

Результаты исследования препарата Хондроксид при остеоартрозе коленных суставов

Е.П.Шарапова, Л.И.Алексеева
ГУ НИИ ревматологии, Москва

Остеоартроз (ОА) – это хроническое прогрессирующее заболевание суставов, при котором в патологический процесс вовлекается суставной хрящ, субхондральная кость и периартикулярные ткани (связки, капсула, синовиальная оболочка, мышцы). Около 80% всех пациентов с заболеваниями суставов составляют именно больные ОА [1]. При ОА чаще поражаются нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), мелкие суставы кистей (дистальные и проксимальные межфаланговые, первый пястно-запястный сустав) и суставы позвоночника. Поражение коленных и тазобедренных суставов при ОА является наиболее важным, так как значительно снижает качество жизни и вызывает инвалидизацию больных. В отчете ВОЗ о социальных последствиях ОА коленных суставов указывается, что он выходит на 4-е место среди причин нетрудоспособности у женщин и на 8-е – у мужчин [2].

ОА представляет собой многофакторное заболевание, обусловленное взаимодействием различных факторов, среди которых можно выделить общие конституциональные (возраст, пол, избыточная масса тела, дефекты развития, наследственная предрасположенность) и факторы внешней среды (травма, чрезмерные спортивные и профессиональные нагрузки).

Хотя патогенез ОА изучен не до конца, установлено, что одним из основных звеньев патологического процесса является деструкция суставного хряща. Хрящ состоит из матрикса и погруженных в него хондроцитов. Двумя наиболее важными компонентами хрящевого матрикса являются протеогликаны (макромолекулы, в которых стержневой белок связан с одной или несколькими цепями гликозаминогликанов – ГАГ) и макромолекулы коллагена различных (главным образом II) типов. ГАГ разделяют на 2 группы: несulfатированные (гиалуроновая кислота – ГУК) и sulfатированные (хондроитин сульфат – ХС и кератин сульфат). ГАГ и коллагеновые волокна совместно обеспечивают уникальные адаптационные свойства хряща. Хондроциты играют главную роль в физиологическом обмене хряща и дегградации матрикса при ОА, продуцируя не только протеогликаны и коллаген, но и ферменты (такие как металлопротеиназы), которые катализируют дегградацию коллагена и протеогликанов. В норме эти процессы находятся в сбалансированном состоянии. Предполагается, что один из патогенетических механизмов ОА заключается в нарушении баланса между катаболическими и анаболическими процессами, в результате чего снижается синтез хондроцитами ГАГ, коллагена II и повышается синтез коллагена I, III, X типов. Активация хондроцитов приводит, с одной стороны, к ухудшению синтеза полноценных компонентов матрикса хряща, а с другой – к повышенной экспрессии провоспалительных цитокинов (интерлейкин-1, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли- α), циклооксигеназы II типа (ЦОГ-2), оксида азота [3].

Помимо того, в развитии и прогрессировании ОА важную роль играет воспаление синовиальной оболочки (синовит) и изменения, происходящие в субхондральной кости, в частности увеличение экспрессии провос-

палительных медиаторов [4, 5].

Сущность патологических процессов, происходящих при ОА, заключается не только в структурных и метаболических нарушениях в суставном хряще и субхондральной кости, но и в изменении характера синовиальной жидкости, которая продуцируется клетками синовиальной оболочки. Обладая антигенными свойствами, продукты дегградации хряща при попадании в синовиальную жидкость, провоцируют синовит. Воспаление синовии ведет к нарушению обменных процессов в синовиоцитах, в результате чего страдает образование ГУК и синовиальной жидкости. Значимую роль играют медиаторы воспаления, которые продуцируются в синовиальных клетках и способствуют повышению проницаемости сосудов и усиленной трансфузии плазмы в синовиальную жидкость, что приводит к уменьшению концентрации ГУК и снижению вязкоэластических и амортизирующих свойств синовиальной жидкости, снижая, таким образом, ее защитные свойства [6]. У пациентов с ОА отмечается снижение в синовиальной жидкости концентрации ГУК в 2–3 раза по сравнению с нормальным уровнем. Эти изменения приводят к увеличению статической и динамической нагрузки на суставные поверхности. Таким образом, сустав становится более восприимчивым к травматизации, что ведет к увеличению скорости дегенеративных изменений и клинически проявляется болями и ограничением движений в суставе. Рентгенологически ОА характеризуется сужением суставной щели, субхондральным склерозом и образованием остеофитов.

Боль – это основной клинический симптом ОА, имеющий различные механизмы, включая изменения в синовиальной оболочке (синовит), кости (остеит, периостит), развитие патологического мышечного спазма и т.д.

Основная цель лечения ОА заключается в уменьшении боли, улучшении функциональной способности суставов, ограничении прогрессирования заболевания и, в конечном счете, улучшении качества жизни больных. Вместе с тем лечение ОА до сих пор остается сложной проблемой, поскольку рассчитано на длительный срок, и помимо фармакологических средств включает целый комплекс немедикаментозных мероприятий, выполнение которых возможно только при грамотном обучении больных.

В 1995 г. были опубликованы первые рекомендации по лечению ОА, они изменялись и дополнялись по мере накопления новых данных. Список медикаментозных препаратов ограничивался в основном симптоматическими препаратами, которые уменьшали боль и воспаление в суставах. В 2003 г. EULAR (Европейская антиревматическая лига) опубликовала рекомендации по лечению ОА коленных суставов, включая в них препараты замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), обладающие симптоматическим и возможным структурно-модифицирующим действием [7].

В феврале 2008 г. опубликованы рекомендации по ле-

Таблица 1. Рекомендации по лечению ОА коленных и тазобедренных суставов

Рекомендации EULAR	Рекомендации OARSИ по фармакотерапии ОА коленного и тазобедренного суставов
2003 г.	2008 г.
1. Нефармакологические методы: образование по изменению образа жизни, уменьшение массы тела, лечебная физкультура, коррекция статики (коленные ортезы, хождение с тросточкой)	1. Нефармакологические методы: образование по изменению образа жизни, уменьшение массы тела, лечебная физкультура, 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	Локальная терапия на основе НПВП и капсаицина
5. Структурно-модифицирующие препараты (ХС, глюкозамина сульфат, неомыляемые соединения авокадо/соя, диацериин и ГУК)	5. Внутрисуставное введение гиалуронатов, глюкокортикоидов
6. Внутрисуставное введение глюкокортикоидов при обострении болей и при наличии суставного выпота	6. Симптом- и структурно-модифицирующие препараты (ХС, глюкозамина сульфат, диацериин)
7. Хирургическое лечение	7. Хирургическое лечение

чению ОА коленных и тазобедренных суставов, созданные американскими и европейскими учеными [8], в которых изменения коснулись назначения нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а именно, рекомендовано применение селективных и неселективных НПВП в минимальных дозах и коротким курсом [9, 10]. У пациентов старших возрастных групп в связи с наличием сердечно-сосудистых заболеваний назначение НПВП регламентируется. Разделы, касающиеся других лекарственных препаратов, принципиально не изменились по сравнению с рекомендациями EULAR 2003 г. (табл. 1), но впервые было отмечено наличие возможного структурно-модифицирующего действия у препаратов замедленного действия. Эта группа препаратов, относящаяся к SYSADOA, привлекает к себе внимание и их высокой безопасностью [11].

ХС – главный компонент экстрацеллюлярного матрикса большинства биологических тканей, включая кожу, кость, хрящ, связки, сухожилия. По химической структуре ХС – сульфатированный ГАГ, состоящий из длинных неразветвленных полисахаридных цепей с повторяющимися остатками N-ацетилгалактозамина и глюкуроновой кислоты. Большинство N-ацетилгалактозаминовых остатков сульфатированы в 4- и 6-м положениях: хондроитин-4-сульфат и хондроитин-6-сульфат. Имея различную молекулярную массу, разновидности ХС отличаются по чистоте и биодоступности. Полисахаридные цепи, образуя ковалентные связи с белками, образуют протеогликаны, которые совместно с макромолекулами коллагена (главным образом II типа) обеспечивают уникальные свойства экстрацеллюлярного матрикса: растяжимость ткани и ее устойчивость к компрессии. Поскольку молекула ХС сильно заряжена и обладает полианионными свойствами, ХС участвует в поддержании гидратирования хряща, транспорте аминокислот и липидов в аваскулярных участках хряща, что играет важную роль в обеспечении вязкоэластичных и механических свойств ткани [12].

В исследовании, проведенном A.Baici и соавт., *in vitro* была показана противовоспалительная активность ХС и его влияние на метаболизм хряща. Выявлено, что ХС увеличивает содержание РНК в хондроцитах и ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, что коррелирует с

повышением синтеза протеогликанов и коллагена. ХС и его фракции уменьшают фагоцитоз и высвобождение лизоцима, ингибируют хемотаксис клеток [13]. ХС также уменьшает апоптоз хондроцитов и ядерную транслокацию транскрипторного фактора NF-κB, индуцированную интерлейкином-1β, ингибирует интерлейкин-1-стимулированный синтез простагландинов и коллагеназы, активность агреканызы [14–16].

Эффективность ХС доказана многими клиническими исследованиями. Результаты метаанализов продемонстрировали его эффективность по сравнению с плацебо в двойных слепых плацебо-контролируемых испытаниях у больных с ОА коленных и тазобедренных суставов. Так, данные метаанализа рандомизируемых контролируемых исследований (РКИ) за период с 1966 по 1999 г. показали влияние ХС (по сравнению с плацебо) на снижение боли, уменьшение функционального индекса Лекена, уменьшение потребности в НПВП [17]. Метаанализ 7 исследований, проведенных V.Leeb и соавт., показал достоверное уменьшение боли и индекса Лекена по сравнению с плацебо у больных с ОА коленных суставов, леченных ХС в дозе 800–1600 мг в сутки в течение 6 мес [18]. Данные метаанализа 7 РКИ применения ХС при ОА тазобедренных и коленных суставов также подтверждают симптом-модифицирующие свойства ХС [19].

Эффективность и безопасность применения ХС подтверждена многоцентровым 6-месячным исследованием в России (более 500 больных с ОА коленных и тазобедренных суставов). На фоне лечения ХС отмечено достоверное снижение боли, индекса Лекена и потребности в НПВП [12].

Изучение структурно-модифицирующих свойств ХС при ОА коленных суставов было проведено B.Michel и соавт. В качестве главного критерия оценки действия ХС исследовали динамику изменения ширины суставной щели. Было показано, что терапия ХС в дозе 800 мг/сут в течение 2 лет оказывала статистически достоверное стабилизирующее влияние на ширину суставной щели у больных [20]. И, хотя D.Uebelhart и соавт. на основании 6 РКИ, в которых оценивали структурные изменения суставов, не удалось привести четких доказательств наличия у ХС структурно-модифицирующих свойств, результаты его применения при ОА коленных суставов и суста-

Таблица 2. Метаанализ структурно-модифицирующего эффекта ХС при ОА коленных суставов

Оцениваемые параметры	Количество исследований	Сила влияния ХС на предотвращение сужения суставной щели (достоверное сужение более 0,5 мм)		
		стандартизированная разность средних	95% ДИ	p
Минимальная ширина суставной щели	3	0,317	0,136–0,497	0,001
Средняя ширина суставной щели	4	0,236	0,148–0,386	0,000
Наблюдение в течение 1 года	2	0,295	0,000–0,590	0,050
Наблюдение в течение 2 лет	2	0,261	0,131–0,392	0,000

Примечание. ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Сравнительная характеристика больных

Показатель	Хондроксид (1-я группа, 25 человек)	Ибупрофен (2-я группа, n=25 человек)	p
Пол			
женщины	24	25	
мужчины	1	–	
Возраст, лет	62,0±8,8	58,4±6,7	>0,05
Длительность болезни, лет	8,9±5,5	6,3±5,9	>0,05
Средняя масса тела, кг	78,8±11,8	81,9±14,1	>0,05
Средний рост, см	160,7±7,2	164,1±5,4	>0,05
Средний ИМТ, кг/м ²	30,4±4,5	30,6±5,3	>0,05
Боль по ВАШ, мм	48,8±6,5	49,7±6,1	>0,05
Стадия ОА:			
II	21	22	>0,05
III	4	3	

Таблица 4. Динамика индекса WOMAC

Показатель	Визит 1 ХС (n=25)	Визит 1 И (n=25)	Визит 2 1 мес ХС (n=25)	Визит 2 1 мес И (n=25)	Визит 3 3 мес ХС (n=25)	Визит 3 3 мес И (n=23)	Визит 4 6 мес ХС (n=25)	Визит 4 6 И (n=23)
Оценка боли, мм	206,1±41,4	224,3±57,4 p=NS**	180,3±50,3 p=0,05*	194,5±60,6 p=NS*	132,9±58,4 p=0,00*	175,8±69,8 p=0,012* p=0,02**	119,3±51,5 p=0,000*	171,0±65,9 p=0,000* p=0,004**
Оценка скованности, мм	87,3±27,9	93,5±29,5 p=NS**	70,8±29,6 p=NS*	82,7±26,9 p=NS*	58,0±27,9 p=0,000*	70,2±28,9 p=0,007* p=NS**	49,3±26,8 p=0,000*	62,7±28,1 p=0,000* p=NS**
Оценка ФН, мм	759,1±189,9 p=0,001*	772,0±195,5 p=NS**	678,2±193,3 p=NS*	720,8±195,7 p=NS*	559,6±204,7 p=0,000	643,7±195,1 p=0,028* p=NS**	504,4±199,0 p=0,000*	605,6±184,2 p=0,004* p=NS**
Суммарный WOMac, мм	1048,8±233,4	1086,0±267,5 p=NS**	925,5±256,3 p=NS*	997,8±256,1 p=NS*	750,6±277,7 p=0,000*	890,3±260,7 p=0,014* p=NS**	672,8±265,5 p=0,000	838,8±256,3 p=0,002* p=NS**

*Достоверность показателей $p < 0,05$ внутри каждой группы по сравнению с началом лечения; **достоверность $p < 0,05$ между группами.

вов кистей дают много фактов в поддержку этой гипотезы [21]. Так, данные метаанализа 6 РКИ (1502 пациента с ОА), опубликованные Young Ho Lee и соавт. в 2009 г., подтвердили способность ХС замедлять рентгенологическое прогрессирование ОА в течение 2–3 лет лечения этим препаратом (табл. 2) [17–19, 21, 22]. Получены доказательства эффективности ХС при ОА суставов кистей. Применение его в течение 3 лет при ОА суставов кистей вызывало протективное действие в отношении появления «новых» эрозий [23].

Необходимо отметить, что ХС имеет высокую степень безопасности. Так, по оценке EULAR, ХС является самым

безопасным лекарственным средством для лечения ОА, он имеет значение токсичности, равное 6 по 100-балльной шкале [24]. Клинические исследования не выявили возможности передозировки препарата при длительном его применении или значимых осложнений [25]. Учитывая, что больные с ОА используют достаточно широкий спектр лекарственных средств для лечения сопутствующей патологии, важным аспектом безопасности является отсутствие значимого лекарственного взаимодействия ХС с известными лекарственными препаратами.

Мы провели открытое рандомизированное сравни-

тельное исследование эффективности и безопасности ХС (препарат Хондроксид, ОАО «Нижфарм») по сравнению с препаратом Ибупрофен (И) у 50 пациентов с ОА коленных суставов при непрерывном (в течение 6 мес) приеме. В исследование были включены пациенты обоих полов в возрасте 45–75 лет, удовлетворяющие диагностическим критериям ОА Американской коллегии ревматологов, имеющие II–III рентгенологические стадии по Kelgren-Lawrence, с выраженной болью в коленных суставах (интенсивность боли при ходьбе – 40 мм и более по визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и регулярно принимавшие НПВП в течение 30 дней за последние 3 мес до исследования.

Критериями исключения были наличие у больных невыраженного болевого синдрома (боль при ходьбе – менее 40 мм по ВАШ), вторичного ОА, применение других хондропротекторов.

Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы: 1-я группа (25 человек) принимала ХС в дозе 0,5 г (2 таблетки) 2 раза в сутки и ибупрофен в дозе 1200–400 мг/сут (по потребности); 2-я группа (25 человек) – ибупрофен в дозе 1200–400 мг/сут (по потребности). Оценку эффективности лечения проводили по общепринятым на сегодняшний день критериям оценки препаратов для лечения ОА: индекс WOMAC, оценка эффективности лечения врачом и пациентом, индекс тяжести ОА (M.Lequesne и соавт., 1987), скорость ходьбы (15 м). Больные, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела (ИМТ) кг/м² и боли по ВАШ (табл. 3).

Из 50 больных полный 6-месячный курс лечения завершили 48 (96%) пациентов. Две пациентки выбыли из группы, получавшей ибупрофен: 1 – в связи с возникновением болей в эпигастрии на 3-й неделе приема ибупрофена в дозе 12 000 мг/день, 1 – через 1 нед от начала терапии из-за аллергической реакции (крапивница).

Через 1 мес лечения достоверное уменьшение боли наблюдали у пациентов, получающих ХС, эффект сохранялся до конца исследования. У больных, получающих ибупрофен, боль уменьшалась медленнее, и достоверное различие было достигнуто только через 2 мес лечения (табл. 4).

Статистически значимое снижение скованности было отмечено через 2 мес терапии в обеих группах и сохранялось до конца лечения.

Более быстрое улучшение показателей функционального состояния суставов и суммарного индекса WOMAC мы отметили у больных в группе ХС через 3 мес терапии. Во 2-й группе тоже отмечено улучшение функционального состояния суставов, однако этот показатель не достигал статистической значимости на протяжении всего курса лечения, а суммарный индекс WOMAC достоверно снизился только к концу лечения, через 6 мес терапии. Достоверное снижение индекса Лекена отмечено в обеих группах через 3 и 6 мес лечения ($p=0,005$ и $p=0,000$ соответственно).

Скорость ходьбы в обеих группах на протяжении всего курса терапии не изменилась. Оценки эффективности лечения, проводимые пациентом и врачом, практически не отличались друг от друга. В конце исследования все больные, получавшие ХС, отметили улучшение, причем 30% из них расценили свое состояние как значительное улучшение, в контрольной группе улучшение наблюдали только у 70% пациентов.

На фоне терапии ХС дозу НПВП снизили 23 (92%) пациента, из них полностью отменили НПВП 7 (28%) больных, а в контрольной группе снизили дозу ибупрофена только 4 (17%) пациента.

Переносимость терапии в целом была хорошая. Нежелательные явления были зарегистрированы у 9 человек. Необходимо отметить хорошую переносимость ХС, поскольку только у 1 пациентки на 3–4-й день приема препарата развилась невыраженная аллергическая реакция,

Если скрючен индивид –
Шея, ноги, плечи,
Назначайте Хондроксид
Он суставы лечит!



мазь

особенно подходит для проведения физиопроцедур и самомассажа области пораженного сустава

таблетки

для системной терапии полиартроза и остеохондроза

гель

быстро впитывается и не пачкает одежду

! Одновременное применение таблеток с мазью или гелем усиливает лечебное воздействие на беспокоящий сустав.

Если хандрят суставы — ХОНДРОКСИД®!

ХОНДРОКСИД®

- уменьшает боль при остеоартрозе и остеохондрозе
- замедляет разрушение суставного хряща и способствует его восстановлению
- помогает сохранить гибкость и предотвратить преждевременное старение суставов
- обеспечивает возможность подбора терапии индивидуально для каждого пациента



НИЖФАРМ

Произведено ОАО «Нижфарм»

www.stada.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.
НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ
СО СПЕЦИАЛИСТОМ

Товар сертифицирован. Рег. № ЛС-000640. Реклама.

которая купировалась клемастином. В группе больных, получавших ибупрофен, нежелательные явления отмечены у 8 пациентов: у 1 больной – аллергическая реакция (крапивница), у 1 больной препарат был отменен в связи с развитием эрозивного гастрита (на 6-й день была сделана эзофагогастродуоденоскопия). Еще 6 больных из этой группы на 2–4-й день лечения отметили появление болей в эпигастральной области. Нежелательные явления у них не были выраженными, купировались после назначения омепразола, больные продолжили участие в исследовании.

Таким образом, в результате проведенного исследования было показано, что Хондроксид уменьшает боль и скованность в пораженных суставах, улучшает их функциональное состояние, позволяет снизить дозу, а иногда и полностью отменить принимаемые больными НПВП, обладает хорошей переносимостью и высокой безопасностью.

Литература

1. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний: руководство для практикующих врачей. Т. III. Гл. 12. М.: Литтеппа, 2003.
2. Алексеева Л. И. Современные подходы к лечению остеоартроза. РМЖ. 2003; 11 (4): 201–5.
3. Osteoarthritis. Clinical and Experimental aspects. Ed. JE. Register, JP. Pelletier, Y. Pelletier. Henrotin. Springer, 1999.
4. Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier JP. Etiopathogenesis of osteoarthritis. In *Arthritis and Allied Conditions: A Textbook of Rheumatology*. Edited by: Koopman WJ, Moreland LW, Baltimore: Lippincott, William Wikins, 2005; 2199–96.
5. Felson DT, Laurence RC et al. Osteoarthritis: new insight. Part II: Treatment approach. *Ann Intern Med* 2000; 133: 726–37.
6. Laurence D, Massicotte F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Subchondral bone sclerosis in osteoarthritis: not just an innocent bystander. *Modern Rheumatol* 2003; 13: 7–14.
7. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 1145–55.
8. Zhang W, Moscovitz RW, 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; 16 (2): 137–62.
9. Cappell MS, Schein JR. Diagnosis and treatment of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated upper gastrointestinal toxicity. *Gastroenterol Clin N Am* 2000; 29: 97–124.
10. Tenenbaum O. The epidemiology of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Can J Gastroenterol* 1999; 13: 119–22.
11. Насонова В.А., Алексеева Л.И., Архангельская Г.С. и др. Итоги многоцентрового клинического исследования препарата Структум в России. *Тер. арх.* 2001; 11: 84–7.
12. Насонов Е.Л., Алексеева Л.И. Хондроитин сульфат (Структум) при лечении остеоартроза: патогенетическое обоснование и клиническая эффективность. *Тер. арх.* 2001; 11: 87–9.
13. Baici A, Bradamante P. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interaction* 1984; 51: 1–11.
14. Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor-κB in Interleucin-1β-Stimulated Chondrocytes. *Jornal complitation 2007 Nordic Pharmacological Society & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 102: 59–65.
15. Hashimoto S, Takabasbi K, Amiel B et al. Chondrocyte apoptosis and nitric oxide production in experimentally induced osteoarthritis. *Arthr Rheum* 1998; 41: 1266–74.
16. Conrozier T. Death of articular chondrocytes. Mechanisms and protection. *Pres Med* 1998; 21: 1859–61.
17. McAlindon TE, La Valley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a

systematic quality assessment and meta-analysis. *LAMA* 2000; 283: 1469–75.

18. Leeb BF, Schweizer M, Montag K, Smolen J. A meta-analysis of chondroitin sulphate in treatment of osteoarthritis. *J Rheumatol* 2000; 27: 205–11.
19. Bana G, Jamard B, Verrouil E, Mazieres B. Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. *Adv Pharmacol* 2006; 53: 507–22.
20. Michel BA, Stucki G, Frey D et al. Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52 (3): 779–86.
21. Uebelhart D, Knols R, de Bruin ED, Verbruggen G. Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent. *Adv Pharmacol* 2006; 53: 475–88.
22. Young Ho Lee, Jin-Hyun Woo et al. Effect of glucosamin or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*, Published on line: 21 June 2009.
23. Verbruggen G, Goemaere S, Veys EM. Chondroitin sulfate: SYDMOAD (structure/disease modifying anti-osteoarthritis drug) in the treatment of finger joint OA. *Osteoarthritis Cartil* 1998; 6 (Suppl. A): 37–8.
24. Jordan KMM, Arden NK. 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.
25. Hatcock JN, Shao A. Risk assessment for Glucosamine and chondroitin sulfate. *Regulat Toxicol Pharmacol* 2007; 47: 78–83.

Индекс лекарственных препаратов:

Комбинированный препарат: Хондроитина сульфат + диметилсульфоксид: ХОНДРОКСИД (Нижфарм ОАО)