

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АРТРА МСМ ФОРТЕ И АРТРА ПРИ ОСТЕОАРТРОЗЕ И БОЛЯХ В СПИНЕ

Боль – наиболее частый симптом, который является причиной обращения больного к врачу, при этом ведущее место занимают боли в нижней части спины (БНС) и суставах. На сегодняшний день лечение ОА и БНС направлено в первую очередь на симптомы болезни, т. е. на уменьшение болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника. Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при ОА и БНС. Однако применение этой группы препаратов связано с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных. В связи с этим становится понятным высокий интерес к группе препаратов с замедленным симптоматическим действием, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике. К этой группе относятся глюкозамин (ГА), хондроитин сульфат (ХС), которые имеют наиболее высокую доказательную базу по эффективности. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что ХС и ГА обладают противовоспалительными свойствами, что способствует уменьшению болевого синдрома и может быть полезным при лечении ОА и БНС.

Ключевые слова: остеоартроз, болевой синдром, клиническая эффективность, переносимость, нежелательные явления.

L.I. ALEKSEEVA, MD, Prof., E.P. SHARAPOVA, PhD in medicine

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

USE OF DRUGS ARTHRA MSM FORTE AND ARTHRA FOR OSTEOARTHRITIS AND BACK PAINS

Pain is the most common symptom that causes the patient to contact a doctor, and the lower back and joints are the major places where it occurs. To date treatment of OA and lower back pain (LBP) is focused primarily on the symptoms of disease, that is, reducing pain syndrome and improving the functional state of joints and spine. The use of NSAIDs can quickly reduce the intensity of pain and accelerate the recovery of the motor activity in OA and LBP. However, the use of this group of drugs is related to the development of undesirable events on the part of the gastrointestinal tract, cardiovascular system, kidneys and other organs, which is particularly important in the comorbid conditions of the elderly patients. This makes it clear that there is a high level of interest in the slow-symptomatic drug group that approved themselves in the arthrologic practice. This group includes glucosamine (GA), chondroitin sulphate (CS), which have the highest evidentiary basis by efficiency. Numerous clinical studies have shown that CS and GA have anti-inflammatory characteristics contributing to reducing pain syndrome and can be useful in treating OA and LBP.

Keywords: osteoarthritis, pain syndrome, clinical efficiency, tolerability, undesirable events.

Боль – наиболее часто встречающийся симптом, который является основной причиной обращения больного к врачу при многих страданиях. Длительное существование боли переводит ее в разряд хронической боли, рассматриваемой уже как синдром, в патогенезе которого участвуют многие различные механизмы. Хроническую боль испытывают разные группы людей. Частота болевого синдрома при поражениях опорно-двигательного аппарата достигает 20–45% [1], при этом ведущее место занимают боли в нижней части спины (БНС) и суставах. Боли в суставах, чаще всего связанные с развитием остеоартроза (ОА), обычно возникают во второй половине жизни больных, особенно после 50–55 лет. Боли в спине не имеют такой возрастной зависимости и развиваются в более широком диапазоне – у лиц от 20 до 50–60 лет, то есть у работающего населения, приводя к увеличению показателей временной нетрудоспособности и повышению финансовых затрат как со стороны больного, так и государства. Кроме этого, при неадекватной терапии острой

боли примерно у 20% больных она переходит в хроническую форму, что вызывает еще большее повышение затрат на лечение. Среди больных, получивших инвалидность, на ОА приходится около 30%. В возрасте от 50 до 60 лет более половины больных ОА имеют различные ограничения двигательной активности, а 25% не могут справиться с ежедневными жизненными нагрузками, что значительно снижает качество их жизни [2]. В последние годы частота ОА увеличивается: по последним данным эпидемиологического исследования в России, ОА с преимущественным поражением коленных и/или тазобедренных суставов страдает 13,0% населения [3], а у врачей на амбулаторном приеме каждый четвертый пациент – больной ОА.

Опубликованное в 2014 г. Hoy D. et al. эпидемиологическое исследование World Health Surveys [4], проведенное в 50 странах, показало увеличение распространенности БНС в 2010 г. по сравнению с 1990 г. Общая распространенность БНС составила 9,9% (10,1% у мужчин и 8,7% у женщин). БНС среди 291 других медицинских

состояний – наиболее частая причина нетрудоспособности и занимает 6-е место по финансовым затратам.

Боли в спине могут быть вызваны различными причинами. Например, воспалительные, структурные/механические, метаболические и другие могут быть связаны непосредственно с изменениями либо в спинальных тканях, либо с абдоминальными или висцеральными заболеваниями. Клинически выделяют 3 группы БНС. Подавляющая часть (около 80–90%) приходится на неспецифическую боль в спине. Ее источником могут являться дегенеративные изменения позвоночного диска, ОА фасеточных суставов, мышечная дисфункция, связанная с избыточным весом тела, или чрезмерные физические нагрузки и т. д. Около 7% БНС – радикулопатии и 2–5% БНС – боли, обусловленные специфическими процессами (воспалительные, неопластические, инфекционные, остеопоротическая спондилопатия и др.).

Во всех рекомендациях [5], созданных для клинической практики, при обращении любого больного с БНС указывается на необходимость исключения серьезной патологии. Пожилой возраст, травма, необъяснимая лихорадка или похудание, не проходящая боль в покое, подозрение на онкологию требуют обследования и кардинального лечения. Кроме этого, необходимо исключить специфические причины БНС, например воспалительную боль (спондилоартриты, другие воспалительные артриты) и значимые неврологические повреждения. Если не найдена причина болей, то можно говорить о наличии неспецифической боли в спине, которая оценивается по интенсивности, продолжительности, определяется степень функциональных ограничений и факторы хронизации процесса. Рекомендации Американского колледжа ревматологов и Американского общества по боли [5] подчеркивают, что только при наличии тяжелого или прогрессирующего неврологического статуса или подозрении на серьезную патологию необходимо полное инструментальное исследование.

При ОА метаболические и структурные изменения, происходящие во всех тканях сустава, приводят к прогрессированию болезни и определяют гетерогенность самого заболевания. Выделены определенные фенотипы ОА, такие как метаболический ОА, возрастной, травматический. С этой позиции новое понимание ОА частично объясняет противоречивые данные рекомендаций по лечению этого заболевания и диктует необходимость разработки подходов к ведению больных с различными формами ОА. В связи с этим одним из главных направлений в изучении ОА в ближайшее время будет, по-видимому, идентификация фенотипов ОА.

Больные с хронической болью, в большинстве случаев вызываемой ОА и/или БНС, – огромная популяция, однако до сих пор нет единого решения по ведению таких больных, что, возможно, связано с гетерогенностью болевого синдрома, индивидуальным его восприятием, субъективизмом в его оценке, а также влиянием социального статуса больного и многими другими причинами.

На сегодняшний день лечение ОА и БНС направлено в первую очередь на симптомы болезни, т.е. на уменьше-

ние болевого синдрома и улучшение функционального состояния суставов и позвоночника, что достигается комбинацией нефармакологических и медикаментозных методов, изложенных в многочисленных рекомендациях. Так, в опубликованных рекомендациях OARSI [6] для определенных фенотипов ОА все методы лечения были подразделены на рекомендуемые, нереконструируемые и методы с неопределенной рекомендацией. К рекомендуемым средствам для клинических субтипов ОА были отнесены парацетамол, дулоксетин, селективные и стандартные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), локальные НПВП и капсаицин. Препараты с неопределенной рекомендацией включали хондроитин сульфат (ХС), глюкозамин (ГА), диацереин, неомыляемые соединения авокадо/сои и опиоиды, несмотря на то, что ХС и ГА имеют качественные доказательства их эффективности (размер анальгетического эффекта (ES; 95% CI) для ХС – 0,75 (0,50, 1,01), для ГА – 0,58 (0,30, 0,87) по сравнению с плацебо и очень высокую безопасность.

Применение НПВП позволяет быстро снизить интенсивность боли и ускорить восстановление двигательной активности при ОА и БНС. По результатам рандомизированных контролируемых исследований НПВП уменьшает боль в среднем на 20–50%, что значительно выше при использовании анальгетиков, а сочетание НПВП и миорелаксантов оказывает более выраженное и быстрое действие на боль [7]. Между тем НПВП и анальгетики нередко неполностью устраняют симптомы.

Кроме того, применение НПВП связано с развитием нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых больных. Помимо этого, нужно учитывать лекарственные взаимодействия с препаратами, применяемыми для лечения сопутствующей патологии, которые могут лимитировать назначение ряда препаратов. Более того, лечение хронической боли при ОА и БНС, как правило, требует длительного применения анальгетиков и НПВП, что тоже способствует ухудшению течения сопутствующих заболеваний и развитию нежелательных явлений. Имеющиеся у больного сопутствующие заболевания с одной стороны, и достаточно большой выбор лекарственных средств – с другой, предполагают необходимость реальной оценки пользы и возможного риска от назначения того или иного медикаментозного средства у конкретного больного. И выбор должен быть за максимально безопасной и эффективной терапией, что особенно актуально при ведении сложных пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

Учитывая вышеизложенное, становится понятным достаточно высокий интерес к другой группе лекарственных средств, называемых замедленными симптоматическими препаратами, которые превосходно зарекомендовали себя в артрологической практике. В частности, к этой группе относятся ГА и ХС, которые имеют наиболее высокую доказательную базу по эффективности. В многочисленных клинических исследованиях было показано, что ХС и ГА обладают противовоспалительными свойствами,

что способствует уменьшению болевого синдрома и может быть полезным при лечении ОА и БНС.

Вышеуказанные препараты относятся к медленнодействующим симптоматическим средствам, т.к. их эффект развивается через 8–12 недель применения, но в отличие от НПВП они обладают выраженным последствием. После прекращения лечения эффективность их сохраняется в течение 4–8, а иногда и более недель. Они обладают потенциальным структурно-модифицирующим действием и высокой безопасностью. Более того, данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА [8].

Последние клинические исследования показали большую эффективность комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что может объясняться их аддитивным действием. По-видимому, некоторые различия в механизмах действия ХС и ГА могут объяснить более выраженную эффективность их комбинации по сравнению с монопрепаратами [9–11]. Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном Clegg D.O. et al., было показано, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью [10]. В другом исследовании, проведенном относительно недавно, было отмечено, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с хорошо известным НПВП целекоксибом после 6 месяцев лечения больных ОА коленных суставов [13].

Доказательством влияния комбинации ХС и ГА на прогрессирование остеоартроза явилось исследование Pelletier et al. [12], в котором было показано, что у боль-

ных, принимавших комбинацию ХС и ГА, через 24 месяца была отмечена меньшая потеря объема хряща по сравнению с больными, не принимавшими такую комбинацию, по данным qMPT. Авторы сделали вывод, что комбинация ХС и ГА замедляет прогрессирование ОА, т. е. обладает структурно-модифицирующим эффектом.

Другое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ХС, ГА и их комбинации, проводимое в течение 2 лет, также показало наличие структурно-модифицирующего эффекта: комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава [9].

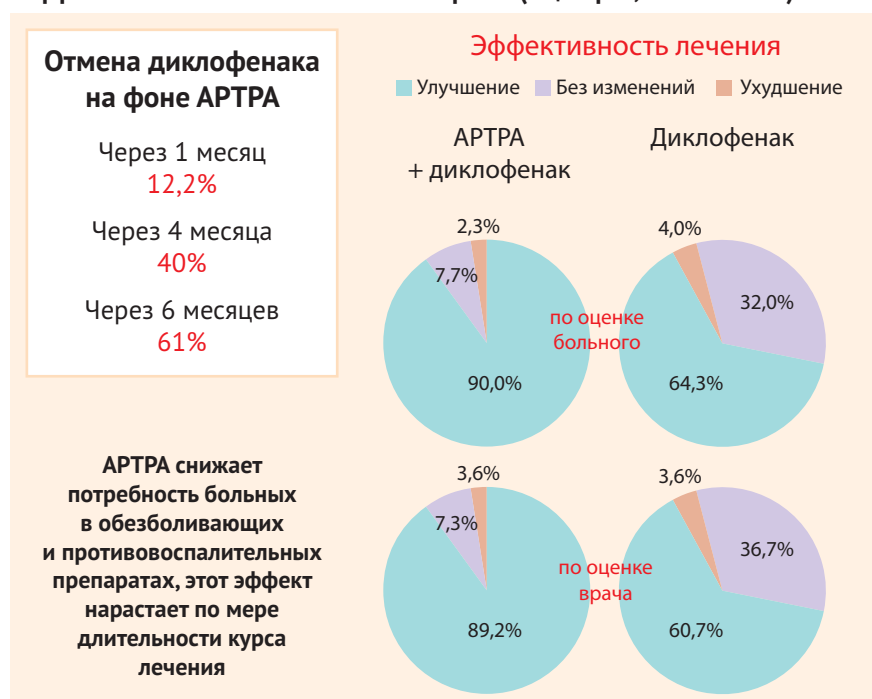
Результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА, который содержит 500 мг ХС и 500 мг ГА, подтверждают несомненную эффективность и безопасность применения такой комбинации у больных ОА. Изучение клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата АРТРА было проведено у 375 больных с гонартрозом 2–3 стадии в 7-ми ревматологических центрах России, включая Институт ревматологии. Лечение в течение 6 месяцев подтвердило эффективность и высокую безопасность препарата у больных с ОА коленных суставов (рис. 1) [14].

Обладая противовоспалительной и анальгетической активностью, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении не только ОА, но и БНС с учетом роли воспаления в патогенезе БНС, а структурно-модифицирующие свойства могут реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС. Еще одно несомненное преимущество этих препаратов заключается в возмож-

ности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП.

В России было проведено многоцентровое открытое наблюдательное проспективное исследование эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифических БНС в амбулаторной практике 22 городов России (46 центров). В условиях открытого наблюдательного исследования была установлена эффективность комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифической БНС: препарат уменьшал боли при движении и в покое, улучшал функциональный индекс повседневной активности Освестри, обладал высокой эффективностью по оценке терапии пациентом и врачом. Отмечена хорошая переносимость и высокая безопасность препарата. Результаты исследования по анальгетическому действию препарата ока-

Рисунок 1. Многоцентровое открытое рандомизированное исследование эффективности и безопасности АРТРА при ОА (7 центров, 375 больных)



зались очень интересными. В начале исследования для купирования боли различные НПВП принимали 62,3% больных, через 3 месяца лечения препаратом АРТРА лишь 7,3% ($p < 0,0001$) человек не отказались от приема НПВП. И хотя проведенное исследование, с одной стороны, имеет слабые стороны – открытое и неконтролируемое, но, с другой стороны, в крупномасштабном исследовании показано выраженное влияние препарата на неспецифическую БНС, трудоспособность больных и, что особенно важно, на значительное снижение суточной потребности в НПВП (рис. 2) [25, 26].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление АРТРА МСМ, 1 таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ), 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). В последние годы в литературе появились данные об использовании при ОА МСМ, представляющего собой пищевую добавку, относящуюся к комPLEMENTARной и альтернативной медицине по определению Управления по надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA). МСМ – органическое серосодержащее соединение с выраженным противовоспалительным действием [14]. Содержит 34% натуральной серы и является начальным метаболитом диметилсульфоксида (ДМСО). В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления соединительной ткани [15]. Предполагается, что МСМ может обладать некоторыми противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простагландина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [16–18].

МСМ, благодаря своим свойствам, широко используется в США для лечения суставной боли, обладает хоро-

шим профилем безопасности, часто сочетается с ХС и ГА. В рандомизированном контролируемом 12-недельном исследовании, в которое было включено 118 больных ОА коленных суставов, разделенных на 4 группы (1-я группа получала 1,5 г МСМ, 2-я группа – 1,5 г ГА сульфата, 3-я группа – комбинацию этих препаратов и 4-я группа – плацебо), было показано достоверное уменьшение боли и индекса Лекена на 33% в первых трех группах на фоне лечения МСМ [15].

Несколько позже Kim L. S. с соавт. [24] в двойном слепо-м плацебо-контролируемом 12-недельном исследовании 50 больных с ОА коленных суставов (3,0 МСМ 2 раза в день по сравнению с плацебо) отметили уменьшение боли и улучшение функции суставов на фоне приема МСМ практически без побочных явлений.

В 2014 г. Pagonis T.A. с соавт. опубликовали результаты двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности и переносимости МСМ при ОА коленных и тазобедренных суставов у 100 больных. Пациенты получали либо МСМ по 3,0 г 2 раза в день в течение 26 недель, либо плацебо. Было показано, что МСМ улучшал симптоматику ОА по WOMAC и не вызывал нежелательных явлений. Было отмечено, что снижение всех показателей по WOMAC продолжалось в течение всего периода лечения, и за это время не было достигнуто терапевтического плато, что позволило высказать предположение, что применять МСМ нужно более длительный период, чтобы в полной мере оценить эффективность этого препарата [22].

Еще одно исследование, проведенное в Индии, показало эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС, принимаемой по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 недель,

Рисунок 2. Лечение хронической боли в спине комбинацией хондроитин сульфат и глюкозамин гидрохлорид (препарат АРТРА)

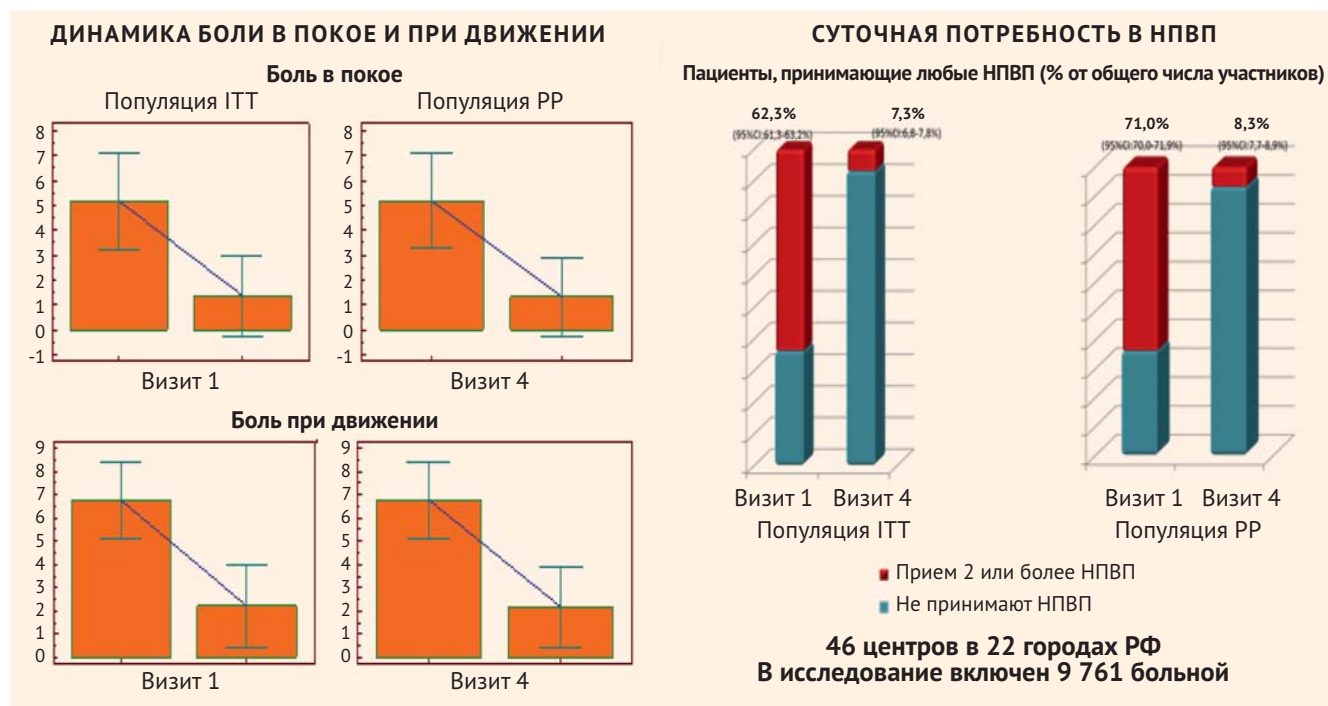
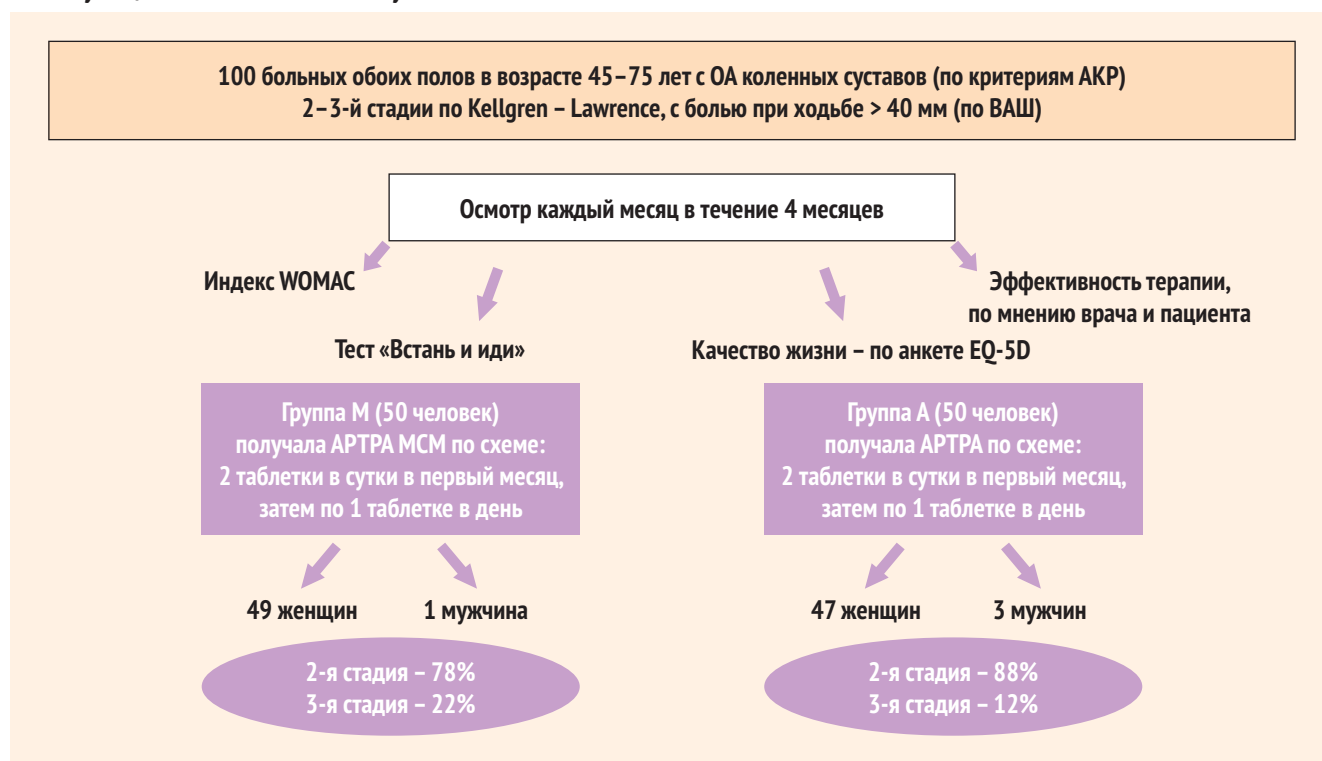


Рисунок 3. Рандомизированное открытое сравнительное изучение эффективности и безопасности препарата АРТРА МСМ у пациентов с ОА коленных суставов

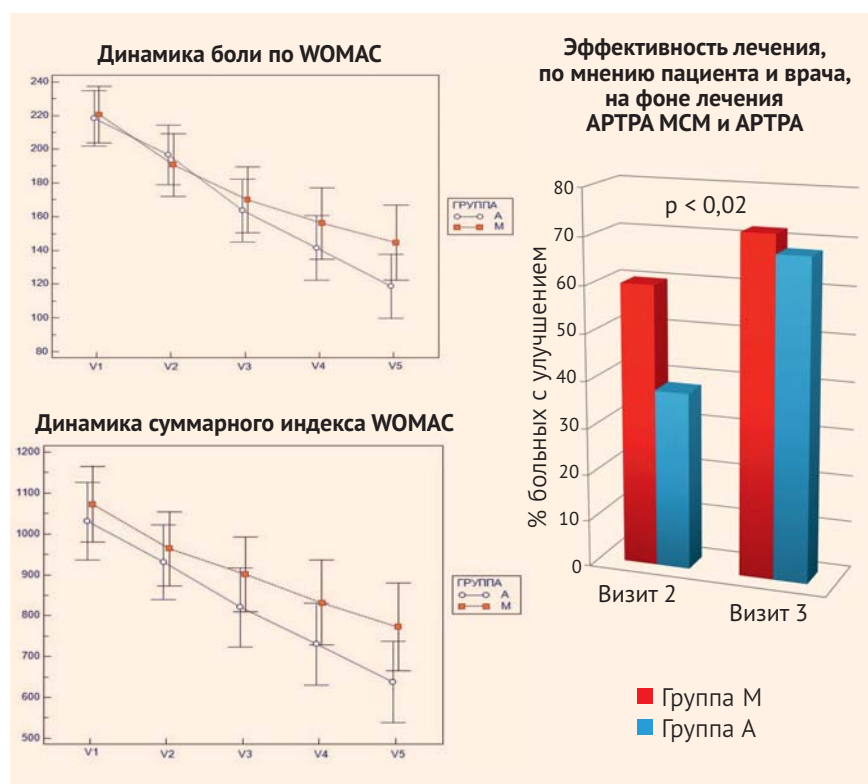


у больных с ОА коленных суставов. Уже с 4-й недели приема у больных было отмечено уменьшение боли и улучшение функции суставов. Побочные явления зафиксированы не были [23].

В рамках многоцентровой программы «Остеоартроз: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» было проведено изучение эффективности, переносимости и безопасности препарата АРТРА МСМ у 50 пациентов по сравнению с препаратом АРТРА у 50 пациентов с ОА коленного сустава 2–3-й ст. по Kellgren – Lawrence при непрерывном приеме в течение 4 месяцев. Больные осматривались ежемесячно, оценивались динамика индекса WOMAC, тест «Встань и иди», эффективность терапии, по мнению врача и пациента, качество жизни по анкете EQ-5D (рис. 3, 4) [27].

Пациенты были рандомизированы и разделены на 2 группы. Группа М получала препарат АРТРА МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день.

Рисунок 4. Динамика боли по WOMAC и эффективность лечения на фоне приема АРТРА и АРТРА МСМ



Группа А – препарат АРТРА по той же схеме. Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Все 100 больных закончили исследование, выбывших больных не зарегистрировано.

Анализ результатов установил достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности боли отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процента изменения значения боли по WOMAC по визитам различий между группами не выявило.

Оба препарата уменьшали скованность уже через месяц терапии, различий в динамике утренней скованности между группами не выявлено.

По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC оба препарата также показали сходные результаты: уменьшение показателей отмечалось в обеих группах со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии, при этом выявленные различия внутри групп были статистически достоверными. Анализ теста «Встань и иди» (время, потраченное на вставание со стула и прохождение 5 метров) показал достоверное уменьшение затрачиваемого времени в обеих группах, однако в группе М эти различия достигали статистической достоверности уже на втором визите, а в группе А – только на

третьем визите, что свидетельствует о более быстром действии АРТРА МСМ. Это подтверждают и оценки эффективности лечения, приводимые пациентом и врачом, которые практически не отличались друг от друга и показали более быстрое наступление положительного эффекта в группе М: «значительное улучшение» и «улучшение» отметили 60% больных уже на втором визите, в то время как в группе А – только 38% пациентов (различия статистически достоверны, $p = 0,02$). С третьего визита различий по эффективности лечения между группами не выявлено. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений практически не было. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии.

Таким образом, результаты наших исследований продемонстрировали равную эффективность препаратов АРТРА МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, скованности и улучшения функционального состояния суставов при ОА коленных суставов, а в условиях многоцентрового открытого наблюдательного исследования установлена эффективность комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при лечении неспецифической БНС. Свойства этих препаратов в сочетании с высоким профилем безопасности позволяют рекомендовать их для лечения ОА и БНС в реальной клинической практике.



ЛИТЕРАТУРА

- Насонов Е.Л. Болевой синдром при патологии опорно-двигательного аппарата. *Врач*, 2002, 4: 15-9.
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. *Научно-практическая ревматология*, 2007, 4: 4-10.
- Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.
- Hoy D et al. Low Back Pain Prevalent in Different Parts of the World. *Ann Rheum Dis*. Published online January 30 and March 24, 2014.
- Chou R et al. *Ann Intern Med*, 2007, 147: 478-91
- McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARS guidelines for non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*, 2014, 22(3): 363-88.
- Roelofs P, Deyo R, Koes B, Scholten R van Tulder M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, 23(1): CD000396.
- Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*, 2014, 78: 184-187.
- Fransen M, Agalotiis M, Nair L 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, 0: 1-8. doi:10.1136/annrheumdis-2013-203954.
- Clegg DO et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*, 2006, 354: 795-808.
- Jomphe C, Gabriac M, Hale TM et al. Chondroitin Sulfate Inhibits the Nuclear Translocation of Nuclear Factor- κ B in Interleukin-1 β -Stimulated Chondrocytes. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2007, 102: 59-65.
- Martel-Pelletier J 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, 203906. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203906.
- Hochberg MC, et al. The Multicentric Osteoarthritis inter Vention Study with Sysadoc (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014, 22: 7-56.
- Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *ПМЖ*, 2005, 13, 24(248): 1637-1640.
- Kocsis JJ, Harkaway S, Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*, 1975, 243: 104-109.
- Murav'ev IuV, Venikova MS, Pleskovskaia GN, et al. Effect of dimethyl sulfoxide and dimethyl sulfone on a destructive process in the joints of mice with spontaneous arthritis. *Patol Fiziol Eksp Ter*, 1991, 2: 37-9.
- Engelke UF, Tangerman A, Willemsen MA, Moskau D, Löss S, Mudd SH, Wevers RA. Dimethyl sulfone in human cerebrospinal fluid and blood plasma confirmed by onedimensional (1)H and two-dimensional (1)H-(13)C NMR. *NMR Biomed*, 2005, 18: 331-336.
- Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*, 2003, 23: 453-458.
- Alam SS, Layman DL. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1983, 411: 318-320.
- Beilke MA, Collins-Lech C, Sohnle PG. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*, 1987, 110: 91-96.
- Usha P, Naidu M. Randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled study of oral glucosamine, methylsulfonylmethane and their combination in osteoarthritis. *Clin Drug Invest*, 2004, 24: 353-363.
- Pagonis TA, Givissis PK, Kritis AC, Christodoulou AC. The Effect of Methylsulfonylmethane on Osteoarthritic Large Joints and Mobility. *International Journal of Orthopaedics*, 2014, 1(1): 19-24.
- Sudha Vidyasagar, Prabhu Mukhyaparna, U Shashikiran, Adiga Sachidananda, Sharath RAO, K Laxminarayana Baiy, Shalini Adiga and B Jayaprakash. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT*, 2004, 3: 61-65.
- Kim LS, Axelrod LJ, Howard P, Buratovich N, Waters RF. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2006, 14: 286-294.
- Алексеева Л., Алексеев В., Баринев А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*, 2016, 54(1): 16-20.
- Алексеева Л.И., Шаропова Е.П. Лечение хронической боли в суставах и спине комбинированными препаратами хондроитин сульфатом и глюкозамин гидрохлоридом. *Consilium Medicum*, 2016, 18(2): 62-67.
- Алексеева Л.И., Шаропова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Короткова Т.А., Пьяных С.Е. Применение АРТРА МСМ ФОРТЕ у пациентов с остеоартрозом коленного сустава: результаты рандомизированного открытого сравнительного изучения эффективности и переносимости препарата. *Терапевтический архив*, 2015, 87, 12: 49-54.