



## РЕВМАТОЛОГИЯ

УДК 616.71-003.84-08

**Л.И. АЛЕКСЕЕВА**

Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой РАМН, 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

## Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике

**Алексеева Людмила Ивановна** — доктор медицинских наук, руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза, тел. (499) 614-44-61, e-mail: Alekseeva@irramn.ru

*В статье представлены данные по ведению больных с остеоартрозом. Описаны последние рекомендации, созданные комитетом Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO). В рекомендациях предложена очередность применения всех имеющихся методов лечения этого заболевания, подчеркнута необходимость сочетанного применения немедикаментозных и фармакологических методов лечения.*

**Ключевые слова:** остеоартроз, рекомендации, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения.

**L.I. ALEKSEEVA**

Nasonova Research Institute of Rheumatology RAMS, 34a Kashirskoye highway, Moscow, Russian Federation, 115522

## New approaches to treatment of patients with osteoarthritis in actual clinical practice

**Alekseeva L.I.** — D. Med. Sc., Head of the Department of metabolic diseases of bones and joints with center of osteoporosis prevention, tel. (499) 614-44-61, e-mail: Alekseeva@irramn.ru

*This article provides data on treatment of patients with osteoarthritis. The latest recommendations proposed by The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) are described. These recommendations suggest the sequence of treatment methods for this disease and stress the need to combine the use of drug-free and medical treatment modes.*

**Key words:** osteoarthritis, recommendations, drug-free and medical treatment modes.

Понимание остеоартроза (ОА) как болезни прежде всего суставного хряща ушло в прошлое, и теперь ОА рассматривается как органное поражение, т.е. заболевание всего сустава, при котором в патологический процесс вовлекаются все компоненты сустава: хрящ, субхондральная кость, синовиальная оболочка, связки, капсула, мышцы [1]. Метаболические и структурные изменения, происходящие в различных тканях сустава и обуславливающие его прогрессирование, отражают не только сложность патогенеза ОА, но и определяют гетерогенность самого заболевания, на которую в свою очередь влияют различные факторы риска развития болезни — возраст, пол, наследственная предрасположенность, избыточный вес, травма, профессиональные факторы, сопутствующие заболевания и другие. В настоящее время полагают, что ОА, или остеоартрит, представляет собой не единую болезнь, а скорее, синдром, объединяющий различные фенотипические субтипы болезни. Совсем недавно были выделены некоторые фенотипы ОА, включая метаболический,

возрастной, связанный с избыточной нагрузкой на суставы [2]. И, конечно, такое понимание ОА поднимает вопрос о необходимости создания рекомендаций для каждого фенотипа ОА, поскольку ведение больных ОА до сих пор остается сложным из-за противоречивых данных, содержащихся в уже имеющихся многочисленных рекомендациях по лечению ОА. Возможное объяснение этого противоречия как раз и лежит в многообразии форм ОА. И действительно, во всех метаанализах и обзорах, на основе которых создаются рекомендации по лечению ОА, констатируется высокая гетерогенность популяции больных, включенных в исследования, которая сама по себе может влиять на эффективность тех или иных средств для лечения ОА.

Вместе с тем до сих пор лечение ОА направлено прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли и улучшение функционального состояния суставов. Симптоматическое воздействие достигается комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов, изложенных

**Таблица 1. Рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов**

Рекомендации Европейской антиревматической лиги (EULAR)	Рекомендации Американского общества по изучению ОА (OARSI)
<b>2003 г.</b>	<b>2008 г.</b>
1. Нефармакологические методы: образование по изменению образа жизни, снижение веса, ЛФК, коррекция статики (коленные ортезы, хождение с тросточкой)	1. Нефармакологические методы: образование по изменению образа жизни, снижение веса, ЛФК, аэробные и водные упражнения, коррекция статики (коленные ортезы, стельки ортопедические, хождение с тросточкой), ИРТ
2. Неопиодные анальгетики (ацетоминофен)	2. Неопиодные анальгетики (ацетоминофен до 4 г/день)
3. Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина	3. Селективные и неселективные НПВП в наименьшей эффективной дозе, не длительно
4. ЦОГ-2 селективные НПВП и неселективные НПВП в комбинации с гастропротективными агентами	4. Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина
5. Структурно-модифицирующие препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, неомыляемые соединения авокадо/соя, диацериин и гиалуроновая кислота)	5. В/с гиалуронаты, глюкокортикоиды
6. В/с введение глюкокортикоидов при наличии суставного выпота	6. Симптом- и структурно-модифицирующие препараты (хондроитин сульфат, глюкозамин сульфат, диацериин)
7. Хирургическое лечение	7. Хирургическое лечение

в многочисленных рекомендациях. Но снижение выраженности симптомов болезни не единственная цель лечения, и прежде всего хотелось бы добиваться предотвращения или ограничения прогрессирования заболевания и в конечном счете улучшения качества жизни больных.

Первые рекомендации по лечению больных ОА крупных суставов были предложены экспертами Американского колледжа ревматологов в 1995 году. Далее, по мере появления новых методов лечения, появились европейские рекомендации по лечению ОА коленных, тазобедренных и суставов кистей [3-5]. Немного позже были опубликованы совместные рекомендации, предложенные европейскими учеными и экспертами Американского общества по изучению ОА [6-8] (табл. 1).

И только в 2014 г. появляются рекомендации OARSI [9], в которых сделана попытка индивидуализировать лечение больных ОА коленных суставов. Выделены определенные фенотипы ОА в зависимости от локализации процесса: поражение только коленных суставов или генерализованный процесс (не менее трех суставных групп) и с учетом наличия или отсутствия коморбидности (табл. 2) и на основании такого разделения предложен дифференцированный подход к лечению (табл. 3). Лечебные методы эксперты разделили на 3 группы: рекомендуемые, неопределенные и нерекомендуемые. Рекомендуемые фармакологические методы лечения для выделенных фенотипов ОА включали парацетамол, пероральные селективные и стандартные НПВП, дулоксетин и локальные средства: капсаицин и мази, гели, содержащие НПВП.

Для диацериина, неомыляемых соединений авокадо/сои рекомендации были отнесены к разряду неопределенных и только ризендронат рассматривался как нерекомендуемый способ лечения

**Таблица 2.**

<b>Фенотипическая классификация ОА</b>	
<b>Локализация ОА</b>	<p>ОА только коленных суставов: манифестный ОА одного или 2-х коленных суставов</p> <p>Генерализованный ОА: манифестный ОА коленных суставов + другие суставы (тазобедренные, суставы кистей, позвоночника и др.)</p>
<b>Коморбидность</b>	<p>Нет коморбидности: пациент с ОА, не имеющий коморбидных состояний, отражающихся на здоровье</p> <p>Коморбидность: пациент с ОА, имеющий коморбидные состояния, отражающиеся на здоровье: диабет, гипертония, сердечно-сосудистые болезни, почечная недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение, депрессия, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Умеренный коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий диабет, пожилой возраст, гипертонию, сердечно-сосудистые болезни, почечную недостаточность, ЖКТ осложнения, физические повреждения, ограничивающие активность, включая ожирение</li> <li>• Высокий коморбидный риск: пациент с ОА, имеющий ЖКТ кровотечение, инфаркт миокарда, хроническую почечную недостаточность и др.</li> </ul>

ОА. Глюкозамин (Га) и хондроитин сульфат (ХС) не рекомендовались с целью замедления сужения суставной щели вопреки существующим доказательствам, симптоматическое действие этих препаратов было оценено как неопределенное, хотя размер анальгетического эффекта для них достаточно высок, что послужило основанием включить эти лекарственные средства в рекомендации, созданные EULAR [3-5]. Вместе с тем в рекомендации OARSI 2014, ACR 2013 and NICE 2013 эти препараты не включены. Несколько ранее, в 2008 г., OARSI опубликовал рекомендации, в которых назначение Га и ХС ограничивалось только 6 месяцами, если за это время не достигалось симптоматического действия. Не обсуждался вопрос о наличии у этих препаратов структурно-модифицирующего действия, хотя уже были проведены двойные слепые

Таблица 3.

## Рекомендации для нехирургического лечения ОА

### Основные обязательные лечебные методы

Подходят всем больным ОА



\* OARSI рекомендует рассмотреть вопрос о хирургических методах, если консервативная терапия неэффективна

платцебо-контролируемые длительные исследования, показавшие их потенциальный структурно-модифицирующий эффект, который достигается только при их назначении в течение 2-3 лет [10-13]. В 2010 г. Zhang с соавт. [8] опубликовали обновленные рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов, в которых указывался наивысший уровень доказательности для ХС и глюкозамин сульфата (Ia) и немного более низкий для глюкозамин гидрохлорида (Ib). Размер анальгетического эффекта (ES; 95% CI) для ХС составил от 0,75 (0.50,1.01), для глюкозамина — 0.58 (0.30, 0.87) по сравнению с плацебо.

По мнению экспертов OARSI, «неопределенные рекомендации» относительно ХС и Га не следует рассматривать как отрицательные, которые могут исключить применение ХС и Га. При определении стратегии лечения требуется взаимодействие врача и пациента с учетом возможных нежелательных явлений, индивидуальных характеристик больного, наличия сопутствующих заболеваний и т.д. В этом смысле назначение ХС и/или Га имеет свои преимущества, поскольку эти препараты обладают хорошим профилем безопасности, особенно это важно у пожилых коморбидных больных, имеющих противопоказания к длительному приему НПВП или парацетамола, тем более что метаанализы и плацебо-контролируемые рандомизированные исследования показали, что на фоне приема ХС и/или Га снижается суточная потребность НПВП, а это своего рода профилактика побочных реакций и еще

одно подтверждение наличия у ХС и Га анальгетических и противовоспалительных свойств.

Клинические данные по большей эффективности комбинации этих препаратов, полученные в последние 2-3 года, предполагают аддитивный механизм их действия. Так, в исследовании, проведенном в Америке [14], было отмечено, что комбинация глюкозамин гидрохлорида (ГГ) и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных с умеренной и выраженной болью. В настоящее время показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 месяцев лечения больных ОА коленных суставов с умеренными или сильными болями в суставах [15].

В последнее время появились доказательства влияния такой комбинации на прогрессирование ОА. Pelletier et al. [16] показали, что при приеме комбинации ХС и ГГ через 24 месяца была меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию, по данным qMPT. Авторы заключили, что комбинации ХС и Га замедляет прогрессирование ОА, т.е. обладает структурно-модифицирующим эффектом, который определяется на qMPT и не выявляется при рентгенографической оценке. Двойное слепое рандомизированное плацебо контролируемое исследование эффективности Га, ХС и их комбинации, проведенное в Австралии в течение двух лет, показало, что комбинация Га и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т.е. был





Таблица 5.

**Шаг 2**

**Рекомендуемое лечение при персистирующей боли**

Если все еще симптоматический ОА или боль усилилась

Интермиттирующий или постоянный (длительными курсами) прием НПВП

Нормальный ЖКТ риск	Повышенный ЖКТ риск	Повышенный КВЗ риск	Повышенный почечный риск
Неселективные НПВП с ИПП	ЦОГ-2 селективные НПВП с ИПП	Предпочтительно напроксен	Избегать НПВП
ЦОГ-2 селективные НПВП, по требованию ИПП	Избегать неселективных НПВП	Избегать высоких доз диклофенака и ибупрофена (особенно в сочетании с низкими дозами аспирина)	
		Осторожно с другими неселективными НПВП	
		Избегать селективных НПВП	

Если все еще симптоматический ОА

↓  
в/с гиалуронат  
в/с кортикостероиды

ми риска не только развития, но и прогрессирования ОА. Использование надколенников и стелек улучшает биомеханику сустава, и, как следствие, уменьшается боль в суставах, улучшается их функция, а длительное их применение даже замедляет прогрессирование процесса [19].

Если после назначенного базового лечения боль в суставах продолжается, одновременно с немедикаментозными методами можно добавлять локальные средства, эффективность которых установлена во многих исследованиях. Локальные НПВП обладают лучшей ЖКТ безопасностью по сравнению с пероральными НПВП, но чаще вызывают кожные побочные реакции.

Члены комитета рекомендуют при неудовлетворительном симптоматическом эффекте переходить к следующему шагу 2. И здесь основная роль традиционно принадлежит НПВП. Известно, что и селективные и неселективные НПВП обладают преимуществом по сравнению с парацетамолом по действию на симптомы болезни, размер эффекта на боль составляет до 0.29 (0.22-0.35) [20], т.е. в 2 раза превосходит эффект парацетамола. И хотя сравнения НПВП с Га или ХС не выявили разницы в их эффективности по влиянию на боль и функцию суставов, члены комитета пришли к мнению, что НПВП нужно рекомендовать больным с выраженной болью, особенно когда SYSADOA (глюкозамин сульфат и/или хондроитин сульфата и/или их комбинации) не дают нужного эффекта. С другой стороны, при использовании SYSADOA в качестве базовой терапии уменьшается потребность в НПВП. По данным систематических обзоров, эффективность не-

селективных и селективных НПВП примерно равная, поэтому выбор НПВП зависит от профиля безопасности препарата, сопутствующих заболеваний пациента и его состояния. Цог-2 селективные НПВП ассоциируются с меньшей частотой язвообразования, тем не менее риск нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с плацебо увеличивается, хотя не так высоко, как при использовании неселективных НПВП [21]. В связи с этим члены комитета полагают, что даже при нормальном риске ЖКТ осложнений врачи должны рассматривать возможность назначения ИПП и при сочетании с селективными НПВП. У больных с высоким риском нежелательных явлений со стороны ЖКТ нужно избегать назначения неселективных НПВП, а селективные сочетать с ИПП. При сочетанном применении аспирина со стандартными НПВП тоже увеличивается риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ, в этом случае селективные НПВП частично улучшают толерантность со стороны ЖКТ, а сочетание их с ИПП еще больше снижает риск таких осложнений.

И стандартные (кроме напроксена), и селективные НПВП увеличивают риск серьезных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Учитывая данные метаанализа 638 рандомизированных исследований [21] комитет рекомендует избегать назначения коксибов, диклофенака и ибупрофена у больных с высоким кардио-васкулярным риском. Кроме того, нельзя назначать ибупрофен вместе с аспирином из-за их фармакодинамического взаимодействия. Необходимо учитывать, что НПВП могут повышать артериальное давление, ухудшать теч-

Таблица 6.

**Шаг 3****Последние фармакологические попытки**

↓

Короткие курсы слабых опиоидов  
Дулоксетин

**Шаг 4****Управление последней стадией ОА и хирургические методы**

↓

Если очень интенсивная боль и плохое качество жизни

↓

Эндопротезирование сустава  
Эндопротезирование отдельных частей сустава

↓

Если есть противопоказания к операции

↓

Опиоидные анальгетики

ние сердечной недостаточности, вызывать почечную дисфункцию. НПВП нельзя назначать больным с хроническим заболеванием почек при сниженном клиренсе креатинина <30 мл/мин.

При продолжающихся болях или при наличии противопоказаний для НПВП следует рассмотреть вопрос о применении внутри/суставного (в/с) лечения. Мнение о препаратах гиалуроновой кислоты противоречиво, данные последнего метаанализа говорят о небольшом размере эффекта, составляющем 0.34 (0.22-0.46), однако очень важно, что позитивный эффект сохраняется в течение 6 месяцев [22]. Необходимо также учитывать, что в/с введение препаратов гиалуроновой кислоты в целом безопасно, хотя и сообщается о редком развитии псевдоартрита, особенно при использовании высоко молекулярных препаратов. Кроме того, введение гиалуроната дает длительное облегчение боли по сравнению с введением стероидов и может отодвинуть необходимость эндопротезирования сустава. В недавнем исследовании показано, что гиалуроновая кислота по обезболивающему действию сходна с НПВП [23], поэтому она может быть хорошей альтернативой у пожилых больных или у больных с высоким риском НПВП осложнений.

При наличии выпота в суставе можно применять стероиды, хотя эта рекомендация скорее теоретическая. Стероиды обладают большей эффективностью по сравнению с гиалуронатами, но только в течение первой недели после введения и длительность такого эффекта небольшая и составляет от 1 до 3 недель [24].

Последние фармакологические попытки (шаг 3) предпринимаются у больных—кандидатов на эндопротезирование. Комитет рекомендует назначать трамадол, но размер эффекта небольшой и часто отмечаются нежелательные явления. В нашей стране этот препарат не может назначаться. При длительной хронической боли возникает центральная сенситизация, в этом случае можно использовать антидепрессанты. Результаты 2 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали хороший эффект дулоксетина в течение 13 недель применения, но были отмечены частые нежелательные явления, включая тошноту, сухость во рту и др. Для назначения этих препаратов необходимо обследование больного для выявления признаков центральной сенситизации и в этих случаях нужно назначать дулоксетин больным с неадекватным ответом на НПВП [25]. Если болевой синдром не поддается терапевтическим воздействиям, если значительно ухудшается качество жизни, необходимо оперативное лечение.

Таким образом, впервые предложена схема лечения больных ОА коленных суставов, основанная не только на жестких принципах доказательной медицины, но и на мнении экспертов — практикующих врачей разных стран, имеющих непосредственный опыт лечения больных ОА. В этой схеме используются все немедикаментозные и фармакологические методы, применяемые при лечении ОА и большинство предлагаемых методов основываются на имеющихся доказательствах эффективности. Алгоритм обосновывает комбинации ХС и ГГ.



ЛИТЕРАТУРА

1. Loeser R.F., Goldring S.R., Scanzello C.R., Goldring M.B. Osteoarthritis — a disease of the joint as an organ // *Arthritis Rheum.* — 2012. — Vol. 64. — P. 1697-707.
2. Conaghan P.G. Osteoarthritis in 2012: parallel evolution of OA phenotypes and therapies // *Nat Rev Rheumatol.* — 2013. — Vol. 9. — P. 68-70.
3. Jordan K.M., Arden N.K., 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. — Vol. 62. — P. 1145-55.
4. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* — 2005. — Vol. 64. — P. 669-81.
5. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // *Ann Rheum Dis.* — 2007. — Vol. 66. — P. 377-88.
6. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2007. — Vol. 15. — P. 981-1000.
7. Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II. — OARSI evidence-based, expert consensus guidelines // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2008. — Vol. 16. — P. 137-62.
8. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. 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. — Vol. 18. — P. 476-99.
9. 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. — Vol. 22. — P. 363-88.
10. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // *Lancet.* — 2001. — Vol. 357. — P. 251-6.
11. 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. — Vol. 162. — P. 2113-23.
12. Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — P. 779-86.
13. 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. — Vol. 60. — P. 524-33.
14. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L., Klein M.A., O'Dell J.R., Hooper M.M. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis // *N Engl J Med.* — 2006. — Vol. 354. — P. 795-808.
15. Hochberg M.C. et al. The Multicentric Osteoarthritis Intervention Study with Sysadon (MOVES). MOVES Steering Committee // *Osteoarthritis and Cartilage.* — 22 (2014). — S7-S56.
16. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., M.C. Hochberg et al. Data from the osteoarthritis initiative progression cohort Published Online First 13 December 2013.
17. Fransen M., Agaloti M., Nairn L. et al. Glucosamine and chondroitin for knee placebo-controlled clinical trial evaluating osteoarthritis: a double-blind randomised single and combination regimens // *Ann Rheum Dis.* — 2014;0:1-8doi. — 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
18. Bruyère O., Cooper C., Pelletier J.-P., Branko J., Brandy M.L. 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) / *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* — 2014. — P. 2-11.
19. Fernandes L., Hagen K.B., Bijlsma J.W., Andreassen O., Christensen P., Conaghan P.G. et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis // *Ann Rheum Dis.* — 2013. — Vol. 72. — P. 1125-35.
20. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials // *Eur J Pain.* — 2007. — Vol. 11. — P. 125-38.
21. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. — Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N. et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* — 2013. — Vol. 382. — P. 769-79.
22. 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. — Vol. 19. — P. 611-9.
23. 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. — Vol. 43. — P. 593-9 [pii. — S0049-0172(13)00206-0].
24. 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. — Vol. 61. — P. 1704-11.
25. Risser R.C., Hochberg M.C., Gaynor P.J., D'Souza D.N., Frakes E.P. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain // *Osteoarthritis Cartilage.* — 2013. — Vol. 21. — P. 691-4.

**WWW.PMARCHIVE.RU**  
 САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»