

Н. И. Карпович, Н. В. Загородний, Д. В. Скворцов, А. Л. Канаев, М. А. Абдулхабирова,
А. Н. Шадян, А. Дамаж

Ключевые слова: терминальный гонартроз, коморбидный риск, полиакриламидный гель НОЛТРЕКС™, трибомеханические свойства, вязкоэластичная среда

РУДН, Москва, кафедра травматологии, ортопедии и артрологии ФПК МР
ГКБ № 31, ГКБ № 12, Москва

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛОЙ СТАДИЕЙ ГОНАРТРОЗА С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИСУСТАВНЫХ ВВЕДЕНИЙ ПОЛИАКРИЛАМИДНОГО ГЕЛЯ НОЛТРЕКС™

Старение населения приводит к всевозрастающей группе больных остеоартрозом с высоким коморбидным риском. Гонартроз встречается в половине всех случаев. Для предупреждения структурного разрушения хряща целесообразно применение внутрисуставных введений.

Данная работа проведена с целью изучения эффективности, безопасности и длительности действия внутрисуставного введения полиакриламидного геля в комплексном лечении пациентов с тяжелой стадией гонартроза.

Остеоартроз (ОА) относится к гетерогенной группе заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь хряща и субхондральной кости.

В нашей стране ОА страдает около 15 млн человек. По данным статистики, в России распространенность ОА за последние годы возросла на 48%, а ежегодная первичная заболеваемость — более чем на 20%, что связано с глобальным старением населения.

Это заболевание встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60–70% — старше 65 лет [14, 22].

Остеоартроз является второй по частоте причиной инвалидизации после сердечно-сосудистых заболеваний и одной из основных причин хронического болевого синдрома и временной нетрудоспособности, значительно снижающих качество жизни пациентов [2, 11]. В ближайшее время распространенность ОА будет неуклонно расти, что связано с увеличением продолжительности жизни населения и процентного соотношения лиц с ожирением в возрасте 60 лет и старше [1, 3].

В соответствии с рекомендациями EULAR (2010) для диагностики остеоартроза коленного сустава рекомендуется учитывать следующие критерии [16]:

- / наличие факторов риска: возраст старше 50 лет, женский пол, высокий индекс массы тела (ИМТ), предшествующее повреждение или смещение оси сустава, гипермобильность коленного сустава, профессиональные нагрузки и восстановление, семейный анамнез, а также наличие узелков Гебердена;
- / наличие типичных симптомов ОА коленного сустава, таких как

- появление боли при нагрузке,

нарастание боли к концу дня, уменьшение после отдыха; «стартовые боли»; незначительная утренняя скованность и тугоподвижность, ограничение функции сустава;

/ у лиц старше 40 лет с болями в коленном суставе, возникающими при нагрузке, сопровождающимися непродолжительной утренней скованностью, функциональными нарушениями и одним или несколькими типичными проявлениями, выявляемыми при осмотре (крепитация, ограничение движений, увеличение размеров сустава), диагноз ОА коленного сустава можно устанавливать при отсутствии рентгенологического исследования;

/ выраженное местное воспаление, эритема, прогрессирующая боль независимо от движения («красные флаги») могут говорить о сепсисе, микросталлическом артрите или серьезной костной патологии;

/ обзорная рентгенография коленных суставов в прямой и дополнительно боковой проекциях — «золотой стандарт» диагностики гонартроза. Классическими характеристиками считаются сужение суставной щели, остеофиты, субхондральный склероз кости и субхондральные кисты. При наличии указанных признаков дальнейшего инструментального обследования (магнитно-резонансная томография, УЗИ, сцинтиграфия) для диагностики ОА не требуется;

/ для исключения сопутствующих воспалительных заболеваний (пирофосфатной артропатии, подагрического артрита, ревматоидного артрита) проводятся лабораторные исследования крови, мочи или синовиальной жидкости;

/ при выявлении синовита коленного сустава во время осмотра необходимо проведение пункции сустава с извлечением синовиальной жидкости и ее исследованием для исключения воспалительных заболеваний, выявления кристаллов урата натрия и пирофосфата кальция. Синовиальная жидкость при ОА — невоспалительного характера.

Около 60% людей с гонартрозом имеют два и более сопутствующих заболевания [12]. По заключению Международного общества исследования остеоартрита (OARSI), наличие коморбидности зачастую делает классическую терапию ОА неадекватной [2, 7].

Коморбидности нет при отсутствии сопутствующих заболеваний.

Умеренный риск, связанный с коморбидностью:

- / сахарный диабет;
- / преклонный возраст;
- / артериальная гипертензия;
- / хронические заболевания ЖКТ;
- / депрессия;
- / ожирение.

Высокий риск, связанный с коморбидностью:

- / желудочно-кишечные кровотечения в анамнезе;
- / инфаркт миокарда в анамнезе;
- / хроническая почечная недостаточность.

Рекомендации по лечению ОА коленного сустава составлены национальными, континентальными и глобальными научными организациями, в том числе Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (EULAR) [27], Американской коллегией ревматологов (ACR) [10] и Международным обществом по изучению остеоартрита (OARSI) [5, 19, 20, 23].

В 2014 году Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) предложило рекомендации по лечению ОА [4]. ESCEO — некоммерческая организация, целью которой является обеспечение практикующих врачей актуальными клиническими данными в области заболеваний костей, суставов и мышц. Деятельность организации включает разработку практических рекомендаций, позволяющих специалистам и врачам общей практики организовать свою ежедневную клиническую деятельность с точки зрения доказательной медицины и экономической целесообразности.

АЛГОРИТМ ЛЕЧЕНИЯ ОА (ESCEO, 2014) [4]

Основное лечение (подходит всем больным):

- / информирование, образовательные программы;
- / снижение веса. Снижение веса на 5% в течение 6 месяцев вызывает некоторое улучшение функции суставов, значительное улучшение симптоматики наступает при снижении веса по крайней мере на 10%;
- / программа упражнений. Упражнения и лечебная физкультура в воде эффективно воздействуют на боль и функцию коленного сустава. Лучшим вариантом является сочетание упражнений на укрепление четырехглавой мышцы или силовых упражнений для ног с аэробными упражнениями, такими как ходьба.

Этап 1. Базовая терапия

Немедикаментозная терапия:

- / применение наколенников или стелек для коррекции варусной или вальгусной деформации коленного сустава;
- / использование трости;
- / мануальная терапия;
- / тепловые методы лечения (ультразвук);
- / бальнеотерапия;
- / иглоукалывание;
- / чрескожная электронейростимуляция.

Фармакологическая терапия: цель фармакологического лечения на этапе 1 — назначение первой линии

длительной терапии, которая может уменьшить выраженность или улучшить контроль симптомов или по крайней мере обеспечить анальгезию.

В большинстве клинических руководств в качестве первого средства терапии рекомендуется парацетамол в суточной дозе не более 3 г на регулярной основе из-за приемлемой безопасности и доступной цены. Однако накоплены данные о повышенном риске нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и значительном повышении уровня ферментов печени при применении парацетамола [19]. В США парацетамол является наиболее частой причиной медикаментозного повреждения печени. В 2006 году Американская ассоциация токсикологических центров зафиксировала 140 000 случаев отравления парацетамолом, а количество токсических реакций, связанных с ним, постоянно возрастает в течение последних 10 лет [15]. Парацетамол имеет выраженный антипирогенный и анальгетический эффекты и слабый противовоспалительный эффект.

Более безопасный и целесообразный подход — постоянное использование в качестве базовой терапии симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита (SYSADOAs) с добавлением парацетамола при необходимости в качестве быстродействующего анальгетика.

Если симптомы сохраняются после установления надлежащей базовой фармакологической терапии с применением SYSADOAs, а анальгетический эффект парацетамола недостаточен, могут быть добавлены местные НПВП параллельно с немедикаментозной терапией.

Этап 2. Расширенная фармакологическая терапия у пациентов с сохраняющимися симптомами

Центральная роль в фармакологической терапии ОА традиционно принадлежит пероральным НПВП. Величина эффекта снижения боли вдвое больше эффекта парацетамола [26], вследствие чего пациенты обычно предпочитают НПВП по сравнению с парацетамолом [25]. Переход к пероральным НПВП может происходить очень короткими курсами на ранних стадиях для купирования боли. Применение НПВП может быть целесообразным у пациентов с более выраженной болью, особенно если при применении SYSADOAs не удалось эффективно контролировать симптомы. С другой стороны, применение в качестве базовой терапии SYSADOAs может позволить снизить потребность в НПВП [24]. Наиболее распространенные осложнения применения НПВП наблюдаются со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы, причем селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при кратко-

Внутрисуставная терапия при гонартрозе интересна подачей лекарственного препарата непосредственно в поврежденный сустав и отсутствием системного влияния на организм. Трехмерный полиакриламидный сетчатый полимер с добавлениями ионов серебра НОЛТРЕКС™ разработан именно с целью замещения внутрисуставной жидкости

временном применении, а риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений увеличивают все НПВП, как селективные, так и неселективные.

Мнение об эффективности внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты было неоднозначным, но большая часть исследований показала ее значительное преимущество при остеоартрите коленного сустава. Важен тот факт, что эффект от применения сохраняется до 6 месяцев после лечения [13]. Внутрисуставные инъ-

екции гиалуроновой кислоты относительно безопасны, хотя были зарегистрированы псевдосептические реакции, особенно при применении стабилизированной гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой. Кроме того, использование гиалуроновой кислоты позволяет достичь более продолжительного снижения боли по сравнению с внутрисуставным применением кортикостероидов [17] и может отсрочить необходимость операции по полной замене сустава [8]. Также, согласно последним данным, не обнаружено значимых различий в эффективности по сравнению с пероральными НПВП [9]. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА коленного сустава у пожилых пациентов или при высоком риске вызванных НПВП побочных эффектов. Внутрисуставное применение кортикостероидов также может быть предложено пациентам, особенно при наличии выпота. Кортикостероиды обладают более высокой эффективностью, чем гиалуроновая кислота, в течение первых недель после введения [17], но их анальгетическое действие может на самом деле длиться всего несколько (1–3) недель.

Этап 3. Последние попытки фармакологической коррекции перед операцией

Пациенты, у которых последовательное применение всех вышеуказанных методов лечения не было эффективным, могут рассматриваться как кандидаты на операцию. Последний вариант фармакологической коррекции для больного с выраженной симптоматикой — короткие курсы слабых опиоидов. Эффективность трамадола для облегчения боли и улучшения функции при остеоартрите коленного сустава невысокая, но значимая [21]; частота нежелательных явлений существенно выше по сравнению с плацебо, и, несмотря на то что они слабо выражены, это может привести к прекращению лечения у значительной части пациентов [21].

Антидепрессанты часто используют при хронических болевых синдромах, поскольку они воздействуют на центральное звено передачи болевого импульса. Получены доказательства эффективности дулоксетина (антидепрессант с анальгетическим эффектом) при ОА коленного сустава.

Этап 4. Терапия конечной стадии заболевания и хирургические методы

Полная замена сустава считается экономически эффективной, если применение предыдущих методов не дало результатов и отмечается значительное ухудшение качества жизни. Эндопротезирование сустава очень эффективно при тяжелых симптомах

ОА коленного сустава и имеет высокий коэффициент польза/риск, если пациенты тщательно отобраны и хорошо информированы, анестезия и хирургическое вмешательство выполнены на высоком уровне, а период реабилитации проведен адекватно [6]. При этом срок службы 95% всех протезов составляет более 10 лет, и только примерно у 20% пациентов полная замена суставов не приносит результатов [6].

Для пациентов с выраженной симптоматикой, которым операция противопоказана, или в случае отказа от операции последний метод фармакологической коррекции заключается в применении классических опиоидов перорально или трансдермально, однако их эффективность варьирует от невысокой до умеренной, а риск нежелательных явлений очень высок [18].

Внутрисуставная терапия при ОА коленного сустава представляет особый интерес ввиду подачи лекарственного препарата непосредственно в поврежденный сустав и отсутствия системного влияния на организм. Научные изыскания в этой области начаты давно и продолжаются по сегодняшний день. Трехмерный полиакриламидный сетчатый полимер с добавлениями ионов серебра НОЛТРЕКС™ (научный центр «Биоформ», РФ, Москва) разработан именно с целью замещения внутрисуставной жидкости.

Принцип действия Нолтрекс:

- / замещение синовиальной жидкости новым трехмерным биополимером, связанным с тканевой жидкостью;
- / механическая стабилизация структур сустава за счет плотной консистенции;
- / биохимическая «защита» тканей сустава посредством связывания медиаторов воспаления (металлопротеиназ и провоспалительных цитокинов) в структуре макромолекулы;
- / подавление развития бактериальной инфекции в суставе вследствие действия ионов серебра;
- / длительное время не резорбируется и не подвергается биодеградации, выступая в качестве вископротеза;
- / полное восстановление вязкости синовиальной жидкости суставов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании участвовали 60 пациентов (12 мужчин и 48 женщин) в возрасте 55–85 лет. В течение 9 месяцев мы проводили комплексное клиническое исследование с целью оценки эффективности препарата НОЛТРЕКС™, его переносимости и длительности последствий у больных с ОА. Пациенты были разделены на две группы по 30 человек.

Критериями включения пациентов в исследование служил остеоартроз коленного сустава в соответствии с критериями ACR (Клиническая классификация артритов, принятая Американской коллегией рев-

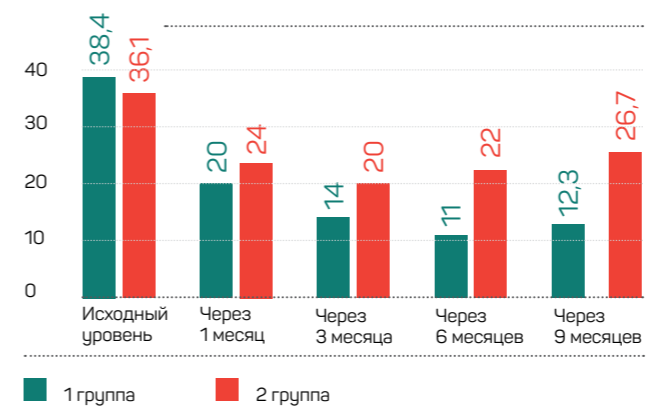


Рис. 1
Динамика боли в покое по шкале ВАШ

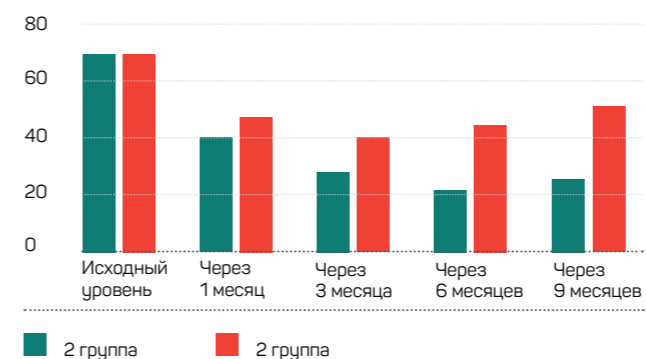


Рис. 2
Динамика боли при ходьбе по шкале ВАШ

матологов), подтвержденный рентгенологическим методом исследования.

Пациентам I группы вводили НОЛТРЕКС™, изготовленный в научном центре «Биоформ», по 1 инъекции (2,5 мл) в коленный сустав еженедельно (всего 5 инъекций). Дополнительно они получали нестероидный противовоспалительный препарат Мовалис по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Пациенты II группы получали Мовалис по 7,5 мг 2 раза в день в течение 10 дней. Оценка проводилась в начале исследования (перед первой инъекцией) и через 1, 3, 6 и 9 месяцев после начала инъекций. В обеих группах лечение проводилось комплексно с применением немедикаментозных методов (ортезирование, ортопедические стельки, контроль веса, лечебная физкультура).

Средний возраст пациентов первой группы составил 63,8±4,7 года, второй группы — 62,4±5,2 года, длительность заболевания — 7,4±3,2 года и 6,9±3,1 года соответственно. Подавляющее число пациентов имело

III стадию ОА. В I группе выявлено 3 пациента с верифицированным гонартрозом II стадии, 27 пациентов с III стадией, а во II группе 4 пациента со II стадией и 26 человек — с III. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу, возрасту, давности и стадии заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

До начала инъекционной терапии выраженность болей в коленном суставе в покое у обследованных пациентов I и II групп была сравнима и составила 38,4±4,2 и 36,1±4,7 мм соответственно по шкале ВАШ (визуально-аналоговая шкала). Уровень статистической достоверности принимали большим, чем 0,05 ($p > 0,05$).

В результате проведенного лечения у больных с ОА отмечалось значительное уменьшение болей, причем в дальнейшем накопление положительной динамики продолжалось. Вместе с тем у пациентов II группы к 9 месяцу наблюдения отмечено некоторое повышение уровня боли в покое (по шкале ВАШ) до 26,7±3,0, тогда как у пациентов I группы его уровень отличался незначительно (12,3±2,4), ($p < 0,01$) (рис.1).

Как видно на рис. 1, уровень боли при движении по шкале ВАШ у обследованных групп пациентов был практически в два раза выше, чем в покое, что является патогномичным симптомом ОА. Среднее значение балльной оценки по ВАШ составило 78,4±5,3 в I группе и 75,9±5,7 во II группе. На фоне проводимой терапии отмечалось снижение болей в коленных суставах при движении, более выраженное у пациентов I группы, получающих комплексную терапию (НОЛТРЕКС™ + Мовалис). Так, уже через 3 месяца после лечения были зафиксированы достоверные различия в выраженности болевого синдрома в исследуемых группах (35,3±4,5 против 48,9±6,2 мм по шкале ВАШ, $p < 0,01$), а к концу наблюдения эти показатели составили 34,7±4,5 и 55,6±6,4 мм соответственно ($p < 0,01$) (рис. 2).

Мы также провели обследование в обеих группах пациентов по международному индексу WOMAC (Международный опросник Университета Западного Онтарио и Университета МакМастера) оценки течения и эффективности лечения остеоартритов, состоящего из 24 параметров. В результате проведенного лечения выявлено достоверное снижение индекса WOMAC, более выраженное в I группе. Так, исходные уровни в I и II группах были 778±56,3 и 760±61,4 соответственно. Через 1 месяц показатели снизились до 623±45,8 и 684±54,3, а через 3 месяца — до 532±39,7 и 650±64,3 соответственно. Через полгода после лечения в I группе уровень индекса WOMAC продолжал снижаться (441±48,4), тогда как во II группе динамика была не столь выражена (645±58,2). Через 9 месяцев после лечения было отмечено некоторое повышение индекса,

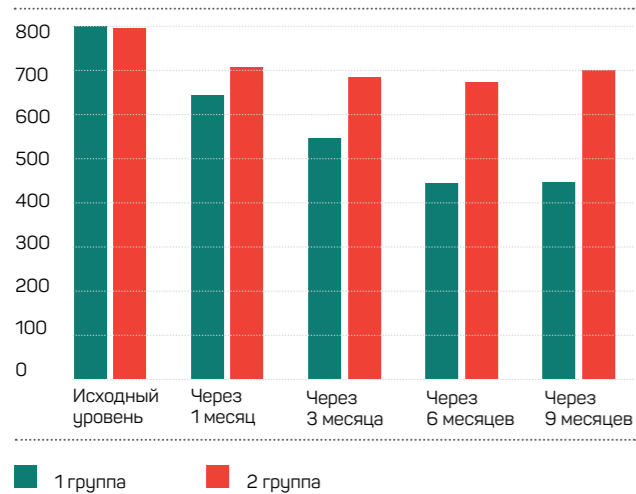


Рис. 3
Динамика индекса по Международному опроснику WOMAC в группах исследования

Препарат на основе полиакриламидного геля НОЛТРЕКС™ может успешно применяться для лечения гонартроза, демонстрируя при этом высокую эффективность даже при терминальной стадии заболевания. Стоит отметить также безопасность его применения даже при высоком коморбидном риске

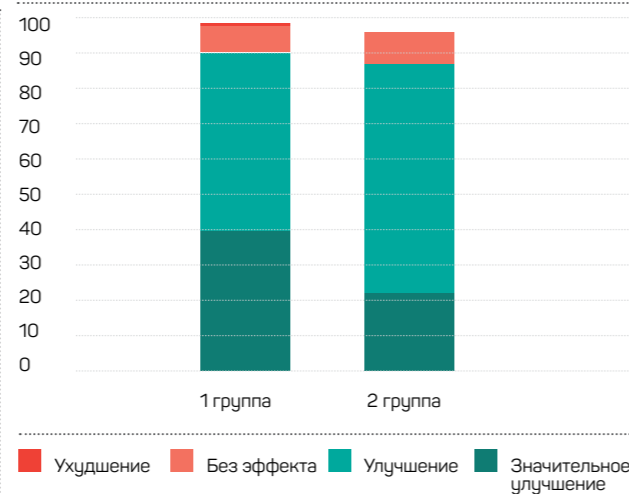


Рис. 5
Оценка эффективности лечения по мнению пациента

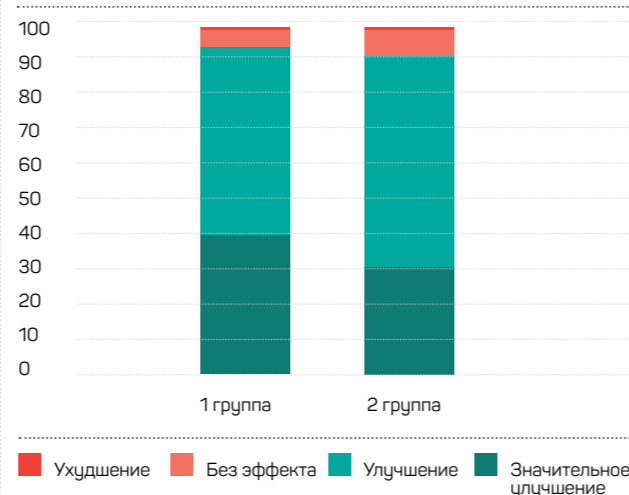


Рис. 4
Оценка эффективности лечения по мнению врача

более выраженное во II группе ($453 \pm 51,8$ и $683 \pm 59,8$ соответственно) (рис. 3, 4). Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга. Значительное улучшение отмечено в 13 случаях врачом (43,3%) и в 14 — пациентом (46,7%) в I группе, а во II группе в 10 случаях врачом (33,3%) и в 8 — пациентом (26,7%). Отсутствие эффекта отмечено в 1 случае врачом и пациентом (3,3%) в I группе; во II группе — в 3 случаях врачом (10%) и в 2 случаях пациентом (6,7%). Ухудшения состояния нами не было отмечено ни в одном случае (рис. 4 и 5).

Переносимость лечения НОЛТРЕКС™ можно отметить как хорошую. Лишь 2 пациента (6,7%) в I группе и 3 пациента (10%) во II группе отметили такое нежелательное явление, как боль в эпигастрии, что было обусловлено влиянием препаратов группы НПВП и не имело отношения к внутрисуставным введениям.

ВЫВОДЫ

Таким образом, препарат на основе полиакриламидного геля НОЛТРЕКС™ (научный центр «Биоформ», РФ, Москва) может успешно применяться для лечения гонартроза, демонстрируя при этом высокую эффективность даже при терминальной стадии заболевания. Стоит отметить также безопасность его применения даже при высоком коморбидном риске. Такое лечение гонартроза, улучшая функциональные показатели пораженного сустава и качество жизни, может отсрочить на продолжительный срок или даже снять необходимость хирургической замены сустава. Наш опыт применения этого препарата, как эффективного компонента комплексного лечения, в своей клинической практике позволяет рекомендовать его к широкому применению.

Литература:

1. Лучихина Л. В., Мендель О. И., Мендель В. Остеоартрит и возраст. Роль старения в этиологии и патогенезе заболевания // Современная ревматология. 2017. № 1. С. 4–11.
2. Алексеева Л. И. Новые подходы к ведению больных гонартрозом в реальной клинической практике // Практическая медицина. 3 (88) май 2015. Т. 2.
3. Бадюкин В. В. Европейские рекомендации (ESCEO) 2014 г. по лечению больных гонартрозом // РМЖ. 2014. № 30. С. 2149.
4. Bruyere O., Cooper C. C., Pelletier J. P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec. 44(3):253–263. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
5. McAlindon T. E., Bannuru R. R., Sullivan M. C., Arden N. K., Berenbaum F., Bierma-Zeinstra S. M., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014. 22:363–388.
6. National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. *Clinical guideline CG177.* 2014.
7. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage* 22 (2014). P. 363–388.
8. Abbott T., Altman R. D., Dimeff R., Fredericson M., Vad V., Vitanzo P. Jr., et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum* 2013. 65:S910–S911.
9. Bannuru R. R., Vaysbrot E. E., Sullivan M. C., McAlindon T. E. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2013. 43:593–599 [pii:S0049-0172(13)00206-0].
10. Hochberg M. C., Altman R. D., April K. T., Benkhalti M., Guyatt G., McGowan J., 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. 64:465–474 [review].
11. Олюнин Ю. А. Гонартроз. Актуальные вопросы диагностики и лечения // РМЖ. 2012. № 7. С. 385.
12. Suri P., Morgenroth D. C., Hunter D. J. Epidemiology of osteoarthritis

- and associated comorbidities. *PM R.* 2012 May. 4 (5 Suppl):S10–S19. doi: 10.1016/j.pmrj.2012.01.007.
13. Bannuru R. R., Natov N. S., Dasi U. R., Schmid C. H., McAlindon T. E. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011. 19:611–619.
 14. Pereira D., Peleteiro B., Araujo J., Branco J., Santos R. A., Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011. 19:1270–1285.
 15. Acetaminophen: old drug, new warnings. *Schilling A., Corey R., Leonard M., Egtesad B. Cleve Clin. J. Med.* 2010 Jan. 77(1):19–27.
 16. Zhang W., Doherty M., Peat G., et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* 2010. Vol. 69 (3). P. 483–489.
 17. Bannuru R. R., Natov N. S., Obadan I. E., Price L. L., Schmid C. H., McAlindon T. E. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2009. 61:1704–1711.
 18. Nuesch E., Rutjes A. W., Husni E., Welch V., Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. 7:CD003115.
 19. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R. W., Abramson S., Altman R. D., Arden N. K., 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. 18:476–499.
 20. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G., Abramson S., Altman R. D., Arden N., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008. 16:137–162.
 21. Cepeda M. S., Camargo F., Zea C., Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J. Rheumatol* 2007. 34:543–555.
 22. Фоломеева О. М., Эрдес Ш. Ф. Распространенность и социальная значимость ревматических заболеваний в Российской Федерации // *Доктор (ревматология).* 2007. № 10. С. 3–12.
 23. Zhang W., Moskowitz R. W., Nuki G., Abramson S., Altman R. D., Arden N., et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007. 15:981–1000.
 24. Lagnaoui R., Baumevielle M., Bégaud B., Pouyanne P., Maurice G., Depont F., et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. *Therapie* 2006. 61:341–346.
 25. Pincus T., Koch G., Lei H., Mangal B., Sokka T., Moskowitz R., 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. 63:931–939.
 26. Zhang W., Jones A., Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004. 63:901–907.
 27. Jordan K. M., Arden N. K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J. W., Dieppe P., 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 (ESCIIT). *Ann Rheum Dis* 2003. 62:1145–1155.