Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту

Денисов Л.Н.[1], Цветкова Е.С.[1], Голубев Г.Ш.[2], Бугрова О.В.[3], Дыдыкина И.С.[1], Дубиков А.И.[4], Меньшикова Л.В.[5], Пешехонова Л.К.[6], Ребров А.П.[7], Торгашин А.Н.[8], Трофимов Е.А.[9], Якупова С.П.[10], Зонова Е.В.[11], Брюйер О.[12], Купер С.[13,14], Реджинстер Ж.[12], Князева Л.А.[15]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; [2]ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия; [3]ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия; [4]ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Владивосток, Россия; [5]ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», Иркутск, Россия; [6]НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1» ОАО «РЖД», Воронеж, Россия; [7]ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов, Россия; [8]ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова» Минздрава России, Москва, Россия; [9]ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; [10]ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия; [11]НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный» ОАО «РЖД», Новосибирск, Россия; [12]Университет Льежа, Льеж, Бельгия; [13]Университет Саутгемптона, Саутгемптон, Великобритания; [14]Университет Оксфорда, Оксфорд, Великобритания; [15]ООО «Пфайзер», Москва, Россия

Разработанный Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) алгоритм лечения остеоартрита (ОА) коленного сустава (КС), опубликованный в декабре 2014 г., представляет собой практическое руководство для определения приоритетности лечебных мероприятий. В статье представлена оценка алгоритма российскими экспертами по ОА. Алгоритм поддержан ими для использования в российской клинической практике, с целью предоставления рекомендаций по лечению пациентов с ОА КС для обеспечения персональной оценки состояния пациента врачом-клиницистом. Рекомендованные в алгоритме ESCEO лекарственные препараты доступны в России. На первом этапе рекомендована базовая поддерживающая терапия с применением симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA), из которых доказательства высокого уровня получены только для лекарственных форм запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС; Роттафарм/Меда) и рецептурного хондроитина сульфата. Парацетамол может быть добавлен только для экстренного обезболивания по причине его ограниченной эффективности и безопасности. Топические нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) могут обеспечить дополнительное симптоматическое лечение с той же степенью эффективности, как пероральные НПВП, но без системных побочных эффектов. Чтобы быть эффективными, топические НПВП должны иметь высокую биодоступность, и такие молекулы, как этофенамат, обладают высокой абсорбцией и биодоступностью наряду с признаками накопления в синовиальной ткани. Перорально применяемые НПВП сохраняют центральную роль на втором этапе, расширяя возможности терапии у пациентов с сохраняющимися симптомами. Тем не менее пероральные формы НПВП очень неоднородны с точки зрения профиля безопасности в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, и для увеличения соотношения пользы и риска рекомендуется стратификация пациентов с тщательным выбором терапии. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты в качестве следующего этапа обеспечивает устойчивый клинический эффект продолжительностью до 6 мес после короткого курса еженедельных инъекций. В качестве последнего этапа перед операцией рекомендуется осторожный подбор дозы слабого опиоида с замедленным высвобождением – трамадола, который обеспечивает устойчивое обезболивание с более высокой переносимостью.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; гиалуроновая кислота; нестероидные противовоспалительные препараты; запатентованный кристаллический глюкозамина сульфат; симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартрита.

Для ссылки: Денисов ЛН, Цветкова ЕС, Голубев ГШ и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту. Научно-практическая ревматология. 2016;54(6):641-653.

THE EUROPEAN SOCIETY FOR CLINICAL AND ECONOMIC ASPECTS OF OSTEOPOROSIS AND OSTEOARTHRITIS (ESCEO) ALGORITHM FOR THE MANAGEMENT OF KNEE OSTEOARTHRITIS IS APPLICABLE IN RUSSIAN CLINICAL PRACTICE: A JOINT OPINION OF LEADING RUSSIAN SPECIALISTS AND ESCEO EXPERTS ON OSTEOARTHRITIS

Denisov L.N.[1], Tsvetkova E.S.[1], Golubev G.Sh.[2], Bugrova O.V.[3], Dydykina I.S.[1], Dubikov A.I.[4], Menshikova L.V.[5], Peshekhonova L.K.[6], Rebrov A.P.[7], Torgashin A.N.[8], Trofimov E.A.[9], Yakupova S.P.[10], Zonova E.V.[11], Brewer O.[12], Cooper C.[13,14], Reginster J.[12], Knyazeva L.A.[15]

The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) treatment algorithm for the management of knee osteoarthritis (OA), published in December 2014, provides practical guidance for the prioritization of interventions. This current paper represents an assessment and endorsement of the algorithm by Russian experts in OA for use in Russian clinical practice, with the aim of providing easy-to-follow advice on how to establish a treatment flow in patients with knee OA, in support of the clinicians' individualized assessment of the patient. Medications recommended by the ESCEO algorithm are available in Russia. In step 1, background maintenance therapy with symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis (SYSADOA) is advised, for which high-quality evidence is provid-

ed only for the formulations of patented crystalline glucosamine sulphate (pCGS) (Rottapharm/Meda) and prescription chondroitin sulfate. Paracetamol may be added for rescue analgesia only, due to limited efficacy and increasing safety signals. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) may provide additional symptomatic treatment with the same degree of efficacy as oral NSAIDs but without the systemic safety concerns. To be effective, topical NSAIDs must have high bioavailability, and among NSAIDs molecules like etofenamate have high absorption and bioavailability alongside evidence for accumulation in synovial tissues. Oral NSAIDs maintain a central role in step 2 advanced management of persistent symptoms. However, oral NSAIDs are highly heterogeneous in terms of gastrointestinal and cardiovascular safety profile, and patient stratification with careful treatment selection is advocated to maximize the risk: benefit ratio. Intra-articular hyaluronic acid as a next step provides sustained clinical benefit with effects lasting up to 6 months after a short-course of weekly injections. As a last step before surgery, the slow titration of sustained-release tramadol, a weak opioid, affords sustained analgesia with improved tolerability.

Key words: hyaluronic acid; non-steroidal anti-inflammatory drugs; patented crystalline glucosamine sulfate; knee osteoarthritis; symptomatic slow-acting drugs for osteoarthritis.

For reference: Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis is applicable in Russian clinical practice: A joint opinion of leading Russian specialists and ESCEO experts. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2016;54(6):641-653 (In Russ.).

doi: http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-641-653

сия; [12]Университет Льежа, Клинический университетский центр в Сарт Тильмане, кафедра общественного здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льеж, Бельгия; [13]Университет Саутгемптона, совет по медицинским исследованиям, отделение эпидемиологии отдаленных последствий, Саутгемптон, Великобритания; [14]Оксфордский университет, Национальный институт исследований в области здравоохранения, отдел биомедицинских исследований по заболеваниям опорно-двигательного аппарата, Оксфорд, Великобритания; [15]ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

[1]115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; [2]344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29; [3]460000 Оренбург, ул. Советская, 6; [4]690002 Владивосток, проспект Острякова, 2; [5]664049 Иркутск, м/р Юбилейный,100; [6]394024 Воронеж, переулок Здоровья, 2; [7]410012 Саратов, ул. Большая Казачья, 112; [8]127299 Москва, ул. Приорова, 10; [9]191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; [10]420012 Казань, ул. Бутлерова, 49; [11]630003 Новосибирск, Владимировский спуск, 2а; [12]Universite de Liege Place du 20-Aout, 7 4000 Liege Belgique; [13]University of Southampton, University Road, Southampton, SO17 1BJ, United Kingdom; [14]Medical Sciences Divisional Office University of Oxford Level 3, John Radcliffe Hospital Oxford OX3 9DU, United Kingdom; [15]305041 Курск, ул. К. Маркса, 3

[1]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [2]Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia; [3]Orenburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Orenburg, Russia; [4]Pacific State Medical University, Ministry of Health of Russia, Vladivostok, Russia; [5]Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia; [6]Railway Clinical Hospital at the Voronezh-1 Station, OAO

Введение

Остеоартрит (ОА) является самой распространенной формой артрита и основной причиной инвалидности. В России насчитывается более 4 млн человек с установленным диагнозом ОА [1, 2]. Тем не менее, поскольку в эпидемиологических исследованиях распространенность заболевания оценивается в ограниченной популяции, число пациентов с ОА в общей популяции может достигать 15 млн [3]. В России ОА поражает более 20 человек на 1000 населения в возрасте 18 лет и старше, в то время как первичная заболеваемость составляет более 5 человек на 1000 взрослого населения. Заболеваемость ОА в России неуклонно растет, ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев ОА. Наиболее часто ОА поражает коленный сустав (КС). Только в Курской области Российской Федерации (население – 1,2 млн) симптоматический ОА КС отмечается у 25% населения в возрасте от 38 до 95 лет. Приблизительно 50% пациентов с ОА являются пожилыми людьми с ограниченными физическими возможностями [2] и с частыми сопутствующими заболеваниями, обычно артериальной гипертензией, сахарным диабетом и ишемической болезнью сердца.

Для контроля активности заболевания и улучшения качества жизни, связанного со здоровьем, руководства по лечению ОА наряду с обезболиванием рекомендуют защиту структуры сустава [4]. В то время как в многочисленных национальных и международных руководствах по ОА анализируется уровень доказательности для каждого лечебного мероприятия, несколько рекомендаций определяют приоритетность мероприятий в заданной последовательности [5–8]. В 2014 г. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА КС, который представляет собой практическое руководство для определения приоритетности лечебных мероприятий для врачей разных специальностей [4].

Во время Конгресса ESCEO, состоявшегося в Малаге (Испания) 14 апреля 2016 г., был проведен семинар для членов международной рабочей группы ESCEO (O.B., C.C. и J-Y.R.) и группы российских ревматологов и хирургов-ортопедов с целью обзора алгоритма лечения ОА КС ESCEO и оценки применимости алгоритма в российской клинической практике. Российская консенсусная группа в целом была согласна, что принципы алгоритма ESCEO применимы к терапии ОА КС в России и, при условии одобрения ими алгоритма, последний может быть рекомендован для российских ревматологов и ортопедов. В данной статье рассматриваются конкретные детали пошагового алгоритма, одобренного российской консенсусной группой.

Этап 1. Фармакологическая терапия

Алгоритм лечения ОА КС ESCEO рекомендует применение базовой фармакологической терапии при наличии симптомов, наряду с немедикаментозной терапией, которая выходит за рамки обсуждения. Поэтапная, последовательная структура, приведенная на рис. 1, предполагает, что лечение пациента постепенно продвигается по указанному алгоритму, как только клинический ответ становится неудовлетворительным.

Парацетамол

Парацетамол широко рекомендуется в качестве первого средства терапии для быстрого обезболивания, несмотря на то что воздействие парацетамола на симптомы является минимальным. Его величина эффекта (ВЭ) на боль является незначительной – 0,14; 95% доверительный интервал (ДИ) – 0,05–0,22, а статистически значимое влияние на скованность и физическую функцию у пациентов с ОА КС отсутствует [9, 10]. Применение парацетамола сохраняется в рекомендациях во многом из-за предполагаемой безопасности и низкой стоимости. Тем не менее недавно

«RZhD», Voronezh, Russia; [7]V.I. Razumovsky Saratov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saratov, Russia; [8]N.N. Priorov Central Research Institute of Traumatology and Orthopedics, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [9]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia; [10]Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia; [11]Railway Clinical Hospital at the Novosibirsk-Main Station, OAO «RZhD», Novosibirsk, Russia; [12]Department of Public Health, Epidemiology, and Health Economics, Centre Hospitalier Universitaire in Sart-Tilman, Universite de Liege, Liege, Belgium; [13]MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Southampton, United Kingdom; [14]NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, University of Oxford, United Kingdom; [15]Kursk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kursk, Russia
[1]34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522; [2]29, Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022; [3]6, Sovetskaya St., Orenburg 460000; [4]2, Ostryakov Prospect, Vladivostok 690002; [5]100, Yubileinyi Microdistrict, Irkutsk 664049; [6]2, Zdorovye Lane, Voronezh 394024; [7]112, Bolshaya Kazachya St., Saratov 410012; [8]10, Priorov St., Moscow 127299; [9]41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015; [10]49, Butlerov St., Kazan 420012; [11]2a, Vladimirovsky Slope, Novosibirsk 630003; [12]Universite de Liege Place du 20-Aout, 7 4000 Liege, Belgique; [13]University of Southampton, University Road, Southampton, SO17 1BJ, United Kingdom; [14]Medical Sciences Divisional Office University of Oxford Level 3, John Radcliffe Hospital Oxford OX3 9DU, United; [15]3, K. Marx St., Kursk 305041

Контакты:
Лев Николаевич Денисов; **sokrat@irramn.ru**

Contact: Lev Denisov; **sokrat@irramn.ru**

Поступила 30.09.16

был поднят вопрос о профиле безопасности парацетамола. Систематический обзор выявил удивительную тенденцию дозозависимости между парацетамолом в стандартных анальгетических дозах (0,5–4,0 г/сут) и нежелательными реакциями (НР) в общей популяции, включая: повышение смертности, НР со стороны сердечно-сосудистой (СС-) системы, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и почек [11]. По этим причинам рабочая группа ESCEO рекомендует в качестве первой линии терапии ОА КС преимущественно применение симптоматических препаратов замедленного действия для лечения ОА (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) с добавлением парацетамола только при необходимости, краткими курсами, в качестве быстродействующего анальгетика (см. рис. 1) [4].

Симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартрита

Предпочтительным методом лечения ОА КС на этапе 1, рекомендованным в алгоритме ESCEO и одобренным консенсусной группой, является начало базовой терапии с постоянного применения SYSADOA [4]. Среди SYSADOA наибольшее число доказательных данных получено в отношении эффективности рецептурных форм глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина 4&6 сульфата (ХС; атом углерода в 4-м и 6-м положении). Хотя, по сообщениям, ВЭ ХС для боли является переменной [7], ХС может оказывать некоторое положительное влияние на изменения структуры сустава в долгосрочной перспективе у пациентов с ОА легкой и умеренной степени [12]. В качестве потенциальных методов лечения ОА были предложены другие SYSADOA, включая диацереин, неомыляемые соединения бобов сои и авокадо (avocado-soybean unsaponifiable, ASU), фрагменты коллагена или экстракты растений, хотя доказательств какого-либо их доклинического или клинического эффекта немного [13–15]. Диацереин может оказывать незначительное симптоматическое действие с продолжительным снижением боли, хотя часто отмечается диарея – наиболее распространенная НР [16, 17].

Многочисленные лекарственные формы ГС и глюкозамина гидрохлорида (ГГ) доступны в виде рецептурных, генерических, безрецептурных препаратов и пищевых добавок. Тем не менее, как показано при тщательном изучении доказательной базы, только препарат запатентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС; Роттафарм/Меда) [18] обладает доказанной эффективностью при лечении ОА [19–21]. Только лекарственная форма пКГС неизменно показывает в клинических исследованиях эффективность в отношении симптомов ОА, включая боль и функцию; также доказано предотвращение изменений структуры сустава, в то время как ни один другой препарат глюкозамина не оказался эффективным [19–23]. Используемая в практике лекарственная форма глюкозамина имеет решающее значение для клинических результатов, достигаемых при ОА. По этой причине в данной статье проводится дальнейшее обсуждение препаратов глюкозамина.

Глюкозамин (в разных формах) и ХС часто используются в комбинации в качестве пищевых добавок. Тем не менее имеются лишь ограниченные данные, предполагающие дополнительное преимущество такой комбинации [24–27]. Наиболее часто исследовали комбинацию ГГ и ХС, в частности, в исследовании GAIT (Исследование применения глюкозамина/хондроитина при артрите, Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial), которое не показало симптоматического эффекта комбинации у пациентов с умеренной и выраженной болью в КС [24]. Отсутствие эффективности при исследовании комбинаций может быть связано с наблюдаемым фармакокинетическим взаимодействием. При применении ГГ в дозе 500 мг 3 раза в день (таблетированная форма) отмечается пиковый уровень в плазме, составляющий только 50% от уровня пКГС (1500 мг 1 раз в день в жидкой форме) в равновесном состоянии, а комбинация ГГ и ХС (400 мг 3 раза в день) значительно снижает биодоступность глюкозамина – до 25% [28, 29].

Глюкозамина сульфат

Консенсусная группа поддержала отделение пКГС от других препаратов глюкозамина в качестве первой линии SYSADOA для средне- и долгосрочного контроля симптомов ОА КС (см. рис. 1). Только пКГС в однократной дозе (1500 мг 1 раз в день) характеризуется высокой биодоступностью и доказанным факмакологическим действием [29], что соответствует выраженной клинической эффективности в испытаниях и исследованиях ОА КС в реальной клинической практике [19, 30].

Фармакокинетика

Исследования фармакокинетики пКГС показали, что его применение здоровыми добровольцами 1 раз в день в дозе 1500 мг приводит к средней концентрации в плазме в равновесном состоянии 9 мкМ глюкозамина [31], в то время как применение ГГ (500 мг 3 раза в день) приводит к равновесному уровню лишь 1,2 мкМ (табл. 1) [32]. Важно отметить, что у пациентов с ОА после однократного применения пКГС (1500 мг) отмечалась пиковая концентрация глюкозамина 7,17 мкМ (диапазон 3,35–22,7) в плазме и 4,34 мкМ (диапазон 3,22–18,1) в синовиальной жидкости [31, 33]. Исследования механизма действия подтверждают роль пКГС как препарата, влияющего на симптомы и структуру сустава при ОА путем вызванной глюкозамином ин-

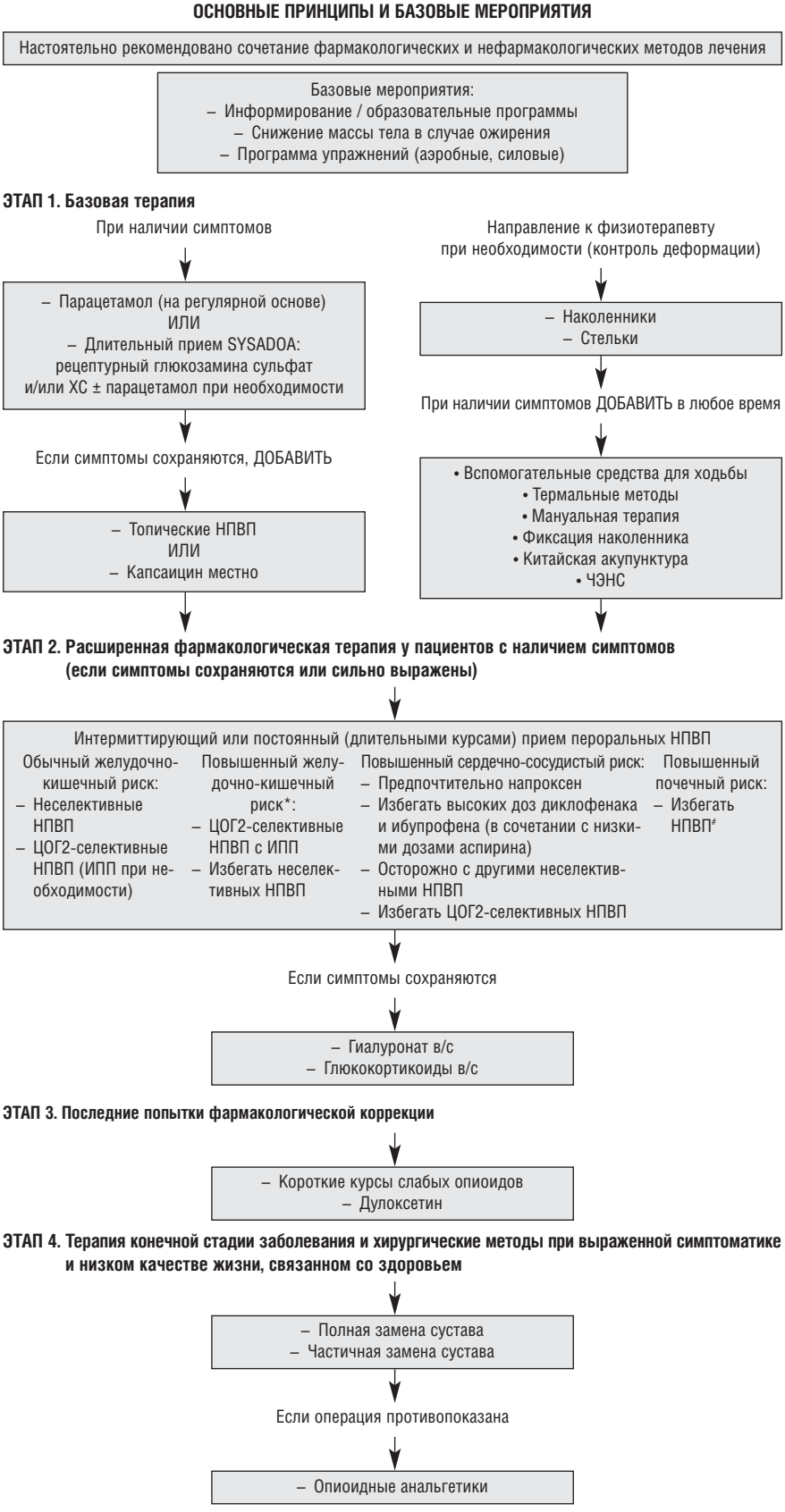

Рис. 1. Алгоритм лечения ОА КС [4]. ЦОГ2 – циклооксигеназа 2, в/с – внутрисуставно, НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты, ИПП – ингибиторы протонной помпы, ЧЭНС – чрескожная электронейростимуляция, * – включая применение аспирина в низкой дозе, # – при скорости клубочковой фильтрации <30 мл/мин; с осторожностью в других случаях

версии провоспалительных и дегенеративных эффектов интерлейкина 1 (ИЛ1). В частности, при оптимальной концентрации в плазме около 10 мкМ пКГС ингибирует ИЛ1-индуцированную экспрессию генов, участвующих в патофизиологических механизмах воспаления суставов и разрушения тканей [34].

Эффективность в отношении симптомов остеоартрита

В кокрановском обзоре 25 рандомизированных контролируемых исследований всех препаратов глюкозамина у 4963 пациентов с ОА отмечается: «...только оценивающие препарат Ротта исследования показали, что глюкозамин превосходит плацебо при лечении боли и функциональных нарушений» [19]. В целом, в метаанализе не удалось показать какой-либо эффект глюкозамина в отношении боли (стандартизованное среднее различие [SMD] -0,16; 95% ДИ от -0,36 до 0,04). При отдельном анализе только исследований по применению безрецептурного глюкозамина (не пКГС) также не удалось показать преимущество глюкозамина перед плацебо (ПЛ) в отношении боли (SMD -0,05; 95% ДИ от -0,15 до 0,05). С другой стороны, при анализе исследований было выявлено, что пКГС превосходит ПЛ в отношении боли (SMD -1,11; 95% ДИ от -1,66 до -0,57) и функции (SMD по индексу Лекена -0,47; 95% ДИ от -0,82 до -0,12) [19]. Превосходство препарата пКГС подтверждено анализом трех исследований пКГС высокого качества (оценка по шкале Джадада 5) «с низким уровнем риска систематической ошибки» [22, 23, 35], в котором расчетная общая ВЭ пКГС для боли составила 0,27 (95% ДИ 0,12–0,43) [20, 21].

Хотя ВЭ пКГС является средней, она выше, чем эффект ВЭ парацетамола (0,14), что подтверждается прямым сравнительным исследованием [35], и равна ВЭ НПВП (0,32; 95% ДИ 0,24–0,39) [9, 36]. Кроме того, был показан значительный эффект пКГС на функцию сустава, с ВЭ 0,33 (95% ДИ 0,17–0,48) по шкале для функции индекса выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастер (Western Ontario McMaster Universities Osteoarthritis Index, WOMAC) и 0,38 (95% ДИ 0,18–0,57) по индексу Лекена [20].

Эффективность в отношении модификации течения заболевания

Долгосрочные исследования показали значимое уменьшение сужения суставной щели (ССЩ) при применении пКГС в течение 3 лет по сравнению с ПЛ [22, 23]. Отсутствие прогрессирования ССЩ в течение 2–3 лет, определенное по пороговому значению 0,5 (0,3–0,7) мм, показало прогностическое значение >90% для отсутствия операции по замене сустава [37] и было предложено в качестве суррогатного маркера для полной замены сустава (ПЗС) [38]. Доля пациентов с тяжелым ССЩ (>0,5 мм) была статистически значимо снижена в обоих базовых 3-летних исследованиях пКГС: от половины (15% против 30% в группе ПЛ; p=0,013) [22] до 2/3 (5% против 14% в группе ПЛ; p=0,05) [23]. В течение 3 лет терапии в группе ПЛ отмечалось прогрессирующее ССЩ, которое не наблюдалось в группе пКГС (табл. 2) [22, 23]. Более того, применение пКГС в течение как минимум 12 мес задерживало необходимость операции на суставе (p=0,026); за 5-летний период последующего наблюдения ПЗС проводили у вдвое большего числа пациентов в группе ПЛ по сравнению с группой пКГС – относительный риск (ОР) 0,43; 95% ДИ 0,20–0,92 [30].

Исследования в российской клинической практике

Исследования в реальной клинической практике в России подтверждают результаты, полученные в контролируемых клинических исследованиях. В России пКГС применяют в виде курса из трех внутримышечных (в/м) инъекций в неделю в течение 1 мес (400 мг) с последующим применением пероральной лекарственной формы в дозе 1500 мг 1 раз в день. Относительная биодоступность глюкозамина при в/м инъекциях составляет 93%, в то время как при пероральном применении – только 44% по причине пресистемного метаболизма в печени [39]. Среди пациентов с ОА КС от I до III радиологической стадии (n=155), получавших в/м инъекции пКГС (400 мг 2 раза в неделю) или ПЛ в рандомизированном исследовании, у 50% пациентов через 6 нед отмечался ответ на применение пКГС (снижение индекса Лекена на 3 балла и более); это было статистически значимо выше, чем частота ответа в группе ПЛ (51% против 30% соответственно; p=0,015) [40]. В исследованиях в реальной клинической практике применение пКГС в/м (3 раза в неделю) в течение 1 мес с последующим пероральным применением показало снижение боли, по оценке пациентами, около 50% по визуальной аналоговой шкале (ВАШ 0–100 мм; снижение с 95 до 54 мм) и позволило некоторым пациентам возобновить физическую активность (такую как скандинавская ходьба).

Таблица 1 Фармакокинетические параметры пКГС (1500 мг 1 раз в день) и ГГ (1500 мг 1 раз в день или 500 мг 3 раза в день). По материалам S. Persiani и соавт., 2005 [31] и C.G. Jackson и соавт., 2010 [32]

Показатель	пКГС 1500 мг 1 раз в день, равновесное состояние	ГГ 1500 мг 1 раз в день, однократная доза	ГГ 500 мг 3 раза в день, равновесное состояние
C_{max} (среднее):			
нг/мл	1602±425	492±161	211±93
мкМ	8,9±2,4	2,7±0,9	1,2±0,5
$T_{1/2}$, ч	15	2,51±1,84	3,94±2,41

В России было проведено открытое исследование по сравнению различных методов фармакотерапии ОА. Пациенты с ОА (n=80) были рандомизированы на четыре группы лечения, включая: парацетамол (до 2 г/сут), пКГС (1500 мг/сут), ХС (1000–1500 мг/сут) и мелоксикам (7,5–15 мг/сут) в течение 18 мес [41]. Доля отвечающих на лечение по OMERACT-OARSI была наиболее высокой в группе мелоксикама (100%), составила 90% в группах пКГС и ХС и 75% в группе парацетамола. Среднее ССЩ, измеренное в конце исследования, было значимо более низким в группе пКГС (-0,07; p=0,0002), ХС (-0,1; p=0,004) и мелоксикама (-0,06; p=0,006) по сравнению с ПЛ (-0,37). Кроме того, доля пациентов без тяжелого ССЩ (⩾0,5 мм в медиальной области КС) была самой низкой в группе пКГС по сравнению с тремя другими группами (рис. 2) [41].

Фармакоэкономика

Фармакоэкономические преимущества длительного применения пКГС показаны в исследованиях в реальной клинической практике, в которых отмечали снижение необходимости сопутствующего применения анальгетиков и НПВП на 36–50% [30, 42], а также снижение использования ресурсов здравоохранения, включая визиты к врачу и обследования (табл. 3) [30]. Анализ экономической эффективности в 6-месячном исследовании с использованием коэффициента эффективности затрат показал, что пКГС является высоко рентабельным методом лечения пациентов с первичным ОА КС по сравнению с парацетамо-

Таблица 2 Предотвращение ССЩ при ОА КС при применении пКГС в течение 3 лет. По материалам J.Y. Reginster и соавт., 2001 [22] и K. Pavelka и соавт., 2002 [23]

J.Y. Reginster и соавт., 2001 [22]	ПЛ (n=106)	пКГС (n=106)	Различие	Значение p
ШСЩ при включении в исследование, мм (среднее ± СО)	3,95±1,24	3,82±1,32	–	–
ССЩ за 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	-0,40 (от -0,56 до -0,24)	-0,07 (от -0,22 до 0,07)	0,33 (от 0,12 до 0,54)	0,003
K. Pavelka и соавт., 2002 [23]	**ПЛ (n=101)**	**пКГС (n=101)**	**Различие**	**Значение p**
ШСЩ при включении в исследование, мм (среднее ± СО)	3,63±1,57	3,89±1,48	–	–
ССЩ за 3 года, мм (среднее и 95% ДИ)	-0,19 (от -0,29 до -0,09)	0,04 (от -0,06 до 0,14)	0,23 (0,09–0,37)	0,001

Примечание. ШСЩ – ширина суставной щели, СО – стандартное отклонение.

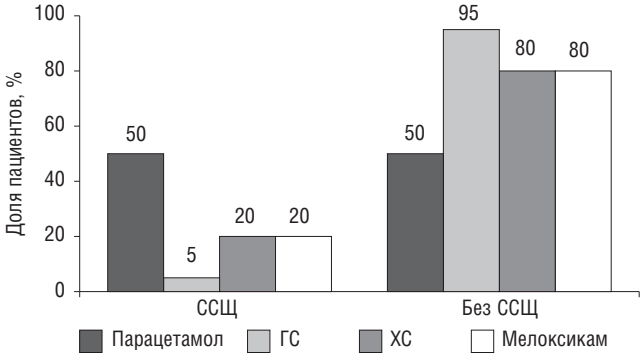

Рис. 2. Доля пациентов (%) с выраженным ССЩ (⩾0,5 мм) в медиальной области КС после медикаментозного лечения парацетамолом (до 2 г/сут), пКГС (1500 мг/сут), ХС (1000–1500 мг/сут) и мелоксикамом (7,5–15 мг/сут) в течение 18 мес. Достоверность различий: для парацетамола – p<0,00001, для ГС, ХС и мелоксикама – p=0,02. По данным Е.С. Цветковой и соавт., 2015 [41]

лом и ПЛ [35, 43]. Более того, пКГС является безопасным при применении в течение длительного периода, со сравнимой с ПЛ частотой НР [19, 22, 23, 35]. Также продемонстрирована долгосрочная безопасность пКГС в отношении СС-системы даже у пациентов с ОА и сопутствующей артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией или гипергликемией [44].

Таким образом, только препараты пКГС рекомендованы в качестве средств терапии первой линии при лечении ОА КС.

Топические нестероидные противовоспалительные препараты

Топические НПВП можно применять в качестве дополнения к основному режиму терапии у пациентов с сохранением симптомов при адекватной базовой фармакологической терапии с применением SYSADOA, в случае если парацетамол для экстренной аналгезии не обеспечивает удовлетворительный контроль симптомов. Эффективность топических НПВП при ОА КС была установлена в рандомизированных исследованиях и метаанализах [45–48]. В исследованиях, проведенных в России и на Украине, изучали эффективность лечения ОА КС у 4931 пациента, у которых применяли SYSADOA в монотерапии (пКГС) или комбинацию SYSADOA (пКГС) и топических НПВП (диклофенак гель или аэсцин гель) в течение 8 нед [49]. Пациентам в группе комбинированной терапии назначали применение препаратов диклофенак гель (российские пациенты) или аэсцин гель (украинские пациенты) 2–3 раза в день местно на пораженный сустав и пКГС в/м (3 раза в неделю), затем пКГС перорально (1500 мг/сут). В исследовании было выявлено, что при применении комбинированной терапии достигается большее снижение интенсивности боли по ВАШ и шкале WOMAC, а уменьшение боли отмечалось на 3 нед раньше, чем в группе монотерапии. Наблюдалось постепенное снижение интенсивности боли в течение 8 нед исследования, общий уровень боли уменьшился от сильной боли (0,6–1,0 в начале исследования) до умеренной боли (0,2) в конце исследования для обеих групп комбинированного лечения (рис. 3).

Топические НПВП, такие как этофенамат, обладают такой же эффективностью, как пероральные НПВП [50], но с меньшим риском НР со стороны ЖКТ, хотя и с повышенным риском развития легких кожных реакций [45, 51]. Общая ВЭ для снижения боли при применении топических НПВП составила 0,44 (95% ДИ 0,27–0,62), хотя отмечались некоторые различия между препаратами (I^2=69%) [46]. Топические НПВП рекомендуют раньше пероральных НПВП по причине их меньшей системной абсорбции и лучшего профиля переносимости, они могут быть предпочтительным методом лечения, особенно у пациентов с ОА в возрасте ⩾75 лет и у пациентов с сопутствующими заболеваниями или повышенным риском НР со стороны ЖКТ, СС-системы или почек.

Выбор топических НПВП может быть принципиальным, поскольку хорошая абсорбция через кожу и накопление активного агента в ткани-мишени являются важными факторами для повышения эффективности, а низкий уровень в плазме – для минимизации системных НР и повышения переносимости препарата. Биодоступность топических НПВП различна, наибольшей биодоступностью (21%) обладает этофенамат [52], накопление которого в воспаленных тканях-мишенях отмечается на уровне, в 10 раз превышающем концентрацию в плазме [53].

Таблица 3 Использование ресурсов здравоохранения на одного пациента в год среди пациентов с ОА, которые получали пКГС в течение 5 лет, по сравнению с ПЛ. По материалам O. Bruyere и соавт., 2008 [30]

Показатель	ПЛ (n=43)	пКГС (n=58)
Средние расходы, евро (долл. США)*:		
стоимость анальгетиков	59 (77)	19 (25)
стоимость НПВП	116 (151)	63 (82)
общая стоимость препаратов для лечения ОА (включая анальгетики, НПВП и др.)	204 (265)	108 (140)
Число посещений специалиста (среднее ± СО)	2,1±0,5	1,8±0,3
Число обращений в скорую помощь по причине ОА (среднее ± СО)	17,4±6,3	6,6±2,0
Число рентгенограмм по причине ОА (среднее ± СО)	0,60±0,14	0,44±0,09
Число гастроскопий (среднее ± СО)	0,30±0,07	0,10±0,04
Общая стоимость связанных с ОА ресурсов, евро (долл. США)**	605 (786)	292 (380)***

Примечание. * – 1 евро = ок. 1,3 долл. США (2007); ** – общая стоимость включает в себя расходы на обращение за специализированной медицинской помощью (скорая помощь, специалисты), обследования (рентгенограммы, гастроскопии) и расходы на лечение (анальгетики, НПВП и т. д.); *** – p=0,024 по сравнению с ПЛ.

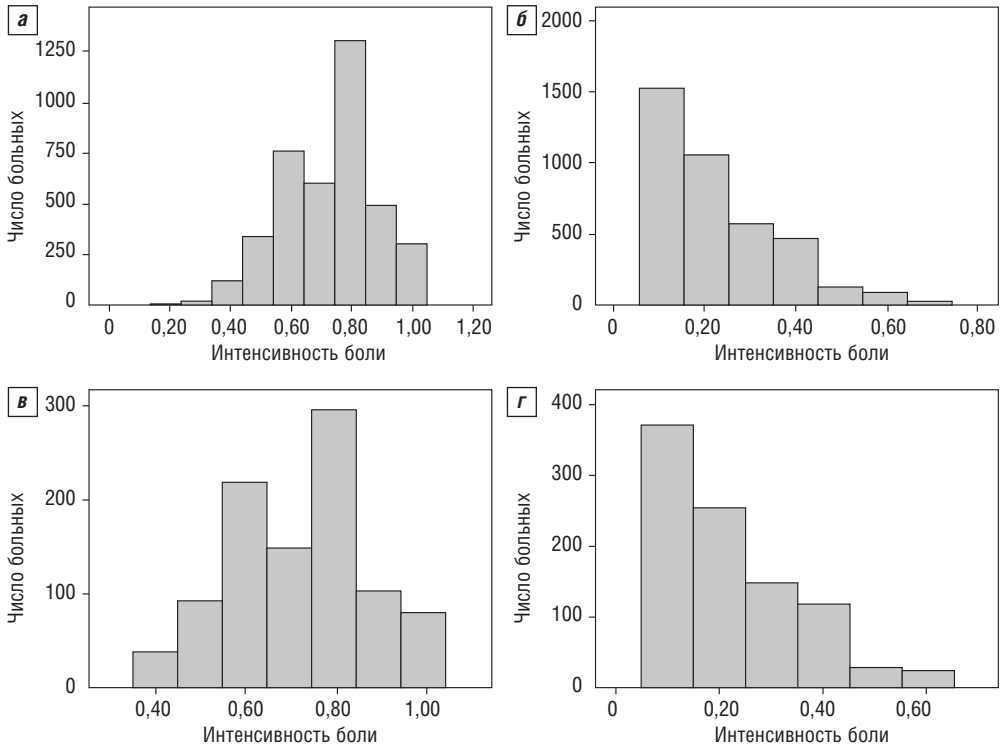

Рис. 3. Интенсивность боли: исходно *(а)* и через 8 нед комбинированной терапии препаратом диклофенак гель и пКГС в/м и перорально *(б)*; а также исходно *(в)* и через 8 нед комбинированной терапии препаратом аэсцин гель и пКГС в/м и перорально *(г)*. По данным Е.С. Цветковой и соавт., 2004 [49]

Этап 2. Расширенная фармакологическая терапия

Пероральные нестероидные противовоспалительные препараты

Если этап 1 показывает недостаточную эффективность или пациент поступает на осмотр с болью от умеренной до сильной интенсивности, может применяться расширенная фармакологическая терапия, включающая пероральные НПВП. Пероральные НПВП обладают умеренным действием на боль (ВЭ 0,29; 95% ДИ 0,22–0,35), которое выше эффекта парацетамола (ВЭ 0,14) [9]. При этом эффективность НПВП выше у пациентов с более тяжелым течением ОА [54]. Селективные в отношении ЦОГ2, частично селективные или неселективные НПВП обладают одинаковой эффективностью в отношении контроля боли [45]. Однако отмечаются существенные различия между отдельными препаратами по соотношению пользы и риска, которое в основном зависит от их профиля безопасности для ЖКТ и СС-системы.

Важен надлежащий выбор пероральных НПВП. Их применение связано с увеличением риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в 3–5 раз [55, 56]. Высокий риск при применении индометацина может быть уменьшен путем использования ацеметацина, неактивной формы препарата, которая в меньшей степени ингибирует ЦОГ1 в слизистой оболочке желудка, что приводит к снижению частоты НР со стороны ЖКТ примерно на 1/3 [57]. Ацеметацин также показал эффективность при ОА КС, аналогичную таковой целекоксиба, с низкой частотой НР [58]. Целекоксиб и ибупрофен обладают низким относительным риском развития НР со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП [59], в то время как набуметон связан с 10-кратным снижением подобных осложнений по сравнению с другими НПВП [60, 61].

До принятия решения относительно лечения следует оценить факторы риска для пациента и соотношение пользы и риска данного метода терапии. Некоторые факторы повышают риск НР со стороны ЖКТ, включая более старший возраст, язвенную болезнь в анамнезе и сопутствующее применение глюкокортикоидов, аспирина или антикоагулянтов [62, 63]. У пациентов с низким (обычным) риском со стороны ЖКТ вопрос о назначении неселективных НПВП с применением или без применения ИПП или селективных в отношении ЦОГ2 НПВП должен решать врач-клиницист (см. рис. 1) [4]. У пациентов с повышенным желудочно-кишечным риском, в том числе у получающих сопутствующую терапию аспирином в низкой дозе, следует избегать назначения неселективных НПВП, а ЦОГ2-селективные НПВП следует сочетать с ИПП [64].

Все пероральные НПВП повышают риск серьезных СС-явлений [65], их применения следует избегать у пациентов с высоким СС-риском. Единственным исключением является напроксен, который можно использовать при необходимости применения НПВП у пациентов с повышенным СС-риском [65, 66]. Пероральных НПВП следует избегать у пациентов с повышенным почечным риском, например при хронических заболеваниях почек с расчетной скоростью клубочковой фильтрации <30 мл/мин [4].

Консенсусная группа рекомендует применение НПВП в наименьшей эффективной дозе в течение наименьшего возможного периода времени, необходимого для контроля симптомов, периодически или длительными непрерывными курсами. В случае недостаточного контроля симптомов не рекомендуется применение комбинации НПВП, поскольку отсутствуют данные о наличии дополнительных преимуществ, а также по причине повышенного риска развития НР и повышения стоимости лечения.

Хотя смена НПВП может быть эффективной, консенсусная группа не рекомендует множественные последовательные курсы НПВП до рассмотрения других вариантов лечения. В случае противопоказаний к применению НПВП или если симптомы сохраняются, несмотря на использование НПВП, может быть назначено в/с введение препаратов (см. рис. 1).

Гиалуроновая кислота

Повышение вязкости синовиальной жидкости при в/с применении гиалуроновой кислоты (ГК) является эффективным методом лечения ОА КС с положительным влиянием на боль, функцию и общую оценку пациентами [67]. Кроме того, в/с введение ГК может отсрочить необходимость операции по ПЗКС приблизительно на 2 года [68–70]. Для ГК показана ВЭ 0,63 по сравнению с пероральным применением ПЛ [71]. В/с введение само по себе показывает ВЭ 0,29; несмотря на это для в/с применения ГК показана статистически значимая ВЭ на боль (0,34; 95% байесовский доверительный интервал [CrI] от 0,26 до 0,42) через 3 мес [71]. ВЭ в/с применяемых ГК на боль статистически значимо не отличается от таковой для применения НПВП в течение 12 нед [72], но в/с введение ГК показывает более благоприятный профиль безопасности. Наиболее частой НР является боль в месте введения. Таким образом, в/с форма ГК может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА КС у пожилых пациентов или при высоком риске вызванных НПВП НР.

ГК не является быстродействующим препаратом, но обладает значительным длительным эффектом на боль и функцию КС по сравнению с ПЛ ($p<0,001$), продолжающимся от 4 до 26 нед [73, 74]. В/с введение глюкокортикоидов обладает большей эффективностью по снижению боли в краткосрочном периоде (до 4 нед), в то время как в период свыше 8 нед после в/с инъекции ГК показывает более выраженный эффект с большей продолжительностью действия [75]. Большая часть прямых сравнительных клинических исследований не выявила различий симптоматического действия между препаратами ГК с различной молекулярной массой (ММ) [76–80]. Однако сетчатая ГК с высокой ММ (гиланы) вдвое чаще вызывает местные НР (ОР 1,91; 95% ДИ 1,04–3,49) и покраснение (ОР 2,04; 95% ДИ 1,18–3,53) по сравнению с ГК со средней или низкой ММ [81].

Предполагается, что механизм действия экзогенной ГК реализуется в две стадии: механическую и фармакологическую [75, 82]. Инъекции ГК приводят к повышению вязкости синовиальной жидкости [83, 84] и могут вызывать биосинтез эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса [85], на который влияют концентрация и ММ ГК [85, 86]. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК происходит при применении ГК со средней ММ, которая связывается с рецепторами синовиальных фибробластов; данное связывание может быть ограничено стерическим объемом ГК с высокой ММ, а для ГК с низкой ММ отмечается только слабое связывание [85]. В одном крупном исследовании ГК со средней ММ (Гоу-Он®, Роттафарм/Меда) по сравнению с ГК с низкой ММ (Гиалган®, Фидия Фарма), при применении ГК со средней ММ отмечалось статистически значимо более выраженное снижение боли через 6 мес ($p=0,021$) [87], что может объясняться дополнительным действием по стимуляции эндогенной продукции ГК. Симптоматическое действие ГК со средней ММ (Гоу-Он®) было подтверждено в небольшом исследовании с участием 20 пациентов с ОА КС (на базе Городской больницы г. Ростов-на-Дону), в котором 5-недельный курс инъекций ГК привел к стойкому снижению боли и улучшению функции КС по крайней мере в течение 16 нед после окончания терапии, при отсутствии системных реакций или осложнений [88].

Хотя требуются дальнейшие исследования для определения того, в каких группах пациентов с ОА в/с введение ГК будет наиболее эффективным, консенсусная группа рекомендует в/с применение ГК у пациентов с ОА КС легкой и умеренной тяжести, а также более тяжелым пациентам, которым противопоказана ПЗС или которые желают отложить операцию. В/с использование ГК при ОА КС следует применять только после купирования острого воспаления. У таких пациентов можно использовать в/с введение глюкокортикоидов в качестве первой линии терапии при воспалительном выпоте в коленном суставе.

Этап 3. Последние попытки фармакологической коррекции

Последним вариантом фармакологической коррекции для пациента с выраженной симптоматикой являются короткие курсы слабых опиоидов, таких как трамадол. Антидепрессанты, включая дулоксетин, часто используют при хронических болевых синдромах, поскольку они воздействуют на центральное звено передачи болевого импульса (т. е. на нейромедиаторы серотонин и норадреналин), хотя существует немного свидетельств такого эффекта при ОА, с высокой частотой НР [89, 90]. Трамадол и дулоксетин не следует применять совместно по причине перекрывающегося действия на нейромедиаторы центральной боли.

Трамадол

Трамадол является синтетическим агонистом опиоидных рецепторов центрального действия, которое реализуется через слабые опиоидные и неопиоидные механизмы [91]. Следовательно, трамадол редко вызывает НР, обычно связанные с опиоидными препаратами. Наиболее частыми НР при применении трамадола являются тошнота и головная боль, которые могут отмечаться в период лечения и при неоптимальном купировании боли [92, 93]. Имеются доказательства, что краткосрочное применение трамадола эффективно при тяжелом симптоматическом ОА при надлежащем назначении. Лечение ОА КС короткими курсами трамадола снижает боль и скованность, улучшает функцию сустава и общее самочувствие пациента со значительной динамикой общей оценки пациентами по сравнению с ПЛ [94, 95].

Лекарственные формы трамадола с замедленным высвобождением (ЗВ) предпочтительны, поскольку они связаны с меньшей частотой побочных эффектов [96]. Лекарственная форма трамадола в капсулах с микропеллетами на несколько единиц с ЗВ (Меда) обеспечивает длительное поддержание эффективного уровня трамадола в плазме с низкой вариабельностью скорости и степени абсорбции [97], таким образом предотвращая высокие пики концентрации в плазме, связанные с НР, которые отмечаются для лекарственных форм с немедленным высвобождением [96, 97]. Кроме того, для повышения переносимости и минимизации случаев прекращения терапии по причине НР рекомендуется медленное повышение дозы трамадола с ЗВ от 50 до 100 мг 2 раза в день в течение 7 дней [98].

Этап 4. Терапия конечной стадии заболевания и хирургические методы

Полный обзор и обсуждение хирургических методов, применяемых на конечной стадии ОА КС, выходит за рамки данного совместного заключения. ПЗС является экономически эффективной, если применение предыдущих методов не дало результатов и отмечается значительное ухудшение качества жизни, связанного со здоровьем [99]. ПЗС очень эффективна при тяжелом течении ОА КС и характеризуется высоким соотношением польза/риск, если пациенты тщательно отобраны [8]. Частичная замена КС является эффективной, если заболевание ограничено одним отделом КС [100]; однако она связана с более высокой частотой повторных вмешательств, чем ПЗС [101].

Существуют различные методы восстановления дефектов суставного хряща и снижения нагрузки на поверхность сустава на ранних стадиях артрита [102]. Тем не менее доказательные данные высокого качества отсутствуют [103]. В настоящее время разница эффективности различных методов остеотомии не доказана [104] и недостаточно данных рандомизированных исследований для определения наилучших методов восстановления костно-хрящевых дефектов [105]. Долгосрочные данные показывают, что функция сустава может улучшиться после некоторых видов имплантации аутогенных хондроцитов (autologous chondrocyte implantation, ACI) [106, 107].

В исследованиях, проведенных в России, изучали послеоперационную терапию, осуществляемую с целью функционального восстановления после малоинвазивной операции по поводу ОА КС (на базе Городской больницы г. Ростов-на-Дону) [108, 109]. Пациентам с ОА КС (n=96; оценка 2–3 по классификации Келлгрена – Лоуренса и локальные дефекты суставного хряща 3–4 по классификации Аутербриджа) проводили мозаичную аутохондропластику, которая оказалась эффективной в плане восстановления локальных дефектов суставной поверхности. После мозаичной пластики (МП) пациенты могли получать пКГС в течение 2 лет или контрольную терапию (НПВП для купирования симптомов). Использование пКГС в послеоперационном периоде продемонстрировало положительный медленный структурно-модифицирующий эффект на гиалиновый хрящ и значительное улучшение функции в среднесрочном периоде, оцениваемое по функциональной шкале Международного комитета по документации (International Knee Documentation Committee, IKDC) обследования КС. Средняя оценка IKDC через 2 года составила 50,5±4,98 для МП + пКГС и 42,33±6,69 для МП + НПВП.

Наконец, для пациентов с выраженной симптоматикой, которым операция противопоказана, последний метод фармакологической коррекции заключается в применении классических опиоидов перорально или трансдермально, однако их невысокий или умеренный эффект перевешивает значительное повышение риска НР [110].

Заключение

Оценка доказательной базы международной рабочей группой ESCEO впервые представлена в виде поэтапного мультимодального алгоритма лечения для практического ведения пациентов с ОА КС (см. рис. 1) [4]. Наша группа российских ревматологов и хирургов-ортопедов рассмотрела алгоритм ESCEO и сочла его в целом аналогичным нашей российской практике лечения. Таким образом, как описано в данной статье, мы поддерживаем принципы алгоритма ESCEO и достигли консенсуса в отношении рекомендаций по поэтапному мультимодальному лечению ОА КС в России. В клинической практике лечение должно быть основано на индивидуальной оценке пациента с учетом его потребностей и предпочтений или субъективной интерпретации доказательств врачом. В будущем определение профилей пациентов может привести к более персонифицированной медицинской помощи, с более направленным лечением ОА. На текущий момент российская консенсусная группа поддерживает вышеописанный поэтапный подход к фармакологической терапии ОА КС.

В ходе этапа 1 в дополнение к немедикаментозной базовой терапии рекомендовано применение SYSADOA, с использованием только препаратов пКГС (Роттафарм/Меда) или рецептурного ХС, с добавлением парацетамола краткими курсами в качестве быстродействующего анальгетика. Важно отметить, что, хотя существует множество лекарственных форм глюкозамина, при применении различных препаратов был получен различный эффект. Доказательства симптоматического действия имеются только для препаратов пКГС, с большей ВЭ для боли, чем у парацетамола, и аналогичной таковой НПВП, в то время как ВЭ для других лекарственных форм глюкозамина достаточно низкая. Таким образом, при ОА КС мы рекомендуем применение препаратов пКГС. Топические НПВП могут быть включены в схему лечения для дополнительной аналгезии, поскольку их симптоматическое действие аналогично таковому пероральных НПВП, но с большей системной безопасностью. Чтобы быть эффективными, топические НПВП должны обладать высокой абсорбцией и биодоступностью. Этофенамат рекомендован по причине его высокой абсорбции и наибольшей биодоступности среди топических НПВП, наряду с доказательствами накопления в синовиальной ткани.

Пероральные НПВП сохраняют центральную роль на этапе 2, расширяя возможности фармакологической терапии у пациентов с сохраняющимися симптомами. НПВП как класс является гетерогенным, между различными пероральными НПВП отмечаются значительные различия по риску НР со стороны ЖКТ или СС-системы. Среди пероральных НПВП ацеметацин и набуметон могут быть рекомендованы по причине их сравнимой эффективности и низкой частоты возникновения НР. Стратификация пациентов и тщательный выбор подходящей терапии могут помочь минимизировать риски и добиться надлежащей клинической эффективности. Внутрисуставное применение препаратов представляет собой следующий этап алгоритма для пациентов с недостаточной эффективностью предшествующих методов лечения. В/с введение ГК можно четко отграничить от в/с введения глюкокортикоидов по продолжительности вызываемого эффекта, который сохраняется до 6 мес после короткого еженедельного курса инъекций. Имеются некоторые данные, что выбор препарата ГК для в/с введения может повлиять на величину полученного клинического эффекта. Наряду с повышением вязкости синовиальной жидкости, ГК со средней ММ может вызывать биосинтез ГК, демонстрирует большую эффективность по сравнению с ГК с низкой ММ и меньшее число НР по сравнению с сетчатой ГК с высокой ММ.

На этапе 3 перечислены последние варианты фармакологической коррекции до операции, которые включают краткие курсы слабых опиоидов, таких как трамадол. Применение лекарственных форм с ЗВ с использованием мультипеллетной технологии и титрование дозы трамадола могут снизить частоту возникновения НР, обычно связанных с применением опиоидов, и минимизировать число случаев прекращения терапии при сохранении устойчивой эффективности.

Таким образом, настоящее руководство представляет собой научно обоснованные и простые советы по определению порядка лечения у пациентов с ОА КС для практического применения в российской клинической практике.

Благодарности

Все авторы соответствуют критериям ICMJE для авторства данной рукописи. Все авторы участвовали в составлении или критическом обзоре статьи, и все авторы утвердили окончательную версию, направленную на публикацию. Авторы не получали плату за написание данной статьи.

Редакционная подготовка данной рукописи проводилась Лизой Баттл (Lisa Buttle), PhD, Medscript Ltd., и была оплачена компанией Meda AB.

Услуги перевода предоставлены «Агентством медицинского перевода MED.Solution».

Раскрытие финансовых/других отношений

Никто из авторов не связан соответствующими финансовыми и нефинансовыми отношениями, значимыми для авторства данной статьи.

О. Бруйер (O. Bruyere) получал гранты от IBSA, Merck Sharp and Dohme (MSD), Nutraveris, Novartis, Pfizer, Rottapharm, Servier и Theramex; выплаты за консалтинговые услуги или лекции от Bayer, Genevrier, IBSA, Rottapharm, Servier, SMB и TRB Chemedica.

К. Купер (C. Cooper) получал выплаты за консалтинговые услуги и гонорары от Alliance for Better Bone Health, Amgen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline (GSK), Medtronic, Merck, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Takeda и UCB.

Ж.-Ив Реджинстер (J-Y. Reginster) получал выплаты за консалтинговые услуги от Servier, Novartis, Negma, Lilly, Wyeth, Amgen, GSK, Roche, Merckle, Nycomed-Takeda, NPS, IBSA-Genevrier, Theramex, UCB, Asahi Kasei, Endocyte; гонорары за лекции от: MSD, Lilly, Rottapharm, IBSA, Genevrier, Novartis, Servier, Roche, GSK, Merckle, Teijin, Teva, Analis, Theramex, Nycomed, NovoNordisk, Ebewee Pharma, Zodiac, Danone, Will Pharma, Amgen; и гранты от Bristol Myers Squibb, MSD, Rottapharm, Teva, Roche, Amgen, Lilly, Novartis, GSK, Servier, Pfizer, Theramex, Danone, Organon, Therabel, Boehringer, Chiltern, Galapagos.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000–2010 гг. Научно-практическая ревматология. 2012;50(3):10-2 [Balabanova RM, Erdes Sh F. Trends in prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 adult population of the Russian Federation over 2000-2010. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2012;50(3):10-2 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2012-702
2. Балабанова РМ, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120-4 [Balabanova RM, Erdes ShF. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012-2013. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2015;53(2):120-4 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-120-124
3. Фоломеева ОМ, Галушко ЕА, Эрдес ШФ. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. Научно-практическая ревматология. 2008;46(4):4-13 [Folomeeva OM, Galushko EA, Erdes SF. Prevalence of rheumatic diseases in adult populations of Russian Federation and USA. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2008;46(4):4-13 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2008-529
4. 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;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014
5. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* 2003;62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742
6. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596
7. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2014;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003
8. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: Methods, evidence and recommendations. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; 2014 February. Report No.: CG177.
9. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage.* 2010;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
10. Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet.* 2016 May 21;387(10033):2093-105. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30002-2. Epub 2016 Mar 18.
11. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):552-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206914
12. Kahan A, Uebelhart D, de Vathaire F, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2009;60(2):524-33. doi: 10.1002/art.24255
13. Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2010;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104
14. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, et al. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. *Arthritis Rheum.* 2001;44(11):2539-47. doi: 10.1002/1529-0131(200111)44:11<2539::AID-ART434>3.0.CO;2-T

15. Maheu E, Mazieres B, Valat JP, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. *Arthritis Rheum*. 1998;41(1):81-91. doi: 10.1002/1529-0131(199801)41:1<81::AID-ART11>3.0.CO;2-9
16. Pavelka K, Bruyere O, Cooper C, et al. Diacerein: benefits, risks and place in the management of osteoarthritis. An opinion-based report from the ESCEO. *Drugs Aging*. 2016;33(2):75-85. doi: 10.1007/s40266-016-0347-4
17. Fidelix TS, Macedo CR, Maxwell LJ, et al. Diacerein for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2:CD005117. doi: 10.1002/14651858.cd005117.pub3
18. De Wan M, Volpi G, inventors; Rottapharm, assignee. Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5,847,107. 1998.
19. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD002946.
20. Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum*. 2007;56(7):2105-10. doi: 10.1002/art.22852
21. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(12):1844-55. doi: 10.1002/acr.22376
22. 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;357(9252):251-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2
23. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2113-23. doi: 10.1001/archinte.162.18.2113
24. 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. doi: 10.1056/NEJMoa052771
25. 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. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
26. 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*. 2015;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954
27. Martel-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(3):547-56. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906
28. Persiani S, Rovati LC, Pastorini E, et al. Pharmacokinetics of glucosamine in man after oral administration of crystalline glucosamine sulfate or glucosamine hydrochloride alone or incombination with chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(Suppl. C):C223. doi: 10.1016/S1063-4584(07)62043-3
29. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2009;2(4):359-71. doi: 10.1586/ecp.09.17
30. Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008;16(2):254-60. doi: 10.1016/j.joca.2007.06.011
31. Persiani S, Roda E, Rovati LC, et al. Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(12):1041-9. doi: 10.1016/j.joca.2005.07.009
32. Jackson CG, Plaas AH, Sandy JD, et al. The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(3):297-302. doi: 10.1016/j.joca.2009.10.013
33. Persiani S, Rotini R, Trisolino G, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*. 2007;15(7):764-72. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.019
34. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, et al. Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol*. 2011;2011:939265. doi: 10.1155/2011/939265
35. 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(2):555-67. doi: 10.1002/art.22371
36. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7478):1317. doi: 10.1136/bmj.38273.626655.63
37. Altman RD, Abadie E, Avouac B, et al. Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2005;13(1):13-9. doi: 10.1016/j.joca.2004.10.012
38. Cooper C, Adachi JD, Bardin T, et al. How to define responders in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(6):719-29. doi: 10.1185/03007995.2013.792793
39. Setnikar I, Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung*. 2001;51(9):699-725.
40. Reichelt A, Forster KK, Fischer M, et al. Efficacy and safety of intramuscular glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. A randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Arzneimittelforschung*. 1994;44(1):75-80.
41. Цветкова ЕС, Ионичeнок НГ, Денисов ЛН. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63-8. [Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacology for knee osteoarthritis: specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(1):63-8 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-63-68
42. Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, et al. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl.):S34-S41. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.10.009
43. Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract*. 2010;64(6):756-62. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02362.x
44. Palma Dos Reis R, Giacovelli G, Girolami F, et al. Crystalline glucosamine sulfate in the treatment of osteoarthritis: evidence of long-term cardiovascular safety from clinical trials. *Open Rheumatol J*. 2011;5:69-77. doi: 10.2174/1874312901105010069
45. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, et al. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. October 2011. Rockville MD. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf. Last accessed June 1, 2016.
46. Lin J, Zhang W, Jones A, et al. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2004;329(7461):324. doi: 10.1136/bmj.38159.639028.7C

47. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *J Rheumatol*. 2004;31(10):2002-12.
48. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, et al. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain*. 2009;143(3):238-45. doi: 10.1016/j.pain.2009.03.008
49. Цветкова ЕС, Панасюк ЕЮ, Ионичeнок НГ. Глюкозамин сульфат (дона) в терапии гонартроза: возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология. 2004;42(2):7 [Tsvetkova ES, Panasyuk EY, Ionichenok NG. Glucosamine sulfate (Dona) in the treatment of gonarthrosis: possibilities and perspectives. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2004;42(2):7 (In Russ.)].
50. Pelster B. Osteoarthritis of the knee: percutaneous vs. oral treatment. In: Pelster B, editor. Topics in Arthritis and Rheumatism. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1995. P. 9-12.
51. Underwood M, Ashby D, Cross P, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ*. 2008;336(7636):138-42. doi: 10.1136/bmj.39399.656331.25
52. Rechziegler H. Perkutane Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika. *Therapiewoche*. 1986;36:4674-83.
53. Walde HJ. Konzentration von Etofenamat in intra- und periartikulären Geweben nach perkutaner Applikation beim Menschen. Topische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. 4. Int. Etofenamat-Symposium vom 18.-21.6.1987 in Stresa, Italien: pmi-Verlag Frankfurt/Main: Der neue Weg; 1987. P. S91-4.
54. Pincus T, Koch G, Lei H, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(8):931-9. doi: 10.1136/ard.2003.020313
55. Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*. 2003;(135):43-9.
56. Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res*. 2001;3(2):98-101. doi: 10.1186/ar146
57. Chou CT, Tsai YY. A double-blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acemetacin for the management of osteoarthritis. *Int J Clin Pharm Res*. 2002;12(1):1-6.
58. Leeb BF, Bucsi L, Keszthelyi B. Behandlung der gonarthrose. Wirksamkeit und verträglichkeit von retardiertem acemetacin im vergleich zu celecoxib. *Orthopede*. 2004;33:1032-41.
59. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, 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. doi: 10.1007/BF03261999
60. Freston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med*. 1999;107(6A):78S-88S. doi: 10.1016/S0002-9343(99)00371-X
61. Lipani JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. *Inflammopharmacology*. 1995;3:351-61. doi: 10.1007/BF02668031
62. Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis, Rheumatism, and Aging Medical Information System. *Am J Ther*. 2000;7(2):115-21. doi: 10.1097/00045391-200007020-00008
63. Hunt RH, Barkun AN, Baron D, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol*. 2002;16(4):231-40. doi: 10.1155/2002/516092
64. Chan FK, Wong VW, Suen BY, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. *Lancet*. 2007;369(9573):1621-6. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60749-1
65. 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;382(9894):769-79. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9
66. Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012;126(16):1955-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.112607
67. Bellamy N, Campbell J, Robinson V, et al. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD005321. doi: 10.1002/14651858.cd005321.pub2
68. Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. *J Manag Care Pharm*. 2007;13(2):113-21. doi: 10.18553/jmcp.2007.13.2.113
69. Mar J, Romero Jurado M, Arrospide A, et al. [Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis]. *Rev Esp Cir Ortop Traumatol*. 2013;57(1):6-14 (In Span.). doi: 10.1016/j.recot.2012.08.006
70. Altman R, Lim S, Steen RG, et al. Correction: Hyaluronic acid injections are associated with delay of total knee replacement surgery in patients with knee osteoarthritis: Evidence from a Large U.S. Health Claims Database. *PLoS One*. 2016;11(1):e0148591. doi: 10.1371/journal.pone.0148591
71. Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, et al. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(1):46-54. doi: 10.7326/M14-1231
72. Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, et al. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(5):593-9. doi: 10.1016/j.semarthrit.2013.10.002
73. Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord*. 2013;6:57-63.
74. Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, et al. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis – meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(6):611-9. doi: 10.1016/j.joca.2010.09.014
75. Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, et al. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(12):1704-11. doi: 10.1002/art.24925
76. Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. *Rheumatology (Oxford)*. 2002;41(11):1240-8. doi: 10.1093/rheumatology/41.11.1240
77. Kirchner M, Marshall D. A double-blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14(2):154-62. doi: 10.1016/j.joca.2005.09.003
78. Juni P, Reichenbach S, Trelle S, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2007;56(11):3610-9. doi: 10.1002/art.23026
79. Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(R) vs hylan G-F20

[Synvisc(R)]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1294-300. doi: 10.1016/j.joca.2011.07.016
80. Maheu E, Zaim M, Appelboom T, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans F60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. *Clin Exp Rheumatol*. 2011;29(3):527-35.
81. Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;57(8):1410-8. doi: 10.1002/art.23103
82. Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, et al. Longterm effects of intraarticular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*. 2006;33(5):946-50.
83. Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? *Semin Arthritis Rheum*. 2002;32(1):10-37. doi: 10.1053/sarh.2002.33720
84. Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. *Exp Brain Res*. 1997;116(1):3-9. doi: 10.1007/PL00005742
85. Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. *Rheumatol Int*. 1987;7(3):113-22. doi: 10.1007/BF00270463
86. Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? *J Rheumatol*. 1994;21(2):297-301.
87. Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(9):1454-60. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200972
88. Голубев ГШ, Голубев ВГ, Евсеев ОА и др. Результаты клинического испытания нового протеза синовиальной жидкости GO-ON®. Травматология и ортопедия России. 2007;44(2):48-56 [Golubev G, Golubev V, Evseev O, et al. The results of clinical investigation of new synovial fluid prosthesis Go-On®. *Travmatologiya i Ortopediya Rossii = Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2007;44(2):48-56 (In Russ.)].
89. Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, et al. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2012;39(2):352-8. doi: 10.3899/jrheum.110307
90. Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, et al. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(5):691-4. doi: 10.1016/j.joca.2013.02.007
91. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923. doi: 10.2165/00003088-200443130-00004
92. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, et al. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(1):239-51. doi: 10.1185/03007990903426787
93. Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(7):1391-401. doi: 10.1185/030079906X115595
94. Cepeda MS, Camargo F, Zea C, et al. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD005522. doi: 10.1002/14651858.cd005522.pub2
95. Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1998;25(7):1358-63.
96. Raber M, Schulz HU, Schurer M, et al. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd communication: investigation of relative bioavailability under steady state conditions. *Arzneimittelforschung*. 1999;49(7):594-8.
97. Cnota PJ, Nowak H, Tagarro I, et al. Tramadol SR formulations: Pharmacokinetic comparison of a multiple-units dose (capsule) versus a single-unit dose (tablet). *Clin Drug Investig*. 2005;25(7):435-43. doi: 10.2165/00044011-200525070-00002
98. Tagarro I, Herrera J, Barutell C, et al. Effect of a simple dose-escalation schedule on tramadol tolerability : assessment in the clinical setting. *Clin Drug Investig*. 2005;25(1):23-31. doi: 10.2165/00044011-200525010-00003
99. Ethgen O, Bruyere O, Richy F, et al. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am*. 2004;86-A(5):963-74. doi: 10.2106/00004623-200405000-00012
100. Griffin T, Rowden N, Morgan D, et al. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study. *ANZ J Surg*. 2007;77(4):214-21. doi: 10.1111/j.1445-2197.2007.04021.x
101. Murray DW, Liddle AD, Dodd CA, et al. Unicompartmental knee arthroplasty: is the glass half full or half empty? *Bone Joint J*. 2015;97-B(10 Suppl A):3-8. doi: 10.1302/0301-620X.97B10.36542
102. Lutzner J, Kasten P, Gunther KP, et al. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(6):309-16. doi: 10.1038/nrrheum.2009.88
103. Sanders JO, Bozic KJ, Glassman SD, et al. Clinical practice guidelines: their use, misuse, and future directions. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014;22(3):135-44. doi: 10.5435/JAAOS-22-03-135
104. Brouwer RW, Huizinga MR, Duivenvoorden T, et al. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD004019. doi: 10.1002/14651858.cd004019.pub4
105. Loveday D, Clifton R, Robinson A. Interventions for treating osteochondral defects of the talus in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(8):CD008104. doi: 10.1002/14651858.cd008104.pub2
106. Vasiliadis HS, Wasiak J. Autologous chondrocyte implantation for full thickness articular cartilage defects of the knee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(10):CD003323. doi: 10.1002/14651858.cd003323.pub3
107. Randsborg PH, Brinchmann J, Loken S, et al. Focal cartilage defects in the knee – a randomized controlled trial comparing autologous chondrocyte implantation with arthroscopic debridement. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):117. doi: 10.1186/s12891-016-0969-z
108. Голубев ВШ, Кролевец ИВ, Жданов ВГ. Сравнительная характеристика методов лечения дефектов суставного хряща коленного сустава. New Medical Technologies. 2008:5. Доступно по ссылке: http://www.mst.ru/publications/rus/NewMedTechno_2008.pdf [Golubev GS, Kropevets IV, Zhdanov VG, et al. Comparative characteristics of methods of treatment of articular cartilage defects of the knee. New Medical Technologies. 2008:5. Available from: http://www.mst.ru/publications/rus/NewMedTechno_2008.pdf].
109. Голубев ГШ, Кролевец ИВ, Голубев ВГ. Сравнение эффективности малоинвазивных методов пластики дефектов суставного хряща коленного сустава. Доступно по ссылке: http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloinvazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo/ [Golubev G, Krolevetz I, Golubev V. Comparison of the effectiveness of minimally invasive methods of plastic surgery for defects in the articular cartilage of the knee joint. Available from: http://bone-surgery.ru/view/sravnenie_effektivnosti_maloinvazivnyh_metodov_plastiki_defektov_sustavnogo/].
110. Da Costa BR, Nuesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database* Syst Rev. 2014;9:CD003115. doi: 10.1002/14651858.cd003115.pub4