

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТОЗА

В.В. БАДОКИН,

*д.м.н., профессор Российской медицинской академии
последипломного образования, г. Москва*

Остеоартроз представляет собой основную нозологическую форму дегенеративных заболеваний суставов и характеризуется хроническим неуклонно прогрессирующим течением. В основе этого мультифакториального заболевания лежит нарушение равновесия между анаболическими и катаболическими процессами и прежде всего в гиалиновом хряще. При **остеоартрозе** патологический процесс локализуется не только в гиалиновом хряще, но и в других структурах сустава и околосуставных мягких тканях, причем заинтересованность субхондральной кости имеет не меньшее, а возможно, более важное значение, чем поражение гиалинового хряща, во всяком случае, в инициации этого заболевания. Уже на ранних этапах развития этого патологического процесса наблюдаются в той или иной степени рецидивирующий синовит, дегенерация хряща с уменьшением его объема, а позже – костное ремоделирование, склероз суставной капсулы, дегенерация мениска, периапартулярная мышечная атрофия.

Истинную распространенность **остеоартроза** трудно оценить. При этом заболевании нет параллелизма клинической симптоматики с данными рентгенографии суставов, магнитно-резонансной томографии, ультразвуковыми методами, а также с морфологическими показателями, полученными при биопсии синовиальной оболочки или артроскопии. Но, несомненно, **остеоартроз** занимает первое место по распространенности среди других ревматических болезней¹. Это заболевание встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% – старше 65 лет, причем чаще у женщин (соотношение мужчин и женщин в целом составляет 1:3, а при коксартрозе – 1:7). **Остеоартроз** вовлекает в орбиту своего патологического процесса в первую очередь «нагрузочные» суставы и этим значительно ухудшает качество жизни больных. Он представляет серьезную социально-экономическую проблему и является одной из основных причин стойкой потери трудоспособности². По данным EULAR (2003), риск нетрудоспособности вследствие **остеоартроза** коленных суставов равен риску, связанному с заболеваниями сердца, и находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте – у мужчин.

Патогенез первичного остеоартроза во многом расшифрован. В его развитии решающее значение прида-

ется недостаточному синтезу протеогликанов хондроцитами, а также количественному и качественному нарушению образования протеогликановых агрегатов. Важное значение имеет активация матричных протеиназ (коллагеназы, фосфолипазы А2), гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли-а) и дефицит противовоспалительных цитокинов, например, трансформирующего фактора роста-б и ингибитора плазминогена-1, которые усиливают катаболические процессы в пораженном хряще. Определенную роль в патогенетическом каскаде остеоартроза принадлежит супероксидным радикалам, уменьшению синтеза синовиоцитами гиалуроновой кислоты, а также гиперпродукции простагландина Е2, который стимулирует активность остеобластов и индуцирует фибропластическую дегенерацию хряща.

Основными клиническими проявлениями этого заболевания являются боли в суставах механического типа и их деформация, незначительная утренняя ригидность, наличие так называемых «стартовых болей», нестабильность суставных поверхностей, уменьшение объема движений, периапартулярный хруст (крепитация) и реже – экссудативные явления в пораженных суставах. При остеоартрозе боль связана с поражением различных структур сустава, в частности, синовиальной оболочки (воспаление и растяжение капсулы сустава при вторичном синовите), субхондральной кости (повышение внутрикостного давления, субхондральные переломы, периостит, связанный с персистирующей травматизацией нервных окончаний остеофитами), энтезов (воспаление, надрывы связок), периапартулярных тканей (мышечный спазм).

Проведение эффективной **терапии** остеоартроза представляет трудную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания. Но все же следует делать все возможное, чтобы изменить такое течение остеоартроза и предупредить серьезные структурные изменения в тканях сустава. Такая цель требует проведения комплексной и длительной, практически постоянной, **терапии**, действующей на основные звенья развития и прогрессирования данного заболевания. Основными направлениями лечения являются: а) устранение внешних причин, способствующих развитию остеоартроза и его прогрес-

сированию; б) воздействие на проявления реактивного артрита, что предусматривается назначением противовоспалительной **терапии**; в) влияние на обмен суставного хряща, т.е. проведение противоартрозной (хондропротективной) **терапии** и г) восстановление функции пораженных суставов, заключающееся в применении большого спектра реабилитационных мероприятий, включая и методы хирургической коррекции.

Медикаментозные препараты, используемые в **терапии** первичного остеоартроза, делятся на две основные группы: симптом-модифицирующие и структурно-модифицирующие. К первым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), анальгетики (простые и опиоидные), миорелаксанты, а также кортикостероиды, которые при этом заболевании должны применяться внутрисуставно и периартикулярно и возможно реже (не более 3–4 введений в один сустав на протяжении 1 года). Что же касается структурно-модифицирующих (базисных, хондропротективных, хондромодулирующих, противоартрозных) средств, то они способны контролировать течение заболевания, стабилизировать или даже приводить к обратному развитию имеющиеся изменения в тканях сустава **путем** коррекции нарушенного метаболизма гиалинового хряща. Если первая группа препаратов направлена в основном на ликвидацию боли в суставах или значительному уменьшению их интенсивности, а также восстановлению функции опорно-двигательного аппарата, то вторая – на замедление темпов прогрессирования заболевания, стабилизацию структурных изменений в гиалиновом хряще, а также профилактику изменений в неповрежденном суставе, что, по существу, и составляет основное содержание вторичной профилактики остеоартроза. Хондропротективные препараты, в свою очередь, активно влияют на основные симптомы остеоартроза, т.е. им присущ и симптом-модифицирующий эффект. Кроме того, все они продолжают оказывать терапевтический эффект и после прекращения их приема (от нескольких недель до нескольких месяцев), т.е. обладают так называемым последствием, что позволяет применять их прерывистыми курсами различной продолжительности.

Из симптом-модифицирующих препаратов наиболее широкое применение нашли НПВП, которые принимают практически все больные остеоартрозом. Их назначение оправдано тем обстоятельством, что хотя остеоартроз является дегенеративным заболеванием, проявления вторичного (реактивного) синовита или воспалительный процесс в периартикулярных мягких тканях почти постоянно имеет место, усугубляя прогрессирование этого заболевания. Позитивное влияние НПВП на течение остеоартроза определяется их противовоспалительным эффектом и отчетливым анальгетическим действием, а это позволяет существенно влиять на выраженность боли в суставах, способствовать разрешению экссудативных явлений и восстановлению объема движений, т.е. воздействовать на наиболее значимые субъективные и объективные симптомы остеоартроза.

Разнообразная направленность биологического действия НПВП объясняет не только их противовоспалительное действие, но и большой спектр возможных нежела-

тельных явлений, которые развиваются на фоне их приема. Наиболее часто наблюдаются желудочно-кишечные нарушения, которые могут проявляться диспепсией, развитием эрозивного гастрита и дуоденита, образованием язв и их прободением, желудочно-кишечными кровотечениями. Частота желудочно-кишечных нежелательных явлений коррелирует с возрастом больных. Смертность от НПВП-ассоциированных язв верхних отделов желудочно-кишечного тракта у лиц до 40 лет составляет 0,5%, от 70 до 75 лет – 3,5%, а после 80 лет – 5,6%. Учитывая, что остеоартроз наиболее часто встречается у лиц именно пожилого возраста, становится очевидным значение гастроинтестинальной переносимости у больных остеоартрозом. Кроме того, НПВП обладают нефро- и гепатотоксичностью, способствуют задержке жидкости и развитию сердечной недостаточности, артериальной гипертонии, обладают дистрофогенным действием на миокард, воздействуют на метаболизм клеток мозга. Возможны гематологические нарушения, вплоть до тяжелых цитопений, торможение агрегации тромбоцитов, аллергические реакции и бронхообструктивный синдром («аспириновая» астма), что связано с их влиянием на продукцию лейкотриенов.

Влияние НПВП на метаболизм хряща представляется многоплановым. Некоторые НПВП оказывают негативное влияние на синтез матрикса хряща и тем самым способствуют прогрессированию остеоартроза, другие обладают хондронейтральным действием и третьи – хондропротективным. Так, индометацин угнетает синтез протеогликанов, коллагена II типа и гиалуроновой кислоты хондроцитами, а также способствует преждевременной гибели хондроцитов³. Huskisson E.C. и соавт. в рандомизированном контролируемом исследовании оценивали ширину суставной щели у 812 больных остеоартрозом коленных суставов⁴. На фоне приема индометацина сужение щели наблюдалось у 47% больных и только у 22% – на плацебо. Имеются наблюдения, согласно которым применение индометацина у больных остеоартрозом быстрее приводит к быстрому и значительному нарушению функции тазобедренного сустава и последующему его протезированию по сравнению с теми больными, которые лечились только простыми анальгетиками.

Однако не все НПВП способствуют прогрессированию остеоартроза. Показано, что некоторые из них стимулируют анаболическую функцию хрящевой ткани **путем** ингибирующего действия на продукцию интерлейкина (ИЛ)-1 и экспрессию рецептора этого цитокина, способствуют интенсификации синтеза факторов роста, включая трансформирующий фактор роста-1, ингибируют деградацию агрекана, тормозят катаболизм хряща, нейтрализуют действие металлопротеиназ и снижают интенсивность апоптоза хондроцитов^{3,5}. К таким препаратам относятся мелоксикам, кетопрофен и ацеклофенак.

Хондротропное влияние вышеперечисленных препаратов активно изучалось как в эксперименте, так и в клинике. Многочисленные исследования *in vitro* показали, что они повышают синтез протеогликанов в эксплантате остеоартрозного хряща, полученного от больных с различной степенью тяжести дегенеративно-

го заболевания, а также тормозят апоптоз хондроцитов^{6,7}. Кроме того, они не экспрессируют провоспалительные цитокины, и прежде всего ИЛ-1. Эти данные позволяют рассматривать мелоксикам, кетопрофен и ацеклофенак не в качестве хондронейтральных агентов, как это считалось ранее, а как НПВП, обладающие хондропротективной направленностью.

Основу лечения больных остеоартрозом представляет хондропротективная терапия. Хондропротекторы или хондромодуляторы способны стимулировать хондробласты к синтезу макромолекул межучточного вещества гиалинового хряща, в частности, протеогликанов и коллагеновых волокон. Они снижают активность металлопротеиназ (фосфолипазы А₂, коллагеназы, стромелизина) и провоспалительных цитокинов, что способствует уменьшению активности воспаления в тканях сустава. Помимо этого, они активируют анаболические процессы в матриксе хряща и создают предпосылки для формирования устойчивого хряща и в то же время увеличивают резистентность хондробластов и хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов и к большому числу стандартных нестероидных противовоспалительных препаратов. В последнее время выявлен молекулярный механизм действия некоторых хондропротективных препаратов, в частности, глюкозамина, который заключается в его влиянии на фактор активации провоспалительных генов – NF-κB. В результате такого влияния уменьшается экспрессия провоспалительных генов и снижается синтез белков, участвующих в воспалительном каскаде дегенерации хряща, включая циклооксигеназу-2 и металлопротеиназы.

Для структурной модификация хряща, т.е. проведения патогенетической (противоартрозной) терапии остеоартроза предложено большое количество различных препаратов. Наиболее широкое применение нашли структурные аналоги хряща, к которым относятся глюкозамин сульфат, глюкозамин гидрохлорид и хондроитин сульфат. Они имеют наиболее высокую степень (1А) доказательности своей терапевтической активности⁸. В долгосрочных хорошо контролируемых рандомизированных исследованиях доказано их структурно-модифицирующее действие^{9,10,11}. Все большее применение находят комбинированные препараты, в которых наряду с хондроитин сульфатом участвует гликозамин сульфат или гликозамин гидрохлорид (Терафлекс и др.). Интересным препаратом является диацериин, терапевтический потенциал которого осуществляется посредством торможения интерлейкина-1, и пиаскледин, также имеющий антицитокиновую направленность. Его хондропротективное действие осуществляется путем влияния на трансформирующий фактор роста-β и ингибитор плазминогена. Препараты гиалуроновой кислоты не только улучшают механическую функцию пораженных суставов, но и тормозят дальнейшее их прогрессирование. Большинство других препаратов (стронциум ранелат, некоторые стандартизированные препараты имбиря или эстрогены) имеют не только и не столько болезнь-модифицирующий эффект, сколько обладают симптоматическим действием. Они уменьшают интенсивность болей в суставах и выраженность утренней скованности, улучшают функцию поражен-

ных суставов, при этом их влияние на темпы прогрессирования заболевания остается спорным.

Согласно рекомендациям EULAR 2003 г., основанным на мнении 23 экспертов, только 5 препаратов обладают структурно-модифицирующими свойствами при гонартрозе, а именно – глюкозамин сульфат, хондроитин сульфат, диацериин, гиалуронат, а также неомыляющие соединения авокадо и сои⁸. Согласно представленным рекомендациям этот эффект доказан только для остеоартроза коленных, а не тазобедренных суставов. Однако в ряде крупных исследований по оценке структурно-модифицирующих (базисных) свойств отдельных препаратов убедительно доказано хондромодулирующее действие некоторых из них и при коксартрозе. Это относится, например к пиаскледину. В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 163 больных коксартрозом 2-летняя терапия пиасклиндином привела к уменьшению ширины суставной щели в среднем на 0,24 мм/год, а в группе плацебо – на 0,47 мм в год¹². В этой работе ширина суставной щели на рентгенограммах тазобедренных суставов оценивалась слепым методом двумя независимыми экспертами.

Логично предположить, что симптом-модифицирующими и структурно-модифицирующими свойствами будут обладать и комбинированные препараты глюкозамина и хондроитина сульфат, тем более, что каждый из них в отдельности обладает таким действием. Такое мнение основывается на многочисленных экспериментальных и клинических данных. Совместное применение хондроитин сульфата и глюкозамина гидрохлорида у кроликов увеличивало продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% на монотерапии, при этом поражение хряща у экспериментальных животных было менее тяжелым по сравнению с монотерапией¹³. В клинических испытаниях была продемонстрирована целесообразность применения двух солей – хондроитин сульфата и глюкозамина и доказано их отчетливое симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие, а также хорошая переносимость такой комбинации.

Наиболее интересными представляются результаты международного рандомизированного, двойного-слепого контролируемого исследования в параллельных группах по сравнительной оценке различных симптом-модифицирующих и структурно-модифицирующих препаратов, широко используемых в терапии остеоартроза (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Trial (GIAT)). Это крупномасштабное исследование продолжалось 5 лет и в конце 2005 г. были доложены первые его результаты¹⁴. Оценивали терапевтическую активность глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, целекоксиба и комбинацию глюкозамина гидрохлорид с хондроитином сульфатом. Лечение проводилось 1500 больным, при этом продолжительность терапии достигала 2 лет. Комбинированное использование двух солей (глюкозамина и хондроитина сульфат) в клинических условиях привело к более выраженному их симптом-модифицирующему эффекту, о чем можно было судить по динамике таких показателей, как индекс WOMAC (интенсивность боли, скованность), NAQ, количество принимаемого

парацетамола. Больные с наличием интенсивной боли в коленных суставах ответили на терапию целекоксибом в 69,4%, глюкозамин – в 65,7%, хондроитином сульфат – в 61,4%, а на комбинацию глюкозамина и хондроитина сульфат – в 79,2%, что было достоверно выше, чем терапия каким-либо одним хондропротективным препаратом или НПВП.

При одновременном приеме хондроитина сульфата и глюкозамина происходит синергизм их действия. Оба препарата обладают противовоспалительной активностью. Им также присущи анаболический эффект на метаболизм хрящевой ткани и торможение в ней катаболических процессов. Кроме того, они моделируют важнейшие функции хондроцитов в поврежденном остеоартрозом хряще, в частности, стимулируют синтез протеогликанов, сопоставимых с физиологическими протеогликанами, включая и их способность формировать прочные комплексы с гиалуроновой кислотой. Оба хондромодулятора подавляют активность металлопротеиназ, направленные на деструкцию хрящевой ткани, воздействуют на активацию адгезии хондроцитов к фибронектину. Кроме того, они подавляют образование супероксидных радикалов и синтез оксида азота. Последний является одним из мощных токсикантов хрящевой ткани, вызывающих апоптоз хондроцитов. В целом глюкозамин и хондроитина сульфат воздействует на те биологически активные соединения, которые ответственны за развитие хондрита, синовита и остита у больных остеоартрозом¹⁵. Существуют и некоторые особенности в механизме действия этих двух солей. Так, хондроитина сульфат оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамин гидрохлорид самостоятельно стимулирует выработку хондроитина сульфат.

К комбинированным хондропротективным препаратам относятся Терафлекс, артра и хондро нова. Эффективность и безопасность препарата артра детально изучены в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании¹⁶.

Еще один комбинированный препарат с хондропротективной активностью – Терафлекс (Samgel Inc., USA). Он включает в себя глюкозамина гидрохлорид (500 мг) и натрия хондроитина сульфат (400 мг). Препарат назначается по 1 капсуле два раза в сутки в течение первого месяца лечения, а затем по 1 капсуле в сутки еще минимум 6 мес. Для получения структурно-модифицирующего действия Терафлекса необходимо длительное его применение (например, на протяжении 12 мес. и более). Сейчас проведено уже несколько исследований по оценке терапевтической эффективности и переносимости этого препарата у больных остеоартрозом.

В Институте ревматологии Л.И. Беневоленской и соавт. в открытом исследовании изучалась эффективность, переносимость и безопасность Терафлекса у 50 больных с кокс- и гонартрозом¹⁷. Все больные имели клинически выраженный остеоартроз с болевым синдромом, утренней ригидностью и функциональной недостаточностью опорно-двигательного аппарата, а также потребность в приеме НПВП. Длительность наблюдения составила 6 мес., причем в первые 4 мес. больные принимали Терафлекс (по 2 капсулы в сутки пер-

вые 3 нед., а затем по 1 капсуле в сутки) вместе с ибупрофеном по 1200 мг/сут. При получении положительного эффекта терапии можно было снизить суточную потребность в ибупрофене вплоть до его полной отмены. После 4 месяцев лечения больных продолжали наблюдать еще в течение 2 месяцев для выявления возможного последствия препарата.

К концу 4 месяца непрерывной терапии Терафлекс привел к достоверному снижению суммарного индекса WOMAC, при этом наблюдалось существенное уменьшение интенсивности болей в суставах, утренней скованности и функциональной недостаточности пораженных суставов. У 26 из 50 больных удалось снизить суточную дозу ибупрофена. По оценке больных улучшение к концу второго месяца терапии наблюдалось в 77,8% случаев и к концу четвертого – в 74,4%, а по оценке врача в 86,6 и 83,7% соответственно. Интересно, что в последующие 2 месяца после прекращения лечения продолжала сохраняться терапевтическая эффективность Терафлекса. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления наблюдались лишь у 6 больных и были связаны в основном с приемом ибупрофена. Терафлекс способствовал нарушению цветного зрения (у одного больного), появлению болей в верхней половине живота (у 3), задержке стула (у 1). Все эти явления быстро исчезали после отмены препарата.

В другом 6-мес. открытом рандомизированном многоцентровом испытании также была проведена оценка эффективности Терафлекса у больных клинически выраженным остеоартрозом коленного сустава и деформирующим спондилезом¹⁸. Боль при ходьбе у всех больных была 40 мм по ВАШ и более, а рентгенологическая стадия соответствовала I–III стадии по Kellgren и Lawtence. Больные первой (основной) группы принимали Терафлекс с диклофенаком и второй (контрольной) – только диклофенак. В основной группе к концу 3 месяца терапии достоверно уменьшилась интенсивность боли в коленном суставе при ходьбе, и она оставалась на этом уровне до конца 6 месяца лечения. Во второй (контрольной) группе также наблюдалась положительная динамика этого показателя, однако в значительно меньшей степени по сравнению с основной группой. Аналогичная направленность отмечена и в отношении функционального индекса WOMAC. К концу 6 месяца лечения в первой группе по оценке врача зарегистрировано значительное улучшение у 23,3% больных и улучшение – у 60%, а в контрольной – у 16,7 и 40% соответственно. В то же время неэффективность проводимой терапии зарегистрирована у 23% больных, принимающих только диклофенак, и только у 3,3% – в группе больных, которые наряду с диклофенаком принимали Терафлекс. Как и в предыдущем исследовании, наблюдалась хорошая переносимость Терафлекса. Всего в основной группе выявлено 5 нежелательных явлений и в контрольной – 8. На фоне приема Терафлекса наблюдались изжога, боли в верхней половине живота, метеоризм, причем эти реакции были слабо выраженными и не потребовали отмены лечения этим препаратом. В одном случае наблюдалась аллергическая реакция, сопровождающаяся кожной сыпью.

Интересным представляется исследование, проведенное А.Г. Бородиным и соавт. (2005). Объективизация результатов терапии Терафлексом проводилась с помощью артросонографии. Авторы выявили достоверное увеличение толщины гиалинового хряща дистального эпифиза бедренной кости по некоторым точкам эхолокации после 3-мес. терапии. Достоверно возросли минимальный и максимальный размеры в межмышечковой области с обеих сторон. По мнению авторов, увеличение массы гиалинового хряща в местах его максимального истончения отражает включение компонентов препарата в структуру матрикса хрящевой ткани и стимуляцию хондроцитов в наиболее поврежденных участках.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о комбинированных структурно-модифицирующих препаратах, использующихся в комплексной терапии остеоартроза, как эффективных медленнодействующих препаратах, которые обладают противовоспалительным и анальгезирующим действием. Они характеризуются хорошей переносимостью и высокой безопасностью. К таким препаратам относится и Терафлекс.

Оптимизация комплексной медикаментозной терапии остеоартроза предусматривает поиски НПВП, которые не снижали бы метаболическую активность хондробластов и хондроцитов, а напротив, стимулировали их к выработке полноценного матрикса хрящевой ткани. Необходимы дальнейшие исследования по оценке хондропротективного действия отдельных препаратов и, в частности, биологических агентов, активно воздействующих на про- и противовоспалительные цитокины. В этом плане уже разработаны препараты, зарекомендовавшие себя как эффективные противоартрозные средства, например пиаскледин, диацериин и другие. Следует проводить поиски медикаментов, воздействующих на субхондральную кость – одну из главных мишеней этого заболевания. В этом плане заслуживает внимания детальное изучение терапевтической активности бисфосфонатов. И, конечно, повышение эффективности лечебных мероприятий при остеоартрозе можно ожидать от введения в клиническую практику ингибиторов металлопротеиназ, способствующих деструкции хряща. Их разработка в настоящее время широко проводится в лабораториях многих стран.

Литература

1. **BRANDT KD.** Diagnosis and nonsurgical management of osteoarthritis. Professional communications, 2000 – 304 p.
2. **НАСОНОВ Е.Л.** Современные направления в фармакотерапии остеоартроза. Consilium medicus 2001; 3 (9): 408–415.
3. **DING C.** Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? Inflammation 2002; 26: 139–142.

4. **HUSKINSSON EC, BERRY P, GISHEN P.** Effects of anti-inflammatory drugs on the progression of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1995; 22: 1941–1946.
5. **HENROTINY, REGINSTER T.** In vitro difference among non-steroidal anti-inflammatory drug in their activities related to osteoarthritis pathophysiology. Osteoarthritis Cartilage 1999; 7: 355–357.
6. **BLOT L, MARCELIS A, DEVOGELAER JP, MANICOURT DH.** Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. Br J Pharmacol 2000; 131: 1413–1421.
7. **DING C.** Do NSAID affect the progression of osteoarthritis? Inflammation 2002; 26: 139–142.
8. **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: 1145–1155.
9. **REGINSTER JY, DEROISY R, PAUL I et al.** Long-term effects of glucosamin sulfate in osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001; 357: 251–256.
10. **LEEB BF, SCHWEITZER H., MONTAG K, SMOLEN JS.** A Metaanalysis of Chondroitin Sulfate in the Treatment of Osteoarthritis. J Rheumatol 2000; 27: 205–211.
11. **НАСОНОВА В.А., АЛЕКСЕЕВА Л.И., АРХАНГЕЛЬСКАЯ Г.С.** и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структурм в России. Новые возможности в лечении остеоартроза и остеохондроза. М., 2006: 5–7.
12. **LEQUESNE M, MAHEU E, CADET C, DREISER R-L.** Structural effect of Avocado/Soybean Unsaponifiables on Joint Space Loss in Osteoarthritis of the Hip. Arthritis Care Research 2002; 47: 50–58.
13. **LIPPIELO L, WOODWARD J, KARPMAN D.** et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthrosis. Arthr Rheum 1999; suppl.42: 256.
14. The efficacy of Glucosamine and Chondroitin Sulfate in Patients with Painful Knee Osteoarthritis (OA): The Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial (GAIT). 2005 ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, November 12–17, San Diego, California, p 622.
15. **ШИШКИН В.И., КУДРЯВЦЕВА Г.В., СОЛДАТОВ Д.Г.** Биохимические аспекты хондромодулирующей терапии остеоартроза. Санкт-Петербург, 2006.
16. **АЛЕКСЕЕВА Л.И., ЧИЧАСОВА Н.В., БЕНЕВОЛЕНСКАЯ Л.И.** и др. Перспективы комбинированной хондропротективной терапии остеоартроза. Результаты открытого рандомизированного исследования препарата артра у больных гонартрозом. Научно-практич. ревматология 2004; 4: 77–79.
17. **БЕНЕВОЛЕНСКАЯ Л.И., АЛЕКСЕЕВА Л.И., ЗАЙЦЕВА Е.М.** Эффективность препарата Терафлекс у больных с остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов. РМЖ 2005; 8: 525–527.
18. **ЛИЛА А.М., МАЗУРОВ В.И., ШИДЛОВСКАЯ О.В., ШОСТАК М.С.** Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования). РМЖ 2005; 24: 1618–1622.