

УДК 616.728.3-007.24-08(045)

Вивчення ефективності та безпеки глюкозаміну сульфату в лікуванні хворих на гонартроз

Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, Т. С. Хамбір

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ

Objective: To study the effectiveness and safety of treatment patients with knee joint osteoarthritis (OA) with glucosaminoglycans and its impact on the dynamics of indicators of inflammation, hepatic, renal markers, purine, carbohydrate and lipid metabolism. Methods: The study included 30 patients (18 female and 12 male) in the age of 29 to 80 years old with knee OA Kellgren Lawrence I–III radiographic stage. Glucosamine sulphate used in a dose of 400 mg three times weekly for 1.5 months. Efficiency of the drug assessed using visual analog scale VAS algofunctional Lequesne and WOMAC indexes. The effect of glucosamine sulfate at the level of either cytokine (IL-1 β , IGF-1, NO), C reactive protein (CRP), erythrocyte sedimentation rate, metabolic rate (lipid, carbohydrate, liver function markers, uric acid) analyzed. Statistic data analyses performed with «SPSS Statistics» application program. Results: after 1.5 months of treatment a significant decrease in VAS scores and Lequesne and WOMAC indexes revealed. Also, there was a significant decline of CRP, pro-inflammatory cytokines (IL-1), free radical (NO) and raising of anabolic cytokines (IGF-1) levels. At the end of the study dynamics laboratory parameters of hepatic markers, uric acid, creatinine didn't change, which in majority of the patients were within the normal range prior to inclusion in the study. It should be emphasized absence of glucose increase and a significant decrease blood cholesterol levels during treatment with glucosamine sulfate. Conclusions: it is found significant therapeutic effect of glucosamine sulfate in the treatment of gonarthrosis, patients had pain relief, decreased stiffness in the knee joints, and increased functional activity. The drug was more effective in a early stage of disease. Revealed a pronounced anti-inflammatory (indication CRP, IL-1, NO) and anabolic (on the level of IGF-1) effect of glucosamine sulfate. The drug has no effect on the level of bilirubin, ALT, AST, creatinine, glucose and uric acid, indicating the safety of its use in patients with concomitant diseases. Key words: knee osteoarthritis, pain, inflammation, structural modification effect, glucosamine sulfate.

Цель: изучить эффективность и безопасность лечения глюкозамина сульфатом больных с остеоартрозом (ОА) коленных суставов и его влияние на динамику показателей воспалительного процесса, печеночных, почечных маркеров, пуринового, углеводного и липидного обмена. Методы: в исследование включено 30 больных (18 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 29 до 80 лет с ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по Kellgren-Lawrence. Для лечения использовали глюкозамина сульфат в дозе 400 мг 3 раза в неделю в течение 1,5 мес. Эффективность препарата оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы ВАШ, альгофункциональных индексов Лекена и WOMAC. Проанализировано влияние глюкозамина сульфата на уровни цитокинов (IL-1 β , IGF-1, NO), С-реактивного белка (СРБ), СОЭ, показатели обмена веществ (липидный, углеводный, печеночные маркеры, уровень мочевой кислоты). Для статистической обработки данных применяли прикладную программу «SPSS Statistics». Результаты: через 1,5 мес. лечения обнаружено достоверное снижение показателей ВАШ, индексов Лекена и WOMAC. Также отмечено достоверное снижение показателей СРБ, провоспалительных цитокинов (IL-1), свободных радикалов (NO) и повышение уровня анаболических цитокинов (IGF-1). В конце исследования не обнаружено динамики лабораторных показателей печеночных маркеров, мочевой кислоты, креатинина, которые у большинства пациентов были в пределах нормы до включения в исследование. Следует подчеркнуть отсутствие повышения содержания глюкозы и достоверное снижение холестерина крови в процессе лечения глюкозамина сульфатом. Выводы: обнаружен выраженный терапевтический эффект глюкозамина сульфата в лечении гонартроза, у пациентов уменьшилась интенсивность боли, скованность в коленных суставах, повысилась функциональная активность. Более эффективным препарат был на ранних стадиях заболевания. Выявлен выраженный противовоспалительный (по показаниям СРБ, IL-1, NO) и анаболический (по уровню IGF-1) эффект глюкозамина сульфата. Препарат не влияет на уровень билирубина, АЛТ, АСТ, креатинина, глюкозы и мочевой кислоты, что свидетельствует о безопасности его применения у пациентов с сопутствующей патологией. Ключевые слова: гонартроз, боль, воспаление, структурно-модифицирующий эффект, глюкозамина сульфат.

Ключові слова: гонартроз, біль, запалення, структурно-модифікувальний ефект, глюкозаміну сульфат

Вступ

Остеоартроз (ОА) є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки призводить до суттєвого зниження якості життя пацієнтів, зокрема й в осіб молодого та середнього працездатного віку. І це має велике соціально-економічне значення. ОА також є однією із основних причин інвалідності [1].

ОА — гетерогенна група захворювань різної етіології зі схожими біологічними, морфологічними, клінічними проявами і наслідками, в основі яких ураження всіх компонентів суглоба, насамперед хряща, а також субхондральної кістки, синовіальної оболонки, зв'язок, капсули, прилеглих до суглоба м'язів [2]. ОА є найпоширенішим захворюванням суглобів у світі, яке зазвичай проявляється після 40 років. У зв'язку зі старінням населення ця патологія з кожним роком зростає.

В Україні поширеність ОА залишається на високому рівні протягом останніх років і становить 2200,6 на 100 тис. населення, коливаючись у різних регіонах від 13,6 до 41,7 %. Захворюваність ОА становить 497,1 випадків на рік [2].

ОА колінних суглобів (гонартроз) — одна із найчастіших локалізацій захворювання. Рекомендації щодо лікування ОА колінних суглобів були опубліковані національними, континентальними та всесвітніми науковими авторитетними організаціями, зокрема Американським коледжем ревматологів (ACR), Міжнародним товариством вивчення остеоартриту (OARSI), Національним інститутом Великобританії здоров'я та клінічної майстерності (NICE) [3].

Європейська асоціація клінічних і економічних аспектів остеопорозу й остеоартрозу (ESCEO) сприяла створенню різноманітних експертних груп у галузі дослідження ОА для аналізу і генерації узгоджених протоколів лікування [4]. Алгоритм рекомендацій з лікування ОА колінних суглобів, прийнятий в Європі та світі, наведено на рис. 1: (ESCEO) за звітом [3]. Як видно, препаратом вибору в базовому медикаментозному лікуванні є парацетамол, який призначають на регулярній основі. Однак нещодавно проведений метааналіз [5] показав, що більшість клінічних досліджень проводили не більше 6 міс., що ставить під сумнів роль парацетамолу в лікуванні ОА. Насправді тільки в плацебоконтрольованому 6-місячному дослідженні встановлено значний вплив парацетамолу на функцію, але не на біль [6]. Крім того, існує досить багато матеріалів, які свідчать про підвищений ризик шлунково-кишкових несприятливих випадків, підвищення рівня печінкових проб за умов використання парацетамолу [7].

Безпечнішим вважають використання як базової терапії препаратів уповільненої дії для лікування ОА, одночасно з призначенням парацетамолу на короткий термін для знеболювання. До таких препаратів відносять глюкозаміну сульфат, хондроїтину сульфат, діацереїн, неомилені сполуки сої та авокадо. Високоякісні дослідження запатентованої форми глюкозаміну сульфату, схваленого в Європі та інших місцях (кристалічний глюкозаміну сульфат), показали кращі результати в лікуванні болю і функціональних порушень, ніж плацебо [8]. Усі три основні дослідження [9–11] були довготривалими (від 6 міс. до 3 років) і включали хворих із слабким та середнім болем. У результаті дослідники розрахували загальну величину ефекту, яка становила 0,27 (95 % СІ: 0,12–0,43) болю і 0,33 (95 % СІ: 0,17–0,48) функціональної активності — приблизно той самий діапазон, що і в разі короткотривалого прийому пероральних НПЗП [12].

Тривале призначення глюкозаміну сульфату сприяє затриманню змін в структурі суглоба, що передбачає потенційний контроль над симптомами ОА [3].

У представленому дослідженні вивчено терапевтичний вплив вітчизняного глюкозаміну сульфату на лікування хворих із гонартрозом.

Мета: вивчення ефективності, безпечності та впливу на окремі патогенетичні ефекти глюкозаміну сульфату вітчизняного виробництва у хворих на гонартроз.

Матеріал та методи

У дослідженні взяли участь 30 хворих (18 жінок і 12 чоловіків) віком від 29 до 80 років з I–III рентгенологічною стадією ОА за Kellgren-Lawrence (табл. 1). Дослідження схвалено комісією з питань етики Національної медичної академії післядипломної освіти (протокол засідання № 3 від 14.03.2016). Усі учасники дослідження ознайомилися та підписали форму інформованої згоди.

Критеріями включення в дослідження були:

1. Діагноз ОА колінних суглобів відповідно до критеріїв EULAR.
2. Вік 29–80 років.
3. Больові відчуття не менше ніж 15–30 днів до початку дослідження, загальні симптоми захворювання не менше ніж півроку.
4. Рентгенологічне підтвердження діагнозу ОА (стадія за Kellgren-Lawrence I–III).
5. Оцінка за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) 40 мм і більше під час ходьби.

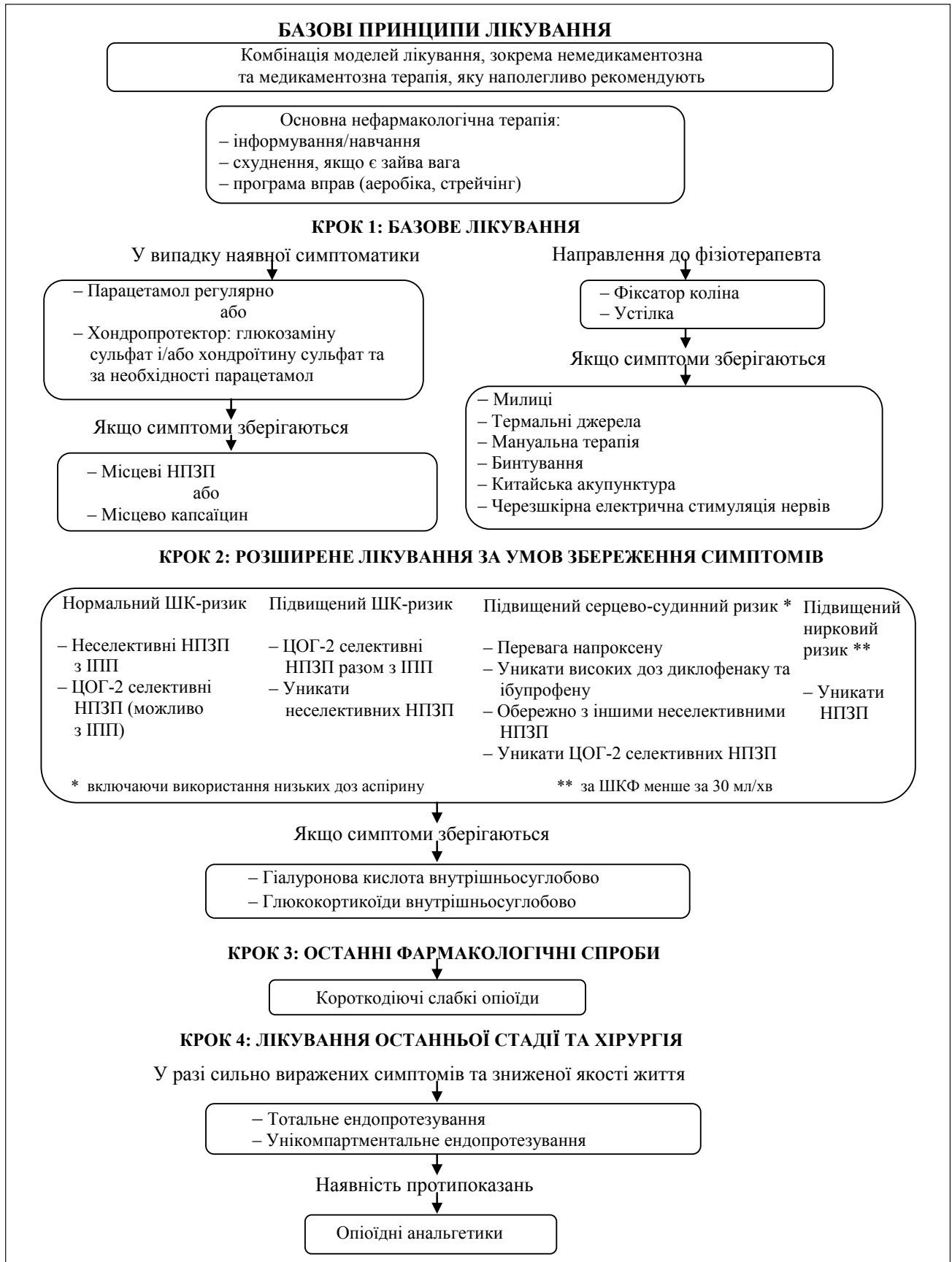


Рис. 1. Алгоритм лікування хворих на гонартроз. НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати, ІПП — інгібітори протонної помпи, ЦОГ — циклооксигеназа, ШК — шлунково-кишковий

Таблиця 1

Характеристика обстежених хворих

Показник	Група
Кількість хворих:	30
– чоловіки	12
– жінки	18
Середній вік, роки	58,17 ± 2,16
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	31,39 ± 1,08
Пацієнти з:	
– нормальною вагою	2
– надмірною вагою	11
– ожирінням 1 ст.	11
– ожирінням 2 ст.	4
– ожирінням 3 ст.	2
Тривалість захворювання, роки:	7,97 ± 0,64
менше 5 років	5,00
5–10 років	19,00
понад 10 років	6,00
Кількість хворих, які мали стадію за Kellgren-Lawrence:	
I	8
II	16
III	6

6. Індекс Лекена від 4 балів.

Критеріями виключення вважали:

1. Гіперчутливість до досліджуваних препаратів.

2. Біль під час ходьби за ВАШ менш ніж 40 мм.

3. Індекс Лекена менш ніж 4 балів.

4. Одночасне застосування інших хондропротекторів.

5. Супутні захворювання: кардіогенний шок, виражену артеріальну гіпотензію, тяжкі форми хронічної серцевої недостатності, знижену функцію лівого шлуночка, атріовентрикулярну блокаду II–III ступеня, тяжку брадикардію, синдром Адамса-Стокса, синдром слабкості синусового вузла, тяжкі порушення функції печінки, гіповолемію, міастенію.

6. Злоякісні новоутворення.

7. Відмову від участі в дослідженні.

8. Участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Точками контролю вважали:

1-й етап — на момент госпіталізації у відділення,

2-й етап — через 6 тижнів після лікування.

Для лікування використано глюкозаміну сульфат (Сінарта, ПАТ «Фармак») в дозі 400 мг тричі на тиждень протягом 1,5 міс. у 30 пацієнтів.

Методи досліджень

Загальноклінічні: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, оцінювання артрологічного статусу хворих, анкетування (заповнення пацієн-

Таблиця 2

Динаміка показників ВАШ на фоні лікування глюкозаміну сульфатом

Показник, кількість спостережень (n)	Термін дослідження	
	до лікування	через 1,5 міс. після лікування
ВАШ у спокої, мм n = 30	25,33 ± 3,04	16,9 ± 2,46 * –33 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	16,13 ± 7,41	9,75 ± 5,09 (–40 %)
II, n = 16	25,19 ± 3,42	15,38 ± 2,68 (–38 %)*
III, n = 6	38,00 ± 4,26	30,33 ± 4,43 (–20 %)*
ВАШ під час ходьби, мм n = 30	55,53 ± 3,46	38,57 ± 3,3* –31 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	41,3 ± 8,03	26,87 ± 6,96 (–35 %)*
II, n = 16	57,31 ± 3,79	38,25 ± 3,64 (–33 %)*
III, n = 6	70,00 ± 3,65	50,00 ± 5,57 (–29 %)*

Примітка. * — p < 0,0001.

Таблиця 3

Динаміка індексу Лекена на фоні лікування глюкозаміну сульфатом

Показник, кількість спостережень (n)	Термін дослідження	
	до лікування	через 1,5 міс. після лікування
Індекс Лекена, бали (0–25), n = 30	10,57 ± 0,94	6,9 ± 0,84* –35 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	6,13 ± 1,27	3,25 ± 0,73 (–47 %)*
II, n = 16	10,69 ± 1,02	6,56 ± 0,88 (–39 %)*
III, n = 6	16,17 ± 1,60	16,67 ± 1,74 (–22 %)*

Примітка. * — p < 0,0001.

тами адаптованих опитувальників WOMAC, Лекена, ВАШ).

Лабораторні: оцінювання показників ліпідного (холестерин) та вуглеводного обміну (глюкоза крові), печінкові маркери (білірубін, АЛТ, АСТ), креатинін, сечова кислота в крові, С-реактивний білок (СРБ), IL-1, IGF-1, NO.

Інструментальні: рентгенологічне дослідження колінних суглобів.

Методи біомедичної статистики: для статистичної обробки показників застосовували програмно-математичний комплекс «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми

«Біостатистика», «STATISTICA® 6.0» (StatSoft Inc., США), «SPSS Statistics 20» (IBM, США). Різницю між порівнюваними показниками вважали достовірною за $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У результаті дослідження пацієнти відмічали зменшення болю в колінних суглобах, покращення загального самопочуття та якості життя.

Під час аналізу інтенсивності болю за ВАШ встановлено достовірне зниження показників (табл. 2, рис. 2). Через 1,5 міс. після лікування глюкозаміну сульфатом показники ВАШ у спокої зменшились на 33 %, під час ходьби на 31 %.

Як видно з табл. 2, кращі результати показників ВАШ були в пацієнтів з рентгенологічною стадією I за Kellgren-Lawrence, а дещо гіршими з II та III стадією. Такі результати свідчать, що на початкових стадіях ОА глюкозаміну сульфат є ефективнішим.

Оцінюючи тяжкість гонартрозу за допомогою альгофункціонального індексу Лекена, ми встановили, що в процесі лікування показники достовірно зменшились на 35 % (табл. 3, рис. 3). Також із наведених результатів можна зробити висновок, що ефективність глюкозаміну сульфату більша в пацієнтів з I рентгенологічною стадією, ніж з III. Зокрема, індекс Лекена в пацієнтів з I стадією зменшився на 47 %, з II — на 39 % і з III — на 22 %.

Аналізуючи показники індексу WOMAC через 1,5 міс. після лікування глюкозаміну сульфатом, ми відмітили їх вірогідне зниження. Зокрема, показники індексу WOMAC (біль) зменшились на 40 %, WOMAC (скутість) — на 49 %, WOMAC (функціональна активність) — на 33 % (табл. 4). Із таблиці також видно, що лікування глюкозаміну сульфатом є ефективнішим на ранніх стадіях захворювання. Індекс WOMAC у пацієнтів з I стадією зменшився на 49 %, з II — на 36 % і з III — на 30 %.

Під час дослідження не виявлено динаміки таких лабораторних показників, як білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечова кислота, глюкоза та ШОЕ, які в більшості пацієнтів були в межах норми до включення в дослідження. Зафіксовано достовірне зниження показників СРБ на 29 %, що свідчить про протизапальний ефект глюкозаміну сульфату. Також відмічено достовірне зниження холестерину крові на 6 %, що свідчить про позитивний вплив на показники ліпідного обміну (табл. 5).

Наприкінці дослідження ми зареєстрували достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1)

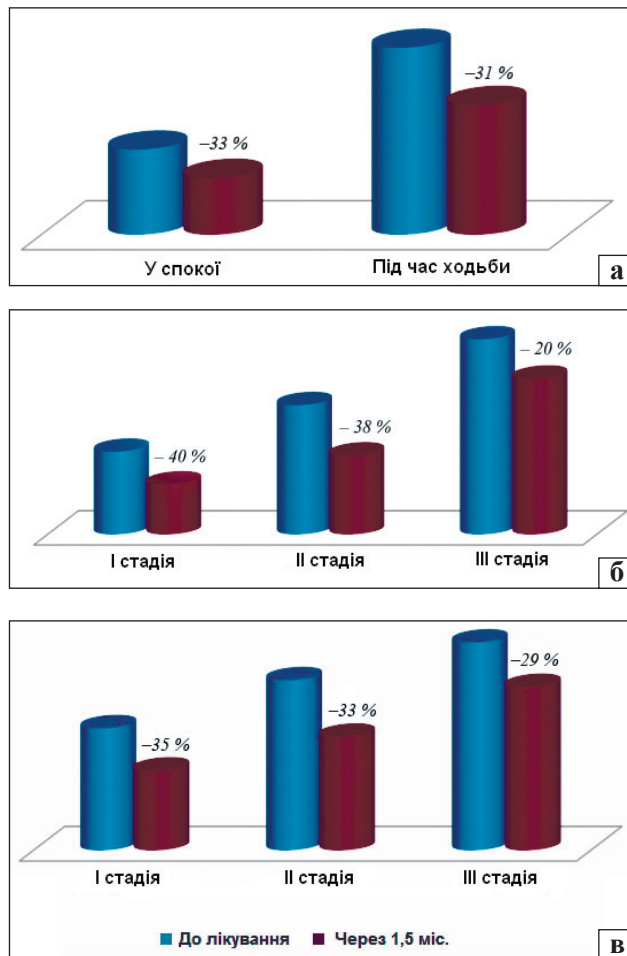


Рис. 2. Діаграми змін показників ВАШ до та після лікування у хворих на гонартроз: а) у спокої та під час ходьби; б) у спокої залежно від стадії захворювання; в) під час ходьби залежно від стадії захворювання

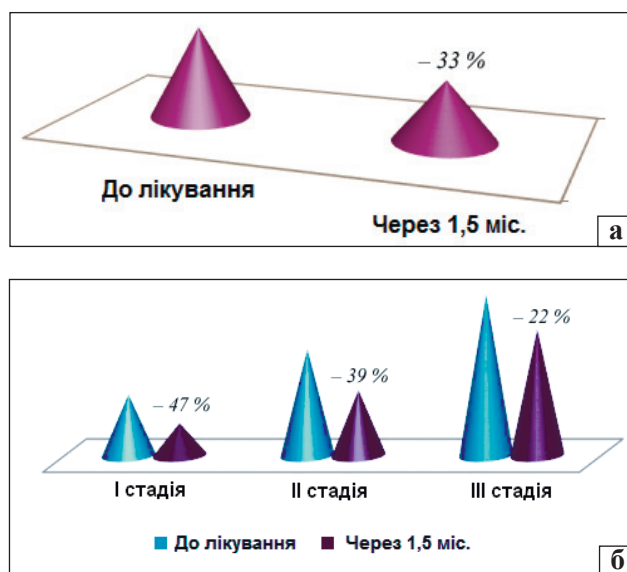


Рис. 3. Діаграми змін індексу Лекена у хворих на гонартроз до та після лікування (а) і стадії захворювання (б)

Таблиця 4

Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на фоні лікування глюкозаміну сульфатом

Показник, кількість спостережень (n)	Термін дослідження	
	до лікування	через 1,5 міс. після лікування
WOMAC (біль), мм (0–500), n = 30	172,20 ± 19,06	102,57 ± 14,08* –40 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	130,75 ± 37,2	55,63 ± 19,11 (–57 %)*
II, n = 16	116,31 ± 23,25	95,75 ± 17,68 (–41 %)*
III, n = 6	257,00 ± 183,33	183,33 ± 35,38 (–29 %)*
WOMAC(скутість), мм (0–200), n = 30	66,77 ± 8,36	33,93 ± 5,04* –49 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	48,63 ± 20,79	26,13 ± 11,34 (–46 %)*
II, n = 16	64,26 ± 8,15	32,06 ± 5,52 (–50 %)*
III, n = 6	97,65 ± 20,17	49,33 ± 13,68 (–49 %)*
WOMAC (функціональна активність), мм (0–1700), n = 30	602,53 ± 63,21	401,87 ± 55,00* –33 %
Із них з рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	323,25 ± 99,45	174,5 ± 51,57 (–46 %)*
II, n = 16	613,25 ± 70,36	411,44 ± 71,76 (–33 %)*
III, n = 6	946,33 ± 115,40	679,5 ± 11,9 (–29 %)*
Сумарний індекс WOMAC (0–2400), n = 30	841,50 ± 87,33	538,37 ± 72,67* –36 %
Із них рентгенологічною стадією за Kellgren-Lawrence:		
I, n = 8	502,63 ± 153,07	256,25 ± 77,99 (–49 %)*
II, n = 16	838,63 ± 97,25	539,25 ± 92,45 (–36 %)*
III, n = 6	1301,00 ± 170,05	912,17 ± 155,78 (–30 %)*

Примітка. * — p < 0,0001.

Таблиця 5

Динаміка загальноклінічних показників у хворих на остеоартроз до та після лікування глюкозаміну сульфатом

Показник	Термін дослідження	
	до лікування	через 1,5 міс. після лікування
СРБ, мг/л	6,75 ± 0,50	4,80 ± 0,18* (–29 %)
ШОЕ, мм/год	12,67 ± 1,25	10,93 ± 1,32 (–14 %)
Сечова кислота, мкмоль/л	412,93 ± 19,20	409,77 ± 17,96
Білірубін, мкмоль/л	14,91 ± 0,86	14,95 ± 0,73
АЛТ, мккат/л	0,21 ± 0,02	0,22 ± 0,02
АСТ, мккат/л	0,23 ± 0,02	0,24 ± 0,02
Креатинін, мкмоль/л	95,63 ± 4,71	90,30 ± 3,45
Холестерин, ммоль/л	5,60 ± 0,19	5,27 ± 0,14* (–6 %)
Глюкоза, ммоль/л	5,13 ± 0,19	5,15 ± 0,21

Примітка. * — p < 0,0001.

Таблиця 6

Динаміка імунологічних показників у пацієнтів до та після лікування глюкозаміну сульфатом

Показник	Термін дослідження	
	до лікування	через 1,5 міс. після лікування
IL-1, пг/мл	5,96 ± 0,86	3,50 ± 0,51*
NO, мкмоль/л	3,47 ± 0,32	2,50 ± 0,20*
IGF-1, нг/мл	111,96 ± 25,10	200,82 ± 42,43*

Примітка. * — p < 0,0001.

та вільних радикалів (NO), підвищення рівня анаболічних цитокінів (IGF-1). Отримані результати свідчать про зниження інтенсивності запального процесу та анаболічний ефект у хворих з гонартрозом на фоні лікування глюкозаміну сульфатом (табл. 6).

Висновки

У результаті дослідження ефективності глюкозаміну сульфату в лікуванні гонартрозу виявлено виражений терапевтичний ефект (зниження болю за шкалою ВАШ та альгофункціональними індексами WOMAC і Лекена).

Глюкозаміну сульфат є ефективнішим у разі використання на ранніх стадіях захворювання.

Встановлено його протизапальний (за показниками СРБ, ІЛ-1, NO) та анаболічний (за рівнем IGF-1) ефекти глюкозаміну сульфату.

Глюкозаміну сульфат не впливає на рівень білірубіну, АЛТ, АСТ, креатиніну, глюкози та сечової кислоти, що свідчить про безпечність застосування препарату в пацієнтів із супутньою патологією.

Конфлікт інтересів. Автори є консультантами ПАТ «Фармак».

Список літератури

1. Bijlsma J. W. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice / J. W. Bijlsma, F. Berenbaum, F. P. Lafèber // *Lancet*. — 2011. — Vol. 377. — P. 2115–2126, doi: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2.
2. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. — К.: Моріон, 2013. — 672 с.
3. 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) / O. Bruyere, C. Cooper, J. P. Pelletier [et al.] // *Semin. Arthritis Rheum*. — 2014. — Vol. 44 (3). — P. 253–263, doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
4. Osteoarthritis. Care and management in adults. NICE Clinical Guidelines, No. 177. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Feb. Access mode: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248069/pdf/Bookshelf_NBK248069.pdf.
5. Bannuru R. R. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta-analysis / R. R. Bannuru, U. R. Dasi, T. E. McAlindon // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2010. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 250, doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584\(10\)60585-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1063-4584(10)60585-7).
6. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J. A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2007. — Vol. 56. — P. 555–567.
7. 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 / W. Zhang, G. Nuki, R. W. Moskowitz [et al.] // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2010. — Vol. 18 (4). — P. 476–499, doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013
8. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis / T. E. Towheed, L. Maxwell, T. P. Anastassiades [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev*. — 2005. — № 2. — CD002946.
9. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator / G. Herrero-Beaumont, J. A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado [et al.] // *Arthritis Rheum*. — 2007. — Vol. 56 (2). — P. 555–567.
10. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial / J. Y. Reginster, R. Deroisy, L. C. Rovati [et al.] // *Lancet*. — 2001. — Vol. 357 (9252). — P. 251–256.
11. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study // K. Pavelka, J. Gatterova J. M. Olejarova [et al.] // *Arch. Intern. Med*. — 2002. — Vol. 162 (18). — P. 2113–2123.
12. Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials / J. M. Bjordal, A. Klovning, A. E. Ljunggren, L. Slordal // *Eur. J. Pain*. — 2007. — Vol. 11 (2). — P. 125–138.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872016378-84>

Стаття надійшла до редакції 24.06.2016

THE STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF GLUCOSAMINE SULFATE IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS

N. M. Shuba, T. D. Voronova, T. S. Khambir

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine, Kyiv

✉ Tatyana Khambir: tatiyanka@bigmir.net