

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ГЛЮКОЗАМИНЕ СУЛЬФАТЕ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ

М. Аннефельд

Rotta Research Laboratorium, Монза, Италия

Остеоартроз и роль глюкозамин сульфата

Остеоартроз (ОА) - дегенеративное заболевание суставов, развивающееся практически во всех периферических (синовиальных) суставах чел. ОА считается органическим заболеванием, в развитии которого участвуют дегенеративные процессы, затрагивающие различные ткани сустава, включая субхондральную кость, синовиальную оболочку и особенно - суставной хрящ, являющийся основным объектом развития данного заболевания, при этом патогенетические механизмы ОА (биомеханические, биохимические и др.) остаются относительно малоизученными.

Основными проявлениями ОА являются боль и ограничение функции сустава, а также патологические изменения его структуры. К сожалению, корреляция между клиническими проявлениями и морфологическими изменениями при ОА выражена слабо, особенно на ранних стадиях заболевания. Однако на конечных стадиях оба фактора приобретают степень крайней выраженности, определяющей исход ОА, требующий хирургического лечения - обычно эндопротезирования сустава.

Наиболее правильным при оценке выраженности ОА является учет не только субъективных показателей (в частности, боли при движениях), но и состояния структур, образующих сустав.

Среди взрослых американцев (старше 30 лет) симптомы поражения коленного сустава фиксируются приблизительно у 6%, а тазобедренного - приблизительно у 3% [1]. Так как ОА является заболеванием, распространенность которого увеличивается с возрастом, по мере старения населения его частота нарастает. Результаты эпидемиологических исследований показывают, что заболеваемость и распространенность ОА возрастают в 2-10 раз в возрастных группах от 30 до 64 лет, при этом рост не прекращается и в более старшем возрасте [2]. В целом, частота артроза коленного сустава (гонартроза) выше, чем тазобедренного; характерные для ОА рентгенографические изменения в коленном суставе обнаруживаются у 5-15 % американцев и европейцев в возрасте 35-74 лет [3]. В плане инвалидизации населения вклад гонартроза сопоставим с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выше вклада других болезней, характерных для пожилого возраста [4].

В течение последнего десятилетия исследования в области фармакотерапии ОА велись в двух основных направлениях: 1) разработка сильнодействующих и относительно безопасных симптоматических препаратов, которые могут неспецифически контролировать некоторые симптомы заболевания, но которые не устраняют прогрессирования болезни (например селективные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая коксибы) и 2) разработка препаратов, влияющих на симптомы заболевания и структурные изменения в суставе. Глюкозамин сульфат является одним из препаратов второй группы.

В ходе исследований был выяснен механизм действия глюкозаминосульфата при ОА. Установлено, что глюкозаминосульфат биодоступен для суставных тканей, включая хрящ, после системного (орального) введения препарата [5]. Именно глюкозамин сульфат встраивается хондроцитами в компоненты глюкозаминосульфатных цепей непораженной хрящевой ткани [6]. Кроме того, глюкозамин сульфат стимулирует синтез физиологических протеогликанов и снижает активность катаболических ферментов, включая металлопротеиназы [7,8,9].

Показано, что под влиянием глюкозамина сульфата оказывается обратимым процесс интерлейкин-1 (ИЛ-1) ингибирования синтеза суставного хряща [10]. Этот цитокиновый антагонизм является результатом ингибирования ИЛ-1-зависимой внутриклеточной передачи сигнала в хондроцитах, в частности, через подавление активации NF-kB [11], вследствие мощной антиоксидантной активности глюкозамина [12]. Таким образом снижается ИЛ-1-зависимая экспрессия ферментов, участвующих в воспалении и деструкции суставных тканей, таких как металлопротеиназы, индуцированная окисью азота и циклооксигеназа-2 (COX-2) [11]. Неорганические сульфаты в составе глюкозаминосульфата, вероятно, вносят свой вклад в проявление его фармакологических эффектов, так как необходимы для регуляции синтеза хрящевых глюкозаминогликанов и протеогликанов, при этом их уровни в сыворотке крови после введения глюкозаминосульфата возрастают [13].

Клинические данные по применению глюкозамина сульфата при ОА

Эффективность и безопасность применения глюкозаминосульфата при лечении ОА обоснованы данными трех обширных обзоров, а также результатами нескольких мета-анализов.

В ходе анализа, проведенного Т.Е. McAlindon с соавт. [14] при финансовой поддержке Национального института здоровья США, оценивались эффективность и безопасность глюкозаминосульфата и хондроитинсульфата при лечении ОА. Авторы ограничили свои поиски материалов июнем 1999 г и включили в анализ испытания, в которых проводилось сравнение с больными, получавшими плацебо по крайней мере в течение 4 недель, вследствие чего они рассмотрели в своем обзоре результаты только 6 испытаний. Несмотря на эти относительные ограничения, ученые обнаружили умеренный терапевтический эффект глюкозаминосульфата на течение ОА, причем величина этого эффекта возрастала по мере продолжения периода лечения (более 4 недель).

Авторы обсуждают общие вопросы качества оценки результатов анализируемых испытаний, но их средняя расчетная оценка качества испытаний глюкозамина сульфата, как и, вероятно, других препаратов, применяемых при лечении ОА, аналогична стандартам, которые они используют при рецензировании медицинских статей на эту тему. Кроме того, они утверждают, что 38% асимметрия, которую они обнаружили при анализе воронкообразного графика результатов испытаний (funnel plot analysis), указывает на наличие систематической ошибки в опубликованных работах [15, 16], и полагают, что эта асимметрия является обычной для мета-анализов, опубликованных в ведущих медицинских журналах, а ее причиной могут быть различные факторы, в том числе истинная гетерогенность (т.е. действительное различие эффектов в разных испытаниях). Последнее представляется весьма вероятным при ОА из-за различных критериев отбора больных, тяжести заболевания и методов оценки. Но при всем этом признается, что не было обнаружено отрицательных результатов испытаний глюкозамина сульфата.

Несмотря на вышеуказанные недостатки проанализированных исследований, авторы смогли прийти к выводу, что глюкозаминосульфат действительно оказывает эффект на симптомы ОА, причем степень положительного действия колеблется от умеренной до высокой, при этом обеспечивается хорошая безопасность препарата.

Более точный и подробный мета-анализ, который охва-

тывает период с 1966г по ноябрь 1999г, был опубликован в начале 2001г в виде Кохрейновского обзора [17]. В данном анализе были рассмотрены 16 рандомизированных контролируемых испытаний глюкозамина сульфата, включая все испытания (в сравнении с плацебо), которые были рассмотрены в более ранней публикации Т.Е. McAlindon с соавт. [14], с добавлением данных ряда новых работ. Кроме того, в анализ были включены 4 клинических испытания глюкозаминосульфата, в которых проводилось сравнение с другим препаратом, а не с плацебо. Этот момент очень важен, так как стандартная симптоматическая фармакотерапия ОА подразумевает использование неспецифических симптоматических препаратов, например, анальгетиков и особенно НПВП: во включенных испытаниях в качестве препарата в контрольной группе использовались именно НПВП.

Все испытания были рандомизированными, проводились с использованием двойной слепой оценки, большого общего количества больных - 2029 (992 получали глюкозамин и 1037 - препараты сравнения). Средняя продолжительность испытаний составила 6,25 недели, поэтому обзор отражает кратковременные симптоматические результаты лечения ОА. В подавляющем большинстве испытаний глюкозаминосульфат назначали *per os*, в дневной дозе, обычно эквивалентной 1500 мг препарата. В большинстве испытаний изучался эффект лечения гонартроза. В ходе качественной оценки согласно утвержденной методики были получены результаты, которые привели к противоположным выводам, сделанным авторами в предыдущем обзоре, где утверждалось, что в общем качество испытаний глюкозамина сульфата про ОА было так же высоко (если не выше), как и уровень испытаний НПВП, при суммарных медианных баллах качества равных 9 (из 16 возможных баллов). Важно отметить выраженную тенденцию улучшения качества для большинства недавних исследований, проведенных в 90-х годах, по сравнению с исследованиями, выполненными в 80-е: медиана качества у первых составила 12 баллов против 7,5.

В качестве критерия величины эффекта использовали стандартизованные разности средних (СРС), интерпретируя их следующим образом: 0,20 - низкий эффект, 0,50 - умеренный и 0,8 или выше - выраженный. Величина объединенных СРС для оценки степени уменьшения боли по сравнению с плацебо была очень высокой - 1,40. Для оценки улучшения функциональной активности, которую оценивали по индексу Lequesne, она составила 0,63 и соответствовала разнице в отклонении от базального уровня по сравнению с плацебо, равной 3,5 баллам, т.е. была равна смещению на один класс в тяжести заболевания по индексу Lequesne.

В испытаниях, где глюкозамин сульфат сравнивали с различными НПВП, он оказался равным по эффективности двум и превышал два других противовоспалительных препарата. При этом значение объединенных ССР составило 0,86 (3 испытания) и 0,32 (2 испытания) по индексу Lequesne, что указывало на тенденцию к преимуществу со стороны глюкозаминосульфата, что по мнению авторов является основополагающим моментом, тем более учитывая очень высокую степень безопасности глюкозамина сульфата.

Авторы Кохрейновского обзора сделали общее заключение о том, что имеются веские доказательства эффективности и безопасности глюкозаминосульфата при лечении ОА. В частности, они отметили, что все испытания, кроме одного, выполнены с применением препарата глюкозаминосульфата, а результаты одного испытания с использованием глюкозаминогидрохлорида, которые были менее или, по крайней мере, не столь обнадеживающими (установлена более высокая вариабельность), говорят о том, что применение оригинального препарата глюкозамина и наличие в нем сульфатов могут играть решающую роль. В заключение было указано, что необходимо провести долгосрочные клинические испытания для оценки долговременной эффективности и безопасности глюкозамина сульфата.

Недавно были опубликованы данные третьего мета-анализа [19], в котором отдельно оценивались эффективность и

безопасность глюкозамина сульфата и хондроитинсульфата. Анализировались данные только рандомизированных испытаний с использованием двойного слепого метода и плацебо в качестве контроля (таким образом исключался контроль по препарату сравнения). Глюкозамин сульфат назначался орально больным с гонартрозом, результаты испытаний оценивали новейшими методами. Поэтому в данный мета-анализ оказалось возможным включить данные только 7-и испытаний глюкозаминосульфата, 3-и из которых были включены в ранее выполнявшиеся мета-анализы JAMA и Кохрейновского обзора. Преимуществом данного анализа является то, что в нем учтены проблемы, обозначенные в вышеупомянутых работах, а именно, в период их проведения были даны рекомендации о том, что необходимы а) дальнейшие высококачественные крупномасштабные испытания и б) долговременные клинические испытания. Эти рекомендации были полностью учтены в ходе двух независимых, высококачественных, долговременных испытаний глюкозамина сульфата, результаты которых были опубликованы в 2001г в журналах *Lancet* [20] и *Archives of Internal Medicine* [21].

Проанализированы данные, полученные при лечении 1020 больных ОА глюкозаминосульфатом. Средний балл качества этих испытаний был высоким - 90% согласно принятому для них методу оценки качества.

В ходе долговременных (3 года) испытаний глюкозаминосульфата [20, 21] были получены данные, которые с высокой статистической достоверностью говорят о том, что данный препарат является высокоэффективным в плане торможения структурных изменений (по данным радиографического измерения степени сужения суставной щели), причем данные обоих крупномасштабных испытаний согласуются. Величина воздействия на данный параметр варьировала от низкой до умеренной и сопровождалась статистически значимым клиническим эффектом. Данные для оценки клинического эффекта хондроитинсульфата оказались недостаточными.

Согласно совокупным критериям оценки, которые применялись в этом мета-анализе, глюкозаминосульфат оказывает благоприятный симптоматический эффект при ОА как в кратковременных, так и в долговременных испытаниях. Соответствующая величина эффекта оказалась ниже приведенной в обзоре JAMA и Кохрейновском обзоре, так как, по мнению авторов, были приняты более строгие условия включения результатов исследования в мета-анализ и более консервативная модель анализа.

В отличие от предшествующего мета-анализа, представленного в JAMA, авторы исключили любое влияние систематической ошибки, связанной с преимущественной публикацией положительных результатов исследований, на достоверность полученных результатов.

Ниже приводятся результаты долговременных испытаний. В первом испытании [20] принимали участие 212 больных (средний возраст 66 лет, 76% - женщины) с гонартрозом, которые составили случайную выборку; больные получали орально глюкозамин сульфат в дозе 1500 мг/сут. в течение 3-х лет. Полученные данные оценивались двойным слепым методом. Оценка ОА по выраженности симптомов и структурных изменений в коленных суставах варьировала от низкой до умеренной степени. По истечении 3 лет отмечалось значительное симптоматическое улучшение (оценка по индексу WOMAC степени выраженности болевого синдрома и функции сустава) у больных, получавших глюкозамин сульфат, по сравнению с группой плацебо. Изменение глобального индекса состояния здоровья соответствовали 10% ухудшению симптомов у больных, получавших плацебо. У больных, получавших глюкозаминосульфат, по глобальному индексу достигнуто 25% улучшение.

В данной работе впервые было показано, что достоверный симптоматический эффект глюкозамина сульфата сопровождался столь же убедительным структурным эффектом. Основным критерием оценки структурного эффекта являлась ширина суставной щели (ШЩ). Ее сужение (ССШ) определяли методом цифрового анализа изображения ШЩ медиальной

тибио-фemorальной области сустава, а также методом визуальной оценки (при помощи лупы) на рентгенограмме в точке максимального сужения. Стандартизованные рентгенограммы передне-задней области нагруженного сустава при полном разгибании ноги были сделаны в начале испытания и по истечении 1-3 лет в процессе его проведения. В группе плацебо отмечено ежегодное уменьшение ШСШ в среднем на 0,1 мм, что согласуется с опубликованными данными о структурном прогрессировании ОА. В целом по группе пациентов, получавших глюкозамин сульфат, ССШ к концу испытания не отмечалось, и межгрупповые различия оказались статистически достоверными. Более того, у 30% больных на плацебо обнаружено значительное ССШ, в среднем более чем на 0,5 мм, что может грозить развитием инвалидности в будущем. В основной группе такой эффект отмечен лишь у 15% больных ($p=0,013$).

Статистически значимых различий по частоте или характеру побочных эффектов в группах больных, получавших глюкозамин сульфат или плацебо, не обнаружено. В ходе клинических и лабораторных исследований по ходу испытания у пациентов не выявлено достоверных органических или функциональных нарушений.

Согласно четким требованиям редактора и рецензентов журнала *Lancet*, где были опубликованы данные результаты, авторы статьи предупреждают о том, что их не следует распространять на нестандартизированные препараты, состав которых варьирует в широких пределах и которые, как утверждают производители, содержат глюкозамин.

Вышеприведенное исследование относится только к стандартному препарату глюкозаминосульфата.

В сопровождающей редакционной статье глюкозаминосульфат был назван возможным началом новой эры в лечении ОА, а испытание, проведенное J.J. Reginster с соавт., - вехой в изучении данной болезни [22].

O. Vuure с соавт. опубликовали два полных отчета, основанных на результатах испытаний, выполненных J.J. Reginster с соавт. В первом [23] они показали слабую корреляцию между симптомами гонартроза и структурными параметрами сустава, измеряемыми по радиограммам, что широко освещалось ранее в литературе, посвященной проблемам ОА. Однако установлена умеренная степень корреляции между интенсивностью боли в колене и ССШ. Интересно отметить, что симптоматический эффект глюкозамина сульфата оказался значимым независимо от базального уровня структурного поражения сустава и степени прогрессирования гонартроза. Последний факт был представлен во втором отчете [24]: у больных с наименее выраженными структурными повреждениями сустава на базальном уровне, находившихся в течение 3-х лет на плацебо, отмечалось наиболее существенное ССШ к концу исследования. У таких же больных основной группы, наоборот, положительный структурный эффект глюкозаминосульфата оказался максимальным.

Во втором исследовании испытания, которое провели K. Pavelka с соавт. [21], были фактически подтверждены результаты работы J.J. Reginster с соавт., причем протоколы обоих испытаний были практически идентичными. Включено 202 больных с ОА коленного сустава, средний возраст 62 года, 78% - женщины. На протяжении 3-х лет испытания отмечалось постоянное симптоматическое улучшение (согласно индексу Lequesne - от слабовыраженного до умеренного - 8-9 баллов) у больных, которые получали глюкозаминосульфат. Это улучшение достигалось в течение первого года лечения и сохранялось на постоянном уровне до его окончания. По истечении 3-х лет уменьшение боли, снижение ограничения функции и подвижности сустава по индексу WOMAC и его субшкалам, а также по индексу Lequesne у больных, получавших глюкозамин сульфат, были достоверными по сравнению с аналогичными показателями у больных, находившихся на плацебо, при этом величина эффекта была сопоставима с отмеченной в испытании J.J. Reginster с соавт.

В работе K. Pavelka с соавт. также подтверждена высокая структурная активность глюкозамина сульфата, причем выра-

женность эффекта была аналогичной: отмечено ежегодное прогрессирующее ССШ в группе плацебо, в то время как в группе глюкозамина сульфата в среднем ШСШ не уменьшилась. Количество больных с уменьшением ШСШ более чем на 0,5 мм составило 14% в группе плацебо и только 5% в группе, получавшей глюкозамин сульфат ($p=0,05$). При анализе данных динамического радиографического исследования коленных суставов установлено, что число пациентов с плохими конечными показателями по числу остеофитов (идентификация по стандартному радиографическому атласу) в группе плацебо было в 3 раза больше, чем в основной группе больных.

Показатели безопасности, подробно представленные в работе, были аналогичными в обеих группах исследованных больных. Подобно предостережению, прозвучавшему в статье J.J. Reginster с соавт., авторы подчеркивают неправомерность экстраполяции полученных результатов на препараты глюкозамина, отличные от оригинального глюкозамина сульфата, который использовался в данной работе.

Интересно отметить, что данные по структурному эффекту препарата, полученные в обеих разобранных выше работах, были подвергнуты сомнению, так как в них проводился анализ рентгенограмм коленного сустава, выполненных в положении стоя (полное выпрямление). Однако такой метод являлся "золотым стандартом", рекомендованным в научных руководствах, в то время как корректность ни одной из позднее предложенных методик еще не оценивалась в соответствующих испытаниях. Оппонентами была выдвинута гипотеза о том, что в результате уменьшения боли под воздействием глюкозаминосульфата по сравнению с плацебо изменяется положение костей в коленном суставе (особенно при полном выпрямлении ноги), что может привести к искажению оценки ССШ и преувеличению межгрупповых различий. При этом критики сами признавали выраженный долговременный симптоматический эффект глюкозаминосульфата, который до этого не наблюдался при лечении другими препаратами. Авторы обоих долговременных испытаний эффектов глюкозаминосульфата, сначала K. Pavelka (работа которого после появления критических замечаний была опубликована в полном объеме), а затем и обе группы исследователей, в совместном реферате [25] в ходе дальнейшей обработки своих результатов по структурному эффекту глюкозаминосульфата убедительно показали, что только уменьшение боли никак не объясняет снижение степени ССШ.

Согласно данным испытаний и мета-анализов степень безопасности глюкозамина сульфата довольно высокая. В ходе кратковременных клинических испытаний нежелательные побочные эффекты наблюдались лишь у 6-12% больных, препарат был отменен по этой причине менее чем у 4% испытуемых. По частоте и характеру нежелательных побочных эффектов не отмечено достоверной разницы между плацебо и глюкозаминосульфатом, как и по частоте случаев отмены препарата, связанных с обеспечением безопасности. Напротив, в сравнительных клинических испытаниях, частота нежелательных побочных эффектов особенно относительно желудочно-кишечного тракта была всегда достоверно выше в группах сравнения, получавших НПВП, чем в группе больных, лечившихся глюкозамин сульфатом.

Во всех испытаниях характер нежелательных эффектов был аналогичным в группах плацебо и глюкозаминосульфата, и в большинстве отмеченных случаев побочные эффекты были невыраженными и преходящими.

Долговременные базовые клинические испытания особенно важны, так как в их ходе оценивается безопасность глюкозаминосульфата при длительном применении, которое очень редко или вообще никогда не рассматривается при оценке препаратов, используемых при лечении ОА. Степень безопасности глюкозаминосульфата при долговременном применении была аналогична установленной при краткосрочных испытаниях, при этом слабое, умеренное и преходящее побочное действие в группе больных, получавших глюкозаминосульфат, отмечалось с такой же частотой, как и в

группе плацебо. Во всех проведенных кратковременных и долговременных испытаниях значимых изменений в результатах общих лабораторных анализов не было выявлено.

Механизм действия глюкозамина не предполагает его токсичности. В отличие от НПВП, глюкозамин не ингибирует циклооксигеназу первого типа (COX-1), что объясняет гораздо более высокую степень безопасности глюкозаминсульфата в отношении желудочно-кишечного тракта.

Так как глюкозамин является аминомоносахаридом, следовательно, с точки зрения безопасности следует обратить внимание на обмен глюкозы. В недавно проведенных экспериментах на животных, которым внутривенно вводили дозы глюкозамина гораздо выше фармакологических, было показано, что препарат может повышать инсулиновую резистентность в результате сложных взаимодействий с так называемой гексоаминовой последовательностью реакции, которая представляет собой альтернативный путь метаболизма глюкозы [26]. Однако в двух недавних испытаниях, в которых очень высокие дозы глюкозамина сульфата вводились людям внутривенно [27] или даже внутриаартериально [28], было установлено, что данный механизм, вероятно, не работает в человеческом организме, т.е. глюкозаминсульфат не оказывал влияния на чувствительность, секрецию и активность инсулина. Действительно, в работе 1999г [29] было показано, что глюкозамин сульфат при кратковременном приеме препарата не влияет на уровень глюкозы в плазме крови, взятой натощак, даже у больных с высоким базальным содержанием глюкозы. В ходе долговременного испытания, проведенного J.J. Reginster с соавт., даже была отмечена тенденция к снижению данного показателя в среднем. В ходе испытания K.Pavelka с соавт. у 4-х больных развился диабет, но 3-е из них относились к группе плацебо и только один получал глюкозамин сульфат.

В самом последнем испытании [30] принимали участие 26 пожилых пациентов с диабетом 2 типа, которые в течение

90 дней получали ежедневно 1500 мг глюкозамина сульфата и 1200 мг хондроитинсульфата или плацебо (рандомизированная выборка, двойной слепой метод). В течение испытания терапия диабета не менялась ни у одного больного. Не отмечено достоверных различий между группами по уровню гемоглобина A1c после лечения, а также других значимых внутригрупповых различий до и после лечения.

ОА является хроническим заболеванием, которое развивается преимущественно у пожилых людей с полиморбидной патологией, часто требующей соответствующего лечения. Глюкозамин не конкурирует с другими препаратами в процессе всасывания, а после всасывания не связывается с белками плазмы. Метаболически данное вещество встраивается преимущественно в протеогликаны или деградирует вне системы цитохромных ферментов. Таким образом, предполагается, что в силу своих физико-химических, фармакокинетических и метаболических особенностей глюкозамин обладает низким потенциалом для взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Выводы

Полученные к настоящему времени клинические данные говорят о том, что глюкозамин сульфат дает реальные возможности в лечении ОА, особенно у пожилых пациентов. Впервые появился лекарственный препарат, который безопасен при долговременном приеме и который способен замедлить прогрессирование заболевания как в отношении уменьшения симптоматических проявлений, так и в плане структурных изменений тканей сустава. Эти свойства препарата способны радикально изменить представление врачей и больных о возможностях долговременного лечения ОА, когда реально проводить одновременное лечение одного или нескольких сопутствующих заболеваний. При этом и врач, и пациент приобретают уверенность, что с помощью глюкозаминсульфата обеспечивается долговременный контроль над болезнью у отвечающих на лечение больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Felson D.T., Zhand Y. An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthr.Reum.*, 1998, 41, 1343-1355
2. Oliveira S.A., Felson D.T., Reed J.I. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthr.Reum.*, 1995, 38, 1134-1141
3. Pendleton A., Arden N., Dougados M. et al. EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis: report of a task of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Reum.Dis.*, 2000, 59, 936-944
4. Guccione A.A., Felson D.T., Anderson J.J. et al. The effects of specific medical conditions on the functional limitations of elders in the Framingham Study. *Am.J.Public Health*, 1994, 84, 351-358
5. Setnikar I., Rovati L.C., Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate: a review. *Arzneimittelforschung*, 2001, 51, 699-725
6. Noyszewski E.A., Wroblewski K., Dodge G.R. et al. Preferential incorporation of glucosamine into the galactosamine moieties of chondroitin sulfates in articular cartilage explants. *Arthr.Reum.*, 2001, 44, 1089-1095
7. Bassleer C., Rovati L.C., Franchimont P. Glucosamine sulfate stimulates proteoglycan production in human chondrocytes in vitro. *Osteoarthr. Cartil.*, 1998, 6, 427-434
8. Piperno M., Reboul P., Helio Le Graverand M.P. et al. Glucosamine sulfate modulates dysregulator activities of human osteoarthritis chondrocytes in vitro. *Osteoarthr. Cartil.*, 2000, 8, 207-212
9. Dodge G.R., Jimenez S.A. Glucosamine sulfate modulates the levels of aggrecan and matrix metalloproteinase-3 synthesized by cultured human osteoarthritis articular chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.*, 2003, 11, 424-432
10. Yaron I., Shirasi I., Judovich R., Yaron M. Glucosamine sulfate inhibits nitric oxide and stromelysin production in cartilage cultures and reverses IL-1 inhibition of osteoarthritis articular cartilage sintetasis. *Ann. Reum.Dis.*, 2001, 60, suppl., 50
11. Lardo R., Alvares-Soria M.A., Diez-Ortego J. et al. Glucosamine inhibits IL-1 β -induced NF κ B activation et al. in human osteoarthritis chondrocytes. *Osteoarthr. Cartil.*, 2003, 11, 290-298
12. Sethikar I., Cereda R., Pacini M.A., Revel L. Antireactive properties of glucosamine sulfate. *Arzneimittelforschung*, 1991, 41, 157-161.
13. Hoffer L.J., Kaplan L.N., Hamadeh M.J. et al. Sulfate could mediate the therapeutic effect of glucosamine sulfate. *Metabolism*, 2001, 50, 767-770.
14. McAlindon T.E., La Valley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*, 2000, 283, 1469-1475
15. Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997, 315, 629-634
16. Sterne J.A., Egger M., Smith G.D. Systematic reviews in health care: investigating and dealing with publication and other biases in meta analysis. *BMJ*, 2001, 323, 101-105
17. Towheend T.E., Anastassiades T.P., Shea B. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2001. Oxford: Update Software
18. Lequesne M.G., Mery C., Samson M., Gerard P. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip knee. Validation-value in comparison with other assessment tests. *Scand. J. Reumatol.*, 1987, 65, suppl., 85-89
19. Richey F., Bruyere O., Ethgen et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis. A comprehensive Meta-analysis. *Arch. Int. Med.*, 2003, 163, 1514-1522

20. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo controlled clinical trial. *Lancet*, 2001, 357, 251-256
21. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M. et al. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch.Int.Med.*, 2002, 162, 2113-2123
22. McAlindon T.E. Glucosamine for osteoarthritis: dawn of a new era? *Lancet*, 2001, 357, 247-248
23. Bruyere O., Honore A., Rovati L.C. et al. Radiologic features poorly predict clinical outcomes in knee osteoarthritis. *Scand. J. Rheumatol.*, 2002, 31, 13-16
24. Bruyere O., Honore A., Ethgen O. et al. Correlation between radiographic severity of knee osteoarthritis and future disease progression. Results from a 3-year, prospective, placebo-controlled, study evaluating the of glucosamine sulfate. *Osteoarthr. Cartil.*, 2003, 12, 1-5
25. Pavelka K., Rovati L.C., Gatterova J. et al. Pain relief is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs. *Osteoarthr. Cartil.*, 2002, 10 (suppl. A), S 16-17
26. Baron A.D., Zhu J.S., Zhu J.H. et al. Glucosamine induces insulin resistance in vivo by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle. Implications for glucose toxicity. *J. Clin. Invest.*, 1995, 96, 2792-2801
27. Monauni T., Zenti M.G., Cretti A. et al. Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes*, 2000, 49, 926-935
28. Pouwels M.J., Jacobs J.R., Span P.N. et al. Short-term glucosamine infusion does not affect insulin sensitivity in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001, 86, 2099-2103.
29. Rovati L.C., Annesfeld M., Giacomelli G. et al. Glucosamine in osteoarthritis. *Lancet*, 1999, 354, 1640
30. Scroggie D.A., Albright A., Harris M. The effect of glucosamine-chondroitin supplementation on glycosylated hemoglobin levels in patients with type 2 diabetes mellitus. A placebo-controlled, double-blinded, randomized clinical trial. *Arch.Int.Med.*, 2003, 163, 1587-1590

Поступила 25.12.04