Оглавление на ScienceDirect

Семинары по артриту и ревматизму

Домашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Совместное заключение Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) по алгоритму лечения остеоартрита коленного сустава – от доказательной медицины к реальной жизни

Оливье Брюйер, д-р фил.[а], Сайрус Купер, д-р. мед., д-р фил.[б,в], Жан-Пьер Пеллетье, д-р. мед.[г], Эммануэль Мао, д-р. мед.[д], Франсуа Ранну, д-р. мед., д-р фил.[е], Жаме Бранко, д-р. мед.[ж], Мария Луиза Бранди, д-р. мед.[з], Джон А. Канис, д-р. мед.[и], Рой Д. Альтман, д-р. мед.[к], Марк К. Хохберг, д-р. мед., д-р фил.[л,м,н], Джоанн Мартель-Пеллетье, д-р фил.[г], Жан-Ив Режинсте, д-р. мед., д-р фил.[о]

[а] Группа поддержки в области эпидемиологии и биостатистики, Кафедра здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льежский университет, Центральный университетский госпиталь Сарт Тильман, 4000 Льеж, Бельгия
[б] Медицинский исследовательский совет, Группа эпидемиологии отдаленных последствий, Университет Саутгемптона, Саутгемптон, Великобритания
[в] Национальный институт исследований в области здравоохранения, Группа медико-биологических исследований опорно-двигательного аппарата, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания
[г] Группа исследований остеоартрита, Исследовательский центр больницы Монреальского университета (CRCHUM), Монреаль, Квебек, Канада
[д] отделение Ревматологии, AP-HP, Госпиталь Св.Антуана, Париж, Франция
[е] Группа реабилитации, Отделение ревматологии, Больница Кошен, AP-HP, 1NSERM UMR-S 1124, Университет Декарта, Париж, Франция
[ж] CEDOC, кафедра ревматологии, медицинский факультет, Новый университет Лиссабона/ CHLO, EPE- Госпиталь Эгаша Мониша, Португалия, Лиссабон
[з] Кафедра внутренних болезней, Университет Флоренции, Флоренция, Италия
[и] Партнерский центр ВОЗ по нарушениям метаболизма костной ткани, Университет Шеффилда, Шеффилд, Великобритания
[к] Медицинский факультет им. Дэвида Геффена, Калифорнийский университет, Лос-Анджелес, Калифорния
[л] Кафедра ревматологии и клинической иммунологии, медицинский факультет, Медицинская школа Университета Мэриленда, Балтимор, Мэриленд
[м] Гериатрические исследования, образование и клинический центр, Балтимор, Мэриленд
[н] Система здравоохранения, Балтимор, Мэриленд
[о] Кафедра здравоохранения, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Льежский университет, Льеж, Бельгия

ИНФОРМАЦИЯ К СТАТЬЕ

Ключевые слова:
Глюкозамин, хондроитин, гиалуроновая кислота, остеоартрит коленного сустава, нестероидные противовоспалительные препараты, симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита (SYSADOA), трамадол

КРАТКИЙ ОБЗОР

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) опубликовало в 2014 году алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава (ОА), который содержит практические рекомендации по приоритизации вмешательств. Дальнейший анализ реальных данных по ОА дает дополнительные подтверждения в пользу фармакологических вмешательств с точки зрения устранения боли и воздействия при ОА, предотвращения нежелательных явлений болезнь-модифицирующих эффектов и результатов лечения в долгосрочной перспективе, например, отсрочки хирургической операции по полной замене сустава, а также фармакоэкономических факторов, таких как снижение затрат в сфере здравоохранения. В данной статье представлен обновленный анализ литературы по отдельным видам вмешательств при ОА, ориентированный на реальные данные, с целью предоставления простых рекомендаций о том, как определить метод лечения пациентов с ОА коленного сустава в клинической практике при оказании первичной медицинской помощи, в поддержку индивидуальной оценки пациента практикующими врачами. На этапе 1 рекомендуется фоновая поддерживающая терапия с применением симптоматических препаратов замедленного действия в терапии остеоартрита (SYSADOA), высокая эффективность которых подтверждена только для рецептурных препаратов запатентованного кристаллического

глюкозамина сульфата и хондроитина сульфата. Парацетамол можно добавлять только для экстренного обезболивания из-за ограниченной эффективности и роста числа сигналов по безопасности. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) местного действия могут обеспечить дополнительное симптоматическое лечение с той же степенью эффективности, что и пероральные формы НПВП, без системных проблем безопасности. Пероральные формы НПВП сохраняют центральную роль на этапе 2 лечения стойких симптомов. Однако пероральные формы НПВП весьма неоднородны с точки зрения профиля безопасности желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы, и для максимизации отношения вреда и пользы рекомендуется стратификация пациентов с тщательным подбором лечения. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты в качестве следующего этапа обеспечивает устойчивую клиническую пользу с эффектом, длящимся до 6 месяцев после короткого курса еженедельных инъекций. Применяемое в качестве последнего этапа перед операцией медленное титрование трамадола с замедленным высвобождением, слабого опиоида, обеспечивает длительную анальгезию с улучшенной переносимостью.

© 2015 Авторы. Опубликовано Elsevier HS Journals, Inc. Статья для открытого доступа согласно лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Сокращения: ХС, хондроитина-4- сульфат и хондроитина-6-сульфат; ГС, глюкозамина сульфат; ВС, внутрисуставные; ГК, гиалуроновая кислота; сертификацию, КГС (pCGS) - патентованный кристаллический глюкозамина сульфат; SYSADOA - симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита.

* Ответственный автор.
Адрес электронной почты: olivier.bruyere@ulg.ac.be (O. Брюйер).

http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
0049-0172 / © 2015 Авторы. Опубликовано Elsevier HS Journals, Inc. Статья для открытого доступа согласно лицензии CC BY-NC-ND (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

Вступление

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание синовиальных суставов, вызывающее боль в суставах и ограничение их функции, приводящее к значительной болезненности, ухудшению качества жизни и социальному и экономическому бремени [1,2]. ОА коленного сустава является наиболее распространенной локализацией ОА, а симптоматический ОА коленного сустава имеет широкое распространение среди людей старше 50 лет, от него страдает более 250 миллионов человек во всем мире [3]. ОА охватывает значительное число случаев оказания медицинской помощи и является ведущим показанием к применению рецептурных препаратов, что составляет около 3000 долларов США на пациента в год [4]. В связи с растущим старением населения ожидается, что ОА станет четвертой ведущей причиной инвалидности к 2020 году [1]. Задачи лечения ОА заключаются в уменьшении симптомов и, в конечном счете, замедлении развития заболевания, что, в свою очередь, может уменьшить влияние ОА на подвижность пациента и качество его жизни, а также привести к снижению потребности в экстренном обезболивании и замене суставов в долгосрочной перспективе с последующим сокращением потребности в ресурсах здравоохранения.

В 2014 году Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита(ESCEO) опубликовало алгоритм лечения ОА коленного сустава, который обеспечивает практическое руководство по приоритизации вмешательств и направляет врачей по последовательным, логическим этапам [5]. Это означает значительный прогресс в подготовке рекомендаций по лечению ОА, где при предыдущей разработке руководящих принципов был проанализирован уровень данных, лежащий в основе любого вмешательства, без приоритизации вмешательств в заданной последовательности [6-9]. Алгоритм ESCEO был разработан международной рабочей группой на основе анализа данных клинических испытаний, связанных с ОА, и детального обсуждения для разработки алгоритма. В настоящей статье представлен обновленный анализ литературы по отдельным вмешательствам при ОА, с особым акцентом на данные реальной практики, с целью предоставления дальнейших практических рекомендаций по лечению пациентов с ОА в клинической практике при оказании первичной медицинской помощи, как это обсуждалось на совещании рабочей группы ESCEO в мае 2015 года. Нефармакологические методы фоновой терапии широко рассматривались ранее и уже не рассматриваются в данной статье [5]. Фармакологические вмешательства при ОА обсуждаются

достаточно подробно, и рабочая группа ESCEO разработала упрощенный алгоритм фармакологического лечения ОА, который и представлен в настоящей статье (рис.). Дальнейший анализ научных экспериментальных доказательств в поддержку обсуждаемых здесь вмешательств представлен в четырех сопроводительных обзорных статьях, включенных в данный выпуск [10-13].

Шаг 1: Медикаментозная терапия

Парацетамол

Парацетамол широко рекомендуется в качестве этапа терапии первой линии для экстренного обезболивания, несмотря на то, что влияние парацетамола на симптомы является минимальным [5-9], с небольшим размером эффекта (ПЭ) в отношении боли с показателем 0,14 [95% доверительный интервал (ДИ): 0,05-0,22] и без существенного влияния на ригидность и физическую функцию у пациентов с ОА коленного сустава [14]. Постоянное применение парацетамола, особенно при оказании первичной медицинской помощи, в значительной степени обусловлено предполагаемой безопасностью парацетамола и его низкой стоимостью. Однако недавние опасения по поводу профиля безопасности парацетамола вызывают вопросы относительно его рутинного, хронического использования.

Осуществляется сбор фактических данных о повышенном риске развития заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при применении парацетамола и повышенном риске тяжелого поражения печени при высоких суточных дозах [15]. Лечение с применением высоких доз парацетамола (>3 г/сут) связано с большим риском госпитализации из-за перфорации ЖКТ, язвы или кровотечения (PUB), чем при применении более низких суточных доз парацетамола [отношение рисков (ОР) = 1,20; 95% ДИ: 1,03-1,40] [16]. Также имеются данные о нарушении функции почек у женщин после длительного приема высоких доз парацетамола (> 3 г/сут) [отношение шансов (ОР) = 2,04; 95% ДИ: 1,28-3,24], со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) > 30 мл/мин и увеличением артериальной гипертензии у мужчин [относительный риск (ОР) = 1,34; 95% ДИ: 1,00-1,79] и женщин (ОР = 2,00; 95% ДИ 1,52-2,62) [17-19].

При оказании первичной медицинской помощи парацетамол еще может использоваться для лечения боли при легком и умеренном ОА в суточных дозах до 3 г/сут. При неэффективности или недостаточной эффективности парацетамола, врач должен рассмотреть возможность прекращения и изменения схемы лечения или добавления других методов лечения.

SYSADOA

Предпочтительной тактикой для 1 этапа лечения ОА коленного сустава, рекомендованному рабочей группой ESCEO, является начало фоновой терапии хроническими симптоматическими препаратами замедленного действия в терапии остеоартрита (SYSADOA) с добавлением парацетамола в качестве кратковременной экстренной анальгезии по мере необходимости (рис.) [5]. Среди SYSADOA наибольшее количество фактических данных подтверждает эффективность рецептурного препарата глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитина-4-сульфата и хондроитина-6-сульфата (ХС). Другие SYSADOA, включая диацереин, неомыляемые соединения масел авокадо и соевых бобов (ASU), фрагменты коллагена или растительные экстракты, были предложены в качестве потенциальных методов лечения ОА. Данные доклинических исследований подтверждают, что диацереин может влиять на патологический метаболизм суставной ткани при ОА [20]. Клинические данные свидетельствуют о том, что диацереин может оказывать структурно-модифицирующее действие при ОА тазобедренного сустава [21], что обеспечивает основу для дальнейших исследований, в частности в отношении ОА коленного сустава. Для других предполагаемых SYSADOA фактические данные доклинических и клинических исследований в отношении эффективности ограничены [22].

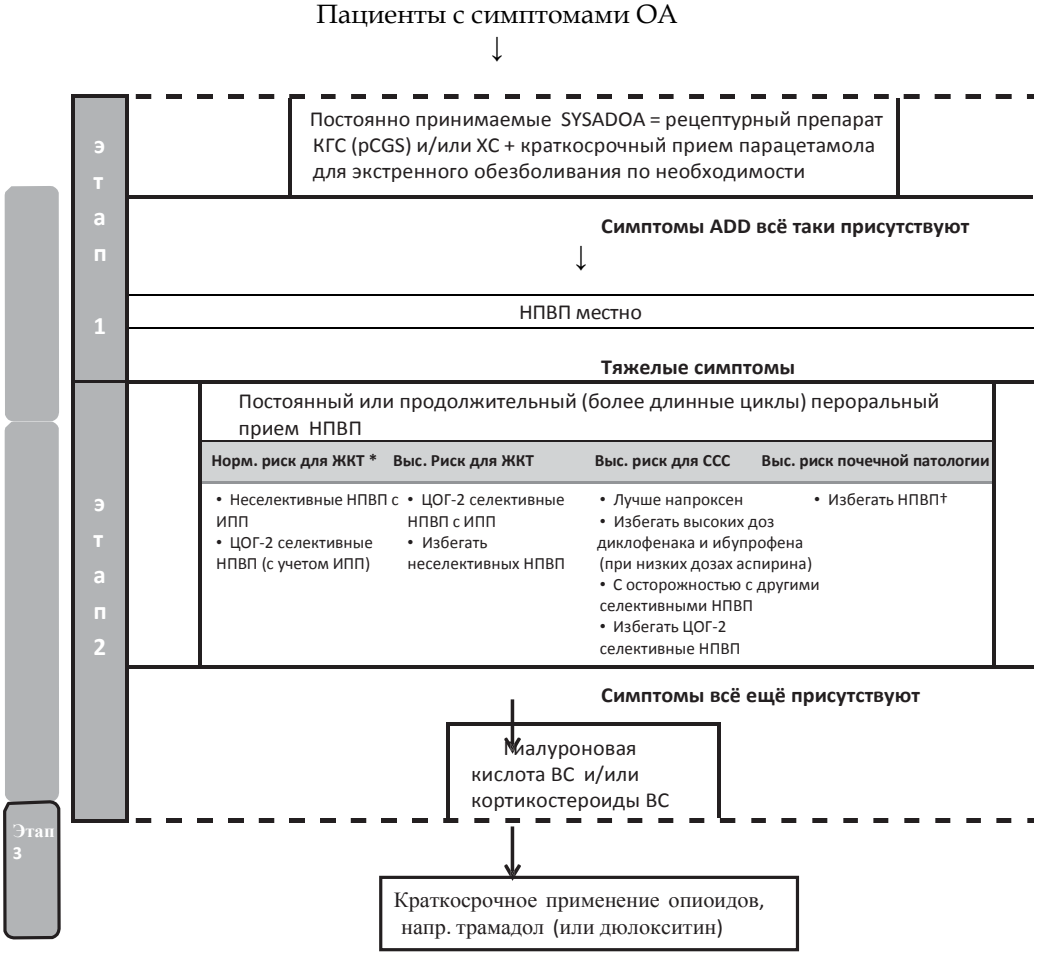

Рис. Упрощенный пошаговый алгоритм медикаментозного лечения остеоартрита коленного сустава [5]. Измененный по алгоритму лечения ОА коленного сустава ESCEO [5]. Полный алгоритм, включая немедикаментозное лечение, см. в оригинальной публикации. *Включая применение низких доз аспирина; †Со скоростью клубочковой фильтрации < 30 см/мин; с осторожностью в других случаях: ЦОГ-2, циклооксигеназа-2; ХС: хондроитинсульфат; ССС: сердечно-сосудистая система; ЖКТ: желудочно-кишечный тракт; ВС: внутрисуставное введение; НПВП, нестероидный противовоспалительный препарат; КГС (pCGS) запатентованный кристаллический глюкозамина сульфат; ИПП: ингибитор протонной помпы; SYSADOA: симптоматические препараты замедленного действия в терапии остеоартрита; ОА: остеоартрит

Глюкозамина сульфат

Эффективность ГС в лечении симптомов ОА и потенциальных болезнь-модифицирующих эффектов через задержку структурных изменений суставов изучалась в рамках многих исследований [23-27]. Различные лекарственные формы глюкозамина в виде сульфатных и гидрохлоридных солей (HCl) доступны только по рецепту, в виде непатентованных препаратов, препаратов, отпускаемых без рецепта и пищевых добавок. Однако после тщательного изучения научных экспериментальных доказательств становится очевидным, что только запатентованный кристаллический глюкозамина сульфат (КГС) (Rottapharm) [28] доказал свою эффективность в лечении ОА [23-25]. Анализ «Кокран» по рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) привел к следующему выводу: "только те исследования, в которых оценивался препарат Rotta, показали, что глюкозамин превосходит плацебо в лечении боли и функциональных нарушений". Фактически, поскольку этот мета-анализ был ограничен исследованиями с соответствующим сокрытием, он не показал никакой пользы глюкозамина в отношении боли [стандартизованная разность средних (СРС) = -0,16; 95% ДИ: -0,36-04] [23]. Этот вывод был отражен в анализе только тех РКИ, в которых применялся другой препарат глюкозамина кроме препарата Rottapharm, который также не показал никакой пользы по сравнению с плацебо для обезболивания (СРС = -0,05; 95% ДИ: -0,15-0,05). Стоит отметить, что при раздельном анализе РКИ с использованием лекарственной формы КГС (препарат Rotta в анализе «Кокран») было обнаружено, что КГС показывает большую эффективности в отношении боли (СРС = -1.11; 95% ДИ: от -1.66 до - 0.57) и функции (индекс Лекена СРС = - 0.47; 95% ДИ: - 0.82 - -0.12), хотя и с высокой степенью гетерогенности между исследованиями (I^2 = 92%) [23]. Для преодоления проблемы гетерогенности, можно обратиться только к трем ключевым исследованиям КГС [26,27,29], которые получили независимую оценку как наиболее качественные (шкала Джадада = 5) и с "низким риском систематической ошибки" [24,25], попадая таким образом в число исследований с соответствующим сокрытием в анализе «Кокран» [23]. В этих исследованиях оценивалась эффективность КГС в лечении симптомов ОА и функциональных исходах в период от 6 месяцев до 3 лет [26,27,29]. В независимых

мета-анализах расчетный общий размер эффекта (РЭ) КГС в отношении боли составил 0,27 (95% ДИ: 0,12-0,43) без гетерогенности [24,25]. Хотя этот размер эффекта был умеренным, он больше, чем эффект парацетамола (РЭ = 0,14), что было подтверждено в прямом сравнительном исследовании [29], и аналогичен размеру эффекта, измеренному для нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (РЭ = 0,32; 95% ДИ: 0,24-0,39) [14,30]. Кроме того, был продемонстрирован значительный эффект КГС в отношении функции с размером эффекта 0,33 (95% ДИ: 0,17-0,48) по индексу выраженности остеоартрита университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC) и 0,38 (95% ДИ: 0,18-0,57) по индексу Лекена [24].
Дополнительное преимущество постоянного приема КГС продемонстрирована и долгосрочными исследованиями, которые показывают значительное уменьшение сужения суставной щели (ССЩ) по сравнению с плацебо в течение 3 лет терапии [26,27]. Определенное в результате рентгенологического исследования ССЩ >0,5 мм в течение 2-3 лет считается надежным косвенным критерием для полной замены сустава (ПЗС) [31]: доля пациентов с ССЩ > 0,5 мм была значительно снижена в обоих опорных 3-летних исследованиях КГС [26,27]. Фактические данные по продолжительным болезнь-модифицирующим эффектам КГС дополнительно подтверждаются отслеживанием в реальных условиях пациентов, включенных в эти долгосрочные РКИ [32]. Терапия с применением КГС в течение не менее 12 месяцев значительно отсрочила необходимость операции по ПЗС (p= 0,026); ПЗС наблюдалась у вдвое большего числа пациентов из группы плацебо за 5 лет наблюдения по сравнению с теми пациентами, которые получали КГС (ОР = 0,43; 95% ДИ: 0,20-0,92) [32].
Фармакоэкономические преимущества длительного приема КГС демонстрируются в исследованиях реальной клинической практики, показывающих снижение потребности в сопутствующем применении НПВП на 36-50% [32,33], а также в снижение использования ресурсов здравоохранения, включая врачебный прием и обследования [32]. Кроме того, анализ экономической эффективности 6-месячного экспериментального лечения с применением коэффициента приращения затрат (ICER) показал, что КГС представляет собой высокоэффективный метод терапии в сравнении с парацетамолом и плацебо для лечения пациентов с первичным ОА коленного сустава [29,34].
Рабочая группа ESCEO предлагает разграничить рецептурные препараты КГС и другие препараты глюкозамина в качестве SYSADOA первой линии для средне- и долгосрочного контроля симптомов ОА коленного сустава (рис.). Только КГС назначается в виде высокобиодоступной разовой суточной дозы (1500 мг) с доказанным фармакологическим эффектом [35], что приравнивается к однозначной клинической пользе в испытаниях и исследованиях ОА коленного сустава в реальных условиях.

Хондроитина сульфат и комбинации SYSADOA

Исследования с использованием рецептурного ХС показали, что ХС может оказывать аналогичное влияние на изменения структуры суставов у пациентов с ОА легкой или средней степени тяжести [36-38]. Размер эффекта ХС в отношении боли, согласно сообщениям, является вариабельным [8]; хотя более поздние исследования и систематические обзоры показывают, что рецептурные препараты ХС оказывают влияние на структурные изменения суставов, которое может быть клинически значимым, с эффективностью в отношении симптомов заболевания, которая может быть аналогичной показателям по ГС [38-40].

Глюкозамин и ХС часто используются в комбинации в качестве пищевых добавок, что ставит вопрос о том, есть ли какая-либо дополнительная польза от такой комбинации. Однако в настоящее время нет исследований комбинации двух рецептурных фармацевтических препаратов ХС и ГС (КГС) со сравнением только с ХС или КГС,, а также с препаратом сравнения или плацебо для решения этого вопроса. В исследовании воздействия глюкозамина/хондроитина при артрите (GAIT), хотя глюкозамина гидрохлорид (ГГХ) или ХС самостоятельно или в комбинации не показали эффективности в уменьшении болезненности в общей группе пациентов с ОА коленного сустава, положительная тенденция к симптоматическому эффекту комбинации ХС + ГГХ была продемонстрирована в подгруппе пациентов с умеренной или сильной болью в колене [41]. Кроме того, сообщается, что комбинация фармацевтических препаратов ХС + ГГХ обеспечивает эффект, не уступающий целекоксибу [42], хотя и в отсутствие сравнения с плацебо. Поскольку подтверждено, что ГГХ оказывает эффект, эквивалентный эффекту плацебо, на симптоматическое и структурное лечение ОА [41,43], а его комбинация с ХС снижает биодоступность глюкозамина на 50-75% [35], какая-либо польза комбинации ХС и ГГХ сложно поддается интерпретации и может быть главным образом связана с ХС.
Фактические данные по болезнь-модифицирующему эффекту комбинации представлены в недавнем исследовании с приемом один раз в день безрецептурного препарата ГС (1500 мг) и ХС (800 мг), в котором было обнаружено статистически значимое уменьшение ССЩ через 2 года по сравнению с плацебо (средняя разница 0,10 мм; 95% ДИ: 0,002-0,20 мм; p = 0,046) [44]. Другое исследование,

проведенное с использованием когорты Osteoarthritis Initiative (OAI), показало снижение потери объема хрящевой ткани в течение 2 лет при применении комбинаций пищевых добавок глюкозамина и ХС [45]. Эти данные не противоречат полученным ранее достоверным фактическим данным по болезнь-модифицирующему эффекту одного КГС [26,27,32] или только фармацевтического препарата ХС [36-38]. Таким образом, имеются ограниченные данные, которые позволяют предположить, что комбинации безрецептурных препаратов глюкозамина (включая ГГХ) и хондроитина следует предпочесть любому из двух отдельных рецептурных фармацевтических препаратов. И наоборот, поскольку и КГС, и ХС считаются безопасными лекарственными средствами, не имеющими различий по нежелательным явлениям (НЯ) по сравнению с плацебо [23,38], и оба они связаны с долгосрочными симптом-модифицирующими эффектами [24,25,40], защитой суставного хряща и задержкой прогрессирования заболевания [46], представляется целесообразным проведение плацебо-контролируемых РКИ для подтверждения клинической пользы комбинации двух рецептурных препаратов помимо монотерапии.

НПВП для местного применения

НПВП для местного применения могут быть добавлены в схему лечения, если у пациента сохраняются симптомы после установления соответствующей фоновой медикаментозной терапии с применением SYSADOA, а экстренная анальгезия с применением парацетамола обеспечивает недостаточное облегчение симптомов. Эффективность НПВП для местного применения при ОА коленного сустава была установлена в рамках РКИ и мета-анализов [47-50]. Данные прямых сравнительных исследований показывают, что НПВП для местного применения так же эффективны, как и пероральные формы НПВП, но с более низким риском развития НЯ со стороны ЖКТ, хотя и с повышенным риском легких кожных реакций [47]. Суммарный размер эффекта для обезболивания НПВП для местного применения согласно расчетам составляет 0,44 (95% ДИ: 0,27-0, 62), хотя имеет место гетерогенность эффективности между продуктами (I^2 = 69%) [48]. Данные по диклофенаку для местного применения показали, что число пролеченных больных на одного излеченного (ЧБНЛ) по крайней мере для 50% обезболивания в течение 8-12 недель, составляет 6 для раствора и 11 для геля [51]. Однако недавние исследования кетопрофена для местного применения не смогли подтвердить преимущества лечения по сравнению с плацебо [52,53]. Хорошее всасывание через кожу и накопление действующего вещества в тканях-мишенях являются важными факторами, способствующими эффективности НПВП для местного применения, наряду с низкими уровнями в плазме крови для минимизации системных НЯ и улучшения переносимости. Биодоступность препаратов НПВП для местного применения варьируется, причем этофенамат демонстрирует самую высокую биодоступность около 21% [54], а его накопление в воспаленных тканях-мишенях в 10 раз превышает концентрацию в плазме крови [55]. Было также подтверждено, что диклофенак для местного применения накапливается в синовиальной ткани [56].
В исследованиях в реальных условиях НПВП для местного применения показали эквивалентный эффект в отношении боли в колене в сравнении с пероральными формами НПВП в течение 1 года лечения, при этом сообщалось о меньшем количестве НЯ по НПВП для местного применения [57]. Кроме того, использование НПВП для местного применения при воспалительных ревматических заболеваниях привело к 40%-ному снижению потребности в сопутствующих пероральных формах НПВП, при этом значительно снизилось количество сообщений о НЯ со стороны ЖКТ [58]. Исследования предпочтений пациентов показали, что 75% пациентов отдали бы предпочтение НПВП для местного применения перед пероральными формами НПВП [57].
Из соображений безопасности использование НПВП для местного применения может быть более предпочтительным, чем пероральные формы НПВП из-за их более низкой системной абсорбции и, следовательно, лучшего профиля переносимости. НПВП для местного применения могут рассматриваться как предпочтительный вариант терапии, особенно у пациентов с ОА в возрасте от 75 лет, а также у пациентов с сопутствующими заболеваниями или с повышенным риском развития побочных эффектов со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой системы (ССС) или почек.

Шаг 2: Расширенная медикаментозная терапия

Пероральные формы НПВП

Если на этапе 1 лечение показывает недостаточную эффективность, а у пациента еще сохраняются симптомы, или у пациентов с умеренной и сильной болью, могут быть полезны передовые медикаментозные методы лечения. Пероральные формы НПВП традиционно играют центральную роль в медикаментозном лечении ОА. Пероральные формы НПВП оказывают умеренно выраженный эффект в отношении облегчение боли с размером эффекта 0,29 (95% ДИ: 0,22-0,35), что больше, чем у парацетамола (РЭ = 0,14) [14], и с подтвержденной большей эффективностью у пациентов с более

тяжелой формой ОА, сопровождающейся более высокой степенью предпочтений пациента [59]. Циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), селективные, частично селективные или неселективные НПВП показали одинаковую эффективность в контроле боли [47]. В последние годы широкое применение НПВП было поставлено под сомнение в связи с сообщениями о существенных осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и НЯ со стороны ССС [9].

Пероральные формы НПВП связываются с трех-пятикратным увеличением риска развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, включая перфорацию язвы желудка и двенадцатиперстной кишки, непроходимость и кровотечение [60,61]. Однако существует значительная вариабельность риска осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ и ССС для отдельных НПВП [62,63]. Высокий риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ в связи с применением индометацина был снижен при использовании ацеметацина – пролекарственного препарата, который менее активно воздействует на фермент ЦОГ-1 в слизистой оболочке желудка, что приводит к снижению НЯ со стороны ЖКТ примерно на треть [64]. Целекоксиб и ибупрофен имеют низкий относительный риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с другими НПВП [65], в то время как набуметон связывается с 10-кратным снижением частоты НЯ со стороны ЖКТ по сравнению с другими НПВП [66,67].

Применение гастропротекторных препаратов, таких как ингибиторы протонной помпы (ИПП), может снизить частоту возникновения осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ на 50-60%.[68]. В то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 связываются с более низким риском осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ по сравнению с неселективными НПВП, сохраняется значительное увеличение риска по сравнению с плацебо [69]. Рабочая группа ESCEO рекомендует в отношении пациентов с низким (нормальным) риском НЯ со стороны ЖКТ рассмотреть возможность назначения либо неселективных НПВП с ИПП, или без таковой, либо селективных НПВП ЦОГ-2, основываясь на мнении клинициста (рис.) [5].

Выбор того, какие НПВП нужно использовать в клинической практике, зависит от индивидуальных особенностей пациента и анамнеза заболевания [5]. Рабочая группа ESCEO рекомендует проводить оценку пациентов на предмет наличия факторов риска и определять отношение вреда и пользы для лечения до принятия решения о его назначении. Было выявлено несколько факторов, повышающих риск развития осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ, включая пожилой возраст, наличие в анамнезе язвенной болезни ЖКТ и сопутствующее лечение кортикостероидами, аспирином или антикоагулянтами [62,70]. У пациентов с высоким риском для ЖКТ, включая пациентов, получающих сопутствующие низкие дозы аспирина, следует избегать применения неселективных НПВП и назначать селективные НПВП ЦОГ-2 с ИПП [71]. Предпочтение пациента является важным критерием, например, для режима дозирования, независимо от того, является ли желательным однократное ежедневное или более частое дозирование.

Существует мало сомнений в том, что все пероральные формы НПВП, селективные и неселективные, повышают риск серьезных нежелательных явлений со стороны ССС [69] и должны быть исключены у пациентов с высоким риском для ССС. Ибупрофен не следует применять вместе с сопутствующим низкодозированным аспирином из-за клинически значимого фармакологического взаимодействия [72]. Напроксен является исключением и может быть предпочтительным средством, если НПВП требуется у пациентов с высоким риском развития для ССС, из-за более низкого риска развития НЯ со стороны ССС [69,73], что может быть связано с устойчивым подавлением агрегации тромбоцитов [69]. У пациентов с повышенным риском развития НЯ со стороны почек, таких как хроническая болезнь почек с предполагаемой СКФ ниже 30 сс/мин, рабочая группа ESCEO рекомендует избегать применения пероральных форм НПВП [5].

Рабочая группа ESCEO рекомендует использовать пероральные формы НПВП периодически или непрерывно в течение более длительных циклов, а не при постоянном применении, в самой низкой эффективной дозе и в течение самого короткого времени, необходимого для контроля симптомов, из соображений безопасности и по причине отсутствия долгосрочных исследований [1]. В случае недостаточного контроля симптомов с помощью НПВП рабочая группа ESCEO не рекомендует применять комбинацию НПВП, поскольку нет доказательств дополнительной пользы при повышенном риске развития НЯ и дополнительных затратах на лечение. Хотя смена НПВП может принести некоторую пользу, рабочая группа ESCEO не рекомендует несколько последовательных циклов приема НПВП до рассмотрения других вариантов лечения. В случае противопоказаний к НПВП или если у пациента сохраняется симптоматика несмотря на применение НПВП, может быть рассмотрено внутрисуставное введение (рис.) [1].

Гиалуроновая кислота

Вискосапплементарная терапия с внутрисуставным (ВС) введением гиалуроновой кислоты (ГК) является эффективным методом лечения ОА коленного сустава с положительным эффектом в

отношении боли, функции и общей оценки пациентом [74]. Имеются достоверные данные об эффективности ГК по результатам РКИ, с высоким размером эффекта 0,63 по сравнению с плацебо в пероральной форме, в рамках недавнего сетевого мета-анализа [75]. Внутрисуставное введение ГК оказалось самым эффективным методом лечения в отношении боли среди всех вмешательств при ОА. Однако сам по себе метод внутрисуставного введения имел значительный размер эффекта 0,29 по сравнению с плацебо в пероральной форме. Это может объясняться тем фактом, что введение любой жидкости в сустав может потенциально влиять на ноцицептивную реакцию, воздействуя на периферическую нервную систему. Еще более важно, когда перед введением ГК производится аспирация жидкости, такая процедура может оказывать мягкий противовоспалительный эффект, удаляя воспалительные цитокины или модулирующие боль нейропептиды и другие медиаторы [76]. Несмотря на это, при сравнении с внутрисуставным введением плацебо был показан статистически значимый размер эффекта 0,34 [95% доверительный интервал (ДИ): 0,26-0,42] для внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты при болях через 3 месяца [75]. В исследованиях, непосредственно сравнивающих внутрисуставное введение ГК с непрерывным приемом НПВП в пероральной форме размер эффекта внутрисуставного введения ГК в отношении боли существенно не отличался от такового у НПВП в период до 12 недель [77]. Внутрисуставное введение ГК показало более благоприятный профиль безопасности, причем боль в месте инъекции была наиболее распространенным НЯ по сравнению с более частыми НЯ со стороны ЖКТ при терапии с применением НПВП. В этом отношении внутрисуставное введение ГК может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА коленного сустава, особенно у пожилых пациентов или у тех, кто подвержен большему риску развития НЯ, вызванными приемом НПВП.

ГК не является быстродействующим веществом, скорее клинический эффект в отношении боли и функции распространяется в течение длительного времени после введения, вплоть до 6 месяцев после инъекции [78]. Анализ одобренных в США инъекций для внутрисуставного введения ГК выявил значительно больший лечебный эффект в период от 4 недель до 26 недель в отношении боли в колене (СРС = 0,38) и функции коленного сустава (СРС = 0,32) по сравнению с плацебо ($p< 0,001$) [78]. У ГК медленное начало действия, причем эффективность проявляется к 4-й неделе, достигая пика через 8 недель, и сохраняется до 6 месяцев [79]. По сравнению с этим, кортикостероиды при внутрисуставном введении обеспечивают большее облегчение боли в краткосрочной перспективе до 4 недель, в то время как после 8 недель после внутрисуставного введения ГК демонстрирует превосходную, более длительную эффективность [80].

Полученные из клинической практики данные о долгосрочной эффективности внутрисуставного введения ГК представлены в исследовании с участием более 300 пациентов с ОА коленного сустава, получавших повторные циклы внутрисуставных инъекций ГК (4 цикла по 5 еженедельных инъекций) [81]. Через 40 месяцев (12 месяцев после последнего цикла) в терапевтической группе было выявлено значительно больше пациентов с терапевтическим эффектом по сравнению с группой плацебо в соответствии с критериями OARSI 2004 в отношении боли, функции и общей оценки пациентов (80,5% пациентов с терапевтическим эффектом для ГК против 65,8% для плацебо; $p=0,004$) [81]. Стоит отметить, что число пациентов с терапевтическим эффектом при внутрисуставном введении ГК постепенно увеличивалось после каждого цикла лечения, в то время как ответ на плацебо оставался достаточно стабильным. В других наблюдательных исследованиях внутрисуставное введение ГК при ОА коленного сустава показывали высокую эффективность в улучшении состояния в покое и ходьбе с длительностью контроля симптомов до 6 месяцев и сокращением сопутствующего применения анальгезии на 30-50%. Сообщалось о нескольких НЯ, в основном ограничивавшихся легкими или умеренными локальными НЯ с преходящей болью и отеком [82-84]. Кроме того, внутрисуставное введение ГК отсрочило необходимость проведения операции по полной замене коленного сустава (ПЗС) примерно на 2 года [85-87].

Большинство проведенных на сегодняшний день прямых сравнительных клинических исследований выявили отсутствие превосходства в отношении симптоматической эффективности между испытанными препаратами ГК с различной молекулярной массой (ММ) [88-92]. В прямом сравнительном клиническом исследовании ГК со средней ММ и ГК с низкой ММ ГК с со средней ММ статистически обеспечивала большую эффективности в снятии боли через 6 месяцев ($p = 0,021$) [93]. ГК с поперечными связями с высокой ММ (гиланы) имеют сопоставимую эффективность с ГК с со средней ММ [94], но связываются с увеличением проблем безопасности из-за роста частоты обострений / постинъекционного артрита [95]; гиланы в два раза чаще вызывают местные побочные реакции (ОР = 1,91; 95% ДИ: 1,04-3,49; I2 = 28%) и обострения (ОР = 2,04; 95% ДИ: 1,18-3,53; I2 = 0%) по сравнению с ГК со средней или низкой ММ [94].

Хотя точный механизм действия экзогенной ГК неизвестен, предложенный механизм имеет 2 стадии: механическую стадию и фармакологическую стадию [80,96]. Введение ГК в высокой концентрации обеспечивает вискосаппламентарную терапию [97,98], при этом может происходить индукция биосинтеза эндогенной ГК и компонентов внеклеточного матрикса [99], что снижает потерю

протеогликанов в хряще и апоптоз хондроцитов [97,100]. На эндогенный синтез ГК синовиальными фибробластами оказывают влияние концентрация и молекулярная масса ГК во внеклеточной среде [99,101]. Оптимальная стимуляция биосинтеза ГК происходит при связывании ГК со средней ММ с рецепторами синовиальных фибробластов; это связывание может быть ограничено стерическим объемом ГК с высокой ММ, и только слабое связывание происходит с ГК с низкой ММ [99]. Восстановление гомеостаза сустава путем индукции эндогенной выработки ГК продолжается еще долгое время, после того как экзогенная инъекция была выведена из сустава.
Хотя дальнейшее изучение типов пациентов с ОА, наиболее вероятно получающих пользу от внутрисуставного введения ГК, и является целесообразным, целевая группа ESCEO рекомендует применять внутрисуставное введение ГК у пациентов с ОА коленного сустава легкой или средней форме, а также для более тяжелых пациентов, которым либо противопоказано проведение операции по ПЗС, либо требуется отложение хирургического вмешательства. Внутрисуставное введение ГК при ОА коленного сустава следует осуществлять после прекращения периода обострения воспалительного процесса. У этих пациентов в качестве терапии первой линии при выпоте в коленном суставе можно применять внутрисуставное введение кортикостероидов. В этой связи стоит отметить, что комбинация ГК и кортикостероидов с внутрисуставным введением может быть противопоказана из-за некоторых эффектов взаимодействия между ними, если только не была подтверждена фармацевтическая совместимость между препаратами. Хотя лечебный эффект внутрисуставного введения ГК сопоставим с НПВП, внутрисуставное введение ГК включается в алгоритм лечения позднее, если только нет противопоказаний к применению НПВП, из-за необходимости повторных инъекций, обычно выполняемых обученным практикующим врачом узкой специализации (либо ревматологом, либо хирургом-ортопедом). Тем не менее, внутрисуставное введение ГК является эффективным и безопасным методом для долгосрочного лечения ОА коленного сустава и может быть экономически эффективным методом лечения (подлежащим дальнейшему исследованию).

Шаг 3: Завершающая медикаментозная терапия

Варианты завершающей медикаментозной терапии для пациентов с тяжелой симптоматикой могут быть представлены краткосрочным применением слабых опиоидов. Опиоиды, как правило, связываются с сильной болезненностью [102]. Обычные опиоидные анальгетики могут вызывать угнетение дыхания, зависимость и создавать потенциальную опасность для злоупотребления наркотиками. Однако слабые опиоиды, такие как трамадол, обеспечивают хорошую анальгезию с улучшенным профилем безопасности. Антидепрессанты, включая дулоксетин, используются при хронических болевых синдромах, поскольку они действуют централизованно, изменяя нейромедиаторы боли (серотонин и норадреналин), и некоторые данные подтверждают эффективность при ОА, хотя и с высокой частотой НЯ [103,104]. Трамадол и дулоксетин не следует применять в комбинации из-за наложения механизмов действия на центральные нейромедиаторы боли.

Трамадол

Трамадол - слабый опиоид, обладающий небольшой, но значимой эффективностью в отношении облегчения боли и улучшения функции при ОА коленного сустава [105]. Было подтверждено, что лечение ОА коленного сустава с кратковременным курсом трамадола уменьшает боль, ригидность, улучшает функцию сустава и общее самочувствие, что дает значимые результаты для общей оценки терапии пациентами по сравнению с плацебо [105,106].
Трамадол - синтетический опиоидный агонист центрального действия, действующий как через слабые опиоидные, так и через неопиоидные механизмы [107]. Следовательно, трамадол редко вызывает угнетение дыхания и физическую зависимость, обычно связанные с традиционными опиоидными препаратами. Применение трамадола также не связано с НЯ со стороны ЖКТ и ССС, относящимися к НПВП [105]. Наиболее часто регистрируемыми НЯ, связанными с трамадолом, являются тошнота и головная боль, которые могут привести к отмене лечения и неоптимальному лечению болевого синдрома [108,109].
Препараты с замедленным высвобождением могут улучшить переносимость трамадола и снизить частоту возникновения НЯ [110]. Лекарственные формы трамадола с замедленным высвобождением связываются с длительным сохранением эффективного уровня содержания трамадола в плазме крови, в то же время предотвращая высокие пики в плазме, связанные с НЯ с препаратами с быстрым высвобождением [110,111]. Риск развития НЯ может быть дополнительно снижен за счет медленного титрования трамадола с замедленным высвобождением в сторону увеличения от 50 до 100 мг в течение 7 дней, что обеспечивает снижение НЯ и частоты прекращения лечения [112].
Краткосрочное применение трамадола может рассматриваться для пациентов с тяжелыми симптомами ОА, и имеются достоверные данные о том, что трамадол работает при правильном назначении.

Предпочтительнее форма трамадола с замедленным действием, и рекомендуется медленное титрование трамадола с замедленным действием в сторону увеличения для улучшения переносимости и минимизации прекращения лечения в связи с НЯ.

Выводы

Некоторые клинические исследования были разработаны для изучения эффективности данной терапии у пациентов, у которых оказалась неэффективной первоначальная терапия, и изучения момента и способа введения новых методов лечения. Однако оценка научных экспериментальных доказательств международной рабочей группой ESCEO способствовала разработке пошагового мультимодального алгоритма лечения для практического применения в лечении ОА коленного сустава [5]. Недавние исследования в реальных условиях дают дополнительные подтверждения в пользу фармакологических вмешательств в отношении боли и функций при ОА, профилактики НЯ, болезнь-модифицирующих эффектов и долгосрочных исходов, например, отсрочки операции по ПЗС, а также фармакоэкономических факторов, таких как сокращение использования ресурсов здравоохранения.
В клинической практике лечение должно основываться на индивидуальной оценке пациента, учитывающей его потребности и предпочтения, или на субъективной интерпретации данных лечащим врачом. В будущем идентификация профилей пациентов может привести к более персонализированному медицинскому обслуживанию с более целенаправленным лечением ОА [113]. На данный момент этот поэтапный подход к медикаментозному лечению ОА коленного сустава предлагается рабочей группой ESCEO. На этапе 1 рекомендуется фоновое лечение с применением SYSADOA, с использованием только рецептурных препаратов КГС или ХС, а также парацетамола в качестве дополнительной экстренной анальгезии для кратковременной терапии. НПВП для местного применения могут быть включены для дополнительной анальгезии, учитывая, что их симптоматическая эффективность аналогична пероральным формами НПВП, но с лучшей системной безопасностью. Пероральные формы НПВП сохраняют центральную роль в расширенном медикаментозном лечении пациента с устойчивыми симптомами на этапе 2. НПВП как класс, включая неселективные и ЦОГ-2 селективные НПВП, являются гетерогенными, и существует большое различие в риске НЯ со стороны ЖКТ и ССС между различными пероральными формами НПВП. Стратификация пациентов и тщательный выбор соответствующей медицинской помощи могут помочь минимизировать риски при сохранении клинической пользы лечения. Внутрисуставное лечение представляет собой следующий этап в пошаговом алгоритме лечения для пациентов, которые не получают достаточной симптоматической пользы от предшествующего лечения. Внутрисуставное введение ГК можно четко дифференцировать от внутрисуставного введения кортикостероидов по продолжительности индуцированного эффекта, длящегося до 6 месяцев после короткого курса инъекций. Этап 3 включает последнюю попытку медикаментозного лечения перед операцией и включает краткосрочный прием слабых опиоидов, таких как трамадол. Форма замедленного действия и титрование дозы трамадола могут помочь ограничить побочные эффекты, зачастую связанные с лечением опиоидами, и минимизировать прекращение лечения при сохранении устойчивой эффективности.
В целом, это руководство содержит научно обоснованные и простые в исполнении рекомендации о том, как определить процедуры лечения у пациентов с ОА коленного сустава, для практического применения в реальной клинической практике.

Благодарность

Все авторы соответствуют критериям ICMJE для авторства данной статьи, несут ответственность за содержание статьи в целом и предоставили окончательное утверждение для версии, подлежащей публикации.
Редакторскую помощь в подготовке данной статьи оказала Лиза Баттл, доктор философии, Medscript Ltd., при финансировании со стороны ESCEO, Бельгия.

Ссылки

[1] Woolf AD, Pfleger B. Burden of major musculoskeletal conditions. Bull World Health Organ 2003;81:646–56.
[2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2197–223.
[3] Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380:2163–96.
[4] White AG, Birnbaum HG, Janagap C, Buteau S, Schein J. Direct and indirect costs of pain therapy for osteoarthritis in an insured population in the United States. J Occup Environ Med 2008;50:998–1005.

[5] Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Brandi ML, Guillemin F, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Semin Arthritis Rheum 2014;44:253–63.

[6] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JWJ, 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 (ESCISIT). Ann Rheum Dis 2003;62:1145–55.

[7] Hochberg MC, Altman RD, April KT, 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;64:465–74.

[8] McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage 2014;22:363–88.

[9] National Clinical Guideline Centre. Osteoarthritis care and management in adults: methods, evidence and recommendations. London, UK: National Institute for Health and Care Excellence; February 2014. Report No.: CG177.

[10] Bruyere O, Altman RD, Reginster J-Y. Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4 Suppl.):S12–7.

[11] Rannou F, Pelletier J-P, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4 Suppl.):S18–21.

[12] Pelletier J-P, Martel-Pelletier J, Rannou F, Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4 Suppl.):S22–7.

[13] Maheu E, Rannou F, Reginster J-Y. Efficacy and safety of hyaluronic acid in the management of osteoarthritis: evidence from real-life setting trials and surveys. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4 Suppl.):S28–33.

[14] Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, 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; 18:476–99.

[15] FDA. Drug Safety Communication 13 January 2011: Prescription Acetaminophen Products to be Limited to 325 mg Per Dosage Unit; Boxed Warning Will Highlight Potential for Severe Liver Failure. ⟨http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm⟩; 2011 [accessed 01.06.15].

[16] Rahme E, Barkun A, Nedjar H, Gaugris S, Watson D. Hospitalizations for upper and lower GI events associated with traditional NSAIDs and acetaminophen among the elderly in Quebec, Canada. Am J Gastroenterol 2008;103:872–82.

[17] Curhan GC, Knight EL, Rosner B, Hankinson SE, Stampfer MJ. Lifetime nonnarcotic analgesic use and decline in renal function in women. Arch Intern Med 2004;164:1519–24.

[18] Curhan GC, Willett WC, Rosner B, Stampfer MJ. Frequency of analgesic use and risk of hypertension in younger women. Arch Intern Med 2002; 162:2204–8.

[19] Forman JP, Rimm EB, Curhan GC. Frequency of analgesic use and risk of hypertension among men. Arch Intern Med 2007;167:394–9.

[20] Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. Ther Adv Musculoskelet Dis 2010; 2:95–104.

[21] Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the Chondromodulating Effect of Diacerein in OA of the Hip. Arthritis Rheum 2001;44:2539–47.

[22] Maheu E, Mazieres B, Valat JP, Loyau G, Le Loet X, Bourgeois P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial with a six-month treatment period and a two-month followup demonstrating a persistent effect. Arthritis Rheum 1998;41:81–91.

[23] Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2009;2:CD002946.

[24] Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. Arthritis Rheum 2007;56:2105–10.

[25] Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. Arthritis Care Res 2014;66:1844–55.

[26] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. Lancet 2001;357:251–6.

[27] Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. Arch Intern Med 2002;162:2113–23.

[28] De Wan M, Volpi G inventors; Rottapharm, assignee. Method of preparing mixed glucosamine salts. USA patent 5,847,107. 1998.

[29] Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. Arthritis Rheum 2007;56: 555–67.

[30] Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slordal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. Br Med J 2004;329:1317.

[31] Cooper C, Adachi JD, Bardin T, Berenbaum F, Flamion B, Jonsson H, et al. How to define responders in osteoarthritis. Curr Med Res Opin 2013;29:719–29.

[32] Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterova J, Giacovelli G, Olejarova M, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. Osteoarthritis Cartilage 2008;16:254–60.

[33] Rovati LC, Girolami F, D'Amato M, Giacovelli G. Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. Semin Arthritis Rheum 2016;45(4 Suppl.):S34–41.

[34] Scholtissen S, Bruyere O, Neuprez A, Severens JL, Herrero-Beaumont G, Rovati L, et al. Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. Int J Clin Pract 2010;64: 756–62.

[35] Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. Expert Rev Clin Pharmacol 2009;2:359–71.

[36] Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. Curr Med Res Opin 2008;24:3029–35.

[37] Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. Ann Rheum Dis 2011;70:982–9.

[38] Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60:524–33.

[39] Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:22–7.

[40] Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? Curr Med Res Opin 2013;29:259–67.

[41] Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N Engl J Med 2006;354:795–808.

[42] Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. Ann Rheum Dis 2016;75:37–44. http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206792.

[43] Houpt JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 1999;26:2423–30.

[44] Fransen M, Agaliotis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. Ann Rheum Dis 2015;74:851–8.

[45] Martel-Pelletier J, Roubille C, Abram F, Hochberg MC, Dorais M, Delorme P, et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. Ann Rheum Dis 2015;74: 547–56.

[46] Gallagher B, Tjoumakaris FP, Harwood MI, Good RP, Ciccotti MG, Freedman KB. Chondroprotection and the prevention of osteoarthritis progression of the knee: a systematic review of treatment agents. Am J Sports Med 2015; 43:734–44.

[47] Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: an update of the 2006 comparative effectiveness review. Rockville MD; October 2011. ⟨http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0016485/pdf/TOC.pdf⟩; [accessed 01.06.15].

[48] Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. Br Med J 2004;329:324.

[49] Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. J Rheumatol 2004;31:2002–12.

[50] Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. Pain 2009;143:238–45.

[51] Derry S, Moore RA, Rabbie R. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev 2012;9:CD007400.

[52] Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. J Rheumatol 2013;40:1742–8.

[53] Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cave G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. Rheumatology (Oxford) 2013;52:1301–12.

[54] Rechziegler H. Perkutane Therapie mit nicht-steroidalen Antiphlogistika. Therapiewoche 1986;36:4674–83.

[55] Walde HJ. Konzentration von Etofenamat in intra- und periartikulären Geweben nach perkutaner Applikation beim Menschen. Topische Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika. 4. Int. Etofenamat-Symposium vom 18.-21.5. 1987 in Stresa, Italien: pmi-Verlag Frankfurt/Main, Der neue Weg; 1987. p. 591-4.

[56] Ele T, Sagnak E, Roessler PP, Getgood A, Patzer T, Fuchs-Winkelmann S, et al. Penetration of topical diclofenac sodium 4% spray gel into the synovial tissue and synovial fluid of the knee: a randomised clinical trial. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2014;22:345–50.

[57] Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. Br Med J 2008;336:138–42.

[58] Blumberger W. Einsparung oraler Antirheumatika durch lokale Anwendung von Etofenamat Gel. Therapiewoche 1980;30:4949–54.

[59] 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, cross-over clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2004;63:931–9.

[60] Henry D, McGettigan P. Epidemiology overview of gastrointestinal and renal toxicity of NSAIDs. Int J Clin Pract 2003;135(Suppl.):43–9.

[61] García Rodríguez LA, Hernández-Díaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. Arthritis Res 2001;3:98–101.

[62] Hunt RH, Harkun AN, Baron D, Bombardier C, Bursey FR, Marshall JK, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. Can J Gastroenterol 2002;16:231–40.

[63] Masso González EL, Patrignani P, Tacconelli S, García Rodríguez LA. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum 2010;62:1592–601.

[64] Chou CT, Tsai YY. A double blind, randomized, controlled parallel group study evaluating the efficacy and safety of acemetacin for the management of osteoarthritis. Int J Clin Pharmacol Res 2002;12:1–6.

[65] Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). Drug Saf 2012;35:1127–46.

[66] Breston JW. Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. Am J Med 1999;107:7B 5–8B 5.

[67] Lipari JA, Poland M. Clinical update of the relative safety of nabumetone in long-term clinical trials. Inflammopharmacology 1995;3:351–61.

[68] Lanza FL. A guideline for the treatment and prevention of NSAID-induced ulcers. Members of the Ad Hoc Committee on Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 1998;93:2037–46.

[69] Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, Baron JA, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. Lancet 2013;382:769–79.

[70] Singh G. Gastrointestinal complications of prescription and over-the-counter nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a view from the ARAMIS database. Arthritis Rheumatism, and Aging Medical Information System. Am J Ther 2000;7:115–21.

[71] Chan FK, Wong VW, Suen BY, Wu JC, Ching JY, Hung LC, et al. Combination of a cyclo-oxygenase-2 inhibitor and a proton-pump inhibitor for prevention of recurrent ulcer bleeding in patients at very high risk: a double-blind, randomised trial. Lancet 2007;369:1621–6.

[72] FDA. Information for healthcare professionals: Concomitant use of ibuprofen and aspirin. (http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm); 2006 [accessed 01.06.15].

[73] Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardsen J, Folke F, Charlot M, Selmer C, et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. Circulation 2012;126:1955–63.

[74] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Viscosupplementation for the treatment of osteoarthritis of the knee. Cochrane Database Syst Rev 2006;2:CD005321.

[75] Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. Ann Intern Med 2015;162:46–54.

[76] Zhang RX, Ren K, Dubner R. Osteoarthritis pain mechanisms: basic studies in animal models. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:1308–15.

[77] Bannuru RR, Vaysbrot EE, Sullivan MC, McAlindon TE. Relative efficacy of hyaluronic acid in comparison with NSAIDs for knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum 2014;43:593–9.

[78] Miller LE, Block JE. US-approved intra-articular hyaluronic acid injections are safe and effective in patients with knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomized, saline-controlled trials. Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord 2013;6:57–63.

[79] Bannuru RR, Natov NS, Dasi UR, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory following intra-articular hyaluronic acid injection in knee osteoarthritis—meta-analysis. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:611–9.

[80] Bannuru RR, Natov NS, Obadan IE, Price LL, Schmid CH, McAlindon TE. Therapeutic trajectory of hyaluronic acid versus corticosteroids in the treatment of knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2009;61:1704–11.

[81] Navarro-Sarabia F, Coronel P, Collantes E, Navarro FJ, de la Serna AR, Naranjo A, et al. A 40-month multicentre, randomized placebo-controlled study to assess the efficacy and carry-over effect of repeated intra-articular injections of hyaluronic acid in knee osteoarthritis: the AMELIA project. Ann Rheum Dis 2011;70:1957–62.

[82] Petrella RJ. Hyaluronic acid for the treatment of knee osteoarthritis: long-term outcomes from a naturalistic primary care experience. Am J Phys Med Rehabil 2005;84:278–83.

[83] Waddell DD, Bricker DC. Clinical experience with the effectiveness and tolerability of hylan G-F 20 in 1047 patients with osteoarthritis of the knee. J Knee Surg 2006;19:19–27.

[84] Kausch R, Lanne U, Thomas R, Kipshoven C, Schuld M. Intraarticular hyaluronic acid in the treatment of arthroses. Orthopädische Praxis 2009;45:258–66.

[85] Abbott T, Altman RD, Dimef R, Frederiçson M, Vad V, Vitanzo PJ. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? Arthritis Rheum 2013;65(Suppl. 1):S910–1.

[86] Waddell DD, Bricker DC. Total knee replacement delayed with Hylan G-F 20 use in patients with grade IV osteoarthritis. J Manag Care Pharm 2007;13:113–21.

[87] Mar I, Romero Jurado M, Arrospide A, Enrique Fidalgo A, Soler Lopez B. Cost-analysis of viscosupplementation treatment with hyaluronic acid in candidate knee replacement patients with osteoarthritis. Rev Esp Cir Ortop Traumatol 2013;57:6–14.

[88] Karlsson J, Sjogren LS, Lohmander LS. Comparison of two hyaluronan drugs and placebo in patients with knee osteoarthritis. A controlled, randomized, double-blind, parallel-design multicentre study. Rheumatology 2002;41:1240–8.

[89] Kirchner M, Marshall D. A double blind randomized controlled trial comparing alternate forms of high molecular weight hyaluronan for the treatment of osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis Cartilage 2006;14:154–62.

[90] Juni P, Reichenbach S, Trelle S, Tschannen B, Wandel S, Jordi B, et al. Efficacy and safety of intraarticular hylan or hyaluronic acids for osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. Arthritis Rheum 2007;56:3610–9.

[91] Pavelka K, Uebelhart D. Efficacy evaluation of highly purified intra-articular hyaluronic acid (Sinovial(R) vs hylan G-F20 [Synvisc(R)]) in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis. A double-blind, controlled, randomized, parallel-group non-inferiority study. Osteoarthritis Cartilage 2011;19:1294–300.

[92] Maheu E, Zaim M, Appelboom T, Jeka S, Tzc T, Berenbaum F, et al. Comparative efficacy and safety of two different molecular weight (MW) hyaluronans P60027 and Hylan G-F20 in symptomatic osteoarthritis of the knee (KOA). Results of a non inferiority, prospective, randomized, controlled trial. Clin Exp Rheumatol 2011;29:527–35.

[93] Berenbaum F, Grifka J, Cazzaniga S, D'Amato M, Giacovelli G, Chevalier X, et al. A randomised, double-blind, controlled trial comparing two intra-articular hyaluronic acid preparations differing by their molecular weight in symptomatic knee osteoarthritis. Ann Rheum Dis 2012;71:1454–60.

[94] Reichenbach S, Blank S, Rutjes AW, Shang A, King EA, Dieppe PA, et al. Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum 2007;57:1410–8.

[95] Chen AL, Desai P, Adler EM, Di Cesare PE. Granulomatous inflammation after Hylan G-F 20 viscosupplementation of the knee: a report of six cases. J Bone Joint Surg Am 2002;84-A:1142–7.

[96] Bagga H, Burkhardt D, Sambrook P, March L. Long-term effects of intra-articular hyaluronan on synovial fluid in osteoarthritis of the knee. J Rheumatol 2006;33:946–50.

[97] Ghosh P, Guidolin D. Potential mechanism of action of intra-articular hyaluronan therapy in osteoarthritis: are the effects molecular weight dependent? Semin Arthritis Rheum 2002;32:10–37.

[98] Pozo MA, Balazs EA, Belmonte C. Reduction of sensory responses to passive movements of inflamed knee joints by hylan, a hyaluronan derivative. Exp Brain Res 1997;116:3–9.

[99] Smith MM, Ghosh P. The synthesis of hyaluronic acid by human synovial fibroblasts is influenced by the nature of the hyaluronate in the extracellular environment. Rheumatol Int 1987;7:113–22.

[100] Diaz-Gallego L, Prieto JG, Coronel P, Gamazo LE, Gimeno M, Alvarez AI. Apoptosis and nitric oxide in an experimental model of osteoarthritis in rabbit after hyaluronic acid treatment. J Orthop Res 2005;23:1370–6.

[101] Aviad AD, Houpt JB. The molecular weight of therapeutic hyaluronan (sodium hyaluronate): how significant is it? J Rheumatol 1994;21:297–301.

[102] Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S. The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. Arch Intern Med 2010;170:1968–76.

[103] Hochberg MC, Wohlreich M, Gaynor P, Hanna S, Risser R. Clinically relevant outcomes based on analysis of pooled data from 2 trials of duloxetine in patients with knee osteoarthritis. J Rheumatol 2012;39:352–8.

[104] Risser RC, Hochberg MC, Gaynor PJ, D'Souza DN, Frakes EP. Responsiveness of the Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) scale in a trial of duloxetine for treatment of osteoarthritis knee pain. Osteoarthritis Cartilage 2013;21:691–4.

[105] Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. Cochrane Database Syst Rev 2006;3:CD005522.

[106] Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. J Rheumatol 1998;25:1358–63.

[107] Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004;43:879–923.

[108] Langley PC, Patkar AD, Boswell EA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. Curr Med Res Opin 2010;26:239–51.

[109] Gana TJ, Pascual ML, Fleming RR, Schein JR, Janagap CC, Xiang J, et al. Extended-release tramadol in the treatment of osteoarthritis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Curr Med Res Opin 2006;22:1391–401.

[110] Raber M, Schulz HU, Schurer M, Krupp S, Momberger H. Pharmacokinetic properties of tramadol sustained release capsules. 3rd communication: investigation of relative bioavailability under steady state conditions. Arzneimittelforschung 1999;49:594–8.

[111] Cepeda MS, Nowak H, Tagarro I, Erb K, Schurer M, Schulz HU, et al. Tramadol SR formulations: pharmacokinetic comparison of a multiple-units dose (capsule) versus a single-unit dose (tablet). Clin Drug Investig 2005;25:435–43.

[112] Tagarro I, Herrera J, Barutell C, Diez MC, Marin M, Samper D, et al. Effect of a simple dose escalation schedule on tramadol tolerability: assessment in the clinical setting. Clin Drug Investig 2005;25:23–31.

[113] Bruyere O, Cooper C, Arden N, Branco J, Brandi ML, Herrero-Beaumont G, et al. Can we identify patients with high risk of osteoarthritis progression who will respond to treatment? A focus on epidemiology and phenotype of osteoarthritis. Drugs Aging 2015;32:179–87.