cardiovascular effects: new insights in the role of nitric oxide for the management of osteoarthritis. *Arthr Res Ther* 2008; 10 (Suppl. 2): 3.
15. Murphy G, Lee MH. What are the roles of metalloproteinases in cartilage and bone damage? *Ann Rheum Dis* 2005; 64: iv44–iv47.
16. Andersen TL, del Carmen Ovejero M, Kirkegaard T et al. A scrutiny of matrix metalloproteinases in osteoclasts: evidence for heterogeneity and for the presence of MMPs synthesized by over cells. *Bone* 2004; 35: 1107–19.
17. Алексеева Л.И., Насонов Е.Л. Национальные рекомендации по ведению больных ОА. Официальный сайт ФГБУН «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой» [rheumatology.ru / Alekseeva L.I., Nasonov E.L. Natsional'nye rekomendatsii po vedeniiu bol'nykh OA. Ofitsial'nyi sait FGBUN "Nauchno-issledovatel'skii institut revmatologii im. V.A.Nasonovoi" rheumatology.ru \[in Russian\]](http://rheumatology.ru/Alekseeva_LI_Nasonov_EL_Natsionalnye_rekomendatsii_po_vedeniiu_bol'nykh_OA_ofitsial'nyi_sait_FGBUN_Nauchno-issledovatel'skii_institut_revmatologii_im_VA_Nasonovoi)
18. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Яхно Н.Н. и др. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в клинической практике. М.: ИМА-ПРЕСС, 2015. / Karateev A.E., Nasonov E.L., Iakhno N.N. i dr. Ratsional'noe primeneniye nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov (NPVP) v klinicheskoi praktike. M.: IMA-PRESS, 2015. [in Russian]
19. Helin-Salmivaara A et al. Risk of upper gastrointestinal events with the use of various NSAIDs: A case-control study in a general population. *Scand J Gastroenterology* 2007; 428: 923–32.
20. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987–1003.
21. Jordan KM, Arden NK, Doherty M. 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 (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
22. Hochberg MC, Altman RD, April KT et al. American College of Rheumatology 2012 recommendation for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 465–74 [review].
23. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 981–1000.
24. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16: 137–62.
25. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW et al. OARSI recommendation 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.
26. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 (Suppl. 2): S250.
27. 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. *Arthr Rheum* 2007; 56: 555–67.
28. Muller-Fabender H, Bach GL, Haase W et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2 (3): 61–9.
29. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Насонов Е.Л. и др. Структурм (хондроитин-сульфат) – новое средство для лечения остеоартроза. *Терапевт. арх.* 1999; 5: 51–3. / Alekseeva L.I., Benevolenskaja L.I., Nasonov E.L. i dr. Strukturm (khondroitin-sulfat) – novoe sredstvo dlia lecheniia osteoartroza. *Terapevt. arkh.* 1999; 5: 51–3. [in Russian]
30. Yaron I, Shiras R, Judovich R, Yaron M. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59 (Suppl. 1): 265.
31. Mazieres B, Combe B, Phan Van V et al. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheum* 2001; 28: 173–81.
32. Reginster JY, Deroisy R, Rovati IC et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001; 367: 251–6.
33. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 2113–23
34. Wandel S, Juni P, Tendal B et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J* 2010; 341: c4675.
35. 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.
36. Leeb BF, Schweitzer H, Montag K, Smolen JS. A meta-analysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
37. Richey F, Bruyere O, Ethgen O. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1514–22.
38. Pelletier JP, Raunald JP, Beaulieu A et al. In a two-year double-blind randomized controlled multicenter study, chondroitin sulfate was significantly superior to celecoxib at reducing cartilage loss with similar efficacy at reducing disease symptoms in knee osteoarthritis patients. *Arthr Rheum* 2015; 67 (S10): Abstract Supplement 2015 ACR/ARHP Annual Meeting November 2015: Abstr. 950.
39. Lippiello 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; Suppl. 42: 256.
40. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и позвоночника (результаты клинического исследования). *PMЖ*. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaja O.V., Shostak M.S. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). *RMZh*. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]

41. Lippiello L. In vivo chondroprotection and metabolic synergy of glucosamine and chondroitin sulfate. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 381: 229–40.
42. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate. *Evid Based Complement Alternat Med* 2007; 4 (2): 219–24.
43. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354 (8): 795–808.
44. Алексеева Л.И., Беневоленская Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов (открытое рандомизированное исследование). *РМЖ*. 2005; 13 (8): 525–7. / Alekseeva L.I., Benevolenskaia L.I., Zaitseva E.M. Effektivnost' preparata Terafleks u bol'nykh s osteoartrozom kolennykh i tazobedrennykh sustavov (otkrytoe randomizirovannoe issledovanie). *RMZh*. 2005; 13 (8): 525–7. [in Russian]
45. Лиля А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). *РМЖ*. 2005; 13 (24): 1618–22. / Lila A.M., Mazurov V.I., Shidlovskaja O.V., Shostak M.S. Terafleks v kompleksnoi terapii osteoartroza kolennykh sustavov i osteokhondroza pozvonochnika (rezul'taty klinicheskogo issledovaniia). *RMZh*. 2005; 13 (24): 1618–22. [in Russian]
46. Маличенко С.Б., Колесова И.Р. Изучение клинической эффективности и переносимости препарата Терафлекс (глюкозамин гидрохлорид – 500 мг и натрий хондроитин сульфата – 400 мг) при суставном синдроме у женщин в физиологической и хирургической менопаузе (отчет). М., 2005. / Malichenko S.B., Kolesova I.R. Izuchenie klinicheskoi effektivnosti i perenosimosti preparata Terafleks (gliukozamin gidrokhlorid – 500 mg i natrii khondroitin sulfata – 400 mg) pri sustavnom sindrome u zhenshchin v fiziologicheskoi i khirurgicheskoi menopauze (otchet). М., 2005. [in Russian]
47. Алексеева Л.И. Результаты открытого сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности 2-х схем лечения препаратом Терафлекс у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Клиническое исследование. *РМЖ*. 2008; 16 (5): 316–9. / Alekseeva L.I. Rezul'taty otkrytogo sravnitel'nogo randomizirovannogo issledovaniia effektivnosti i bezopasnosti 2-kh skhem lecheniia preparatom Terafleks u patsientov s osteoartrozom kolennogo sustava. Klinicheskoe issledovanie. *RMZh*. 2008; 16 (5): 316–9. [in Russian]
48. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J 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.
49. Castellsague J et al. Individual NSAIDs and Upper Gastrointestinal Complications A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies (the SOS Project). *Drug Saf* 2012; 35 (12): 1127–46.
50. Fournier JP et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and hypertension treatment intensification: a population-based cohort study *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 1533–40. DOI 10.1007/s00228-012-1283-9
51. McGettigan P, Henry D. Cardiovascular Risk with Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Systematic Review of Population-Based Controlled Observational Studies. *PLoS Med* 2011; 8 (9): e1001098. doi:10.1371/journal.pmed.1001098
52. Tallarida RJ, Cowan A, Raffa RB. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 307: 699–704.
53. Алексеева Л.И. Открытое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата Терафлекс Адванс по сравнению с препаратами Терафлекс и ибупрофен у пациентов с остеоартрозом коленных суставов. Научный отчет. 2008. / Alekseeva L.I. Otkrytoe randomizirovannoe sravnitel'noe issledovanie effektivnosti i bezopasnosti preparata Terafleks Advans po sravneniiu s preparatami Terafleks i ibuprofen u patsientov s osteoartrozom kolennykh sustavov. Nauchnyi otchet. 2008. [in Russian]
54. Повороzniuk В.В. Эффективность препарата Терафлекс Адванс в лечении болевого синдрома при остеоартрозе коленных суставов. *Здоров'я України*. 2007; 1–3. / Povorozniuk V.V. Effektivnost' preparata Terafleks Advans v lechenii boleвого sindroma pri osteoartroze kolennykh sustavov. *Zdorov'ia Ukrainy*. 2007; 1–3. [in Russian]
55. Орлова С.П., Любарский Е.А., Термалаян Н.В., Хозин А.А. Отчет о применении препарата Терафлекс в лечении вертеброгенных болей. 1 неврологическое отделение МЛПУЗ «Городская больница №4». Р-н/Д. / Orlova S.P., Liubarskii E.A., Termalaian N.V., Khozin A.A. Otchet o primenenii preparata Terafleks v lechenii vertebrogennykh bolei. 1 nevrologicheskoe otdelenie MLPUZ "Gorodskaja bol'nitsa №4". R-n/D. [in Russian]
56. Fairbank J, Mbaot JC, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire. *Physiotherapy* 1980; 66: 271–4.
57. Fransen M, Agaliotis M, Nairn L et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1–8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954
58. Martin-Pelletier J, Roubille C, Abram F et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 547–56.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Чичасова Наталья Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: kafedrarheum@yandex.ru