



Содержание доступно на ScienceDirect

Семинары по артриту и ревматизму

Веб-страница журнала: www.elsevier.com/locate/semarthrit

Европейские и международные рекомендации по алгоритму лечения остеоартрита коленного сустава: отчет рабочей группы Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO)



Olivier Bruyère, PhD^{a,*}, Cyrus Cooper, MD, PhD^{b,c}, Jean-Pierre Pelletier, MD, PhD^d, Jaime Branco, MD^e, Maria Luisa Brandi, MD^f, Francis Guillemin, MD, PhD^g, Marc C. Hochberg, MD, PhD^{h,i,j}, John A. Kanis, MD^k, Tore K. Kvien, MD, PhD^l, Johanne Martel-Pelletier, PhD^d, René Rizzoli, MD, PhD^m, Stuart Silverman, MD^{n,o}, Jean-Yves Reginster, MD, PhD^a

^a Support Unit in Epidemiology and Biostatistics, Department of Public Health, Epidemiology and Health Economics, University of Liège, CHU Sart Tilman, 4000 Льеж, Бельгия

^b MRC Lifecourse Epidemiology Unit, University of Southampton, Саутгемптон, Великобритания

^c NIHR Musculoskeletal Biomedical Research Unit, University of Oxford, Оксфорд, Великобритания

^d Osteoarthritis Research Unit, University of Montreal Hospital Research Centre (CRCHUM), Montreal, Квебек, Канада

^e CEDOC, Department of Rheumatology, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa/CHLO, EPE—Hospital Egas Moniz, Лиссабон, Португалия

^f Department of Internal Medicine, University of Florence, Флоренция, Италия

^g Université de Lorraine, Université Paris Descartes, Нанси, Франция

^h Division of Rheumatology & Clinical Immunology, Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Балтимор, Мэриленд

ⁱ Geriatric Research, Education and Clinical Center, Балтимор, Мэриленд

^j Health Care System, Балтимор, Мэриленд

^k WHO Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, Шеффилд, Великобритания

^l Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Осло, Норвегия

^m Service of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Женева, Швейцария

ⁿ Cedars-Sinai Medical Center, Лос-Анджелес, Калифорния

^o OMC Clinical Research Center, Беверли-Хиллз, Калифорния

ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

Ключевые слова:

алгоритм,
остеоартрит коленного сустава

АННОТАЦИЯ

Цели: В существующих практических руководствах по лечению остеоартрита (ОА) проанализирована доказательная база для каждого предлагаемого метода, но не указана приоритетность каждого метода в процессе лечения. Целью данной работы являлось создание более простых для понимания рекомендаций по алгоритму лечения, основанных на существующих доказательствах и применимых как в Европе, так и по всему миру. В качестве модели был выбран ОА коленного сустава.

Методы: ESCEO была собрана рабочая группа, включавшая 13 международных экспертов (ревматологов, клинических эпидемиологов и специалистов по клиническим исследованиям). Проанализированы существующие руководства; с использованием авторитетных баз данных была получена информация обо всех перечисленных методах и новые данные. Предварительная версия блок-схемы с приоритизацией методов терапии обсуждалась на 1-дневной встрече и была преобразована в алгоритм лечения. Обсуждение деталей происходило с помощью электронных средств связи в рамках трех консультаций до достижения консенсуса.

Результаты: Основной принцип заключается в необходимости сочетания фармакологических и нефармакологических методов лечения, при этом немедикаментозные методы обязательно должны включать информирование/образовательные программы, снижение веса в случае ожирения и индивидуальные программы упражнений. Кроме того, алгоритм предусматривает 4 мультимодальных этапа. Этап 1 предполагает немедикаментозные или медикаментозные варианты базовой терапии. Немедикаментозные методы заключаются в коррекции ортопедических нарушений при необходимости и последовательного применения физиотерапевтических методов на любом этапе. Медикаментозная терапия предполагает длительное применение симптоматических препаратов замедленного действия (например, глюкозамина сульфата и/или хондроитина сульфата) совместно с парацетамолом при необходимости; если симптомы не купируются, добавляют местные НПВП.

*Адрес для корреспонденции

E-mail address: olivier.bruyere@ulg.ac.be (O. Bruyère).

Этап 2 предусматривает при сохранении симптомов назначение пероральных НПВП, селективно или не селективно ингибирующих ЦОГ-2, которые выбирают на основании сопутствующих факторов риска. В случае недостаточной эффективности назначают внутрисуставное введение кортикостероидов или гиалуроната. Этап 3 предполагает последний вариант медикаментозного лечения до операции – слабые опиоиды и другие центральные анальгетики. Наконец, этап 4 предусматривает терапию конечной стадии заболевания и хирургические методы. Если операция противопоказана, предлагается применение классических опиоидов.

Выводы: Предложенный алгоритм лечения может стать основой для разработки новых более доступных для врачей руководств по лечению ОА.

© 2014 Коллектив авторов. Опубликовано Elsevier HS Journals, Inc. Данная статья находится в открытом доступе по лицензии CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>).

Введение

Остеоартрит (ОА) является самой распространенной формой заболевания суставов и основной причиной инвалидности [1]. Наиболее часто ОА поражает коленный сустав, частота клинического проявления данной формы заболевания составляет 24% популяции [2]. Таким образом, ОА коленного сустава является подходящей моделью для разработки руководств по лечению заболевания. Рекомендации по лечению ОА коленного сустава составлены национальными, континентальными и глобальными научными организациями, в том числе Европейской лигой по борьбе с ревматизмом (European League Against Rheumatism, EULAR) [3]; Американской коллегией ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) [4]; и Международным обществом по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) [5-8]. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) также подготовил руководство по лечению ОА у взрослых [9,10].

Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) способствовало созданию различных рабочих групп экспертов в области ОА для анализа и создания согласованных документов по лечению данного заболевания [11, 12]. ESCEO посчитало необходимым объединить сведения опубликованных руководств и рекомендаций из различных источников и создать алгоритм лечения, применимый в Европе и других странах. В большинстве существующих практических руководств проанализирована доказательная база для каждого предлагаемого варианта лечения, но не была указана приоритетность каждого метода (в большинстве случаев намеренно). Причина может заключаться в том, что в клинических исследованиях редко изучается вопрос об эффективности проводимого лечения у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию и/или вопрос о том, когда и как должны вводиться новые методы терапии. Таким образом, лечение остается основанным на индивидуальной оценке состояния пациента с учетом его потребностей и предпочтений, или на субъективной интерпретации доказательств эффективности врачом. С другой стороны, тщательный анализ доказательств действительно позволяет определить приоритетность мер и рекомендовать врачу последовательный и логический порядок применения методов. Кроме того, необходимо было создать такие рекомендации для европейских условий, которые бы можно было использовать по всему миру, либо путем адаптации глобальных рекомендаций [6-8], либо использовав применимые части других континентальных рекомендаций [4] и расширив некоторые национальные рекомендации [9, 10], или обновив существующие европейские рекомендации [3]. Наконец, данный документ может стать основой для разработки рекомендаций по лечению ОА, которые будут более практичными и интуитивно понятными для практикующих врачей, чем простое описание часто противоречивых доказательств.

Методы

ESCEO была собрана международная рабочая группа из 13 участников, включавшая 11 ревматологов (8 из Европы, 2 из США, и 1 из Канады), 1 клинического эпидемиолога, и 1 специалиста по клиническим исследованиям;

все представители обладают опытом проведения, анализа и интерпретации данных клинических исследований, связанных с ОА.

Одному из членов рабочей группы (О.В.) было поручено собрать основные руководства, в том числе самые последние опубликованные для консультаций проекты [3, 4, 6-10], и передать их всем членам рабочей группы. После этого был составлен первоначальный список методов, рассматриваемых в различных документах, и подготовлена предварительная версия блок-схемы с вероятной расстановкой различных вмешательств по приоритетности, в максимально возможной степени основанная на имеющихся доказательствах. Для каждого метода был проведен литературный поиск для выявления новых или дополнительных рандомизированных контролируемых исследований и систематических обзоров/мета-анализов, которые не были использованы в существующих руководствах, если таковые имеются. Поиск в базе данных MEDLINE (PubMed) производился с использованием в качестве поискового запроса названия каждого метода вместе с термином «остеоартрит», с ограничениями «люди», «рандомизированное контролируемое исследование», «мета-анализ», «обзор» и «систематический обзор», и «руководство». Аналогичный поиск был проведен по базе данных EMBASE, а также в Кокрановском центральном регистре контролируемых исследований, Кокрановской базе данных систематических обзоров, и Центре обзоров и распространения информации университета Йорка. Списки литературы найденных статей были просмотрены на предмет дополнительных источников, кроме того, члены рабочей группы были проинтервьюированы для выявления информации о статьях или тезисах, находящихся в печати. Также был произведен поиск данных в интернете, и его результаты были проанализированы. Поиск проводился с 2000 года по февраль 2014 года, при этом новые данные сразу передавали членам рабочей группы для выбора лучших доказательств.

На 1-дневной встрече в конце сентября 2013 года рабочей группе были предоставлены исходные материалы вместе с первой примерной блок-схемой. В процессе обсуждения начальная схема была преобразована в алгоритм лечения. Каждый этап и все рекомендуемые на каждом этапе методы обсуждались и редактировались до достижения консенсуса. После этого был подготовлен первый проект алгоритма и подтверждающие доказательства (О.В.). По проекту документа проводились три раунда консультаций посредством электронной связи в период с декабря 2013 года по февраль 2014 года: все поправки и предложения от каждого участника обсуждались с остальными участниками рабочей группы и включались в проект документа. Окончательное согласие было достигнуто на третьем круге консультаций.

ESCEO – некоммерческая организация, целью которой является обеспечение практикующих врачей актуальными клиническими данными в области заболеваний костей, суставов и мышц. Деятельность организации включает разработку практических рекомендаций, позволяющих специалистам и врачам общей практики организовать свою ежедневную клиническую деятельность с точки зрения доказательной медицины и экономической целесообразности. ESCEO получает неограниченные образовательные гранты от нескольких фармацевтических компаний, которые не влияют на основную деятельность организации. В частности, данные рекомендации были разработаны независимо от источников финансирования, которые никак не влияли на решение о подготовке данного документа и его реализацию, пересмотр и утверждение для публикации. Кроме того, каждый участник рабочей группы согласился объявить о потенциальном конфликте интересов, если таковые имеются, в процессе представления статьи.

Результаты

Основные принципы и базовые мероприятия алгоритма лечения ОА коленного сустава

Надлежащая диагностика ОА коленного сустава является крайне важным этапом, предшествующим лечению; по этой теме EULAR недавно опубликовало обновленные рекомендации [13].

Практически во всех существующих практических руководствах настоятельно рекомендуется сочетание нефармакологических и фармакологических методов лечения. Члены рабочей группы убеждены, что этот основной принцип обоснован. Мы постарались разработать данный алгоритм лечения таким образом, чтобы была ясна приоритетность методов лечения в комбинированной терапии и возможный порядок их расширения.

Предложенные NICE базовые мероприятия [9] были дополнены рабочей группой и представлены в виде первоначальных мер и мероприятий, которые должен проходить каждый пациент с ОА коленного сустава. Данные мероприятия включают:

- (1) *Доступ к информации и образовательные программы* – предоставление пациенту необходимых знаний о природе заболевания и целей лечебных мероприятий. При необходимости врач должен подсказать изменения в образе жизни пациента, которые могут оказать благоприятное воздействие на суставы или, по крайней мере, не усугубить прогрессирование заболевания или его симптомы. Известно, что эти меры обладают минимальным эффектом на симптомы ОА, но они крайне необходимы для соблюдения режима лечения. EULAR недавно опубликовал подробные рекомендации по немедикаментозной терапии остеоартрита тазобедренного и коленного суставов, в которых приводятся развернутые указания относительно информации и образовательных программ, а также изменения образа жизни [14].
- (2) *Снижение веса в случае ожирения*. Имеются убедительные доказательства, что снижение веса на 5% в течение 6 месяцев вызывает некоторое улучшение функции суставов, при этом влияние на выраженность боли является менее предсказуемым [15]. На основании более ранних данных [15] и недавно проведенного исследования высокого качества [16] рабочая группа установила, что значительное улучшение симптоматики наступает при снижении веса по крайней мере на 10%. Кроме того, подобная потеря веса также улучшает качество и увеличивает толщину хряща бедренной кости в медиальной области коленного сустава [17].
- (3) *Программа упражнений*. Образовательные программы должны включать в себя информацию о лечебной физкультуре и двигательной активности [14], так как упражнения (индивидуальные, групповые или занятия дома) благоприятно влияют как на боль, так и на функцию суставов у пациентов с остеоартритом коленного сустава [18]. Хотя однозначных данных об оптимальной интенсивности упражнений и их влиянии на прогрессирование заболевания нет, эксперты предполагают, что интенсивность и/или длительность упражнений должна увеличиваться со временем [14]. Существуют убедительные данные, что лечебная физкультура в воде эффективно воздействует на боль и функцию [19]. Тем не менее, лучшим вариантом остается сочетание упражнений на укрепление четырехглавой мышцы или силовых упражнений для ног с аэробными упражнениями, такими как ходьба [18]: эксперты полагают, что смешанные программы (включающие укрепление мышц, повышение аэробной способности и гибкости/диапазона движения) должны быть рекомендованы [14], если их интенсивность не ниже минимальной [18]. Последние данные свидетельствуют о том, что техника «тай-чи» также эффективна для облегчения симптомов [20].

Алгоритм лечения ОА: дополнение к базовым мероприятиям

Согласно клиническому опыту, базовых мероприятий, как правило, недостаточно для полного контроля симптомов после постановки диагноза и по мере прогрессирования заболевания. В соответствии с основным принципом рекомендаций, который требует сочетания методов лечения, необходимо установить порядок параллельного добавления фармакологических и нефармакологических методов. Созданный нами последовательный алгоритм лечения представлен на рисунке и может быть описан следующим образом.

Этап 1: Базовая терапия

На этапе 1, который следует за базовыми мероприятиями, предполагается применение дополнительной базовой физиотерапии по мере необходимости. Параллельно, при наличии симптомов, следует начать базовую фармакологическую терапию и последовательно переходить к комбинированному лечению, если клинический ответ недостаточный.

Этап 1-а: Немедикаментозная базовая терапия. На этапе 1 пациент должен быть направлен к физиотерапевту для оценки необходимости физиотерапии, в частности для коррекции деформации коленного сустава. Кроме того, на этапе 1 и на любом другом этапе после него физиотерапевт должен оценить, могут ли быть полезны другие физиотерапевтические методы для дополнительного облегчения симптомов параллельно с назначенной врачом фармакологической коррекцией.

Варусная или вальгусная деформация является фактором риска развития и прогрессирования ОА коленного сустава. Таким образом, биомеханические вмешательства для коррекции ортопедических нарушений, такие как наколенники или стельки, у пациентов с односторонним тибioфemorальным ОА теоретически обоснованы и могут уменьшить последствия повышенной нагрузки на сустав, и, таким образом, снизить боль и улучшить функцию сустава или даже замедлить прогрессирование болезни. Несмотря на значительную гетерогенность и плохое качество исследований, имеются основания полагать, что наколенники действительно улучшают биомеханику сустава [21] и могут положительно влиять на симптомы ОА коленного сустава [22]. Аналогичные данные получены для мультимодальной терапии ортопедических нарушений, которая включает в себя наколенники, ортезы для стоп и специальную обувь [23]. Среди ортезов для стоп больше всего исследований посвящено применению латеральных клиновидных стелек при медиальном ОА коленного сустава, направленному на улучшение пронации стопы, и тем самым снижению нагрузки на медиальную часть сустава. Их биомеханические эффекты более противоречивы [21], и клиническая эффективность является спорной; в частности, недавний мета-анализ высокого качества выявил значительное влияние на боль при объединении данных всех рандомизированных контролируемых исследований и отсутствие эффекта при рассмотрении более надежных исследований высокого качества [24]. Меньшее число исследований было проведено по изучению влияния латеральных клиновидных стелек с бинтованием подтаранного сустава или медиальных клиновидных стелек при одностороннем латеральном ОА, хотя в них отмечена тенденция к эффективности [22, 24]. На настоящий момент недостаточно доказательств, чтобы определить, влияют ли наколенники или стельки на прогрессирование ОА коленного сустава. EULAR не рекомендует использовать стельки, помимо прочего, в связи с повышенным риском нежелательных эффектов [14]. С другой стороны, следует рекомендовать специальную обувь (с амортизирующими подошвами, поддержкой свода стопы и контролем пронация стопы при необходимости, но без каблук) [14].

Наколенники идеальны для более молодых пациентов, более активных физически, без выраженного ожирения, с односторонним симптоматическим тибioфemorальным ОА и нарушением оси сустава, которое можно уменьшить вальгусным или варусным давлением при осмотре. Для использования латеральных клиновидных стелек пациенты также, вероятно, должны быть на ранней стадии легкой формы заболевания.

Среди дополнительных физиотерапевтических средств, вспомогательные средства для ходьбы являются важными для обеспечения безопасности пациентов. Хотя соответствующих клинических исследований крайне мало, недавнее рандомизированное исследование подтвердило, что использование трости улучшает симптомы ОА коленного сустава [25]. Физиотерапевт также может оценить возможность использования мануальной терапии в сочетании с физическими упражнениями, или фиксации надколенника при необходимости, или тепловых методов лечения, таких как ультразвук, для которого имеются некоторые доказательства эффективности, несмотря на низкое качество исследований [26]. Тем не менее, более поздние рандомизированные исследования не смогли показать улучшение при применении ультразвука по сравнению с ложной процедурой [27]. Бальнеотерапия и, особенно, иглоукальвание были высоко оценены в недавнем сетевом мета-анализе всех физиотерапевтических методов лечения ОА коленного сустава [28]. Однако другие исследования показывают, что эффект иглоукальвания недостаточен, особенно по сравнению с ложным иглоукальванием [29], и вероятно возникает из-за ожиданий или эффекта плацебо [30]. Наконец, возможной физиотерапевтической процедурой является чрескожная электронейростимуляция

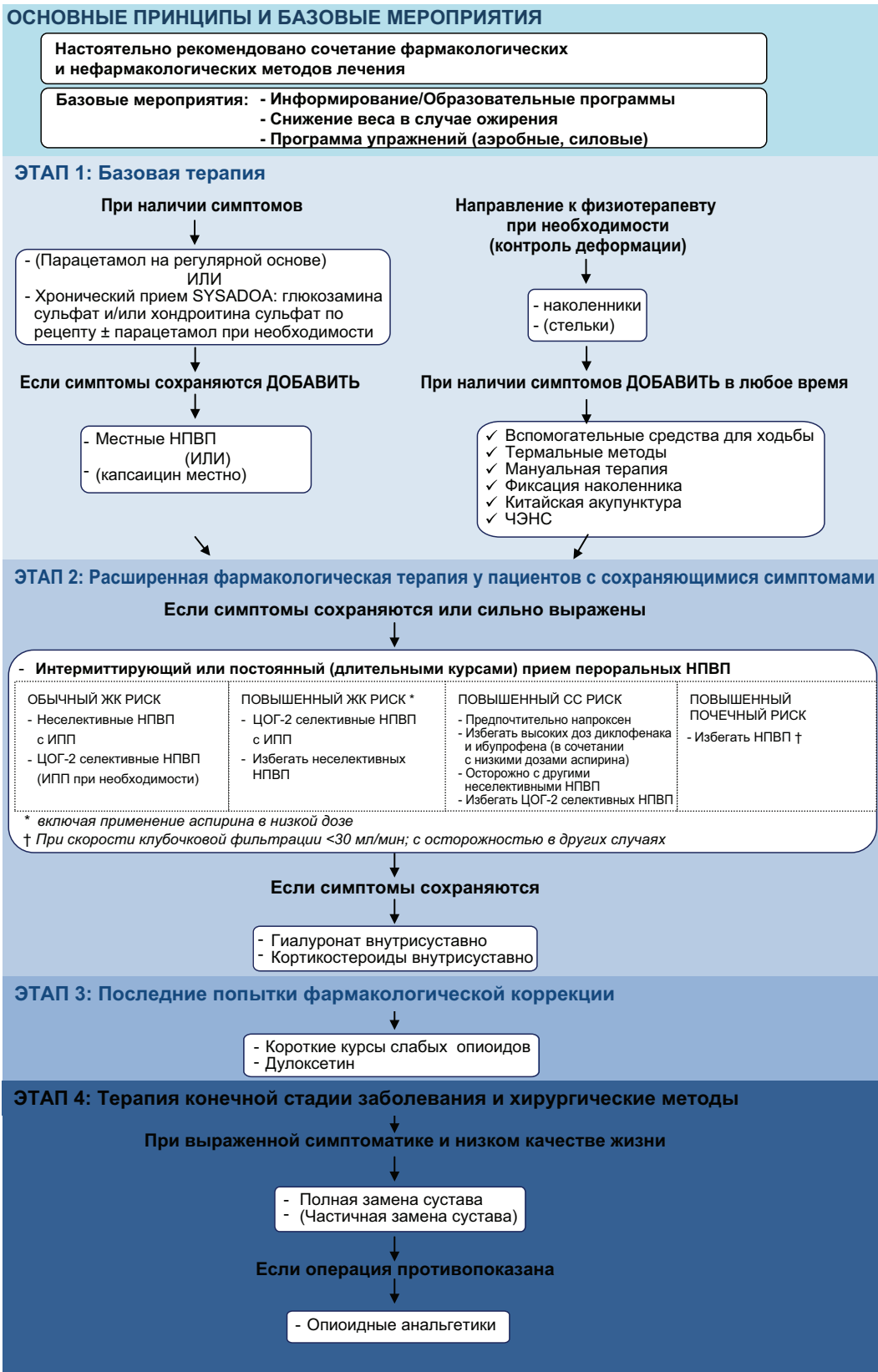


Рис. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава. ЦОГ-2, циклооксигеназа-2; СС, сердечно-сосудистый; ЖК, желудочно-кишечный; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ИПП, ингибиторы протонной помпы; SYSADOA, симптоматические препараты замедленного действия для лечения остеоартрита.

(ЧЭНС); доказательства недостаточны, поскольку проведенные исследования (как это часто бывает для физиотерапевтических методов) по большей части небольшие и низкого качества [31]. Тем не менее, результаты недавнего более крупного рандомизированного исследования позволяют предположить, что

ЧЭНС может снизить потребность в анальгетических препаратах [32]. Примечательно, что в недавнем руководстве ACR [4] рекомендуется применение иглоукалывания и ЧЭНС как немедикаментозной альтернативы операции, если она противопоказана или пациент отказывается от операции. По данно-

му вопросу не было проведено клинических исследований и, таким образом, было правильным включить акупунктуру и ЧЭНС как возможный вариант терапии, в том числе, но не обязательно, в качестве альтернативы операции.

Этап 1-б: Фармакологическая базовая терапия. Цель фармакологического лечения на этапе 1 – назначение первой линии длительной терапии, которая может уменьшить выраженность или улучшить контроль симптомов, или, по крайней мере, обеспечить анальгезию.

Несмотря на незначительную эффективность, в большинстве клинических руководств в качестве первого средства терапии рекомендуется парацетамол в суточной дозе не более 3 г на регулярной основе из-за приемлемой безопасности и доступной цены. Однако, в недавнем мета-анализе [33] было показано, что подавляющее большинство клинических исследований (лекарственной формы с быстрым или замедленным высвобождением) проводились в течение менее 6 месяцев, таким образом, поднимая вопрос об эффективности длительного применения парацетамола; в единственном плацебо-контролируемом исследовании продолжительностью 6 месяцев было установлено значительное влияние на функцию, но не на боль [34]. Этот мета-анализ также подтвердил незначительную величину эффекта (меньше 0,20), обнаруженного в предыдущем обновлении руководства OARSI [7] и подтвержденного в крупных исследованиях, или при анализе в соответствии с назначенным лечением [33]. Кроме того, накоплены данные о соответствующем риске нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта и значительном повышении уровня ферментов печени при применении парацетамола [7]. В Соединенных Штатах парацетамол является наиболее частой причиной медикаментозного повреждения печени и более половины таких случаев происходят при случайном проглатывании.

Более безопасным и более целесообразным подходом является постоянное использование в качестве базовой терапии симптоматических препаратов замедленного действия для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOAs) с добавлением парацетамола при необходимости в качестве быстродействующего анальгетика. Среди SYSADOAs, рецептурный глюкозамин сульфат следует отличать от других препаратов глюкозамина. Последний Кокрановский обзор по препарату [35] показал, что глюкозамин (при анализе всех препаратов) снижает выраженность боли, хотя на результаты могла повлиять высокая гетерогенность исследований. Однако при анализе исследований высокого качества по применению безрецептурного глюкозамина не было выявлено преимуществ по сравнению с плацебо [35]. С другой стороны, высококачественные исследования запатентованного рецептурного препарата, разрешенного к применению в Европе и других странах (кристаллический глюкозамин сульфат), показали его большую эффективность по сравнению с плацебо для лечения боли и функциональных нарушений [35]. Все три основных исследования [34, 36, 37] были долгосрочными (от 6 месяцев до 3 лет) с участием пациентов с выраженностью боли от легкой до умеренной, а рассчитанная величина общего эффекта без учета гетерогенности составила 0,27 (95% ДИ: 0,12-0,43) для боли и 0,33 (95% ДИ: 0,17-0,48) для функции [38], т.е. примерно в том же диапазоне, как и в краткосрочных исследованиях пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [39]. Недавний сетевой мета-анализ, включающий все изученные препараты [40], был подвергнут критике из-за серьезных методологических ошибок [41], и отрицательные выводы статьи были отозваны редакцией журнала [42]. Руководство ACR не рекомендует глюкозамин, поскольку в США не зарегистрированы рецептурные формы препарата, а существуют только пищевые добавки, качество которых не было оценено FDA (Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) [4]. Кроме того, такие пищевые добавки часто содержат глюкозамин гидрохлорид. Крупное исследование, спонсированное Национальным институтом здравоохранения (НИН), не выявило преимуществ этого препарата [43], также как другие исследования глюкозамина гидрохлорида [7, 9]. Данные препараты имеют фармакокинетический профиль, отличный от профиля рецептурного глюкозамина сульфата 1500 мг один раз в день, разрешенного к применению в Европе [44], и прежде чем рекомендовать дженериковый или безрецептурный препарат, должны быть проведены надлежащие исследования биоэквивалентности [35]. Длительное применение рецептурного глюкозамина сульфата может сдерживать структурные изменения суставов [36, 37], что предполагает наличие потенциальной выгоды помимо контроля симптомов при условии применения на ранних стадиях ОА коленного сустава, как рекомендовано здесь.

Хондроитина сульфат обладает аналогичной эффективностью по сдерживанию структурных изменений суставов у пациентов с легкой и умеренной формой заболевания [45-47] при использовании рецептурного хондроитина сульфата. Однако следует отметить, что изменение структуры суставов не утверждено в качестве показания для рецептурного хондроитина или глюкозамина сульфата, но является потенциальным эффектом при их использовании для долгосрочного контроля симптомов. Данные по хондроитина сульфату были представлены как противоречивые [48], величина эффекта для боли в мета-анализах варьировала от 0,13 (0,00-0,27) до 0,75 (0,50-0,99) [8]. С другой стороны, недавно были опубликованы полные данные основного исследования по хондроитина сульфату, в котором было показано одновременно его положительное влияние на структурные изменения суставов и клинически значимый симптоматический эффект [46], что было подтверждено в другой работе [49]. Рецептурный препарат, используемый в данном исследовании [46], следует отличать от безрецептурных продуктов низкого качества, доступных за пределами Европы. Что касается глюкозамина сульфата, негативные выводы недавнего сетевого мета-анализа [40] были отозваны редакцией [42].

Помимо установленной эффективности, глюкозамина сульфат и хондроитин обладают высокой безопасностью, поскольку частота побочных явлений при их применении не отличалась от плацебо [35, 46]. Полученные данные также говорят в пользу применения глюкозамина и хондроитина в качестве длительной базовой терапии. В пищевых добавках глюкозамин и хондроитин часто используются в комбинации. К сожалению, нет опубликованных исследований совместного применения двух рецептурных фармацевтических препаратов. С другой стороны, в ранее упомянутом спонсированном НИН исследовании [43], хотя и не отмечалось общей пользы, однако при поисковом анализе описано выраженное симптоматическое действие комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата у пациентов с умеренной и сильной болью [43]. Аналогичная комбинация препаратов показала сравнимую с целекоксибом эффективность после 6 месяцев применения при ОА коленного сустава с умеренной и сильной болью (Hochberg et al., аннотация представлена на OARSI 2014). Более интересно, по предварительным данным из базы данных исследования Osteoarthritis Initiative [50] в недавно опубликованном австралийском исследовании отметили значительные и клинически значимые изменения структуры суставов после 2-летнего применения комбинации безрецептурного или рецептурного хондроитина и глюкозамина сульфата, при этом не отмечали изменений в симптоматике, учитывая легкую форму заболевания и хороший ответ на плацебо в изученной популяции [51].

Существует гораздо меньше доказательств эффективности других SYSADOAs, таких как неомыляемые соединения бобов сои и авокадо (ASU) и диацереин [52, 53]. Несмотря на недавний мета-анализ, показавший некоторую эффективность диацереина без учета гетерогенности, Европейское агентство по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) недавно выразило обеспокоенность относительно его безопасности (негативное отношение пользы к риску) и рекомендовало провести переоценку препарата [54]. Появляются данные о новых препаратах с возможным модифицирующим течение заболевания действием при ОА, например, стронция ранелат (SR), химическое соединение, в настоящее время применяемое для лечения остеопороза в постменопаузе и остеопороза у мужчин. Было показано действие SR на субхондральную кость и хрящ, которое позволяет предположить наличие положительного влияния на прогрессирование ОА. Недавнее 3-летнее плацебо-контролируемое исследование высокого качества показало, что SR снижает радиологическое прогрессирование ОА коленного сустава и улучшает симптоматику [55]. В этом исследовании препарат обладал хорошей переносимостью, однако EMA недавно ограничило использование SR для лечения тяжелого остеопороза из-за возможного увеличения риска сердечно-сосудистых заболеваний [56]. В связи с этим необходима дополнительная оценка эффективности препарата при лечении ОА.

Если симптомы сохраняются после установления надлежащей базовой фармакологической терапии с применением SYSADOAs, а анальгетический эффект парацетамола недостаточен, могут быть добавлены местные НПВП параллельно с немедикаментозной терапией. Эффективность местных НПВП была установлена в нескольких рандомизированных исследованиях, указанных в систематическом обзоре 2004 года [57]; данные показывают умеренный эффект облегчения боли при ОА [9] с высокой гетерогенностью, возможно, из-за различий в использованных продуктах. Недавние рандомизированные исследования, в том числе крупные [58, 59], и широкий систематический обзор [60] подтвердили отсутствие существенных различий между местными НПВП и их пероральной формой, при этом формы для местного применения

обладают большей безопасностью в отношении желудочно-кишечного тракта, но большей частотой местных кожных реакций. Тем не менее, большая часть исследований продолжалась менее 12 недель и не может подтвердить роль местных НПВП как периодически добавляемых анальгетиков, если базовое лечение недостаточно эффективное. Существует одно терапевтическое исследование [61], в котором показали аналогичные результаты через 1 год лечения, но данное исследование не отвечает всем стандартам качества точного рандомизированного контролируемого исследования и не являлось слепым исследованием [61].

Так как местно-раздражающие средства, содержащие салицилаты, не показали эффективности по сравнению с плацебо при ОА и связаны с повышенным риском местных нежелательных реакций [62], при рассмотрении всех имеющихся доказательств нет причин рекомендовать местное применение капсаицина вместо местных НПВП [60]. На самом деле, несмотря на некоторые доказательства эффективности в сравнении с плацебо, существует повышенный риск местных нежелательных реакций, и отсутствуют сравнительные исследования с местными или пероральными НПВП.

Этап 2: Расширенная фармакологическая терапия у пациентов с сохраняющимися симптомами

Члены рабочей группы согласились с тем, что грамотное применение базовых мероприятий и методов лечения этапа 1 позволит эффективно купировать симптомы ОА коленного сустава при легкой и умеренной боли. Тем не менее, если этап 1 показывает недостаточную эффективность или пациент поступает на осмотр с болью от умеренной до сильной, может применяться расширенная фармакологическая терапия. Однако эти методы лечения являются менее контролируемыми и/или обладают более тяжелыми нежелательными реакциями.

Центральная роль в фармакологической терапии ОА традиционно принадлежит пероральным НПВП. Переход к пероральным НПВП может происходить очень короткими курсами на ранних стадиях для купирования боли. На самом деле, селективные или неселективные пероральные НПВП обеспечивают лучшее облегчение симптомов по сравнению с парацетамолом [63], величина эффекта снижения боли составляет 0,29 (0,22-0,35) [39], что вдвое больше эффекта парацетамола [63]. Пациенты обычно предпочитают НПВП по сравнению с парацетамолом [64]. Хотя систематические обзоры прямых сравнительных исследований не показывают четкого различия между влиянием глюкозамина сульфата и пероральных НПВП на боль или функцию [60], из-за большей безопасности первого [35] рабочая группа считает, что на основании имеющихся клинических данных применение НПВП может быть целесообразным у пациентов с более выраженной болью, особенно если при применении SYSADOA не удалось эффективно контролировать симптомы. С другой стороны, при применении в качестве базовой терапии SYSADOAs могут снизить потребность в НПВП [65].

Пероральные НПВП могут быть использованы периодически или длительными непрерывными курсами, но ни в коем случае не постоянно из соображений безопасности и из-за малого числа долгосрочных исследований. Недавние систематические обзоры многих, в основном краткосрочных клинических исследований не выявили явных различий в эффективности между ЦОГ-2 селективными, частично селективными или неселективными НПВП [60]. Поэтому выбор НПВП производят на основании профиля безопасности препарата, наличия сопутствующих заболеваний и состояния пациента.

В то время как селективные ингибиторы ЦОГ-2 реже вызывают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта при кратковременном применении, чем неселективные НПВП, остается неясной частота нежелательных явлений при более длительном лечении [60], в частности для цекоксиба [66] или эторикоксиба [67], которые являются единственными представленными на рынке Европы селективными ингибиторами ЦОГ-2. Действительно, последние данные свидетельствуют о том, что коксибы значительно увеличивают риск осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта по сравнению с плацебо, хотя и в меньшей степени, чем неселективные НПВП [68]. Таким образом, неселективные НПВП всегда должны назначаться совместно с ингибиторами протонной помпы (ИПП). Тем не менее, по описанным выше причинам и согласно последним данным экономической эффективности [69], рабочая группа считает, что у пациентов с обычным риском заболеваний желудочно-кишечного тракта, вопрос о совместном назначении селективных НПВП с ИПП должен решать врач. У пациентов с повышенным желудочно-кишечным риском, следует избегать назначения несе-

лечивных НПВП, а ЦОГ-2-селективные НПВП следует сочетать с ИПП [70]. При использовании аспирина увеличивается желудочно-кишечный риск для неселективных НПВП и, по крайней мере частично, снижается ЖКТ переносимость селективных НПВП [71]: в любом случае добавление ИПП выгодно и снижает риск [60].

Не вызывает сомнений, что все НПВП, селективные и неселективные, увеличивают риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений. Однако, напроксен обычно связывают с более низким риском тромботических осложнений [60]. Это было подтверждено в недавнем мета-анализе индивидуальных данных пациентов из 639 рандомизированных контролируемых исследований [68], в котором коксибы и диклофенак на треть увеличивали частоту серьезных сосудистых осложнений, главным образом из-за увеличения частоты серьезных коронарных осложнений (в том числе инфаркта миокарда со смертельным исходом и без смертельного исхода). Аналогичные нежелательные реакции возникали также при применении ибупрофена, в то время как напроксен не увеличивал общий сосудистый риск, вероятно, из-за его длительного угнетающего воздействия на агрегацию тромбоцитов [68]. В 2012 году ЕМА заявило, что согласно имеющимся данным напроксен может быть связан с более низким риском артериальных тромботических явлений, чем ингибиторы ЦОГ-2 и другие НПВП, хотя этот риск нельзя исключить полностью [72]. На основании совокупности доказательств, представленных в систематических обзорах обсервационных исследований и рандомизированных контролируемых испытаний, FDA также не рекомендовало изменения в предупреждениях относительно сердечно-сосудистого риска для напроксена (Hochberg MC, из личного общения).

Согласно более ранним данным, относительный риск сердечно-сосудистых осложнений возрастает с повышением изначального сердечно-сосудистого риска перед применением селективных НПВП [73]. При этом недавний всесторонний мета-анализ показал, что пропорциональное увеличение риска было одинаковым независимо от исходного риска [68], однако, повышение абсолютного риска в любом случае более выражено у пациентов с высоким риском серьезных сердечно-сосудистых осложнений, получающих коксибы или диклофенак и, возможно, ибупрофен [68]. По этой причине, рабочая группа предлагает избегать применения коксибов и высоких доз диклофенака или ибупрофена у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Впрочем, подобное заключение можно сделать для других неселективных НПВП (возможное исключение – напроксен) на основании результатов обсервационных исследований [74], где наблюдалось увеличение риска [75]. С другой стороны, при необходимости применения НПВП у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском напроксен может быть предпочтительным из-за его вероятно более низкого кардиоваскулярного риска [68, 75]. По результатам плацебо-контролируемых исследований одновременное применение низких доз аспирина с ЦОГ-2 селективными НПВП не уменьшает повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений [76, 77]. При этом в обсервационных исследованиях не было отмечено повышения сердечно-сосудистого риска при сочетании неселективных НПВП, кроме ибупрофена, с аспирином в низкой дозе [60]. Действительно, эти данные не относятся к ибупрофену, поскольку препарат клинически значимо фармакодинамически взаимодействует с аспирином и, следовательно, подобного сочетания следует избегать [78].

Повышение риска сердечно-сосудистых осложнений при применении НПВП напрямую связано с дисбалансом простаноидов [79], а также может быть косвенным образом связано с повышением артериального давления, хронической сердечной недостаточностью и почечной дисфункцией, вызываемыми всеми НПВП [80]. Врач должен всегда принимать во внимание это взаимодействие. В частности, может быть полезно избегать перорального применения НПВП у пациентов с повышенным почечным риском, например, при хронических заболеваниях почек со скоростью клубочковой фильтрации ниже 30 мл/мин [4].

В случае наличия противопоказаний к применению НПВП, если симптомы сохраняются, несмотря на использование НПВП, или изначально при сильной выраженности симптомов может быть назначено внутрисуставное введение препаратов.

Мнение об эффективности внутрисуставного применения гиалуроновой кислоты было неоднозначным, но большая часть мета-анализов показала значительное преимущество при остеоартрите коленного сустава, которое оказывается незначительным при анализе только высококачественных исследований [7]. Тем не менее, более поздний мета-анализ показал величину эффекта 0,34 (0,22-0,46), и хотя высокая гетерогенность затрудняет

анализ, этот эффект сохраняется в нескольких анализах чувствительности, основанных на качестве исследований, и небольшие эффекты сохраняются до 6 месяцев после лечения, что является важным фактом [81]. Эти благоприятные результаты подтверждены в другом недавнем мета-анализе, хотя на основе выборочных и неоднозначных наблюдений авторы сделали отрицательные выводы [82], которые рабочая группа не поддерживает. В действительности, внутрисуставные инъекции гиалуроновой кислоты относительно безопасны, хотя были зарегистрированы псевдосептические реакции, особенно при применении стабилизированной гиалуроновой кислоты с высокой молекулярной массой. Кроме того, использование гиалуроновой кислоты позволяет достичь более длительного снижения боли по сравнению с внутрисуставным применением кортикостероидов [83] и может отсрочить необходимость операции по полной замене сустава [84]. Также, согласно последним данным, не обнаружено значимых различий в эффективности по сравнению с пероральными НПВП [85]. Внутрисуставное введение гиалуроновой кислоты может быть хорошей альтернативой НПВП при ОА коленного сустава у пожилых пациентов или при высоком риске вызванных НПВП побочных эффектов.

Внутрисуставное применение кортикостероидов может быть предложено пациентам, особенно при наличии выпота, хотя эта рекомендация скорее теоретическая, чем основанная на фактических данных. На практике непосредственно после внутрисуставного введения кортикостероидов, например, метилпреднизолона ацетата или триамцинолона гексацетонида, проводят аспирацию синовиальной жидкости. Кортикостероиды действительно обладают более высокой эффективностью, чем гиалуроновая кислота в течение первых недель после введения [83], но их анальгетическое действие может на самом деле длиться всего несколько (1-3) недель, как показано в контролируемых исследованиях [86]. Профиль безопасности данного вида терапии достаточно благоприятный, причем имеются некоторые данные по повторяющимся циклам лечения [87], если они были запланированы из-за кратковременного анальгетического эффекта.

Этап 3: Последние попытки фармакологической коррекции перед операцией

Пациенты, у которых последовательное применение всех вышеуказанных методов лечения не было эффективным, могут рассматриваться как кандидаты для операции. Последним вариантом фармакологической коррекции для пациента с выраженной симптоматикой являются короткие курсы слабых опиоидов. Эффективность трамадола для облегчения боли и улучшения функции при остеоартрите коленного сустава невысокая, но значимая [88]; частота нежелательных явлений значительно выше по сравнению с плацебо, и несмотря на то, что они слабо выражены, могут привести к прекращению лечения у значительной части пациентов [88]. В целом, используемые при артрите опиоиды связаны со значительной заболеваемостью и должны применяться с предельной осторожностью [89]. Комбинированная терапия трамаолом и парацетамолом была эффективна при добавлении к НПВП у пациентов с недостаточным ответом на НПВП [90]. Однако вопросы безопасности остаются такими же, как при применении трамадола в монотерапии. Остается неясным, сопровождается ли добавление к НПВП только парацетамола более выраженным эффектом у данных пациентов, при меньшей частоте побочных эффектов [91].

Антидепрессанты часто используют при хронических болевых синдромах, поскольку они воздействуют на центральное звено передачи болевого импульса (т.е., на нейромедиаторы серотонин и норадреналин), что может в некоторой степени быть применимо также к трамадолу. Центральная сенситизация может играть важную роль в развитии боли при остеоартрите [92]. Доказательства эффективности дулоксетина при остеоартрите коленного сустава получены в основном по результатам двух рандомизированных плацебо-контролируемых краткосрочных исследований. Применение дулоксетина в течение 13 недель было клинически эффективным, но были отмечены частые нежелательные реакции, такие как тошнота, усталость, запоры, сухость во рту и другие [93]. В другом краткосрочном исследовании дулоксетин снижал выраженность боли в коленном суставе у пациентов с недостаточным ответом на НПВП [94], что подтверждает возможную эффективность препарата у пациентов с выраженной симптоматикой. Необходимы дополнительные и более долгосрочные исследования, прежде чем рекомендовать дулоксетин на более ранних этапах терапии. Действительно, на первоначальном физикальном обследовании можно выявить пациентов с центральной сенситизацией [95], которым может быть полезным более раннее применение центральных анальгетиков.

Этап 4: Терапия конечной стадии заболевания и хирургические методы

Полный обзор и обсуждение хирургических методов, применяемых на конечной стадии ОА коленного сустава, выходит за рамки задач рабочей группы. Не остается сомнений, что полная замена сустава является экономически эффективной, если применение предыдущих методов не дало результатов и отмечается значительное ухудшение качества жизни, хотя по понятным причинам данное утверждение основано не на рандомизированных контролируемых исследованиях [96]. Эндопротезирование сустава очень эффективно при тяжелых симптомах ОА коленного сустава и имеет высокий коэффициент польза/риск, если пациенты тщательно отобраны и хорошо информированы, анестезия и хирургическое вмешательство выполнены на высоком уровне, а период реабилитации проведен адекватно [10]. Последнее особенно важно, если реабилитация начинается сразу после операции, и в таком случае возврат к нормальной физической активности может происходить через 6-12 недель после вмешательства. При этом срок службы 95% всех протезов составляет более 10 лет, и только у около 20% пациентов полная замена суставов не приносит результатов [10].

Частичная замена коленного сустава является эффективной, если заболевание ограничено одним отделом коленного сустава, и при этом пациенты могут испытывать меньше осложнений, таких как тромбоз глубоких вен [97]. Среди других хирургических процедур, существуют доказательства некоторой эффективности высокой остеотомии большеберцовой кости в случае поражения медиальной части коленного сустава [98] и нет доказательств эффективности промывания сустава или удаления поврежденного хряща/мениска [99].

Для пациентов с выраженной симптоматикой, которым операция противопоказана или в случае отказа от операции, последний метод фармакологической коррекции заключается в применении классических опиоидов перорально или трансдермально, однако их эффективность варьирует от невысокой до умеренной, а риск нежелательных явлений очень высок [100]. Необходимо следовать рекомендациям руководства по использованию опиоидных анальгетиков для лечения хронической боли, не связанной с онкологическими заболеваниями [101].

Обсуждение

Среди многих действующих рекомендаций и руководств по лечению остеоартрита, подготовленных признанными научными обществами по всему миру [3-10], данный документ является первой попыткой подготовить подробный алгоритм, который предлагает пошаговые действия врача на различных этапах лечения конкретного пациента.

Единственная предыдущая попытка сформировать алгоритм была выполнена в руководстве NICE [9, 10]. Тем не менее, она ограничена разрешениями контролирующих органов в Великобритании (не все препараты, принимаемые во внимание, имеют такую же сертификацию в Великобритании, как в других европейских странах) и, главным образом, соображениями устойчивости Национальной системы здравоохранения Великобритании (NHS). В финальном документе NICE рассматривается ограниченное количество вариантов фармакологической терапии. Самое главное, после базовых мероприятий (образование, физические упражнения и потеря веса) указаны только два цикла (учитывая особенности формы алгоритма NICE) с низкой (или отсутствующей) степенью приоритизации на третьем и наиболее полном этапе, который охватывает методы лечения от пероральных НПВП до артропластики. В обновлении руководства NICE ограничения не изменились [10].

Другие недавно выпущенные рекомендации, такие как руководство Американской коллегии ревматологов [4], как это может быть и в других странах, также ограничены неполной доступностью всех препаратов, рассмотренных в нашей работе. Кроме того, специалисты ACR сознательно решили не разрабатывать алгоритм, а использовать формальный подход ранжирования имеющихся доказательств. Такой подход привел к отсутствию среди всех методов фармакологической терапии ОА коленного сустава категории, которую обозначили как «настоятельно рекомендовано», за исключением пероральных НПВП у пациентов с неадекватным ответом на ацетаминофен (парацетамол) и не имеющих противопоказаний к НПВП. Почти все фармакологические методы лечения были оценены как «условно (слабо) рекомендовано», а некоторые как «не рекомендовано». Авторы руководства ACR признают, что, пока большинство рекомендаций будут спорными, некоторые из них могут быть восприняты отрицательно [4].

Похожие ограничения применимы к новому руководству OARSI. OARSI традиционно проводит детальный анализ на основе доказательств с четкими рекомендациями по использованию данного вмешательства [5-7]. В последнем руководстве [8] OARSI выбрал «минималистский» подход, при этом доказательная база была описана лишь кратко и часто не полностью, а методы приводятся в алфавитном порядке и большая часть из них отнесены к «неопределенному» уровню рекомендации. Только небольшая часть из них получила рекомендацию как «адекватный», а пациентам с сопутствующими заболеваниями (подавляющее большинство в этой популяции пожилых пациентов) рекомендованы только местные НПВП и внутрисуставные кортикостероиды, помимо возможного использования биомеханических конструкций и трости [8]. В результате, рабочая группа ESCEO нашла разграничение между рекомендациями «адекватный» и «неопределенный» не особенно убедительным, причем последнюю категорию лечащему врачу интерпретировать трудно.

Предложенный здесь алгоритм суммирует существующие доказательства для всех предлагаемых методов лечения и размещает их в порядке, вытекающем из самих доказательств. Хотя одно из основных ограничений состоит в отсутствии, в подавляющем большинстве случаев, адекватных клинических исследований по приоритетности методов лечения, члены рабочей группы убеждены, что результатов имеющихся стандартных исследований достаточно, чтобы расположить каждый метод на определенном этапе алгоритма.

После базовых мероприятий, которые, в соответствии с большинством существующих рекомендаций и руководств, включают информирование/образовательные программы, снижение веса, если пациент имеет избыточный вес, и адекватные программы упражнений, алгоритм предлагает четыре мультимодальных этапа. На этапе 1 мы попытались более подробно охарактеризовать использование парацетамола в качестве начальной фармакологической терапии. Учитывая ограниченную эффективность и некоторые недавние опасения относительно безопасности, рабочая группа предлагает оставить парацетамол в качестве препарата, купирующего боль, применяя в качестве базового лечения SYSADOAs, такие как глюкозамин сульфат или хондроитин сульфат. Оба препарата должны быть рецептурными лекарственными препаратами фармацевтического класса, одобренными в Европе и в других странах, и они являются единственными продуктами, которые рабочая группа рекомендует на основании веских клинических данных, в том числе по безопасности и возможной дополнительной выгоды при использовании на ранних стадиях заболевания [36, 37, 46].

Местные НПВП могут быть добавлены для дополнительной аналгезии с учетом их кратковременного эффекта, не уступающего таковому для пероральной формы препарата, и хорошей переносимости. Кроме того, на первом этапе должно начинаться адекватное базовое немедикаментозное лечение помимо базовых мероприятий, которое продолжают и последовательно расширяют в любое время при выполнении алгоритма, в зависимости от реакции пациента.

Этап 2 заключается в расширенной фармакологической терапии у пациентов с сохраняющимися симптомами. Главную роль на этом этапе играет обращение к пероральным НПВП. Несмотря на неясные различия в имеющихся прямых сравнениях пероральных НПВП с SYSADOAs или местными НПВП, рабочая группа считает, что первые могут быть более эффективными у более тяжелых пациентов. Что касается безопасности, было сделано заключение, что пероральные НПВП не следует использовать непрерывно, а назначать с перерывами или длительными постоянными курсами лечения. Кроме того, выбор препарата среди неселективных или селективных НПВП должен производиться в зависимости от степени желудочно-кишечного, сердечно-сосудистого или почечного риска.

Следующий метод фармакологической терапии представляет собой внутрисуставное введение препаратов. Гиалуроновая кислота и кортикостероиды были изучены в основном на пациентах, у которых прежняя аналгетическая или противовоспалительная терапия не была эффективной. Оба метода различаются по продолжительности и интенсивности действия, которое сильнее, но короче (несколько недель после одной инъекции) для кортикостероидов по сравнению с гиалуронатом, действие которого слабее (и более спорное), но продлится до 6 месяцев после 1-3-недельного курса лечения.

На этапе 3 перечислены последние варианты фармакологической коррекции до операции, а именно пероральные слабые опиоиды или дулоксетин, для которых имеющиеся частичные доказательства были получены на пациентах, не отвечающих на прежнее лечение. Незначительная эффективность сочетается с нежелательными реакциями, которые могут привести к частому прекращению лечения и значительной заболеваемости [89].

Наконец, терапия конечной стадии заболевания является последним или четвертым этапом в алгоритме и состоит из хирургических методов, предельных в основном полной заменой сустава, и применения классических опиоидов в качестве требующей тщательного контроля альтернативы для пациентов, которым операция противопоказана.

Важно отметить, что разработанный алгоритм, насколько нам известно, является первой попыткой создать руководство по комбинированной или мультимодальной терапии. В первую очередь, рабочая группа считает, что указанные здесь базовые мероприятия должны всегда проводиться для всех пациентов, также как предусмотренное на этапе 1 базовое лечение. В свою очередь, этап 1 содержит рекомендации по комплексной терапии, предлагая в любой момент при необходимости, с одной стороны, добавление нелекарственных методов лечения, а с другой стороны, добавление местных НПВП к длительному применению SYSADOAs (с парацетамолом для купирования боли) для дальнейшего контроля боли. Когда пациенты переходят к этапу 2 и, таким образом, к лечению пероральными НПВП, базовая терапия 1го этапа не должна отменяться, поскольку она может по-прежнему воздействовать на течение болезни и снизить необходимость в применении НПВП. Точно так же, решение начать внутрисуставные инъекции гиалуроната или кортикостероидов в случае, если симптомы не купируются, не должно привести к автоматической отмене любого из предшествующих методов лечения. Более сложный вопрос возникает при переходе пациента к этапу 3 из-за недостаточного контроля симптомов. С точки зрения безопасности можно сказать, что начатую на этапе 1 терапию можно продолжить, так как она может давать долгосрочную выгоду. При этом степень замены начатого на этапе 2 лечения зависит от общего соотношения пользы к риску. Очевидно, что этап 4 отменяет все предшествующее лечение, особенно когда речь идет о хирургических методах.

Настоящий документ представляет собой экспертный консенсус, основанный на надежной доказательной базе. Среди научных обществ в области ревматологии, ESCEO является единственным, посвятившим себя двум специфическим заболеваниям, таким как остеопороз и остеоартрит, учитывая многочисленные биологические взаимосвязи между костью и суставом. В то время как большинство экспертов рабочей группы обладают опытом клинической и научной работы в сфере обоих заболеваний или преимущественно в сфере ОА и имеют большое число публикаций в этой области, у некоторых специалистов сфера научных интересов связана в основном с остеопорозом. Тем не менее, все члены рабочей группы являются врачами со специализацией в области ревматологии, имеют огромный опыт лечения пациентов с ОА, и состоят в научных советах, посвященных ОА и фармакоэкономике ревматических заболеваний.

В отношении всех рассматриваемых методов лечения, рабочая группа считает, что наиболее полный обзор был представлен по немедикаментозной базовой терапии, в то время как более обширный обзор хирургических методов на этапе 4, как уже упоминалось, вышел бы за границы этих рекомендаций. Напротив, практически все доступные фармакологические методы лечения были рассмотрены и включены в алгоритм с соответствующими комментариями. Классы препаратов, которые не были рассмотрены, включают бифосфонаты, вследствие неудачных результатов III фазы клинических испытаний ризедроната для контроля симптомов и прогрессирования заболеваний суставов, несмотря на благоприятные изменения некоторых биомаркеров [102]. Миорелаксанты также не были включены из-за отсутствия адекватных исследований при остеоартрите, поскольку исследования сосредоточены на других ревматологических состояниях (например, циклобензаприн при фибромиалгии).

Как и в любом другом руководстве, в данном документе имеются ограничения, поскольку со временем появляются новые доказательства, которые требуют периодического пересмотра. На момент создания документа содержит легко выполняемые и научно-обоснованные рекомендации по процессу лечения пациентов с ОА коленного сустава. Кроме того, этот документ представляет собой попытку создать основу для разработки новых международных руководств по лечению ОА, более доступных и понятных для специалистов и практикующих врачей.

Список литературы

- [1] Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011;377:2115-26.

- [2] Pereira D, Peleteiro B, Araújo J, Branco J, Santos RA, Ramos E. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270-85.
- [3] Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, 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.
- [4] 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 [review].
- [5] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part I: critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage* 2007; 15: 981-1000.
- [6] Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, Abramson S, Altman RD, Arden N, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:137-62.
- [7] 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.
- [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 Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Osteoarthritis: National clinical guidelines for care and management in adults*. London: Royal College of Physicians; 2008.
- [10] National Clinical Guideline Centre. *Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults*. Clinical guideline CG177; 2014.
- [11] Bruyère O, Bulet N, Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Evaluation of Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis using the GRADE system. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:165.
- [12] Hilgsmann M, Cooper C, Arden N, Boers M, Branco JC, Luisa Brandi M, et al. Health economics in the field of osteoarthritis: an expert's consensus paper from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum* 2013;43:303-13.
- [13] Zhang W, Doherty M, Peat G, Bierma-Zeinstra MA, Arden NK, Bresnihan B, et al. EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:483-9.
- [14] Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, Andreassen O, Christensen P, Conaghan PG, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological care management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013;72: 1125-35.
- [15] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:433-9.
- [16] Messier SP, Mihalko SL, Legault C, Miller GD, Nicklas BJ, DeVita P, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *J Am Med Assoc* 2013;310:1263-73.
- [17] Anandacoomarasamy A, Leibman S, Smith G, Caterson I, Giuffrè B, Fransen M, et al. Weight loss in obese people has structure-modifying effects on medial but not on lateral knee articular cartilage. *Ann Rheum Dis* 2012;71:26-32.
- [18] Fransen M, McConnell S. Exercise for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;4:CD004376.
- [19] Bartels EM, Lund H, Hagen KB, Dagfinrud H, Christensen R, Danneskiold-Samsøe B. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4:CD005523.
- [20] Kang JW, Lee MS, Posadzki P, Ernst E. T'ai chi for the treatment of osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2011;1: e000035 [PubMed PMID: 22021734. Pubmed Central PMCID: PMC3191392. Epub 2011/10/25].
- [21] Segal NA. Bracing and orthoses: a review of efficacy and mechanical effects for tibiofemoral osteoarthritis. *PM R* 2012;4(Suppl. 5):S89-96.
- [22] Raja K, Dewan N. Efficacy of knee braces and foot orthoses in conservative management of knee osteoarthritis: a systematic review. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;90:247-62.
- [23] Hunter D, Gross KD, McCree P, Li L, Hirko K, Harvey WF. Realignment treatment for medial tibiofemoral osteoarthritis: randomised trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1658-65.
- [24] Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, LaValley MP, Jones RK, Segal NA, et al. Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2013;310:722-30.
- [25] Jones A, Silva PG, Silva AC, Colucci M, Tuffanin A, Jardim JR, et al. Impact of cane use on pain, function, general health and energy expenditure during gait in patients with knee osteoarthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2012;71:172-9.
- [26] Loyola-Sanchez A, Richardson J, MacIntyre NJ. Efficacy of ultrasound therapy for the management of knee osteoarthritis: a systematic review with meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:1117-26.
- [27] Cakir S, Heggeler S, Ozturk C, Korkmaz M, Isleten B, Atamaz FC. Efficacy of therapeutic ultrasound for the management of knee osteoarthritis: a randomized, controlled, and double-blind study. *Am J Phys Med Rehabil* 2013;93:405-12.
- [28] Corbett MS, Rice SJ, Madurasinghe V, Slack R, Fayer DA, Harden M, et al. Acupuncture and other physical treatments for the relief of pain due to osteoarthritis of the knee: network meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2013;21:1290-8.
- [29] Vickers AJ, Cronin AM, Maschino AC, Lewith G, MacPherson H, Foster NE, et al. Acupuncture for chronic pain: individual patient data meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1444-53.
- [30] Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD001977.
- [31] Rutjes AW, Nuesch E, Sterchi R, Kalichman L, Hendriks E, Osiri M, et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD002823.
- [32] Atamaz FC, Durmaz B, Baydar M, Demircioglu OY, Iyiyapici A, Kuran B, et al. Comparison of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential currents, and shortwave diathermy in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;93:748-56.
- [33] Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(Suppl. 2):S250.
- [34] 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.
- [35] Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt J, Robinson V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD002946.
- [36] Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyère O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
- [37] Pavelká K, Gatterová J, Olejarová M, Machacek S, Giacomelli 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.
- [38] Reginster JY. The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 2007;56:2105-10.
- [39] Bjordal JM, Klovning A, Ljunggren AE, Slordal L. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain* 2007;11:125-38.
- [40] Wandel S, Juni P, Tendal B, Nuesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J* 2010;341:c4675.
- [41] Reginster JY, Altman RD, Hochberg MC. Glucosamine and osteoarthritis. Prescribed regimen is effective. *Br Med J* 2010;341:c6335.
- [42] Groves T. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. Report from post publication review meeting. *Br Med J* 2011 Available from: (Published online: (<http://www.bmj.com/rapid-response/2011/11/03/report-bmj-post-publication-review-meeting>)).
- [43] 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.
- [44] Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2009;2:359-71.

- [45] 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.
- [46] 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.
- [47] 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.
- [48] Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Burgi E, Burgi U, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007;146:580-90.
- [49] Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyère 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.
- [50] 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* 2013 [Epub ahead of print].
- [51] Franssen M, Agalioitis M, Naim 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* 2014 [Epub ahead of print].
- [52] Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Symptomatic efficacy of avocado-soybean unsaponifiables (ASU) in osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:399-408.
- [53] Bartels EM, Bliddal H, Schondorff PK, Altman RD, Zhang W, Christensen R. Symptomatic efficacy and safety of diacerein in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:289-96.
- [54] The European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC). Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/12/news_detail_001985.jsp&mid=WC0b01ac058004d5cl>; 2013.
- [55] Reginster JY, Badurski J, Bellamy N, Bensen W, Chapurlat R, Chevalier X, et al. Efficacy and safety of strontium ranelate in the treatment of knee osteoarthritis: results of a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2013;72:179-86.
- [56] The European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available, but with further restrictions. Available from: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2014/02/news_detail_002031.jsp&mid=WC0b01ac058001d126>; 2014.
- [57] Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2004;329:324-6.
- [58] 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.
- [59] 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.
- [60] Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for osteoarthritis: An update of the 2006 comparative effectiveness review [internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and duality (US); 2011.
- [61] Underwood M, Ashby D, Cross P, Hennessy E, Letley L, Martin J, et al. TOIB study team. 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.
- [62] Matthews P, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Topical rubefaciants for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;8:CD007403.
- [63] Zhang W, Jones A, Doherty M. Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis? A meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2004;63:901-7.
- [64] 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.
- [65] Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégaud B, Pouyane P, Maurice G, Depont F, et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. *Therapie* 2006;61:341-6.
- [66] Witter J. Celebrex Capsules (Celecoxib) NDA 20-998/S-009 Medical Officer Review. Available from: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3677bl_03_med.pdf>; 2000 [cited 31.03.2011].
- [67] Laine L, Curtis SP, Cryer B, Kaur A, Cannon CP, MEDAL Steering Committee. Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* 2007;369:465-73.
- [68] Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration: Bhala N, Emberson J, Merhi A, Abramson S, Arber N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2013;382:769-79.
- [69] Latimer N, Lord J, Grant RL, O'Mahony R, Dickson J, Conaghan PG, et al. Cost effectiveness of COX 2 selective inhibitors and traditional NSAIDs alone or in combination with a proton pump inhibitor for people with osteoarthritis. *Br Med J* 2009;339:b2538.
- [70] 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.
- [71] Moore RA, Derry S, Makinson GT, McCmay HJ. Tolerability and adverse events in clinical trials of celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of information from company clinical trial reports. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R644-55.
- [72] The European Medicines Agency. Assessment report for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and cardiovascular risk. EMA/696137/2012; 2012.
- [73] Solomon SD, Wittes J, Finn PV, Fowler R, Viner J, Bertagnolli MM, et al. Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 2008;117:2104-13.
- [74] Gislason GH, Jacobsen S, Rasmussen JN, Rasmussen S, Buch P, Friberg J, et al. Risk of death or reinfarction associated with the use of selective cyclooxygenase-2 inhibitors and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs after acute myocardial infarction. *Circulation* 2006;113:2906-13.
- [75] Olsen AM, Fosbol EL, Lindhardtsen J, Folke F, Chariot 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.
- [76] Bresalier RS, Sandier RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102 [Erratum in: *N Engl J Med* 2006;355:221].
- [77] Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 2005;352:1071-80.
- [78] US Food and Drug Administration. Information for healthcare professionals: Concomitant use of ibuprofen and aspirin. Available from: <<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm125222.htm>>; 2006.
- [79] Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004;351:1709-11.
- [80] American College of Rheumatology Ad Hoc Group on Use of Selective and Nonselective Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs. Recommendations for use of selective and nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs: an American College of Rheumatology white paper. *Arthritis Rheum* 2008;59:1058-73 [Erratum in: *Arthritis Rheum* 2008;58:1686. Dosage error in article text].

- [81] 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.
- [82] Rutjes AW, Juni P, da Costa BR, Trelle S, Nüesch E, Reichenbach S. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:180-91.
- [83] 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.
- [84] Abbott T, Altman RD, Dimef R, Fredericson M, Vad V, Vitanzo P Jr., et al. Do hyaluronic acid injections delay total knee replacement surgery? *Arthritis Rheum* 2013;65:S910-1.
- [85] 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* 2013;43: 593-9 [pii:S0049-0172(13)00206-0].
- [86] Bellamy N, Campbell J, Robinson V, Gee T, Bourne R, Wells G. Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD005328 [review].
- [87] Raynauld JP, Buckland-Wright C, Ward R, Choquette D, Haraoui B, Martel-Pelletier J, et al. Safety and efficacy of long-term intraarticular steroid injections in osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:370-7 [Erratum in: *Arthritis Rheum* 2003;48:3300].
- [88] Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2007;34:543-55.
- [89] Emkey R, Rosenthal N, Wu SC, Jordan D, Kamin M, CAPSS-114 Study Group. Efficacy and safety of tramadol/acetaminophen tablets (Ultracet) as add-on therapy for osteoarthritis pain in subjects receiving a COX-2 nonsteroidal anti-inflammatory drug: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31:150-6.
- [90] Altman RD. Pain relief in osteoarthritis: the rationale for combination therapy. *J Rheumatol* 2004;31:5-7.
- [91] 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.
- [92] Arendt-Nielsen L, Nie H, Laursen MB, Laursen BS, Madeleine P, Simonsen OH, et al. Sensitization in patients with painful knee osteoarthritis. *Pain* 2010;149:573-81.
- [93] 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.
- [94] 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.
- [95] Neogi T, Frey-Law L, Scholz J, Niu J, Arendt-Nielsen L, Woolf C, et al. Sensitivity and sensitisation in relation to pain severity in knee osteoarthritis: trait or state? *Ann Rheum Dis* 2013 [Epub ahead of print].
- [96] Ethgen O, Bruyere O, Richy F, Dardennes C, Reginster J-Y. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty: a qualitative and systematic review of the literature. *J Bone Joint Surg Am* 2004;86-A: 963-74.
- [97] Griffin T, Rowden N, Morgan D, Atkinson R, Woodruff P, Maddern G. Unicompartmental knee arthroplasty for the treatment of unicompartmental osteoarthritis: a systematic study. *ANZ J Surg* 2007;77:214-21.
- [98] Brouwer RW, Raaij van TM, Bierma-Zeinstra SM, Verhagen AP, Jakma TS, Verhaar JA. Osteotomy for treating knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD004019.
- [99] Laupattarakasem W, Laopaiboon M, Laupattarakasem P, Sumananont C. Arthroscopic debridement for knee osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD005118.
- [100] Nüesch E, Rutjes AW, Husni E, Welch V, Juni P. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7: CD003115.
- [101] Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Adler JA, Ballantyne JC, Davies P, et al. Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain. *J Pain* 2009;10:113-30.
- [102] Bingham CO 3rd, Buckland-Wright JC, Garner P, Cohen SB, Dougados M, Adami S, et al. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study. *Arthritis Rheum* 2006;54:3494-507.