

БОЛЬ В СПИНЕ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОВ СИНМЕТОН И ПРОТЕКОН

Морозова О.Г., д.м.н., проф., зав.кафедрой, Ярошевский А.А., проф., д.м.н. (Харьковская медицинская академия последипломного образования, кафедра рефлексотерапии)

Проблема лечения и реабилитации пациентов с болями в спине является актуальной прежде всего вследствие своей распространенности среди пациентов всех возрастов. Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют, что боль в спине находится на втором месте по частоте обращения к врачам после респираторных заболеваний и на третьем по причине госпитализации [1 – 4]. Причем среди всех возрастных категорий 75% занимают пациенты трудоспособного возраста (от 30 до 59 лет) [5 – 7].

Факторы, вызывающие боль в спине традиционно разделяют на вертеброгенные и невертеброгенные. Одной из наиболее частых причин вертеброгенных болей в спине называют остеохондроз позвоночника - дегенеративно-дистрофическое заболевание, затрагивающее межпозвоноквый диск, тела позвонков, мелкие суставы позвонков, мышцы и связки позвонков [3, 8]. Вертеброгенные факторы могут приводить как к рефлекторным мышечно-тоническим, так и к корешковым болевым синдромам. Непосредственным источником микротравматизации корешков при остеохондрозе позвоночника могут быть: грыжи дисков, артрозы в межпозвоночных суставах и унковертебральных сочленениях (на шейном уровне), гипертрофия задней продольной связки, остеофиты [6 – 8].

На сегодняшний день произошла трансформация взглядов на боль в спине. Основными причинами в мире называются мышечный спазм и функциональное блокирование фасеточных суставов или остеоартроз этих суставов. Частота вовлечения фасеточных суставов в значительной степени обусловлена структурно-функциональными особенностями биомеханики поясничного отдела позвоночника. Для позвоночника характерны значительный объем движений в межпозвоночных суставах, осуществление движений в различных плоскостях, значительные физические нагрузки, направленные по длинной оси позвоночника, ведущие к травматизации суставных поверхностей. Кроме того, в формировании боли в спине важную роль играют изменения сухожильно-связочного аппарата с постепенно развивающейся гипертрофией связок, расположенных в спинальном канале, и мышечный спазм с выраженным нарушением осанки и формированием патологического двигательного стереотипа [9 – 11].

Таким образом, сегодняшняя парадигма развития дорсалгий связана не столько с морфологическими изменениями в позвоночнике, сколько со структурно-функциональными особенностями биомеханики поясничного отдела позвоночника. Поэтому возникающие в начале заболевания функциональные нарушения в межпозвоночных или реберно-позвоночных суставах, в которых могут формироваться подвывихи и обратимое блокирование, в конечном итоге приводят к формированию функциональной неполноценности позвоночника и прежде всего его опорной и двигательной функций [8, 10 – 12]. В условиях нарушенного двигательного стереотипа та нагрузка, которую раньше принимал на себя диск, ложится дополнительно на элементы заднего комплекса позвоночно-двигательного сегмента – отростки позвонков и капсульно-связочный аппарат. С течением времени они вовлекаются в дистрофический процесс в виде артроза позвоночника и дегенерации дугоотростчатых суставов [13-16].

В любом случае болевые синдромы, возникшие на фоне изменения биомеханики позвоночника нарушения осанки, походки, синдрома короткой ноги и т.п., а длительное течение мышечно-тонических синдромов способствует более быстрому прогрессированию остеохондроза [5, 10 – 12].

Таким образом, наличие дегенеративно-дистрофических изменений в тканях позвоночника: прежде всего в суставах (с развитием остеоартроза), межпозвонковых дисках, мышечно-связочном аппарате), определяет общность терапевтических подходов в реабилитации больных с болью в спине и деформирующим остеоартрозом периферических суставов верхних и нижних конечностей [13, 15, 17 – 20]. В этой связи лечение дорсалгий должно быть направлено не только на анальгезию, но и на замедление процессов деструкции в хрящевой ткани и создание благоприятных условий для ее восстановления. Поэтому с нашей точки зрения важными должны быть два направления в терапии: с одной стороны – биомеханическая коррекция позвоночника, позволяющая симметризовать патологический биомеханический двигательный стереотип с последующей симметризацией мышечного корсета, с другой – это применение хондропротекторов, способствующих восстановлению матрикса хрящевой ткани [13, 15, 17 – 20].

Как известно, хондропротекторы подавляют активность ферментов, отвечающих за дегенерацию дисков, но вместе с тем стимулируют репаративные и обменные процессы [10, 21 – 23]. Опыт применения различных хондропротекторов (хондроитина-сульфата, глюкозамина-сульфата) при дегенеративных поражениях суставов конечностей (остеоартрозе) показал, что они способствуют более быстрому купированию болевого синдрома, предупреждению повторных обострений, восстановлению подвижности пораженных суставов и даже увеличению толщины суставного хряща [21 – 26]. Так, в рандомизированном контролируемом сравнительном исследовании хондроитин сульфата (ХС) и диклофенака, более быстрое уменьшение выраженности клинических симптомов наблюдалось у больных, применявших НПВП, однако возврат этих симптомов отмечался сразу после отмены терапии; эффект хондроитин сульфата, напротив, характеризовался более медленным началом терапевтического действия, но сохранялся до 3 месяцев после окончания лечения [11, 15, 20].

С позиций доказательной медицины в группе хондропротекторных средств такие препараты, как ХС и глюкозамин (ГА), имеют высшую степень доказательности и достоверности результатов – категорию А, в связи с чем на их основе сегодня и производят большинство хондропротекторов, применяющихся в мировой ревматологической практике [15, 16, 21 – 23, 26]. Механизмы подавления катаболических процессов и активации анаболических процессов в хряще для этих двух субстанций (ХС и ГА) несколько отличаются, что способствует потенцированию хондропротекторного эффекта. Так, по данным L. Lippiello et al. (1999, 2000, 2007), при совместном применении ХС и ГА продукция гликозаминогликанов и коллагена увеличивается приблизительно в 3 раза по сравнению с монотерапией данными веществами [27 – 29].

На фоне терапии хондропротекторами достоверно уменьшается потребность в НПВС. Наиболее часто ГА комбинируют с ХС, что обусловлено доказанной эффективностью их применения в виде монопрепаратов [21 – 23, 26]. По данным Алексеевой Л.А. и соавт. (2005) комбинированная обезболивающая терапия суставного синдрома на 50% эффективнее монотерапии НПВС [30]. Согласно результатам исследования Наумова А.В. и соавт. (2007) на фоне терапии с хондропротектором (ХС+ГС) достоверно уменьшается выраженность боли [31].

При этом следует подчеркнуть более высокую биодоступность сульфатных форм хондропротекторов по сравнению с хлоридными. Так, пиковый уровень глюкозамина в плазме крови при пероральном приеме 1500 мг глюкозамина гидрохлорида через 3,3 часа составляет 545 нг/мл, в то время или глюкозамина сульфата через 15 часов – 1602 нг/мл [32, 33].

Одним из препаратов-хондропротекторов, содержащих сульфатные формы глюкозамина и хондроитина, является Протекон®, 1 таблетка которого содержит: 500 мг глюкозамина сульфата и 400 мг хондроитина сульфата.

Что касается острого болевого синдрома у пациентов с дорсалгиями, доказанным является применение НПВП. Поскольку на сегодняшний день не существует лекарственного средства, которое можно было бы назвать наиболее эффективным, выбор НПВП основан на безопасности, индивидуальной чувствительности, наличии сопутствующих заболеваний, переносимости других лекарственных средств, форме выпуска, необходимости длительности приема, стоимости и т.п.

Наше внимание привлек один из представителей класса НПВП с селективным угнетением ЦОГ-2 – Набуметон (Синметон), на сегодняшний день недостаточно используемый в неврологической практике в Украине. Между тем, препарат характеризуется высокой безопасностью и редко возникающими побочными эффектами. Особенностью Набуметона является то, что будучи пролекарством, после всасывания в кишечнике препарат попадает в печень, где образуется основной активный метаболит -6-метокси-2-нафтилоцтова кислота (6-MNA), что дает Набуметону значительный перевес по антициклооксигеназной активности ЦОГ-2 в большей мере, чем ЦОГ-1 [34 – 37]. Набуметон в ревматологии широко используется для лечения пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом, анкилозирующим спондилоартритом. Клинические испытания и десятилетия использования во всем мире подтверждают безопасность данного препарата даже при долгосрочном использовании [37, 38]. Препарат хорошо переносится пациентами пожилого возраста, что доказано в исследованиях [39]. Исследования показывают низкий уровень серьезных гастроэнтерологических осложнений, что объясняется тем, что **набуметон не имеет кислых химических свойств и угнетает преимущественно ЦОГ-2**, а не ЦОГ-1. Набуметон влияет на агрегацию тромбоцитов, но не влияет на время кровотечения в клинических исследованиях [40 – 42]. Кроме того, несколько исследований показывают, что препарат практически не влияет на функцию почек [37, 41, 43]. Оптимальная терапевтическая доза препарата по данным клинических исследований составляет 1 г в сутки, при этом терапевтический ответ превышает плацебо [35, 37, 39].

В сравнительном исследовании с пироксикамом, ибупрофеном и напроксеном набуметон показал достаточную клиническую эффективность у пациентов с ревматоидным артритом [40, 42].

В любом случае для сведения к минимуму потенциального риска развития осложнений, связанных с приемом НПВП возрастает роль немедикаментозных методов лечения, а также назначения хондропротекторов, которые позволяют снизить дозу НПВП и уменьшить термин их приема для достижения клинической эффективности.

Цель исследования — анализ результатов эффективности и безопасности применения препарата Синметон (набуметон) и Протекон в комплексном лечении пациентов с дорсалгиями

Исследуемые пациенты и методы

Под нашим наблюдением находилось 40 пациентов с хроническим рецидивирующим болевым синдромом в пояснично-крестцовой области, ягодичной области, а также в сочетании с болью в нижних конечностях (без симптомов выпадения при клиническом неврологическом обследовании).

Все пациенты имели актуальный болевой синдром длительностью от 3 дней до 2 недель и в анамнезе от 1 до 5 эпизодов острой дорсалгии. Для выполнения поставленной цели из исследуемых было сформировано две группы наблюдения, различающиеся по терапевтической тактике. Первая группа (основная) состояла из 27 пациентов (14 женщин, 13 мужчин), в возрасте 35 – 47 лет (средний возраст 41 год). Вторая группа (группа сравнения) включала 13 больных соответствующего возраста и пола. Группы были сопоставимы по давности заболевания и выраженности болевого и вертебрального синдромов. Клинико-неврологический анализ показал, что у большинства пациентов в

целом по группам боль имеет умеренный и выраженный характер. Критериями включения в исследование было наличие актуального болевого синдрома с локализацией в поясничной области позвоночника, наличие эпизодов острой боли в анамнезе и давностью первого болевого эпизода не менее 3 месяцев (давность первого эпизода боли у наших пациентов составил от 3 месяцев до 6 лет), т.е. болевой синдром носил хронический рецидивирующий характер. Больным проводилось клиническое неврологическое, вертеброневрологическое и общесоматическое обследование.

При рентгенологическом исследовании у пациентов наблюдались структурные дегенеративно-дистрофические изменения в позвоночнике в виде протрузий межпозвонковых дисков на поясничном уровне в 2-х ПДС – у 10 пациентов, в 3-х ПДС – у 5 пациентов, грыжами дисков в 1-ом ПДС – у 9 пациентов, в двух ПДС – у 7 пациентов, сочетанием протрузий и грыжи – у 8 пациентов. Величина грыжевого выпячивания составляла от 3 до 5 мм. У 9 пациентов визуализировалось утолщение задней продольной связки, у 8 – легкое и умеренно выраженное стенозирование позвоночного канала.

Пациентам обеих групп был проведен месячный курс комплексной терапии (комплексы немедикаментозной терапии в виде биомеханической коррекции позвоночника, мануальной терапии, акупунктуры, массажа, лечебной физкультуры) в сочетании с НПВП (Синметон) производства «Синмедик Лабораториз», Индия 750 мг дважды в сутки. В основной группе дополнительно был назначен препарат Протекон в стандартной дозировке.

Контроль эффективности терапии осуществлялся на основании анализа динамики неврологического статуса, а также выраженности болевого синдрома по показателям 10-балльной визуально-аналоговой шкалы - ВАШ (умеренная – до 5, сильная – до 7, очень сильная – до 10 баллов) в покое и при движении.

Функциональное состояние пациентов определялось по шкале WOMAC (Western Ontario and Universities Osteoarthritis Index). Индекс WOMAC исследовался в трех категориях: боль, ограничение подвижности и затруднения в выполнении повседневной деятельности.

Указанные шкалы кроме динамики болевого синдрома позволяли оценить динамику ограничения повседневной активности, что являлось важным для выполнения поставленной нами цели. Обследование проводилось в первый, седьмой, 15 и 30 дни после начала лечения.

Результаты исследования

У всех обследованных больных основными неврологическими синдромами были болевой и мышечно-тонический, сочетающиеся с измененной биомеханикой позвоночника, нарушением осанки, походки и т.п. Пациенты жаловались на боли в пояснично-крестцовой областях, боли в области тазобедренного сустава, голени, усиливающиеся при определенных движениях, состояние скованности, ограничение подвижности в позвоночнике, нарушение походки, нарушение сна, связанное с болевыми проявлениями.

Все пациенты имели измененный биомеханический паттерн, вызывающий перегрузку отдельных отделов позвоночного столба и проявляющийся выраженными болевыми синдромами, обусловленными мышечно-тоническим синдромом мышцы, выпрямляющей позвоночник, миофасциальным синдромом ишиокруральной мускулатуры, грушевидной мышцы, дисфункцией дугоотростчатых и крестцово-подвздошных суставов. Типичный пример изменения биомеханики позвоночника у пациента с болью в спине представлен на рис. 1.



Рис. 1. Визуальная диагностика биомеханических нарушений пациента М., 37 лет с болью в спине пояснично-крестцовой локализации

Все пациенты хорошо переносили лечение, побочных явлений, требующих отмены препарата не было выявлено. Все пациенты закончили исследование в запланированном режиме.

В целом, у пациентов обеих групп под влиянием терапии отмечалась положительная динамика в виде уменьшения болей и скованности движений, но выраженность болевого синдрома у пациентов основной группы оказывалась достоверно ниже на всех этапах анализа (7, 15, 30 день). Такая динамика позволила снизить дозу Синметона через неделю у 55 % пациентов первой группы до 1 таблетки на ночь и отменить НПВП у 22 % пациентов в отличие от пациентов второй группы, где доза была изменена лишь у 30 % больных, а отмена НПВП у 7,7 %. Анализ состояния пациентов через 15 дней после начала лечения показал, что все больные первой группы жаловались на незначительную боль, что позволило отменить им Синметон.

Положительная динамика касалась не только спонтанной боли, но и боли при движении, что характеризовало в том числе и подвижность, связанную с восстановлением двигательного паттерна (см. рис.2; 3).

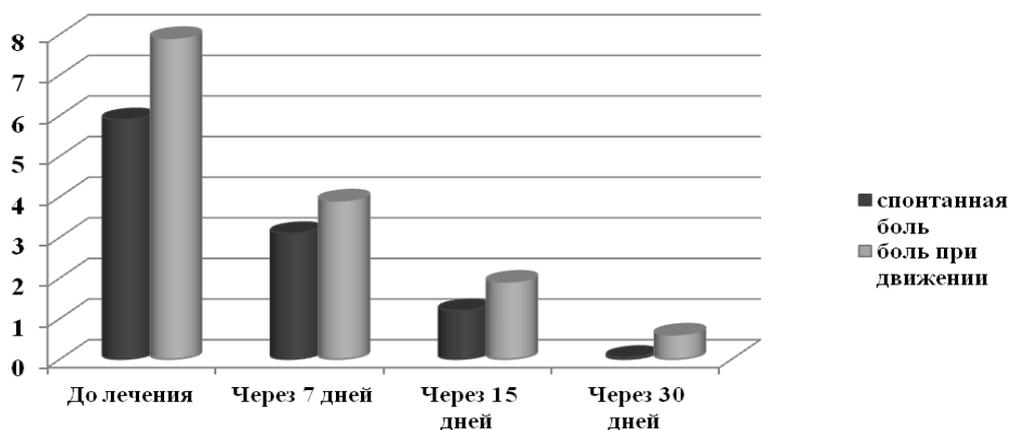


Рис. 2. Динамика клинических показателей по ВАШ через 7, 15 и 30 дней лечения у пациентов основной группы (в баллах)

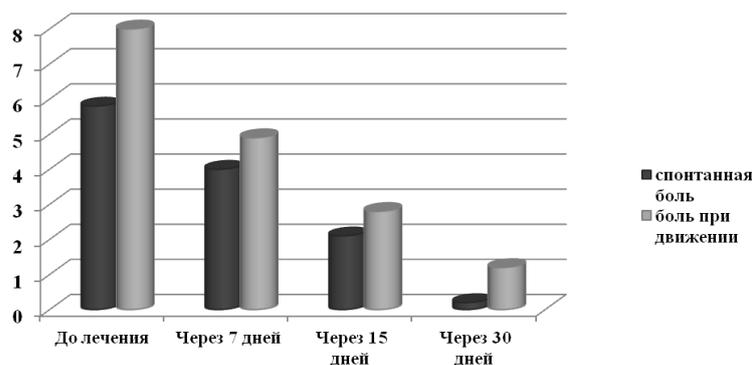


Рис. 3. Динамика клинических показателей по ВАШ через 7, 15 и 30 дней лечения у пациентов группы сравнения (в баллах)

Таким образом, можно говорить о большей анальгетической эффективности сочетания Синметона с Протеконом. Кроме того, у пациентов основной группы наблюдалось улучшение подвижности позвоночника, более выраженное, чем у пациентов группы сравнения, что проявлялось уменьшением ограничения повседневной активности уже к седьмому дню лечения. Так, на 7 день терапии повседневную активность из-за боли в спине ограничивали 45 % пациентов, на 15-й день лечения – 11 % больных, тогда как во второй группе соответственно 61,5 % и 23 %.

Позитивная динамика болевого синдрома, скованности и двигательной активности была подтверждена при анализе показателей WOMAC (см. рис.4).

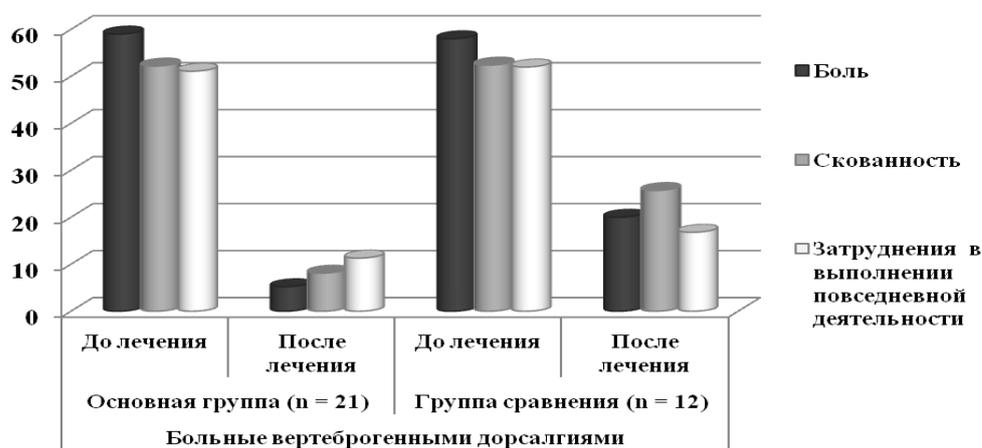


Рис.4. Динамика показателей WOMAC на фоне лечения больных в основной и группе сравнения (в баллах)

Как видно на рис. 4, улучшение функционального состояния по WOMAC наблюдалось в обеих группах больных, однако более выраженное улучшение двигательной активности было достигнуто в основной группе.

В целом эффективность терапии у пациентов обеих групп распределилась следующим образом (рис.5).

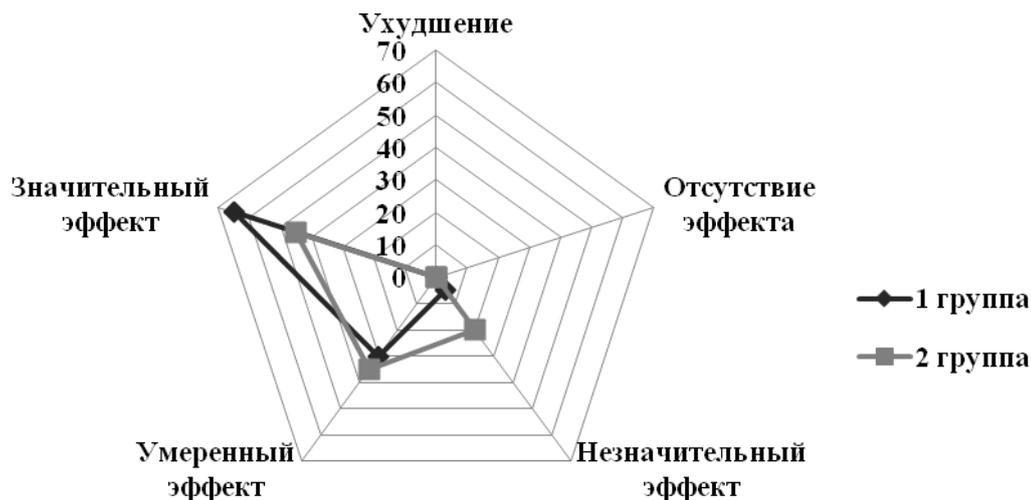


Рис. 5. Эффективность терапии по шкале общего клинического впечатления в %

Как видно из представленных данных, присоединение Протекона к Синметону приводило к повышению эффективности терапии, выразившейся в усилении анальгетического эффекта и ускорению купирования болевого синдрома, а также к улучшению функциональной активности и повседневной деятельности.

Проведенное исследование подтвердило целесообразность двух направлений в терапии болей в спине: с одной стороны – биомеханическая коррекция позвоночника, позволяющая симметризовать биомеханический двигательный стереотип с последующим комплексом лечебной физкультуры, который призван закрепить симметризацию мышечного корсета, с другой – это применение хондропротекторов, способствующих восстановлению матрикса хрящевой ткани и улучшению вследствие этого функциональных свойств позвоночного столба [10 – 12].

Таким образом, применение комбинации препаратов Протекон и Синметон показало свою эффективность в комплексной восстановительной терапии болевого вертеброгенного синдрома. Причем, на этапе актуального болевого синдрома одновременное сочетание Синметона с хондропротекторами усиливало анальгетический эффект последних и соответственно общий клинический эффект. На этапе восстановления двигательного паттерна Протекон способствовал улучшению биомеханических показателей в силу хондропротекторной активности и способствовал улучшению повседневной двигательной активности.

Данное наблюдение показало, что применение хондропротектора Протекон повышает эффективность восстановительной терапии, особенно это касалось увеличения объема и свободы движений в позвоночнике и конечностях и ускорения терапии в целом.

Выводы:

1. Использование комплекса препаратов Протекон и Синметон производства Синмедик (Индия) в комплексной восстановительной терапии вертеброгенных рефлекторных болевых синдромов является безопасным, повышает эффективность терапии в целом и уменьшает сроки лечения.

2. Сочетанное использование Протекона и Синметона приводит к усилению и ускорению анальгетического эффекта НПВП, уменьшению потребности в НПВП и улучшению биомеханических показателей позвоночника.

3. Отмечено положительное влияние хондропротектора Протекона на увеличение объема движений в позвоночнике и конечностях и увеличение повседневной активности, что сочеталось с ускорением нормализации двигательного паттерна.

4. Комплекс препаратов Синметон и Протекон может быть рекомендован в неврологической практике в комплексной терапии боли в спине.

Список литературных источников:

1. Breivik H. Assessment of pain / H. Breivik, P. C. Borchgrevink, S. M. Allen et al. // *British Journal of Anesthesia*. – 2008. – 101 (1). – P. 17 – 24.
2. Міщенко Т. С. Сучасна діагностика і лікування у неврології та психіатрії / за ред. Т. С. Міщенко, В. С. Підкоритова. – К.: «Доктор-Медіа», 2008. – 624 с.
3. Попелянский Я. Ю. Боли в шее, спине, конечностях / Я. Ю. Попелянский, Д. Р. Штульман. – В кн.: *Болезни нервной системы : руководство для врачей*. – М.: Медицина, 2003.
4. Ehrlich George E. Low back pain / Ehrlich George E. // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2003. – 81: 671 – 676.
5. Hestbaek L. Is low back pain part of a general health pattern or is it a separate and distinctive entity? A critical literature review of comorbidity with low back pain / L. Hestbaek, C. Leboeuf-Yde, C. Manniche // *J. Manipulative Physiol. Ther.* – 2003. – 26(4): 243 – 52.
6. Алексеев В. В. Диагностика и лечение болей в пояснице / В. В. Алексеев // *Consilium medicum*. – 2002. – Т. 2. – № 2. – С. 96 – 102.
7. Подчуфарова Е. В. Боли в спине и конечностях / Е. В. Подчуфарова. В кн.: *Болезни нервной системы: руководство для врачей; под редакцией Н. Н. Яхно*. – М.: Медицина, 2005. – Т. 2. – С. 306 – 331.
8. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертебрoneврология) / Я. Ю. Попелянский. – М.: Медпресс-информ, 2008. — 672 с.
9. Shen F. H. Nonsurgical management of acute and chronic low back pain / F. H. Shen, D. Samartzis, G. B. Andersson // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2006 – Vol. 8. – P. 477 – 487.
10. Морозова О. Г. Дифференцированный подход к лечению рефлекторных нейродистрофических синдромов с применением хондропротекторов / О. Г. Морозова, А. А. Ярошевский // *Consilium medicum*. – 2009. – Т. 3, № 4. – С. 8 – 10.
11. Морозова О. Г. Комплексная терапия в восстановительном лечении дорсалгий / О. Г. Морозова, А. А. Ярошевский, Я. В. Липинская // *Український вісник психоневрології*. – 2012. – Т. 20, вип. 2 (71). – С. 90 – 93.
12. Морозова О. Г. Эффективность применения хондропротекторов в лечении вертеброгенных дорсалгий / О. Г. Морозова, Л. В. Климович, А. А. Ярошевский // *Международный неврологический журнал*. – 2011. – № 4 (42). – С. 76 – 78.
13. Алексеева Л. И. Перспективы хондропротективной терапии остеоартроза / Л. И. Алексеева // *Научно-практическая ревматология*. – 2003. – № 4. – С. 83 – 86.
14. Шостак Н. А. Боли в нижней части спины при остеохондрозе позвоночника: опыт применения хондропротективного препарата / Н. А. Шостак, А. В. Аксенова, Н. Г. Правдюк и др. // *Терапевтический архив*. – 2003. – № 8. – С. 67 – 69.
15. Leffler C. T. Glucosamine, chondroitin, and manganese ascorbate for degenerative joint disease of the knee or low back: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study / C. T. Leffler, A. F. Philippi, S. G. Leffler, et al. // *Mil. Med.* – 1999. – 164 (2). – P. 85 – 91.
16. Wim J. van Blitterswijk. Glucosamine and chondroitin sulfate supplementation to treat symptomatic disc degeneration: Biochemical rationale and case report / Wim J. van Blitterswijk, Jos C. M. van de Nes, Paul I. J. M. Wuisman // *BMC Complementary and Alternative Medicine*. – 2003. – 3:2.

17. Hall H. Back pain. Neurological therapeutics: principles and practice / H. Hall; J. H. Noseworthy (eds). – London: Martin Dunitz, 2003.
18. Cook F. M. Active rehabilitation for chronic back pain – the patients perspective / F. M. Cook, A. Hassenkamp // *Physiotherapy*. – 2000. – 86: 61 – 8.
19. German Acupuncture Trials (GERAC) for Chronic Low Back Pain: Randomized, Multicenter, Blinded, Parallel-Group Trial With 3 Groups / M. Haake, H. H. Muller, C. Schade-Brittinger, et al. // *Arch. Intern. Med.* – 2007. – 167 (17): 1892 – 8.
20. Exercise therapy for treatment of non-specific low back pain / Jill Hayden, Van Tulder, W. Maurits, et al. // *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. – 2005.
21. De los Reyes G. C. Glucosamin and chondroitin sulfates in the treatment of osteoarthritis: a survey / G. C. De los Reyes, R. T. Koda, E. J. Lien // *Prog. Drug Res.* – 2000. – 55: 81 – 103.
22. McAlindon T. Glucosamin and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis / T. McAlindon, M. LaValley // *JAMA*. – 2000. – Vol. 283. – P. 1469 – 1475.
23. Simanek V. The efficacy of glucosamine and chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis: are these saccharides drugs or nutraceuticals? / V. Simanek, V. Kren, J. Ulrichova, J. Gallo // *Biomed. Papers*. – 2005. – 149 (1). – P. 51 – 56.
24. Leeb B. F. A metaanalysis of chondroitin sulfate in the treatment of osteoarthritis / B. F. Leeb, H. Schweitzer, K. Montag, J. S. Smolen // *J. Rheumatol.* – 2000. – 27: 205 – 211.
25. Register J. Y. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial / J. Y. Register, R. Deroisy, L. C. Rovati et al. // *Lancet*. – 2001. – Vol. 357. – P. 251 – 256.
26. Towheed T. E. Glucosamine and chondroitin for treating symptoms of osteoarthritis. Evidence is widely touted but incomplete / T. E. Towheed, T. P. Anastassiades // *JAMA*. – 2000. – 283: 1483 – 1484.
27. Lippiello L. Beneficial effect of cartilage structure modyifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoartrosis / L. Lippiello, J. Woodward, D. Karpman et al. // *Arthritis Rheum.* – 1999. – Suppl. 42. – P. 256.
28. Lippiello L. In vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro / L. Lippiello, D. Grande // *Ann. Rheum. Dis.* – 2000. – 59 (Suppl. 1): 266.
29. Lippiello L. Collagen Synthesis in Tenocytes, Ligament Cells and Chondrocytes Exposed to a Combination of Glucosamine HCl and Chondroitin Sulfate / L. Lippiello // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* – 2007 Jun. – 4(2): 219 – 24.
30. Алексеева Л.А. Рациональный выбор базисной терапии при остеоартрозе. Результаты открытого рандомизированного многоцентрового исследования препарата АРТРА в России / Л.А. Алексеева, Н.В. Чичасова, О.И. Мендель // *Русский медицинский журнал*. – 2005. – № 13(24): 1637 – 1641.
31. Наумов А.В. Как повысить безопасность и эффективность «антиартрозной» терапии у пациентов с соматической патологией / А.В. Наумов, А.Л. Верткин, О.И. Мендель и др. // *Русский медицинский журнал*. – 2007– №15 (26) : 2012 – 2019
32. Bruyere O. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8–year observation of patients from two previous 3–year, randomised, placebo–controlled trials / O. Bruyere, K. Pavelka, L.C. Rovati et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2008 Feb. – Vol. 16 (2). – P. 254 – 60.
33. Persiani S., Roda E., Rovati L.C. et al.: Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man / S. Persiani, E. Roda, L.C. Rovati et al. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2005. – Vol. 13. – P. 1041 – 1049.
34. Jackson R.E. Safety evaluation of nabumetone in United States clinical trials. / R.E. Jackson, F.N. Mitchell, D.A. Brindley // *Am. J. Med.* – 1987. – 83: 115 – 20.

35. Friedel H.A. Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. / H.A. Friedel, H.D. Langtry, M.M. Buckley // *Drugs*. – 1993. – 45: 131 – 56.
36. Bellamy N. A multicenter study of nabumetone and diclofenac sustained release in patients with osteoarthritis. / N. Bellamy, W.G. Bensen, A. Beaulieu, K.A. Siminovitch, G.R. Kraag, A. Lussier, S. Ahmad, et al. // *J. Rheumatol.* 1995. – 22: 915 – 20.
37. Hedner T. Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. / T. Hedner, O. Samulesson, P. Währborg, H. Wadenvik, K.A. Ung, A. Ekbohm // *Drugs*. – 2004. – 64 (20):2315 – 43; discussion 2344 – 5.
38. Bernhard G.C. Worldwide safety experience with nabumetone. / G.C. Bernhard // *J. Rheumatol. Suppl.* – 1992. – 36: 48 – 57.
39. Morgan G.J. Jr. Treatment of elderly patients with nabumetone or diclofenac: gastrointestinal safety profile. / G.J. Jr. Morgan, J. Kaine, R. DeLapp, R. Palmer // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2001. – 32: 310 – 4.
40. Eversmeyer W. Safety experience with nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in osteoarthritis and rheumatoid arthritis. / W. Eversmeyer, M. Poland, R.E. DeLapp, C.P. Jensen // *Am. J. Med.* – 1993. – 95: 10S – 18S.
41. Jenner P.N. A 12-month postmarketing surveillance study of nabumetone. A preliminary report. / P.N. Jenner // *Drugs*. – 1990. – 40 (Suppl 5): 80 – 6.
42. Bannwarth B. Safety of nonselective NSAID nabumetone: focus on gastrointestinal toxicity. / B. Bannwarth // *Drug Saf.* – 2008. – 31: 485 – 503.
43. Lapeyre-Mestre M. Non-steroidal anti-inflammatory drug-related hepatic damage in France and Spain: analysis from national spontaneous reporting systems. / M. Lapeyre-Mestre, A.M. de Castro, M.P. Bareille, J. Garcia del Pozo, A.A. Requejo, L.M. Arias, J.-L. Montastruc, et al. // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2006. – 20: 391 – 5.