

Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КРУПНЫХ СУСТАВОВ И БОЛЯХ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ

Е.П. ШАРАПОВА, Л.И. АЛЕКСЕЕВА

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34А

Информация об авторах:

Шарапова Евгения Павловна – к.м.н., научный сотрудник отдела метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-

исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7(499) 614-44-78; e-mail: 2116i@mail.ru
Алексеева Людмила Ивановна – д.м.н., руководитель отдела метаболических заболеваний костей и суставов с цен-

тром профилактики остеопороза Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; e-mail: alekseeva@iramn.ru

РЕЗЮМЕ

Боль в коленных и тазобедренных суставах – первый и наиболее частый симптом, который приводит пациента к врачу. Основная цель лечения остеоартрита (ОА) направлена прежде всего на симптомы болезни, т.е. на уменьшение боли, улучшение функционального состояния суставов и в конечном итоге на улучшение качества жизни больных. Российскими и международными организациями разработаны многочисленные рекомендации по лечению ОА, которые включают нефармакологические и фармакологические методы, особый интерес среди которых вызывают симптоматические препараты замедленного действия. В настоящее время эти средства рекомендуются назначать в качестве препаратов первой линии для лечения ОА. Для уменьшения болевого синдрома чаще всего назначаются анальгетики и НПВП, которые не редко вызывают нежелательные явления, особенно у пожилых лиц и у больных с коморбидностью, получающих сопутствующее лечение. Это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение ряда препаратов, что и определяет увеличение интереса к другим лекарственным средствам, называемым замедленными симптоматическими препаратами, которые хорошо себя зарекомендовали в артрологии.

В статье представлены результаты исследований, проведенных в России, по применению препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов.

Ключевые слова: остеоартрит, хондроитин сульфат, глюкозамин, метилсульфанилметан, гиалуроновая кислота

Для цитирования: Шарапова Е.П., Алексеева Л.И. Применение препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте при остеоартрите крупных суставов и болях в нижней части спины. *Медицинский совет.* 2019; 9: 96-100. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Use of Artra and Artra MSM Forte IN OSTEOARTHRITIS OF THE LARGE JOINTS AND LOW BACK PAIN

Eugenia P. SHARAPOVA, Lyudmila I. ALEKSEEVA

Federal State Budgetary Institution Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

Author credentials:

Sharapova Eugenia Pavlovna – Cand. of Sci. (Med.), Researcher of Metabolic Bone and Joints Disease Department and Osteoporosis Prevention Centre, Federal State Budgetary Research Institution «V.A.

Nasonova Research Institute of Rheumatology»; tel.: +7(499) 614-44-78; e-mail: 2116i@mail.ru
Alekseeva Lyudmila Ivanovna – Dr. of Sci. (Med.), Head of Metabolic Bone and Joints

Disease Department and Osteoporosis Prevention Centre, Federal State Budgetary Research Institution «V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology»; e-mail: alekseeva@iramn.ru

ABSTRACT

Knee and hip joint pain is the first and most common symptom that forces a patient to visit the doctor. Osteoarthritis (OA) treatment is aimed «primarily» at managing symptoms of the disease, i.e. reducing pain, improving the functional state of the joints, and finally at improving the patients' quality of life. The Russian and international organizations have developed numerous guidelines for the treatment of OA, which include non-pharmacological and pharmacological methods, among which symptomatic slow-acting drugs are of special interest. These drugs are currently recommended to prescribe as the first-line drugs to treat OA. Analgesics and NSAIDs that rarely cause adverse effects, especially in older people and in patients with co-morbidities, who receive concomitant medications, are the most commonly prescribed medications for pain relief. This creates a problem when the drugs affect one another's exposure and can limit the prescription of a range of drugs, which determines an increase in interest in other drugs called sustained-release symptomatic drugs, which are widely recognized in arthrology.

The article presents the results of studies of Artra and Artra MSM Forte in patients with hip and knee OA, which were conducted in Russia.

Keywords: osteoarthritis, chondroitin sulfate, glucosamine, methylsulfonylmethane, hyaluronic acid

For citing: Sharapova E.P., Alekseeva L.I. Use of artra and artra msm Forte in osteoarthritis of the large joints and low back pain. *Meditinsky Sovet.* 2019; 9: 96-100. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-9-96-100>.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

ОА – одна из основных причин преждевременной потери трудоспособности. В России ОА, по данным последнего эпидемиологического исследования, страдает около 10–12% населения, и 30% из них имеет ту или иную степень нетрудоспособности [1–3]. Своевременно начатое и эффективное лечение ОА имеет большое социальное и экономическое значение, поскольку позволяет не только облегчить страдания больного, но и отодвинуть сроки наступления нетрудоспособности.

Лечение ОА в первую очередь направлено на уменьшение болевого синдрома и сохранение функции суставов, что в большинстве случаев достигается назначением симптоматической терапии анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), которые эффективно уменьшают боль и воспаление суставов. По результатам рандомизированных контролируемых исследований такая терапия уменьшает боль в среднем на 20–50% [4], что значимо выше при сравнении с анальгетиками. Однако применение НПВП, не редко длительное, ассоциируется с высоким риском развития нежелательных реакций (НР) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы, почек и других органов, что особенно важно при коморбидных состояниях у пожилых пациентов, получающих дополнительное лечение, поскольку это создает проблему лекарственных взаимодействий и может лимитировать назначение других препаратов. Кроме того, наличие сопутствующих заболеваний, с одной стороны, и достаточно большой спектр принимаемых лекарственных средств – с другой, требуют индивидуальной оценки пользы и возможного риска от назначаемой терапии у конкретного больного. Терапия должна быть максимально безопасной и эффективной, что особенно важно у больных с отягощенным коморбидным фоном.

С этих позиций представляется актуальной терапия препаратами, обладающими высоким профилем безопасности, которые называются симптом-модифицирующими препаратами замедленного действия (SYSADOA – symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis). С одной стороны, они обладают симптоматическим действием, т. е. уменьшают боль и улучшают функцию суставов, с другой – некоторые из них способны замедлить темпы прогрессирования ОА [5].

Из этой группы препаратов достаточно хорошо изучены хондроитин сульфат (ХС) и глюкозамин (ГА). Эти препараты превосходно зарекомендовали себя в арthroлогической практике и рекомендованы в качестве препара-

тов первой линии для лечения ОА [6] на основании наиболее обширной доказательной базы по оценке их эффективности. Отличает эти препараты, равно как и другие лекарственные средства этой группы, медленное развитие эффекта, до 8–12 нед., и выраженное последствие в течение 2–4 мес. после окончания курсового лечения в отличие от НПВП и анальгетиков. Эти препараты обладают также потенциальным структурно-модифицирующим действием и самой высокой безопасностью. Кроме того, данные метаанализов и клинических исследований свидетельствуют о снижении дозы используемых НПВП и анальгетиков на фоне применения ХС и ГА, что чрезвычайно важно для больных с ОА и коморбидностью [7].

Противовоспалительное действие ХС реализуется через мембранные рецепторы хондроцитов. Связываясь с CD44-рецептором, ХС может модулировать транскрипционный фактор NF-κB и, таким образом, блокирует провоспалительные сигнальные пути со снижением уровня регуляции целевых генов ADAMTS, MMPs, IL-1b и iNOS [8]. ГА уменьшает транслокацию NF-κB и тем самым отменяет транскрипцию протеолитических и провоспалительных целевых генов.

Эффективность ХС и ГА доказана во многих систематических обзорах и метаанализах, размер эффекта для ГА составил 0,44 (95% CI 0,24–0,64) и для ХС – 0,78 (95% CI 0,60–0,95) [9]. Симптом-модифицирующее и структурно-модифицирующее действие ХС и ГА у больных ОА подтверждено в нескольких длительных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях. Клинические данные свидетельствуют о большей эффективности комбинации ХС и ГА по сравнению с монотерапией, что, возможно, объясняется их аддитивным действием и некоторыми различиями в механизмах действия.

Синергичный эффект ХС и ГА подтвержден в различных *in vivo* и *in vitro* исследованиях. В исследовании, проведенном в Америке [10], было отмечено, что комбинация ГА и ХС по анальгетическому действию превосходила плацебо у больных ОА с умеренной и выраженной болью. В другом исследовании было показано, что такая комбинация имела одинаковую эффективность с целекоксибом после 6 мес. лечения больных ОА коленных суставов [11].

Эффективность комбинации ХС и ГА в плане прогрессирования ОА была продемонстрирована в исследовании Martel-Pelletier et al. [12], которое показало меньшую потерю объема хряща по данным qMPT на

фоне приема комбинации ХС и ГА через 24 мес. по сравнению с больными, не получавшими эти препараты. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности ГА, ХС и их комбинации, которое длилось в течение 2 лет, продемонстрировало, что комбинация ГА и ХС достоверно замедляла сужение суставной щели коленного сустава, т. е. был доказан структурно-модифицирующий эффект этой комбинации [13].

Хорошую эффективность и безопасность применения такой комбинации подтверждают результаты многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования комбинированного препарата АРТРА®, проведенного у 375 больных с ОА коленных суставов в 7 ревматологических центрах России [14].

Учитывая наличие противовоспалительной и анальгетической активности, назначение комбинации ХС и ГА может быть полезно при лечении как ОА, так и болей в нижнем отделе спины (БНС) с учетом роли воспаления в патогенезе БНС. Структурно-модифицирующие свойства комбинации ХС и ГА могут также реализовываться при поражении фасеточных суставов, которые занимают определенное место в структуре БНС.

Несомненное преимущество этих препаратов заключается в возможности снижения дозы или полной отмены НПВП на фоне их приема, что приводит к уменьшению частоты побочных эффектов НПВП. Доказательством этому служат результаты многоцентрового открытого наблюдательного проспективного исследования эффективности комбинации ХС и ГА (АРТРА®) при неспецифической БНС в амбулаторной практике врачей 22 городов России (46 центров). Исследование показало положительное воздействие препарата при неспецифической БНС, в частности уменьшение болей, повышение качества жизни больных и трудоспособности и, что особенно значимо, снижение суточной дозы или полную отмену НПВП, что привело к снижению частоты побочных эффектов, возникающих при приеме НПВП [15].

Новым этапом развития препарата АРТРА стало появление Артры МСМ Форте, одна таблетка которого содержит 400 мг – ХС, 500 мг – ГА гидрохлорида, 300 мг – метилсульфонилметана (МСМ) и 10 мг – гиалуроната натрия (в пересчете на гиалуроновую кислоту). МСМ представляет собой органическое серосодержащее соединение (34% натуральной серы) и является начальным метаболитом диметилсульфоксида [16]. В организме МСМ участвует в процессах поддержания и восстановления компонентов структуры соединительной ткани [17]. Предполагают, что МСМ обладает противовоспалительными, антиатеросклеротическими свойствами, может ингибировать синтез простаглицина и влиять на метаболизм эйкозаноидов [18–20]. МСМ начал применяться с конца 90-х гг. XX в. как в виде монотерапии, так и в составе комплексных препаратов, содержащих ХС, ГА и гиалуроновую кислоту (ГК).

В 1998 г. R. Lawgense было проведено одно из первых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований по изучению эффективности МСМ на небольшой выбор-

ке больных с ОА коленных суставов [21]. Через 6 нед. от начала лечения на фоне препарата МСМ отмечалось уменьшение боли на 82% по сравнению с 18% на плацебо. В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании было установлено, что МСМ в дозе 6 г/сут достоверно уменьшает боль по сравнению с плацебо и улучшает функцию суставов без существенных побочных эффектов [22]. В 2011 г. E.M. Debbi и соавт. подтвердили эффективность МСМ в лечении ОА коленных суставов [23].

В 12-недельном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проведенном Usha P., Naidu M. et al., было показано, что у 118 пациентов с ОА коленных суставов МСМ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с ГА значительно снижает боль и улучшает функцию суставов. Причем использование комбинации ГА и МСМ было более эффективным, чем монотерапия этими препаратами. Отмечалась хорошая переносимость терапии у всех пациентов [24]. В другом исследовании, проведенном в Индии, продемонстрирована эффективность комбинации МСМ с ГА и ХС у больных с ОА коленных суставов, принимавших средство по 1 таблетке 2 раза в день в течение 12 нед. Уже через месяц приема препарата у больных было отмечено значительное уменьшение боли и улучшение функции суставов. Нежелательные реакции (НР) в исследовании зафиксированы не были [34].

При применении Артры МСМ предполагается аддитивное действие ХС, ГА, ГК и МСМ, т. к. эти препараты обладают различным фармакологическим действием на боль, воспаление и метаболизм хрящевой ткани.

Известно, что ГК успешно используется в лечении ОА как «протез» синовиальной жидкости для внутрисуставных введений. Эффективность ГК стала изучаться и при пероральном приеме – как в виде монотерапии, так и в комплексе с другими активными веществами (ХС, ГА, МСМ и т. д.) [28]. Биодоступность ГК при приеме внутрь составляет около 5%, ее абсорбция происходит в тонкой кишке и опосредуется системой лимфатического транспорта и/или параклеточными механизмами [27, 28]. Вопросы всасывания, распределения и выведения из организма ГК с высоким молекулярным весом при однократном пероральном приеме изучались L. Balogh et al. в эксперименте на животных с использованием радиоактивного технеция (^{99m}Tc) [30]. Было показано, что уже через 15 мин после приема комплекс ^{99m}Tc -ГК обнаруживался в суставах, позвонках, слюнных железах и сохранялся в них в течение 48 ч. Период полураспада ГК составляет 2,5–5,5 мин (в сыворотке крови), LD50 не установлена. Эффективность и безопасность пероральных препаратов ГК в лечении ОА изучалась во многих экспериментальных и клинических исследованиях [29–31]. Одним из первых таких клинических исследований (КИ) при ОА коленных суставов явилось рандомизированное плацебо-контролируемое исследование D.S. Kalman et al., результаты которого показали, что прием пероральной ГК в суточной дозе 50–100 мг достоверно улучшает функциональное состояние суставов уже через

4 нед. (по шкале WOMAC), а через 8 нед. – статистически значимо снижает потребность в НПВП по сравнению с плацебо [30].

В 2015 г. было проведено (Nelson F.R. et al.) двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование по изучению эффективности пероральных препаратов, содержащих ГК. Было показано, что у 40 пациентов с ОА коленных суставов и ожирением отмечалась не только положительная клиническая динамика (уменьшение боли, скованности и улучшение функции суставов), но и динамика лабораторных показателей [32]. У пациентов, получавших ГК, через 12 нед. лечения наблюдалось достоверное снижение в крови и синовиальной жидкости (по сравнению с исходным) уровня интерлейкинов-1 α , -1 β , -6, -8, -10, -12, -17 α , интерферона, фактора некроза опухоли и гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора. В группе плацебо, напротив, уровень этих показателей повысился ($p < 0,05$). Результаты данного исследования позволили авторам сделать вывод об эффективности и безопасности препаратов, содержащих ГК, для терапии у пациентов с ОА коленных суставов и ожирением.

Принимая во внимание вышеизложенное, в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в рамках многоцентровой программы «Остеоартрит: оценка прогрессирования в реальной клинической практике» мы провели 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 мес. [25]. Пациенты были рандомизированно разделены на 2 группы. Группа М получала Артру МСМ по схеме: 2 таблетки в сутки первый месяц, затем по 1 таблетке в день, а группа А – АРТРУ по той же схеме.

Пациенты осматривались ежемесячно. Обе группы до начала терапии были сопоставимы по возрасту, давности болезни, индексу массы тела и боли по ВАШ. Исследование закончили все больные. Популяция РР отдельно не выделялась в связи с отсутствием отклонений от протокола. В исследовании зарегистрировано лишь одно нежелательное явление – запор у пациентки из группы М, получавшей Артру МСМ, что не явилось причиной прерывания или отмены терапии. Результаты исследования показали достоверное снижение боли по ВАШ в обеих исследуемых группах. Уменьшение интенсивности болевого синдрома отмечалось уже к концу первого месяца терапии и сохранялось весь период наблюдения. Сравнение процентного изменения значения боли по WOMAC по визитам между группами различий не выявило. Препараты АРТРА и Артра МСМ одинаково уменьшали скованность уже через месяц терапии, и эффект сохранялся до конца наблюдения. По влиянию на функциональное состояние суставов и суммарный индекс WOMAC препараты тоже показали сходные результаты: улучшение показателей отмечалось в обеих группах уже со второго визита. Улучшение сохранялось по всем составляющим индекса WOMAC на всем протяжении терапии. Переносимость препаратов была очень хорошей, нежелательных явлений

практически не было. И хотя наши результаты свидетельствуют о равной эффективности препаратов Артра МСМ и АРТРА в отношении уменьшения боли, улучшения функционального состояния суставов, создается впечатление, что Артра МСМ обладает более быстрым развитием эффекта: во-первых, достоверное улучшение показателя теста «встань и иди» в группе М отмечено уже на втором визите по сравнению с группой А, в которой улучшение этого показателя наблюдалось только на 3-м визите, во-вторых, оценка эффективности лечения врачом и больным тоже свидетельствует о более быстром наступлении положительного эффекта в группе М. Кроме этого, при дополнительном опросе больных, принимавших Артру МСМ, 36 (72%) из них отметили более быстрое уменьшение боли по сравнению с Артрой, опыт применения которой у них был ранее.

В 2018 г. мы провели многоцентровое проспективное наблюдательное (неинтервенционное – НИ) 3-месячное исследование эффективности и безопасности применения препаратов АРТРА и Артра МСМ Форте у пациентов с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или болью в нижней части спины в условиях реальной клинической практики [33]. В исследовании были использованы три схемы терапии: Артра МСМ Форте 1 мес. + АРТРА 2 мес., Артра МСМ Форте в течение 3 мес., АРТРА – 3 мес.

В исследование включались пациенты, которым для лечения ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или боли в нижней части спины была назначена терапия препаратами Артра МСМ Форте и/или АРТРА врачами амбулаторно, т. е. в исследовании принимали участие пациенты, получающие терапию ОА в рамках рутинной медицинской практики. Никаких диагностических исследований не проводилось. В ходе НИ были проведены 3 визита: первый визит, на котором пациент включался в исследование, и два последующих визита – наблюдение (приблизительно через месяц и через 3 мес. после визита включения). Всего в исследование было включено 12 171 пациент с ОА коленных и/или тазобедренных суставов и/или БНС, получивший хотя бы одну дозу этих препаратов.

Результаты данного исследования показали достоверное уменьшение болевого синдрома в анализируемых суставах при ходьбе у больных с ОА и при БНС во всех трех терапевтических группах через 3 мес. от начала терапии. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение различных терапевтических режимов у пациентов с ОА коленных, тазобедренных суставов и БНС в течение 3 мес. достоверно уменьшает болевой синдром, причем значимое уменьшение боли при ходьбе по ВАШ отмечалось у пациентов всех групп уже через месяц лечения. Также необходимо отметить, что у пациентов, получавших Артру МСМ Форте/АРТРУ и Артру МСМ Форте, имелась тенденция к более эффективному купированию боли при ходьбе, чем в группе пациентов, получающих только АРТРУ. Так, средний показатель разницы боли по ВАШ (мм) при ходьбе между первым и конечным визитами в терапевтических подгруппах составил: Артра МСМ Форте/АРТРА – 34,12, Артра МСМ Форте –

35,38, АРТРА – 27,61. При использовании метода парных сравнений были выявлены достоверные различия между средними значениями показателя боли по ВАШ при ходьбе на визите 1/визите 3 в подгруппах: Артра МСМ Форте/АРТРА против АРТРЫ и Артры МСМ Форте против АРТРЫ, что свидетельствует о более выраженном противовоспалительном и обезболивающем действии Артры МСМ Форте.

Данные исследования свидетельствуют о том, что препараты АРТРА и Артра МСМ могут быть рекомендованы для лечения не только ОА, но и болей в нижней части спины в реальной клинической практике.

Поступила/Received 29.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Галушко Е.А. Медико-социальная значимость ревматических заболеваний: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011. [Galushko E.A. Medico-social importance of rheumatic diseases: extended abstract of Dr. of Sci. (Med.) Dissertation. M., 2011.] (In Russ).
2. Ли́ла А.М., Ли́ла В.А. Социальная значимость и экономические последствия ревматических заболеваний. *Гигиена и санитария*. 2017;96(4):387-392. [Lila A.M., Lila V.A. Social importance and economic impact of rheumatic diseases. *Gigiena i Sanitariya*. 2017;96(4):387-392.] (In Russ).
3. Ли́ла А.М., В.И. Мазуров и др. Остеоартрит/Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей. Под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-нот, 2017:351-378. [Lila A.M., Mazurov V.I., et al. Osteoarthritis/Rheumatology. Fail-safe pharmacotherapy: a guide for practitioners. Under the editorship of Mazurova V.I., Lesniak O.M. M.: E-noto, 2017:351-378.] (In Russ).
4. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
5. Boureau F., Schneid H. et al. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of knee or hip. *Ann. Rheum. Dis*. 2004;63:1028-1035.
6. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee OA in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO). *Seminars Arthritis and Rheumatism*. 2014;44:253-263.
7. 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.
8. Jomphe C., Gabriel M., Hale T.M. 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.
9. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. 2000 Mar 15;283(11):1469-75.
10. Clegg D.O. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006;354:795-808.
11. Hochberg M.C., et al. The Multicentric Osteoarthritis interVention Study with Sysaduo (MOVES). MOVES Steering Committee. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014;22:S7-S56.
12. 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.
13. Fransen M., Agaliotis 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.
14. Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Мендель О.И. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА® в России. *PMЖ*. 2005;13,24(248):1637-1640. [Alekseeva L.I., Chichasova N.V., Mendel O.I. Rational choice of background therapy for osteoarthritis. Results of an open, randomized, multicenter study of ARTRA® in Russia. *RMJ*. 2005;13,24(248):1637-1640.] (In Russ).
15. Алексеева Л., Алексеев В., Баринов А., Синх Г. Новые подходы к лечению неспецифических болей в нижней части спины. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):16-20. [Alekseeva L., Alekseev V., Barinov A., Sinh G. New approaches to the treatment of nonspecific low back pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2016;54(1):16-20.] (In Russ).
16. MSM (methylsulfonylmethane). Natural Standard Professional Monograph, Copyright © 2013 (www.naturalstandard.com).
17. Kocsis J.J., Harkaway S., Snyder R. Biological effects of the metabolites of dimethyl sulfoxide. *Ann N Y Acad Sci*. 1975;243:104-10.
18. Ebisuzaki K. Aspirin and methylsulfonylmethane (MSM): a search for common mechanisms, with implications for cancer prevention. *Anticancer Res*. 2003;23:453-8.
19. Alam S.S., Layman D.L. Dimethyl sulfoxide inhibition of prostacyclin production in cultured aortic endothelial cells. *Ann N Y Acad Sci*. 1983;411:318-20.
20. Beilke M.A., Collins-Lech C., Sohnle P.G. Effects of dimethyl sulfoxide on the oxidative function of human neutrophils. *J Lab Clin Med*. 1987;110:91-96.
21. Lawrence R. Methylsulfonylmethane (MSM): a double blind study of its use in degenerative arthritis (Abstract). *Int. J. Anti-Aging Med*. 1998;1:50.
22. Kim L.S., Axelrod L.J., Howard P., Buratovich N., Waters R.F. Efficacy of methylsulfonylmethane (MSM) in osteoarthritis pain of the knee: a pilot clinical trial. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006;14:286-294.
23. Debbi Eytan M., Agar Gabriel, Fichman Gil, et al. Efficacy of methylsulfonylmethane supplementation on osteoarthritis of the knee: a randomized controlled study. *Complementary and Alternative Medicine*. 2011;11:50. doi:10.1186/1472-6882-11-50.
24. 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.
25. Алексеева Л.И., Шарапова 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. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized open comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2015;87(12):49-54.] (In Russ).
26. Hyaluronic acid. Natural Standard Professional Monograph, Copyright © 2013 (www.naturalstandard.com).
27. Du Souich P. Absorption, distribution and mechanism of action of SYSADOAS. *Pharmacology & Therapeutics*. 2014.
28. Balogh L., Polyak A., Mathe D., Kiraly R., Thuroczy J., Terez M., et al. Absorption, uptake and tissue affinity of high-molecular-weight hyaluronan after oral administration in rats and dogs. *J Agric Food Chem*. 2008;56:10582-10595.
29. Pierce S.W. Efficacy of orally administered sodium hyaluronate gel in the racing thoroughbred. In Ch 6, Musculoskeletal system, Hyaluronan 2003 Proceedings, Cleveland, OH, October 11-16, 2003. (www.matrixbiologyinstitute.org/ha03/)
30. Kalman D.S., Heimer M., Valdeon A., Schwartz H., Sheldon E. Effect of a natural extract of chicken combs with a high content of hyaluronic acid (Hyal-Joint) on pain relief and quality of life in subjects with knee osteoarthritis: A pilot randomized double-blind placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2008;7:1-9.
31. Toshihide Sato, Hiroshi Iwaso. An Effectiveness Study of Hyaluronic acid Hyabest® (J) in the Treatment of Osteoarthritis of the Knee on the Patients in the United States. *J. New Rem. & Clin*. 2009;58(3).
32. Nelson F.R., Zvirbulis R.A., Zonca B. et al. The effects of an oral preparation containing hyaluronic acid (OralviscR) on obese knee osteoarthritis patients determined by pain, function, bradykinin, leptin, inflammatory cytokines, and heavy water analyses. *Rheumatology International*. 2015;35(1):43-52.
33. Алексеева Л.И., Шарапова Е.П., Кашеварова Н.Г., Таскина Е.А., Аникин С.Г., Ли́ла А.М., Мендель О.И. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование по применению препаратов АРТРА МСМ Форте и АРТРА у пациентов с остеоартритом коленных и/или тазобедренных суставов и/или с болью в нижней части спины (предварительные результаты). *Трудный пациент*. 2018;16:34-41. [Alekseeva L.I., Sharapova E.P., Kashevarova N.G., Taskina E.A., Anikin S.G., Korotkova T.A., Pyanykh S.E. Use of ARTRA MSM Forte in patients with knee osteoarthritis: a randomized open comparative study of efficacy and tolerability of the drug. *Terapevtichesky Arkhiv*. 2015;87(12):49-54.] (In Russ).
34. Sudha Vidyasagar, Prabnu Mukhyaprana et al. Efficacy and Tolerability of Glucosamine Chondroitin Sulphate – Methyl Sulfonyl Methane (MSM) in Osteoarthritis of Knee in Indian Patients. *IJPT*. 2004;3:61-65.