

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Статья посвящена вопросам лечения остеоартроза – одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызывающего болевой синдром, снижение качества жизни, ограничение социальной активности и нетрудоспособность. Приводятся данные об эффективности оригинального препарата кристаллического глюкозамина сульфата (ДОНА).

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, симптом-модифицирующие препараты замедленного действия, кристаллический глюкозамина сульфат.

L.K. POSHEKHONOVA, PhD in medicine, D.V. POSHEKHONOV, PhD in medicine, P.A. KRASYUKOV, PhD in medicine
Road Clinical Hospital on Station Voronezh-1 of OJSC RZD
Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of Russia
TOPICAL ISSUES OF OSTEOARTHRITIS TREATMENT IN CLINICAL PRACTICE

The article is devoted to the treatment of osteoarthritis - one of the most common diseases of the musculoskeletal system, causing pain, reduced quality of life, restricting social activity and disability. Data are provided about the effectiveness of the original drug crystalline glucosamine sulphate (DONA).

Keywords: osteoarthritis, pain, symptom-modifying drugs slow motion, crystalline glucosamine sulfate.

Лечение остеоартроза, одного из самых распространенных заболеваний опорно-двигательного аппарата, вызывающего болевой синдром, снижение качества жизни, ограничение социальной активности и нетрудоспособность, является актуальным в современной медицине [1, 3]. В доступной нам научной литературе нет однозначного подхода к решению задачи по оптимальному комбинированию препаратов для лечения этой патологии, затрагивающей не только собственно хрящ, но и капсулу сустава с вовлечением синовиальной оболочки, субхондральную кость, связки и мышцы при активном участии нервной системы [2, 4]. Тем не менее следует отметить, что ведущим симптомом является боль, появление которой предшествует структурным изменениям сустава и его компонентам [1, 2, 4]. При остеоартрозе выраженность боли прогрессирует быстрее, чем морфологические изменения в хряще (рис. 1).

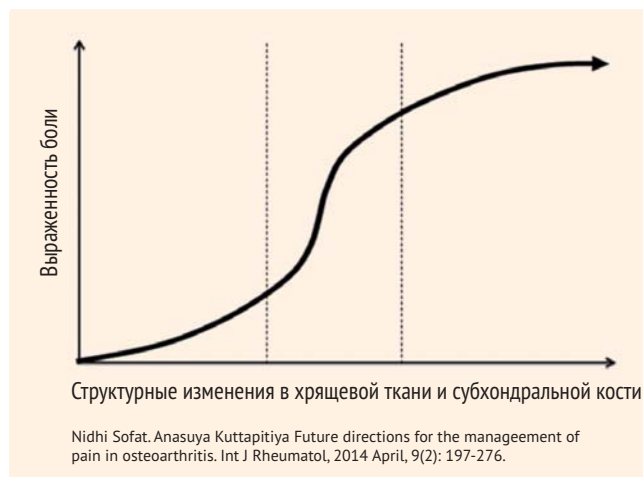
Следует подчеркнуть, что, когда боль уже становится выраженной и упорной, при обследовании с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ультразвукового исследования характерных морфологических изменений может не появляться [12, 17].

В то же время интенсивная боль в коленных суставах является лучшим клиническим предиктором прогрессирования остеоартроза, так как она представляется объединяющей переменной, отражающей наличие других факторов риска этого заболевания [2]. Известно, что выраженная боль коррелирует с наличием у больных синовита, варусной деформации, избыточного веса, а также ряда структурных изменений, выявляемых при

инструментальном обследовании, например отека костного мозга по данным МРТ [22].

Особую сложность представляет лечение коморбидных или полиморбидных пациентов. В первую очередь это обусловлено наличием нежелательных побочных явлений при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [28]. Так, у 55,2% больных остеоартрозом диагностируется артериальная гипертензия, у 21,8% – хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, у 17,2% – диабет, у 12,9% – ишемическая болезнь сердца, у 9,6% – бронхиальная астма и

Рисунок 1. Прогрессирование выраженности боли относительно структурных изменений в хряще при остеоартрозе



хроническая обструктивная болезнь легких [15, 17]. Повышение степени риска у таких больных с остеоартрозом при приеме НПВП формирует неблагоприятный прогноз по развитию инфарктов и инсультов. В ряде проведенных исследований подчеркивается, что при терапии НПВП отмечается тенденция к задержке воды и хлорида натрия в организме, стимулируется увеличение ренального эндотелина-1, а также констатируется негативное

лекарственное взаимодействие с диуретиками, β -адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [3, 4, 28].

Столь существенные проблемы рождают необходимость проведения альтернативной терапии НПВП, способной не только уменьшать выраженность болевого синдрома, но и благотворно воздействовать на хрящевую ткань, оказывая при этом противовоспалительное медленно-модифицирующее действие. Одним из таких препаратов является глюкозамина сульфат, который был впервые получен в 1876 г. В 1939 г. W. Haworth определил стереохимическую структуру глюкозамина сульфата, причем до 1950 г. это был единственный изученный аминсахарид. Несмотря на подобную историческую справку, глюкозамина сульфат (ГС) используется в медицине при лечении остеоартроза только в течение последних 20 лет.

Нельзя недооценивать роль ГС в формировании хрящевой ткани. Причем на рисунке 2 показана его ведущая физиологическая роль в синтезе гиалуроновой кислоты.

Представленные молекулы (рис. 3) характеризуют спектр глюкозамина. Следует подчеркнуть, что в биологических средах он существует в роли гидрохлорида и быстро расщепляется. В современной медицине его применение связано с кристаллическим ГС, устойчивым к гидролизу.

Представляя оригинальный кристаллический препарат глюкозамина сульфата (кГС) ДОНА, следует подчеркнуть его влияние на обмен хрящевой ткани. Являясь моноаминосахаридом, который синтезируется из глюкозы в процессе гексозаминного цикла, ГС формирует несколько солей, при этом в качестве лекарственных средств в настоящее время используются ГС и глюкозамина гидрохлорид (ГХ) [1]. ДОНА восполняет эндогенный дефицит глюкозамина, физиологически присутствующего в организме человека, с низкой молекулярной массой, способной стимулировать синтез протеогликанов и гиалуроновой кислоты синовиальной жидкости [6, 10, 13, 26]. В настоящее время доказано, что ДОНА увеличивает проницаемость суставной капсулы, восстанавливает ферментативные процессы в клетках синовиальной мембраны и суставного хряща [8, 30].

Рисунок 2. Роль глюкозамина в синтезе гиалуроновой кислоты

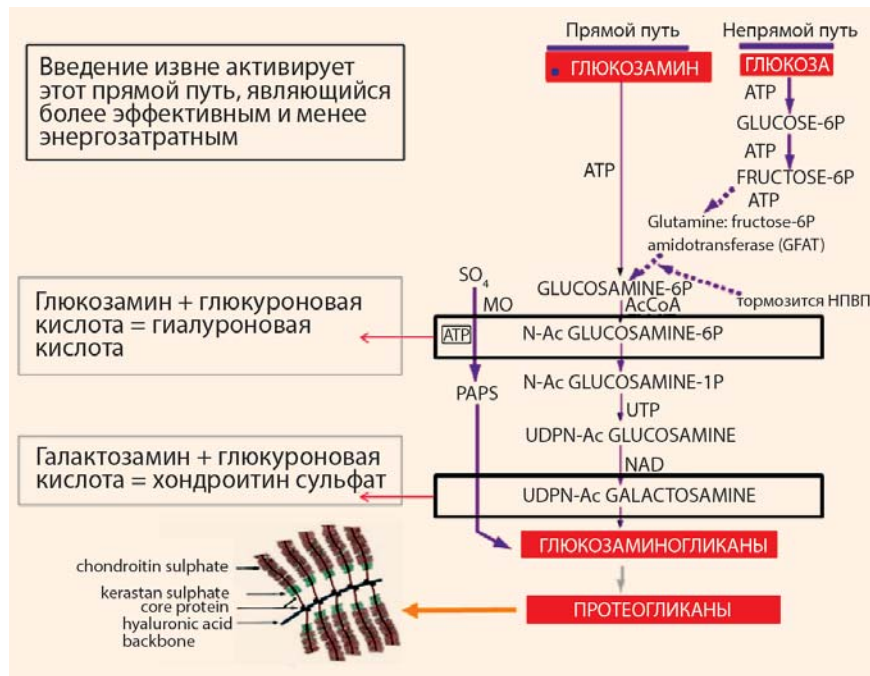
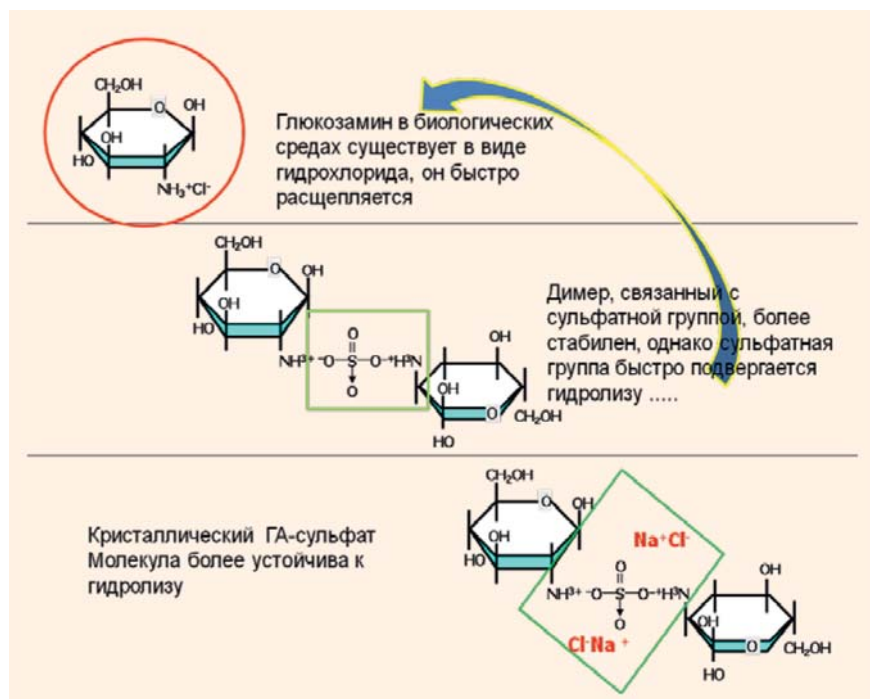


Рисунок 3. Спектр молекул глюкозамина



Особенно значимым является ее способность оказывать противовоспалительное действие, обусловленное блокированием синтеза супероксидных радикалов макрофагами и лизосомальных ферментов [3, 5, 32, 34]. Поскольку сульфаты участвуют в синтезе глюкозаминогликанов (ГГ) и метаболизме ткани хряща, сульфатные эфиры боковых цепей в составе протеогликанов имеют большое значение для поддержания эластичности и способности удерживать воду матриксом хряща. ДОНА способствует фиксации серы в процессе синтеза хондроитинсерной кислоты, осуществляя торможение деструктивных процессов в суставах, восстанавливает их функцию, тем самым уменьшая суставные боли [4, 7, 12, 21, 26].

Особенностью фармакокинетики является то, что после приема внутрь кГС быстро и полностью всасывается в тонком кишечнике, при этом абсорбция составляет 90%. После внутримышечного введения или приема внутрь ДОНА легко проникает через биологические барьеры и распределяется преимущественно в тканях суставного хряща [5, 8, 10, 13, 25].

Показаниями для назначения являются первичный и вторичный остеоартроз, в том числе коленного, тазобедренного суставов, и спондилоартроз [6, 8, 14, 25, 27, 29, 32].

Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта редки (метеоризм, диарея, запор), а также возможны аллергические реакции в виде крапивницы или зуда. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к препарату, наличие фенилкетонурии при приеме порошка внутрь, так как он содержит аспартам. Пациентам с тяжелыми нарушениями проводимости сердца, острой сердечной недостаточностью, при указании в анамнезе на эпилептиформные судороги, детям в возрасте до 12 лет, при беременности и в период лактации, а также при повышенной чувствительности к лидокаину противопоказан раствор для внутривенного введения, так как он содержит лидокаин [11, 26, 29].

Оценивая эффективность ДОНА, следует отметить, что кГС принадлежит к симптом-модифицирующим противовоспалительным препаратам замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis). Они характеризуются медленным развитием симптом-модифицирующего эффекта в отличие от анальгетиков и НПВП, выраженным последствием, когда эффект сохранялся не менее 1–2 месяцев, и обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием [16].

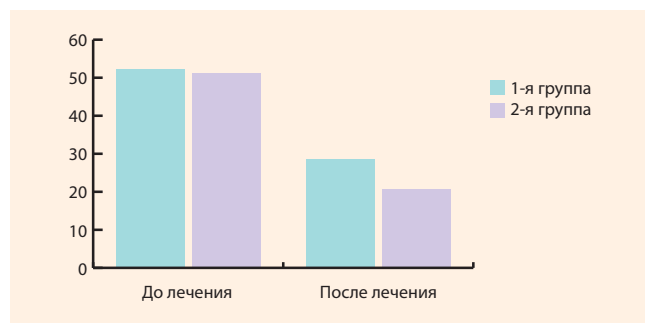
В Европе в отношении показаний к применению SYSADOA существуют значительные расхождения во мнении [1]. В Великобритании они классифицируются как пищевые добавки, доступны вне пределов аптечной сети и используются больными самостоятельно. В то же время стоит отметить, что опубликованный метаанализ, представляющий исследование вплоть до 1999 г. [18], подчеркивает, что хондроитин и ГГ оказывают умеренное или значительное воздействие на болевой синдром и функциональную подвижность суставов при ОА по сравнению с плацебо. Данные препараты являются безопасными и характеризуются минимумом побочных явлений [24]. При

этом выраженность терапевтического эффекта (ES) для хондроитина сульфата (ХС) и ГС составляла соответственно 0,78 и 0,44. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях сравнивался эффект ГС и ибупрофена [20, 33]. Первое исследование показало, что через 8 недель ибупрофен эффективнее уменьшал болевой синдром, однако к 8-й неделе преимущество было на стороне ГС [33]. Второе исследование, охватившее 4 недели лечения, продемонстрировало более быстрое действие ибупрофена, но к 4-й неделе уменьшение боли и функциональной подвижности суставов было одинаковым в обеих группах [20]. У 98 пациентов старших возрастных групп с ОА коленных суставов среднетяжелого и тяжелого течения на протяжении двухмесячного периода не удалось продемонстрировать статистически достоверных различий между ГС и плацебо по влиянию на болевой синдром и функциональную подвижность суставов [16]. Однако в течение 3 лет наблюдения у пациентов с ОА легкой и средней степени тяжести отмечено достоверное по сравнению с плацебо замедление уменьшения высоты суставной щели, снижение болевого синдрома и улучшение функциональной активности суставов. Результаты этого исследования позволяют предположить, что кристаллический ГС может быть использован в качестве структурно-модифицирующего препарата при ОА коленных суставов [16].

Оценивая эффективность ДОНА, следует отметить, что кГС принадлежит к симптом-модифицирующим противовоспалительным препаратам замедленного действия (SYSADOA – Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis)

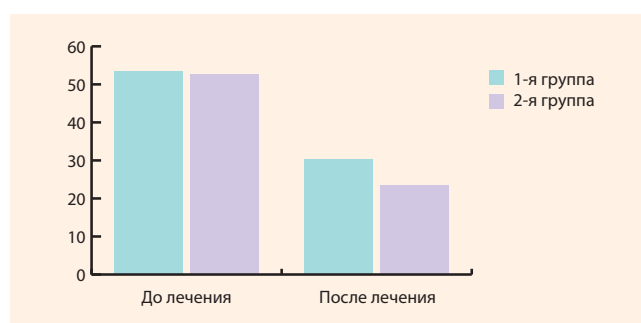
Следует отметить, что в целом эффективность глюкозамина при ОА достаточно хорошо изучена. В кокреновских обзорах (РКИ) изучались результаты наблюдений за 6 больными, получавшими глюкозамин. Было отмечено, что лишь при использовании оригинального кристаллического ГС значительно уменьшалась интенсивность болей в суставах, улучшились функции по индексам Лекена и WOMAC с достоверными отличиями от плацебо. В двух исследованиях продемонстрирован структурно-модифицирующий эффект кГС при ОА коленных суставов: кГС достоверно замедлял сужение суставной щели по сравнению с плацебо [1].

В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного клинического – проспективного 6-месячного исследования (РКИ GUIDE) ГС при ОА коленных суставов, включавшего 325 пациентов. В результате отмечалось уменьшение индекса WOMAC в группе больных, получавших ГС, что было статистически значимо по сравнению с плацебо ($p = 0,039$). Число больных, ответивших на терапию ГС, было выше, чем в группе плацебо ($p = 0,004$). В исследовании Qui G.X. и соавт. (2005) было включено 142 пациента с ОА коленных суставов, которые принимали ГС 1500 мг/сут и ГГ 1400 мг/сут. Основным критерием эффективности служил индекс Лекена.

Рисунок 4. Оценка боли при движении по ВАШ

Существенных различий по эффективности обнаружено не было, однако остается неясным, использовался ли в данном исследовании оригинальный кристаллический или обычный ГС.

В исследовании Zhang W.B. и соавт. (2007), многоцентровом РКИ, посвященном сравнительной эффективности ГС и ГГ при ОА коленных и тазобедренных суставов, при-

Рисунок 5. Оценка болезненности при пальпации по ВАШ

няло участие 143 пациента. Общая оценка эффективности между группами не различалась, препараты были также сравнимы по частоте побочных эффектов. Следовательно, в настоящее время нет единой точки зрения и однозначной оценки эффективности структурно-модифицирующих эффектов, что требует дальнейшего изучения этой проблемы. В доступной нам научной литературе имеются

выводы о значительной эффективности оригинального кристаллического ГС в препарате ДОНА, который успешно применяется при первичном и вторичном ОА различной локализации, спондилоартрозе, достоверно уменьшая суставную боль, обладая противовоспалительным действием. Хорошая переносимость препарата позволяет рекомендовать его для использования в реальной клинической практике, для улучшения качества жизни пациентов с ОА [9, 11, 14, 15, 17, 19, 23, 28, 31].

Хотелось бы сослаться на личный опыт использования ДОНА – оригинального кристаллического ГС, который назначался для лечения ОА больным, находившимся на стационарном лечении в ревматологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Воронеж-1 ОАО «РЖД». В проведенном нами клиническом исследовании 100 пациентов (62 женщины и 38 мужчин) с верифицированным диагнозом ОА, согласно критериям ACR, средний возраст которых составлял $51,3 \pm 2,78$ года, длительность ОА – $13,1 \pm 6,47$ года (от 9,5 до 21,3 года), рентгенографическая стадия 2 и 3 по Келлгрэну – Лоуренсу, вторая степень функциональной недостаточности суставов. Больные были разделены на две группы: в первой ($n = 50$) пациенты принимали НПВП в индивидуально подобранных среднетерапевтических

Таблица 1. Сравнительная оценка динамики болей по ВАШ

Характеристика болевого синдрома	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли ночью в кровати	$35,2 \pm 4,5$	$23,5 \pm 3,7^*$	$33,5 \pm 4,2$	$16,2 \pm 3,7^*\#$
Боли сидя или лежа	$42,7 \pm 6,2$	$34,8 \pm 4,6^*$	$41,8 \pm 5,3$	$24,2 \pm 4,1^*\#$
Боли в вертикальном положении	$43,1 \pm 4,9$	$37,2 \pm 4,5$	$44,9 \pm 4,7$	$27,3 \pm 2,9^*\#$
Боли при движении	$52,3 \pm 7,6$	$28,6 \pm 5,3^*$	$51,2 \pm 6,5$	$20,6 \pm 1,9^*\#$
Болезненность при пальпации	$53,5 \pm 8,2$	$30,3 \pm 6,2^*$	$52,6 \pm 6,3$	$23,5 \pm 3,4^*\#$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.
$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения.

Таблица 2. Оценка дискомфорта и максимальной дистанции передвижения по шкале Лекена

Шкала Лекена	1-я группа		2-я группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Продолжительность утренней скованности или боли после вставания	$2,4 \pm 0,08$	$2,1 \pm 0,06$	$2,5 \pm 0,06$	$1,3 \pm 0,01^*\#$
Боли и дискомфорт после ночного отдыха	$2,4 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$2,8 \pm 0,09$	$1,4 \pm 0,02^*\#$
Боль при ходьбе	$2,5 \pm 0,1$	$2,2 \pm 0,08$	$2,7 \pm 0,05$	$1,7 \pm 0,04^*\#$
Боль или дискомфорт в положении сидя в течение 2 ч	$1,5 \pm 0,03$	$1,1 \pm 0,02$	$1,2 \pm 0,06$	$1,1 \pm 0,02$
Усиление боли после стояния в течение 30 мин	$1,7 \pm 0,04$	$1,5 \pm 0,02$	$1,8 \pm 0,07$	$1,5 \pm 0,01^*\#$
Интегральная балльная шкала Лекена	$10,5 \pm 1,8$	$9,2 \pm 1,9$	$11 \pm 2,1$	$7 \pm 0,14^*\#$

* $p < 0,05$ – достоверность отличий от исходных значений.
$p < 0,05$ – достоверность межгрупповых отличий после лечения.

дозах в соответствии с наличием противопоказаний, во второй группе (n = 50), помимо НПВП, назначалась ДОНА в суточной дозе 1 500 мг.

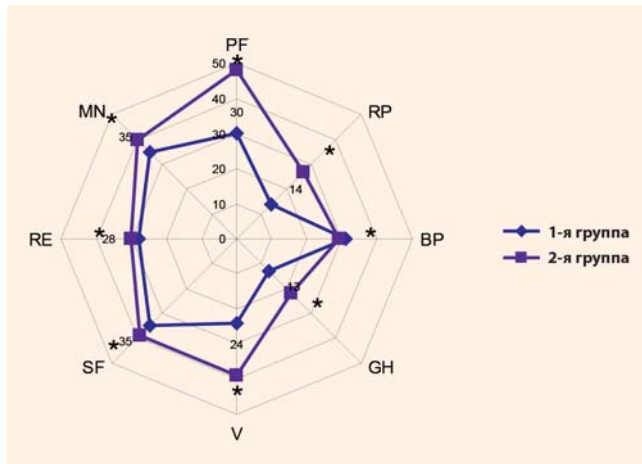
В результате шестимесячного наблюдения во второй группе достоверно уменьшился болевой синдром в покое, при движении (рис. 4), при нахождении в вертикальном положении, сидя или лежа (табл. 1).

При объективном осмотре лечащие врачи отмечали уменьшение болезненности при пальпации как ведущего объективного синдрома (рис. 5). Следует отметить статистически значимое уменьшение болевых параметров по шкале Лекена, в том числе при ходьбе, стоянии, после ночного отдыха. Интегральная балльная шкала Лекена также достоверно оптимизируется при проведении терапии препаратом ДОНА (табл. 2).

Наиболее значимым результатом является влияние на качество жизни, связанное как со статическими, так и динамическими нагрузками. Шкалы EQ-5D и HAQ достоверно показывают оптимизацию параметров повседневной жизни (рис. 6). По результатам HAQ назначение глюкозамина сульфата улучшило статические физические функции, положительно повлияло на качество жизни, что было обусловлено динамическими нагрузками. EQ-5D отразило результаты назначения ГС, что улучшило показатели привычной повседневной деятельности, уменьшило выраженность болей и дискомфорта, тревоги и депрессии.

Согласно проведенному исследованию, терапия препаратом ДОНА безопасна и хорошо переносится пациен-

Рисунок 6. Динамика аспектов качества жизни по общему опроснику HAQ и опроснику EQ-5D



тами (перед включением в исследование собирался аллергологический анамнез по переносимости лидокаина). Полученные данные соответствуют приведенным в статье научным исследованиям в отношении симптом-модифицирующего действия. Хочется отметить, что хорошая переносимость отмечалась нами у коморбидных больных, в том числе при сахарном диабете.

Таким образом, назначение оригинального кристаллического глюкозамина сульфата ДОНА позволяет сни-

зить интенсивность болевого синдрома, оказывая симптом-модифицирующее действие. Достоверность высокой клинической эффективности препарата ДОНА подтверждается оптимизацией индекса Лекена по параметрам продолжительности утренней скованности или боли после вставания, боли и дискомфорта после ночного отдыха, боли при ходьбе, усиления боли после

стояния в течение 30 минут. Назначение ДОНА улучшает физические и психологические параметры аспектов качества жизни по шкалам EQ-5D и HAQ. ДОНА хорошо переносится больными с остеоартрозом, в том числе с коморбидной патологией, что позволяет рекомендовать ее к широкому назначению в реальной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева Л.И. Остеоартроз: проблема века. *Медицинский совет*, 2013, 5: 78-80.
2. Кашеварова Н.Г., Зайцева Е.М., Пушкова О.В., Смирнов А.В., Алексеева Л.И. Факторы прогрессирования остеоартроза коленных суставов (5-летнее проспективное наблюдение). *Остеопороз и остеопатии*, 2013, 2: 9-11.
3. Насонова В.А., Цветкова Е.С. Фармакотерапия остеоартроза. *Лечащий врач*, 2004, 7: 22-24.
4. Чичасова Н.В. Проблема боли при остеоартрозе. *Лечащий врач*, 2007, 2: 31-34.
5. Altman RD. Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2009 Jul, 2(4): 359-71.
6. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*, 2011 Jun 18, 377(9783): 2115-26.
7. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, Hochberg MC, Kanis JA, Kvien TK, Martel-Pelletier J, Rizzoli R, Silverman S, Reginster JY. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*, 2014 Dec, 44(3): 253-63.
8. Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Deroisy R, Olejarova M, Gatterova J, Giacovelli G, Reginster JY. Glucosamine sulfate reduces osteoarthritis progression in postmenopausal women with knee osteoarthritis: evidence from two 3-year studies. *Menopause*, 2004 Mar-Apr, 11(2): 138-43.
9. Bruyère O, Pavelka K, Rovati LC, Gatterová J, Giacovelli G, Olejarová M, Deroisy R, Reginster JY. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*, 2008 Feb, 16(2): 254-60.
10. Chiusaroli R, Piepoli T, Zanelli T, Ballanti P, Lanza M, Rovati LC, Caselli G. Experimental Pharmacology of Glucosamine Sulfate. *Int J Rheumatol*, 2011, 2011: 939265.
11. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, Bliddal H, Juhl C, Christensen R. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2014 Dec, 66(12): 1844-55.
12. European Medicines Agency CPMP/EWP/784/97 Rev. 1. Guideline on clinical investigation of medicinal products used in the treatment of osteoarthritis. January 2010.
13. Giordano N, Fioravanti A, Panagiotas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research*, 2009 Jun, 70(3): 185-096.
14. Henrotin Y, Mobasheri A, Marty M. Is there any scientific evidence for the use of glucosamine in the management of human osteoarthritis? *Arthritis Res Ther*, 2012 Jan 30, 14(1): 201.
15. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, Towheed T, Welch V, Wells G, Tugwell P; American College of Rheumatology 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 (Hoboken)*, 2012 Apr, 64(4): 465-74.
16. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, Bannwarth B, Bijlsma JW, Dieppe P, Gunther K, Hauselmann H, Herrero-Beaumont G, Kklamanis P, Lohmander S, Leeb B, Lequesne M, Mazieres B, Martin-Mola E, Pavelka K, Pendleton A, Punzi L, Serni U, Swoboda B, Verbruggen G, Zimmerman-Gorska I, Dougados M; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT 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 Dec, 62(12): 1145-55.
17. Lane NE, Brandt K, Hawker G, Peeva E, Schreyer E, Tsuji W, Hochberg MC OARSI-FDA initiative: defining the disease state of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2011 May, 19(5): 478-82.
18. Mazzuca SA, Brandt KD, Katz BP, Hanna MP, Melfi CA. Reduced utilization and cost of primary care clinic visits resulting from self-care education for patients with osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum*, 1999, 42: 1267-73.
19. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, Arden NK, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra SM, Hawker GA, Henrotin Y, Hunter DJ, Kawaguchi H, Kwok K, Lohmander S, Rannou F, Roos EM, Underwood M OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014 Mar, 22(3): 363-88.
20. Müller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis Cartilage*, 1994 Mar, 2(1): 61-9.
21. National Clinical Guideline Centre Osteoarthritis: Care and Management in Adults. Clinical Guideline CG177, 2014.
22. Neogi T, Nevitt M, Niu J et al. Subchondral bone attrition may be a reflection of compartment-specific mechanical load: the MOST Study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2010, 69(5): 841-4.
23. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Maheu E, Rannou F, Branco J, Luisa Brandi M, Kanis JA, Altman RD, Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Reginster JY. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis-From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum*, 2016 Feb, 45(4 Suppl): S3-11.
24. 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 Nov, 19(11): 1270-85.
25. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyère O, Giacovelli G, Henrotin Y, Dacre JE, Gossett C. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, 2001 Jan 27, 357(9252): 251-6.
26. Reginster JY, Neuprez A, Lecart MP, Sarlet N, Bruyère O. Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int*, 2012 Oct, 32(10): 2959-67.
27. Roman-Blas JA, Castañeda S, Largo R, Herrero-Beaumont G. Glucosamine sulfate for knee osteoarthritis: science and evidence-based use. *Therapy*, 2010 Nov, 7(6): 591-604. DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/ty.10.67>.
28. Rovati LC. Crystalline glucosamine sulfate in the only SYSADOA that decreases consumption of NSAIDs in knee osteoarthritis: results from the PEGASus cohort. Oral presentation; 2014 OARSI World Congress on Osteoarthritis, Paris, France, 24-27 April 2014.
29. Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2012 Jun, 4(3): 167-80.
30. Simon RR, Marks V, Leeds AR, Anderson JW. A comprehensive review of oral glucosamine use and effects on glucose metabolism in normal and diabetic individuals. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011 Jan, 27(1): 14-27.
31. Stumpf JL, Lin SW. Effect of glucosamine on glucose control. *Ann Pharmacother*, 2006 Apr, 40(4): 694-8.
32. Uitterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jenniskens YM, Bierma-Zeinstra SM, Degroot J, Verhaar JA, Weinans H, van Osch GJ. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006 Mar, 14(3): 250-7.
33. Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthritis of the knee in out-patients. *Curr Med Res*, 1982, 8: 145-9.
34. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, Abramson S, Altman RD, Arden NK, Bierma-Zeinstra S, Brandt KD, Croft P, Doherty M, Dougados M, Hochberg M, Hunter DJ, Kwok K, Lohmander LS, Tugwell P. 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 Apr, 18(4): 476-99.