

Актуальные вопросы безопасности медикаментозной терапии остеоартроза у пациентов пожилого и старческого возраста

А.П. ВИКТОРОВ, д. мед. н., профессор

/ННЦ «Институт кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско»
НАМН Украины, Киев/

Резюме

Актуальні питання безпеки медикаментозної терапії остеоартрозу у пацієнтів похилого та старечого віку

О.П. Вікторов

У статті висвітлюється проблема безпеки лікарських засобів при лікуванні остеоартрозу, розглядається розвиток побічних реакцій лікарських засобів у зв'язку з віковими особливостями геріатричних пацієнтів. Автор обґрунтовує необхідність призначення нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) залежно від їх впливу на біосинтез глікозаміногліканів в організмі. Показано доцільність призначення хондропротекторів глікозаміну і хондрітину сульфату, зокрема препарату Артрон® Комплекс, спільно з прийомом НПЗЗ. Включення препарату Артрон® Комплекс до складу комплексної терапії остеоартрозу дозволяє на 1/2 зменшити дозу НПЗЗ, що, в свою чергу, зумовлює зниження ризику виникнення побічних реакцій, особливо у пацієнтів похилого віку.

Ключові слова: побічні реакції лікарських засобів, остеоартроз, лікування, хондропротектори, глікозамін, хондрітину сульфат, Артрон® Комплекс

Summary

Actual Safety issues of Medicament Treatment of Osteoarthritis in Elderly Patients

A.P. Viktorov

The article covers the issue of medicine safety in treatment of osteoarthritis. Specifically, drug side effects development associated with old age in elderly patients with osteoarthritis has been discussed. The author argues a need for administration of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), depending on their impact on glycosaminoglycan biosynthesis. The reasons have been justified for administration of glucosamine and chondroitin sulfate chondroprotectors, and specifically the Arthron® Complex, in combined therapy with NSAIDs. The use of Arthron® Complex in combined therapy of osteoarthritis makes it possible to halve the dose of NSAIDs, thus reducing the risk of side effects, especially in elderly patients.

Key words: side effects of medications, osteoarthritis, treatment, chondroprotectors, glucosamine, chondroitine sulfate, Arthron® Complex

Во всем мире проблема безопасности лекарственных средств (ЛС) становится все более актуальной. В первую очередь, это связано с увеличением количества ЛС и их высокой активностью, которая может сопровождаться возникновением различных по проявлению и степени тяжести побочных реакций (ПР) [1]. Еще с давних времен практически одновременно развивались представления о лекарстве как о лечебном средстве и возможном яде. В связи с этим интерес общества и его попытки контролировать качество и безопасность ЛС известны еще в период Древней истории. Уже в Греции и Египте в I тысячелетии до н.э. обращение лекарств контролировали официальные лица (R. Penn, 1979). В Средние века во многих государствах члены признанных медицинских сообществ имели право проверять аптекарские товары и уничтожать некачественную продукцию [2].

Сегодня одним из путей предупреждения развития ПР при применении лекарств является производство и поступление на фармацевтический рынок новых качественных, эффективных и безопасных препаратов, а другим, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), – развитие системы осуществления контроля за безопасностью ЛС.

Безопасность лекарств при их медицинском применении является важной проблемой здравоохранения.

Несмотря на то что изучение переносимости ЛС и выявление нежелательных ПР проводят на стадии доклинического и клинического изучения, истинное представление о безопасности ЛС может быть получено, как правило, после 10 и более лет медицинского применения у больных разных категорий (по возрасту, полу, с наличием сопутствующей хронической патологии и т.д.) [3]. По данным G. Guayatt (2004), примерно в 25% случаев новые ЛС, появившиеся на фармацевтическом рынке, остаются «черным ящиком» после начала их широкого применения в медицинской практике. Потребовалось почти 40 лет применения ацетилсалициловой кислоты, прежде чем стало известно, что она может вызывать эрозии слизистой оболочки желудка. А то, использование амидопирина может привести к тяжелейшему осложнению, такому как агранулоцитоз, выяснилось спустя 35 лет от начала его медицинского применения [4].

В настоящее время банк данных о серьезных ПР, зарегистрированных в мире, насчитывает около 5 млн сообщений, а в Украине с 1996 г. – свыше 40 тысяч.

Летальность вследствие ПР занимает 5-е место в мире после заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, онкологической патологии и травм [5]. От побочных реакций ЛС и их последствий страдают 2–3% общей популяции людей [6].

ARTHRON®
COMPLEX
АРТРОН® КОМПЛЕКС
 ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТ НАТРІЮ 500 МГ
 ГЛЮКОЗАМІНУ ГІДРОХЛОРИД 500 МГ



Одночасне застосування **АРТРОН® КОМПЛЕКС** і НПЗП при лікуванні дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів та хребта дає змогу:

- посилити клінічний ефект стосовно больового синдрому та відновлення функції⁽³⁾
- в 2 рази зменшити дозу НПЗП зі збереженням їх фармакологічних властивостей^(1,3)
- на 50% скоротити кількість епізодів больової та безбольової ішемії міокарда (за даними Холтеровського моніторингу)⁽⁴⁾
- досягти достовірного збільшення товщини суглобового хряща (за результатами МРТ)⁽⁴⁾
- в 2 рази зменшити кількість ерозивних уражень слизової оболонки ШКТ (за результатами ЕФГДС)⁽²⁾

1. Викторов А.П. Актуальные вопросы безопасности медикаментозной терапии остеоартроза у лиц пожилого и старческого возраста // НМИФ. – 2010. – №5 (311)

2. Данные открытого рандомизированного 6-месячного клинического исследования по оценке эффективности и безопасности препарата Артрон® Комплекс при дегенеративных заболеваниях позвоночника. Исследовательский центр – МГМСУ. Банникова М.Б. и соавт., 2006г. // Укр. мед. часопис. – 2009. – №1/2

3. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового 9-месячного исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Артрон® Комплекс у больных с остеоартрозом коленных суставов. Алексеева Л.И. и соавт., 2005 // Укр. мед. часопис. – 2009. – №1/2

4. Результаты открытого рандомизированного 9-месячного исследования по изучению эффективности и безопасности препарата Артрон® Комплекс у больных с остеоартрозом коленных суставов. Исследовательский центр – МГМСУ. Верткин А.Л., Наумов А.В., 2007 // РМЖ. – 2008. – Том 16, №7

Для отримання більш детальної інформації уважно прочитайте інструкцію з медичного застосування препарату. Реклама. Лікарський засіб.

www.unipharm.ua

© Copyright by Unipharm, Inc., 2011

Виробник:
UNIPHARM, INC.
 New York, NY 10118, USA
 Юніфарм, Інк., Нью-Йорк, 10118, США

ПОТУЖНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ ЛІКУВАННЯ АРТРОЗУ

По результатам исследований, проведенных в разных странах, от 3 до 15% всех обращений к врачу вызваны ухудшением состояния здоровья в связи с применением ЛС [7]. Побочные реакции – причина 3–10% госпитализаций. Также ПР развиваются у 10–30% госпитализированных больных [8, 9].

На сегодняшний день осложнения фармакотерапии принято классифицировать по патогенетическому принципу (И.С. Чекман, 1980; В.Ф. Давыдов, 1980; Н.Н. Каркищенко, 1996; Ю.Б. Белоусов и др., 1997; Б.Г. Катцунг, 1998; В.Г. Кукес, 1999).

1. Побочные (нежелательные) эффекты, обусловленные:

- механизмом действия ЛС;
- особенностями фармакокинетики ЛС;
- особенностями фармакодинамики ЛС;
- физико-химическими свойствами ЛС;
- индивидуальной чувствительностью организма;
- взаимодействием с другими ЛС, пищевыми продуктами.

2. Токсические эффекты (обратимые и необратимые), обусловленные:

а) абсолютной передозировкой ЛС:

- введение высокой дозы;
- кумуляция;

б) относительной передозировкой ЛС:

- замедление биотрансформации (метаболизма, инактивации);
- замедление выведения ЛС или его активных метаболитов;
- отдаленные токсикологические эффекты (тератогенный, канцерогенный).

3. Аллергические (иммунологические) реакции немедленно и замедленного типов.

4. Лекарственная устойчивость (толерантность к ЛС разных групп).

5. Суперинфекция и дисбактериозы.

6. Медикаментозная зависимость, пристрастие (психическая, физическая, наркомания, токсикомания).

7. Синдром отмены (наблюдается после отмены длительного применения некоторых ЛС).

8. Тератогенное, мутагенное, канцерогенное действие ЛС.

9. Идиосинкразия (реакции, связанные с различными ферментопатиями).

10. Парадоксальные эффекты ЛС.

Уже давно отмечено, что у больных пожилого и старческого возраста количество ПР, регистрируемых при приеме ЛС, значительно больше, чем у пациентов молодого возраста. Риск возникновения ПР у пациентов пожилого возраста в 5–7 раз выше, чем у молодых. Пожилых людей в 2–3 раза чаще, чем молодых пациентов и пациентов среднего возраста, госпитализируют по поводу ПР ЛС [1]. Это особенно актуально в условиях того, что население земного шара, особенно в промышленно развитых странах, неуклонно стареет. В настоящее время доля лиц в возрасте старше 60 лет составляет более 15% населения.

По прогнозам ВОЗ в ближайшее десятилетие количество жителей Земли, которым исполнится 60 лет, превысит 1 миллиард. В Украине их доля в общей численности населения составляет 21,4%, имеет устойчивую тенденцию к увеличению и является одной из самых высоких в мире [1].

Несомненным является тот факт, что у людей старшего возраста выше заболеваемость и потребность в медицинской помощи. На это влияют две группы факторов: социальные (снижение доходов, ограничение свободы действий, уменьшение социальной значимости) и биологические (снижение иммунитета, устойчивости к стрессу, истощение механизмов адаптации, накопление инволюционных эффектов). Они отражаются на такой важной сфере клинической медицины, как фармакотерапия, и, естественно, на применении лекарственных средств. Частота потребления медикаментов, по разным оценкам, неуклонно возрастает пропорционально возрасту (до 40 лет ЛС используют 25,4% населения, а в возрасте 80 лет и старше – 66,5%). По некоторым данным люди пожилого возраста потребляют более трети всех выпускаемых ЛС [10].

Люди пожилого и старческого возраста болеют чаще и имеют, как правило, не одно хроническое заболевание. Фармакотерапия у данной группы пациентов отличается спецификой, обусловленной морфологическими, функциональными и метаболическими нарушениями, возникающими в организме при старении, и связанными с этим возрастными особенностями развития и течения болезни.

Хроническое течение многих заболеваний у больных пожилого возраста требует длительной, практически постоянной фармакотерапии. Это относится, в первую очередь, к артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, хронической обструктивной болезни легких, сахарному диабету, депрессивным состояниям и, конечно же, заболеваниям опорно-двигательного аппарата.

В клинической практике заболевания опорно-двигательного аппарата по частоте занимают второе место после артериальной гипертензии [11], что составляет 27% всех обращений к врачу [12].

Системное и локальное поражение костной и хрящевой ткани – одно из наиболее тяжелых проявлений ревматических и других заболеваний костно-суставного аппарата.

Остеоартроз – наиболее распространенная форма суставной патологии [13–15], которая поражает в основном людей пожилого и старческого возраста, имеющих большое количество сопутствующих заболеваний [16]. Согласно проведенным эпидемиологическим исследованиям дистрофические изменения в суставах обнаруживаются в 50% случаев у людей в возрасте старше 40 лет, а в возрасте 70 лет это заболевание отмечено у 90% населения [17]. В связи с этим вопросы эффективного и безопасного применения ЛС, влияющих на костную и хрящевую ткань, у больных геронтологического профиля приобретают особую актуальность.

Согласно патогенетическому принципу ПР и возникающие при этом осложнения при лечении у гериатрических пациентов принято делить на группы.

I. ПР, связанные с фармакологическим действием ЛС. Эти реакции можно отнести к ожидаемым (предвиденным).

II. Токсические осложнения вследствие абсолютной или относительной передозировки лекарств. Абсолютная передозировка у лиц старческого возраста наиболее часто обусловлена двумя причинами. Первая – сознательный прием повышенной дозы, «чтобы скорее подействовало». Вторая – забывчивость на

фоне изменений, вызванных атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, что влечет повторный прием уже принятой дозы. На практике чаще встречается относительная передозировка, связанная с возрастными изменениями фармакокинетики. Другими словами, относительная передозировка – это токсический эффект терапевтической дозы, т.е. дозы, которая по абсолютной величине является терапевтической, но становится токсической для стареющего организма.

III. Побочные эффекты, которые непредсказуемы и зависят от индивидуальных особенностей (например, головная боль, нарушения сна и т.д.).

IV. Аллергические реакции немедленного и замедленного типа.

V. Синдром отмены, который развивается после внезапного прекращения приема некоторых ЛС.

VI. Нарушение почечной экскреции. В этой ситуации возможны токсические проявления при назначении некоторых ЛС (аминогликозидов, солей лития, сердечных гликозидов, новокаинамида и др.) даже в терапевтических дозах, так как ренальная экскреция с возрастом снижается [18].

На сегодня известны фармакологические группы ЛС, применение которых у людей пожилого возраста сопряжено с потенциальным риском развития ПР. Наиболее часто (27% случаев) ПР возникают при назначении нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [20–23].

Многообразие лечебных свойств препаратов указанной выше фармакологической группы вывело их в разряд наиболее часто назначаемых, ведь каждый третий житель планеты использует НПВС [12]. Так, по данным российских исследователей, НПВС по поводу боли в коленных и тазобедренных суставах перманентно принимали 71,3% пациентов [24].

Конечно, назначение НПВС при остеоартрозе возможно, а нередко и необходимо [25], однако следует помнить о том, что они относятся к тем ЛС, которые не следует назначать лицам пожилого и старческого возраста без веских оснований, особенно в течение длительного периода [26], поскольку длительное применение таких препаратов представляет серьезную клиническую проблему с точки зрения не только выбора оптимального препарата, его дозировки, но и обеспечения безопасности.

Например, при длительном использовании НПВС у пациентов с остеоартрозом существует риск развития гиперкалиемии, почечной недостаточности, фатальных желудочных кровотечений и сердечно-сосудистых осложнений [27].

Известно, что современные НПВС могут оказывать разнонаправленное действие на костную и хрящевую ткань [28]. Если говорить о действии некоторых НПВС на метаболизм суставного хряща, их можно разделить на группы по влиянию на биосинтез глюкозаминогликанов (табл. 1) [17].

Поэтому для осуществления рациональной терапии НПВС нужно помнить о ПР данной группы препаратов и контролировать их [25].

В то же время, существует группа ЛС, характерной особенностью которых является высокий профиль безопасности, подтвержденный многими клиническими исследованиями и наблюдениями. Это так называемые болезнь-модифицирующие пре-

параты, систематический прием которых необходим больным с признаками манифестного остеоартроза, – хондроитина сульфат и глюкозамин. Они в значительной степени восполняют недостаточную синтезирующую функцию хряща [25] (табл. 2).

Так, в опубликованном в журнале *Arthroscopy* (2009) обзоре, изучавшем клиническую эффективность и безопасность препаратов глюкозамина и хондроитина сульфата с позиций доказательной медицины при остеоартрозе коленных суставов, акцентируется внимание на доказанном высоком профиле безопасности этих хондропротекторов, который сопоставим с таковым у плацебо. Авторы обзора считают, что именно на данную положительную характеристику препаратов на основе глюкозамина и хондроитина сульфата врач должен в первую очередь обращать внимание пациентов [29].

Еще в одном систематическом обзоре, опубликованном в 2009 г. британскими учеными, в котором рассмотрено пять ранее выполненных систематических обзоров, одно клиническое руководство и восемь рандомизированных клинических исследований продолжительностью не менее 12 месяцев, было отмечено, что профиль безопасности глюкозамина и хондроитина сульфата был положительным. Учитывая, что в научной литературе продолжает обсуждаться вопрос о влиянии экзогенного глюкозамина на углеводный обмен, была проведена экспертиза дополнительных литературных источников, которая показала, что глюкозамин не имеет какого-либо существенного влияния на обмен глюкозы. Также в этом систематическом обзоре говорится о сомнительности связи между приемом глюкозамина или хондроитина сульфата и острым токсическим поражением печени, однако отмечена возможность их нежелательного взаимодействия с варфарином [30].

Таблица 1. Влияние некоторых нестероидных противовоспалительных средств на метаболизм суставного хряща

Действие НПВС на биосинтез глюкозаминогликанов	Представители НПВС
Ингибируют	Ацетилсалициловая кислота, индометацин, ибупрофен, фенпрофен, фенилбутазон
Не оказывают влияния	Мелоксикам, пироксикам, диклофенак натрия, сулиндак, целекоксиб
Стимулируют	Беноксапрофен, тиапрофеновая кислота, парацетамол

Примечание: НПВС – нестероидные противовоспалительные средства.

Таблица 2. Влияние глюкозамина и хондроитина сульфата на опорно-двигательный аппарат

Глюкозамин	Хондроитина сульфат
Недостаточно информации о влиянии на костную ткань	Нормализует костный обмен
Усиливают анаболические эффекты в хрящевой ткани	
Снижают катаболические эффекты в хрящевой ткани	
Обезболивающее действие	
Противовоспалительное действие	
Повышает синтез гиалуроновой кислоты, снижает уровень интерлейкина-1 в синовиальной жидкости	Накапливается в синовиальной жидкости и выступает в качестве смазки суставных поверхностей

Помимо того что хондроитина сульфат и глюкозамин обладают высоким профилем безопасности, они имеют еще одно положительное свойство – способность снижать риск развития отрицательных реакций со стороны различных систем и органов человеческого организма, обусловленных НПВС при их совместном применении. Данное свойство нашло свое подтверждение в работе украинских авторов А.П. Викторова, И.В. Лысенко, С.Х. Тер-Вартаньяна, Ф.С. Леонтьевой «Клиническое обоснование эффективности терапии остеоартроза комбинацией препаратов – нимесулид, глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат», опубликованной в 2009 г., в которой говорится о том, что совместное применение препарата Артрон® Комплекс и нимесулида в комбинированной терапии остеоартроза позволяет на 1/2 снизить дозу НПВС без потери основных фармакологических

свойств, а это, в свою очередь, снижает риск возникновения ПР, что особенно важно для пациентов пожилого возраста и больных с сопутствующими заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также сердечно-сосудистой системы [31].

В заключение хотелось бы еще раз сказать о том, что стареющее население в силу биологических, медицинских, социальных и других причин является одним из ведущих потребителей ЛС. Поэтому одной из важнейших задач современной фармакотерапии хронических заболеваний, и остеоартроза в частности, у пациентов геронтологического профиля является выбор эффективных и безопасных подходов к индивидуальной рациональной медикаментозной терапии с учетом возрастных особенностей стареющего организма.

Литература

1. Безопасность лекарств: Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
2. Стефанов О.В., Викторова О.П., Мальцев В.И. та ін. Організація системи фармакологічного нагляду в Україні. – К.: Авіцена, 2002. – 68 с.
3. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение / Под ред. М.Н.Г. Дюкса. – Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. – ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек, 1995. – 219 с.
4. Герасимов В.Б., Лукьянов С.В., Бабахин А.А. и др. Побочные эффекты лекарственных средств // Ремедиум. – 2005 (январь – февраль). – С. 32–37.
5. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Под ред. А.В. Стефанова и др. – К.: Морион, 2003. – 216 с.
6. Shear N.H., Del Rosso J.Q., Phillips E. et al. Drug Actions, Interactions, Reactions. Program of the American Academy of Dermatology // *Academy*. – 2000. – Vol. 5.
7. Leape L.L., Bates D.W., Cullen D.J. et al. Systems analysis of adverse drug events // *JAMA*. – 1995. – P. 35–43.
8. Johnston P.E., Bluhm R., Koestner J.A. et al. Hospital-based ADR reporting: The Vanderbilt approach // *P&T*. – 1993. – Vol. 18. – P. 847–867.
9. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Проблемы безопасности лекарственных средств в России // *Фармацевтический мир*. – 1997. – №2. – С. 10–12.
10. Петров М.Н., Шатнева Г.П. // *Здравоохранение РФ*. – 1987. – №2. – С. 27–29.
11. Scott D. Text book of rheumatology, 1999.
12. Чисасова Н.В. Эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике // *Русс. мед. журн.* – 2006. – Т. 14, №25 (Ревматология).
13. Поворознюк В.В. Остеоартроз: современные принципы лечения // *Здоровье Украины*. – 2003 (ноябрь).
14. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States // *Arthritis Rheum.* – 1998. – Vol. 41. – P. 778–799.
15. Felson D.T. Osteoarthritis of the knee // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 841–848.
16. Вишневыський В.А., Литвин Ю.П., Гулай А.М., Гулай А.А. Аналіз патології внутрішніх органів у хворих на остеоартроз великих суглобів // *Мед. перспективи*. – 2009. – Т. 14, №3.
17. Корж Н.А., Хвистюк А.Н., Дедух Н.В. и др. Остеоартроз: консервативная терапия: Монография / Под ред. Н.А. Коржа, Н.В. Дедух, И.А. Зупанца. – Харьков: Золотые страницы, 2007. – 424 с.
18. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. – М.: Универсум, 1998.
19. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. – 448 с.
20. Mamdani M., Rochon P.A., Juurlink D.N. et al. Observational study of upper gastrointestinal hemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs // *BMJ*. – 2002. – Vol. 325. – P. 624.
21. Pilotto A., Franceschi M., Leonardo G. et al. The risk of upper gastrointestinal bleeding in elderly users of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs // *Angin Clin. Exp. Res.* – 2003. – Vol. 15. – P. 494–499.
22. Pilotto A., Scarcelli C., Niro V. et al. Comorbidity and polypharmacy in the elderly // *G. Gerontol.* – 2005. – Vol. 53. – P. 57–62.
23. Pirmochamed M., James S., Meakin S. et al. Adverse drug relations as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients // *BMJ*. – 2004. – Vol. 329. – P. 15–19.
24. Верткин А.П., Наумов А.В. Деформирующий остеоартроз: стратегия ведения пациентов при сочетанной патологии // *PMЖ*. – 2007. – Т. 15, №4. – С. 31–39.
25. Насонова В.А. Остеоартроз – проблема полиморбидности // *Consilium Medicum*. – 2009. – Т. 11, №2.
26. Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н. Возраст и клинические проявления болезней // *Медицинская сестра*. – 2003. – №6. – С. 2–6.
27. Безруков В., Купраш Л. Геріатричні аспекти медикаментозної терапії // *Вісн. фармакол. та фармації*. – 2005. – №12. – С. 23–27.
28. Насонова В.А. и др. Рациональная фармакотерапия ревматологических заболеваний. – М.: Литтерра, 2003. – 507 с.
29. Vangness C.T., Spiker W., Erickson J. A Review of Evidence-Based Medicine for Glucosamine and Chondroitin Sulfate Use in Knee Osteoarthritis // *Arthroscopy*. – 2009. – Vol. 25 (1). – P. 86–94.
30. Black C., Clar C., Henderson R. et al. The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* – 2009. – Vol. 13 (52).
31. Викторова О.П., Лысенко И.В., Тер-Вартаньян С.Х., Леонтьева Ф.С. Клінічне обґрунтування ефективності терапії остеоартрозу комплексом препаратів – нимесулід, глюкозаміну гідрохлорид, хондроїтину сульфат // *Фармакологія та лікарська токсикологія*. – 2009. – №2 (9). – С. 49–56.