ВЛИЯНИЕ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ НА КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ПРИ ГОНАРТРОЗЕ

В.И. Мазуров, А.Г. Доровских, Е.А. Трофимов

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Мазуров В.И., Доровских А.Г., Трофимов Е.А. Влияние системной энзимотерапии на клинические проявления воспалительного процесса при гонартрозе // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2018. – Т. 10. – № 2. – С. 107–112. doi: 10.17816/mechnikov2018102107-112

Поступила в редакцию: 21.05.2018

Принята к печати: 15.06.2018

♦ **Резюме.** Несмотря на значительное количество исследований, посвященных различным схемам терапии остеоартрита (ОА), встречаются лишь отдельные работы с применением системной энзимотерапии (СЭТ) в комбинации с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и/или SYSADOA.

Цель исследования — изучить влияние различных групп лекарственных препаратов (НПВП, СЭТ, SYSADOA) на клиническое течение гонартроза, а также разработать алгоритм тактики лечения в зависимости от клинко-сонографических проявлений данного заболевания.

Методы. Были проанализированы данные 46 пациентов с ОА коленных суставов I и II стадий по Kellgren-Lawrence. Больные первой группы получали комбинированную пероральную терапию хондроитин сульфатом (ХС) 500 мг 2 раза в сутки и глюкозамин сульфатом (ГС) 750 мг 2 раза в сутки в сочетании с селективными НПВП. Пациенты второй группы получали комбинированную терапию ХС 500 мг 2 раза в сутки с ГС 750 мг 2 раза в сутки совместно с пероральным приемом флогэнзима (ФЛ) по 2 таблетки 3 раза в сутки. Все пациенты, включенные в исследование, прошли обследование исходно, через 8 и 12 недель. Применяли общеклинические (ВАШ, WOMAC) и инструментальные методы с использованием ультразвукового исследования суставов для оценки патологии мягких тканей и выявления синовита.

Результаты. При сравнении групп 1 (ХС, ГС и НПВП) и 2 (ХС и ГС совместно с приемом флогэнзима) по влиянию на структурное состояние хряща и динамику основных ультразвуковых проявлений ОА коленного сустава следует отметить, что эффективность препаратов ХС и ГС в сочетании с энзимотерапией была выше, поскольку в этой группе синовит уменьшался, тогда как в группе ХС и ГС совместно с НПВП эти параметры либо нарастали, либо оставались неизменными.

Выводы. Применение полиэнзимных препаратов значимо повышает эффективность комплексной терапии у пациентов с остеоартритом коленных суставов.

У пациентов с гонартрозом, получавших комбинацию хондроитин сульфатом, глюкозамин сульфатом и флогэнзимом, наблюдалось достоверное снижение выраженности синовита, а также более частое снижение суточной дозы селективных НПВП или их полная отмена по сравнению с контрольной группой больных, принимавших симптоматические препараты замедленного действия в сочетании с НПВП.

♦ **Ключевые слова:** остеоартрит; коленный сустав; системная энзимотерапия; НПВП; симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA).

EFFECT OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY ON CLINICAL MANIFESTATIONS OF INFLAMMATION IN GONARTHROSIS

V.I. Mazurov, A.G. Dorovskikh, E.A. Trofimov

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mazurov VI, Dorovskikh AG, Trofimov EA. Effect of systemic enzyme therapy on clinical manifestations of inflammation in gonarthrosis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2018;10(2):107-112. doi: 10.17816/mechnikov2018102107-112

Received: 21.05.2018

Accepted: 15.06.2018

♦ **Summary.** Despite a significant number of studies on various schemes of OA therapy, there are only some studies with the use of systemic enzyme therapy (ETS) in combination with NSAIDs and / or SYSADOA. **The aim** was to study the effect of different groups of drugs (NSAIDs, ETS, SYSADOA) on the clinical course of gonarthrosis, as well as to develop an algorithm for the choice of treatment tactics depending on the clinical and sonographic manifestations of this disease.

Methods. The data of 46 patients with stage I and stage II OA of Kellgren-Lawrence were analyzed. Patients of the first group received combined oral therapy with chondroitin sulfate (HS) 500 mg 2 times a day and glucosamine sulfate (GS) 750 mg 2 times a day in combination with selective NSAIDs. The second group of patients received combined therapy of HS 500 mg 2 times a day with the GS 750 mg 2 times daily together with Phlogenzym (PL), 2 tablets 3 times a day. All patients included in the study were examined initially, after 8 and 12 weeks. Procedures included clinical (VAS, WOMAC) and instrumental methods with the use of ultrasound of joints to evaluate the pathology of soft tissues and detect synovitis.

Results. Comparing groups 1 (HS, GS and NSAIDs) and 2 (HS and GS together with PL) on the effect on the structural state of cartilage and the dynamics of the main ultrasonic manifestations of OA knee joint, it should be noted that the effectiveness of drugs HS and GS in combination with enzyme therapy was higher, because in this group of treatment of synovitis decreased, whereas in the group of HS and GS, together with NSAIDs, these parameters either increased or remained unchanged.

Conclusions. The use of polyenzyme drugs significantly increases the effectiveness of complex therapy in patients with osteoarthritis of the knee joints.

In patients with gonarthrosis treated with a combination of chondroitin sulfate, glucosamine sulfate and phlogenzym was observed a significant reduction in the severity of synovitis, as well as more frequent lower daily dose of the selective NSAID or their full cancellation, compared with a control group of patients treated with symptomatic drugs retardation in combination with NSAIDs.

♦ **Keywords:** osteoarthritis; knee; systemic enzyme therapy; NSAIDs; SYSADOA.

Остеоартрит (ОА) — гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными клиническими, морфологическими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава: хряща, субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1].

Для ОА характерны постепенное начало боли, возникновение и усиление боли при нагрузке и уменьшение боли в покое, «стартовые» боли, утренняя скованность менее 30 минут, «хруст» в суставе при движении, ограничение движений в суставе, деформация сустава. При объективном осмотре выявляются припухлость и сглаженность контуров сустава, деформация сустава, патологическая установка и укорочение конечности, мышечная атрофия, ограничение активных и пассивных движений, крепитация при активном движении в суставе, нестабильность связочного аппарата [2].

При возникновении ОА баланс нарушается в сторону преобладания катаболических процессов над анаболическими. Значительную роль при этом играют провоспалительные цитокины, прежде всего интерлейкин-1, под действием которого хондроциты продуцируют протеолитические ферменты (матриксные металлопротеиназы), вызывающие дегенерацию коллагена и протеогликанов. При ОА происходит гиперпродукция хондроцитами циклооксигеназы-2, которая способствует синтезу простагландинов и синтазы оксида азота (фермента, регулирующего образование оксида азота, оказывающего токсическое действие на хрящ и вызывающего апоптоз хондроцитов) [3, 4].

Эффективная терапия ОА представляет собой сложную задачу, что связано с хроническим и неуклонно прогрессирующим течением этого заболевания, подчас без каких-либо видимых предрасполагающих факторов. Лечение должно быть направлено на профилактику и предупреждение серьезных структурных изменений в тканях сустава. Решение этой задачи требует комплексной и длительной, практически постоянной терапии с включением новых лекарственных методов, воздействующих на главные звенья патогенеза ОА [2].

Одной из основных задач патогенетической терапии ОА является подавление воспалительных изменений суставов и купирование болевого синдрома. Самые распространенные и наиболее широко используемые лекарственные средства для купирования болевого синдрома — нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые занимают важное место в лечении ОА согласно современным рекомендациям [1, 2].

Замедление процессов деградации компонентов хряща и прогрессирования болезни возможно с помощью так называемых симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) [5]. Однако на сегодняшний день SYSADOA не полностью удовлетворяют предъявляемым требованиям в связи с недостаточной их эффективностью и невысокими темпами клинического улучшения. Следует также упомянуть о недостаточном и поздно проявляющемся противовоспалительном эффекте и др. [6].

Одним из альтернативных методов лечения представляется метод системной энзимотерапии (СЭТ), основанный на использовании целенаправленно составленных смесей гидролитических энзимов растительного и животного происхождения. Среди препаратов СЭТ можно упомянуть вобэнзим и флогэнзим (MUCOS Pharma GmbH & Co., Германия).

Системная энзимотерапия за последние 20 лет нашла широкое применение при лечении различных заболеваний внутренних органов, в том числе и аутоиммунных (ревматоидный артрит, системная красная волчанка). В частности, показано, что под действием гидролитических энзимов уменьшается инфильтрация плазматическими белками интерстиция и увеличивается элиминация белкового детрита и депозитов фибрина в зоне воспаления. Это, в свою очередь, обеспечивает улучшение микроциркуляции и ускоряет течение восстановительного процесса. Доказано также, что гидролитические энзимы могут модулировать активность ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ- β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-8 и др.), играющих ключевую роль в патогенезе ревматических заболеваний. Способность энзимов подавлять экспрессию цитокиновых рецепторов на клетках-мишенях, поддерживая тем самым их оптимальную концентрацию, возможно, и служит одним из регуляторных механизмов, противодействующих массовому проявлению провоспалительных эффектов цитокинов на системном уровне [7].

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных различным схемам терапии ОА, встречаются лишь отдельные работы с применением СЭТ в комбинации с НПВП и/или SYSADOA.

Цель исследования — изучить влияние различных групп лекарственных препаратов (НПВП, СЭТ, SYSADOA) на клиническое течение гонартроза, а также разработать алгоритм выбора тактики лечения в зависимости от клинико-сонографических проявлений данного заболевания.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели проанализированы данные первичной медицинской документации 46 пациентов с ОА коленных суставов I и II стадий по Kellgren-Lawrence, пролеченных на базе кафедры терапии и ревматологии им. Э.Э. Эйхвальда Северо-Западного государственного медицинского университета

имени И.И. Мечникова в 2015–2018 гг. В структуре больных женщин было 65 (53 %), мужчин — 57 (47 %). Средний возраст больных составил $49,02 \pm 12,75$ года.

При отборе пациентов критериями исключения служили проводимая ранее терапия ОА препаратами SYSADOA (Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), глюкокортикоидами, двусторонний ОА коленных суставов или односторонний ОА III, IV рентгенологических стадий, а также тяжелые коморбидные состояния, любые внутрисуставные инъекции, применение антикоагулянтов, антиагрегантов, фибринолитиков.

Больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, ИМТ и клинико-сонографическим проявлениям.

Первую группу составили 22 пациента с ОА коленного сустава, средний возраст которых был $51,87 \pm 13,31$ года. Больные данной группы получали комбинированную пероральную терапию хондроитин сульфатом (ХС) 500 мг 2 раза в сутки и глюкозамин сульфатом (ГС) 750 мг 2 раза в сутки. Продолжительность терапии — 12 недель. Среди обследованных преобладали женщины (60 %). Из сопутствующих заболеваний у пациентов первой группы наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь (17 %), хронический гастродуоденит в фазе ремиссии (23 %), желчнокаменная болезнь (17 %) и остеопороз (33 %).

Вторую группу составили 24 пациента, средний возраст которых был $48,06 \pm 10,07$ года. Больные этой группы получали комбинированную терапию ХС 500 мг 2 раза в сутки с ГС 750 мг 2 раза в сутки совместно с пероральным приемом флогэнзима (ФЛ) по 2 таблетки 3 раза в сутки. В одной таблетке ФЛ содержится 450 единиц бромелаина, 1440 единиц трипсина и 100 мг рутина. Продолжительность терапии — 12 недель. Среди пациентов данной группы преобладали мужчины (58 %). Из сопутствующих заболеваний во второй группе чаще всего диагностированы ишемическая болезнь сердца (13 %), гипертоническая болезнь (19 %), хронический гастродуоденит (14 %).

Пациентам всех групп в течение трех месяцев назначали нестероидные противовоспалительные препараты эторикоксиб 90 мг в сутки или целекоксиб 400 мг в сутки.

Все пациенты, включенные в исследование, прошли обследование исходно, через 8 и 12 недель. Применяли общеклинические и инструментальные методы с использованием ультразвукового исследования суставов (УЗИ)

для оценки патологии мягких тканей и выявления синовита, остео- и/или хондродегенерации. Исследование коленных суставов проводили с использованием УЗИ-сканера Logiq E9 (General Electric). При исследовании учитывали толщину синовиальной оболочки коленного сустава, особенно в области верхнего заворота коленного сустава.

Степень выраженности болевого синдрома и ход заболевания оценивали пациенты по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале (ВАШ), а функциональную активность суставов — по индексу WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities).

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica 8.0 (StatSoft, США), включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа. Статистическая значимость определялась как $p < 0,05$.

Результаты

В настоящее время общепринятой тактикой ведения больных ОА коленного сустава является раннее назначение эффективной терапии с целью не только уменьшения клинической активности заболевания, но и замедления воспалительных процессов в синовии.

Несмотря на длинный перечень медикаментозных средств, важную роль в лечении ОА коленного сустава играют препараты из группы SYSADOA. Основные клинические исследования посвящены сравнению препаратов SYSADOA с НПВП. Результаты исследо-

ваний, посвященных изучению возможности комбинированной терапии с применением препаратов SYSADOA и средств системной энзимотерапии, на сегодняшний день очень ограничены.

При анализе данных в группе пациентов, получавших терапию ХС и ГС в комбинации с НПВП, на 8-й неделе терапии индекс WOMAC снизился на 16 %, а в группе с применением флогэнзима — на 33 % ($p = 0,02$). Индексы ВАШ боли и ВАШ заболевания снизились на 13 и 15 % соответственно ($p = 0,05$).

На 12-й неделе исследования в группе, получавших ХС и ГС в комбинации с НПВП, индекс WOMAC снизился на 39 %, при этом в группе с применением ХС, ГС и флогэнзима — на 59 % ($p = 0,03$).

В группе пациентов, получавших ХС, ГС и НПВП, показатель по ВАШ боли вырос в среднем на 1 %. При этом в группе с применением флогэнзима этот показатель уменьшился в среднем на 20 % ($p = 0,03$).

Комбинированная терапия ХС и ГС в сочетании с флогэнзимом приводила к достаточно быстрому регрессу клинических проявлений гонартроза, что проявлялось в снижении к 12-й неделе наблюдения показателей ВАШ боли и индекса WOMAC (табл. 1).

При выполнении УЗИ коленного сустава у больных с ОА исходно и через 12 недель оценивали динамику течения синовита, остеоита и развития остеофитов (табл. 2). У пациентов, принимавших ХС, ГС и НПВП, исходно были выявлены остеофиты в 27 % и синовит в 37 % случаев, а остеоит обнаружен у 42 % больных. К концу 12-недельного лечения в этой группе обследованных количество пациентов с остеофитами достоверно ($p = 0,043$) увеличивалось до 53 %, а признаки синовита уменьшались незначимо ($p = 0,423$). Кроме того, количество больных с наличием остеоита к концу наблюдения составило 40 %. В группе пациентов, получавших ХС, ГС и флогэнзим, явления синовита к 12-й неделе терапии по данным УЗИ уменьшились на 23 % ($p = 0,03$).

Представлялось целесообразным проанализировать потребность пациентов в анальгетической терапии на фоне приема SYSADOA и СЭТ. Так, было показано, что добавление флогэнзима к ХС и ГС уменьшало боль и потребность в нестероидных противовоспалительных препаратах у 82 % обследованных ($p = 0,01$), а также улучшало функциональное состояние суставов (снижение индекса WOMAC), повышая качество жизни (рис. 1, табл. 3).

Рис. 1. Динамика индекса WOMAC исходно (1), через 8 (2) и 12 (3) недель терапии

Fig. 1. Dynamics of WOMAC initially (1), after 8 (2) and 12 (3) weeks of therapy

Таблица 1

Динамика ВАШ боли в исследуемых группах пациентов исходно, через 8 и 12 недель терапии
Dynamics of VAS pain in the studied groups of patients initially, after 8 and 12 weeks of therapy

Группа	Средний показатель ВАШ боли (исходно)	Средний показатель ВАШ боли (8 недель терапии)	Средний показатель ВАШ боли (12 недель терапии)
Группа 1	25,5	22,3	26,5
Группа 2	24,2	20,7	19,9
Достоверность (<i>p</i>)	–	0,07	0,03

Таблица 2

Динамика УЗ-признаков синовита в исследуемых группах пациентов исходно, через 8 и 12 недель терапии
Dynamics of ultrasound signs of synovitis in the studied groups of patients initially, after 8 and 12 weeks of therapy

Группа	УЗ-признаки синовита (исходно)	УЗ-признаки синовита (12 недель терапии)
Группа 1	0,33	0,37
Группа 2	0,4	0,31
Достоверность (<i>p</i>)	–	0,03

Таблица 3

Снижение потребности (отмена) в нестероидных противовоспалительных препаратах к 12-й неделе терапии
Reduced need (cancellation) of NSAIDs by 12 weeks of therapy

Группа	Снижение потребности (отмена) НПВП к 12-й неделе терапии
Группа 1	0,50
Группа 2	0,18
Достоверность (<i>p</i>)	0,01

При сравнении групп 1 (ХС, ГС и НПВП) и 2 (ХС и ГС совместно с приемом флогэнзима) по влиянию на структурное состояние хряща и динамику основных ультразвуковых проявлений ОА коленного сустава следует отметить, что эффективность препаратов ХС и ГС в сочетании с энзимотерапией была выше, поскольку в этой группе лечения синовит уменьшался, тогда как в группе применения ХС и ГС совместно с НПВП эти параметры либо нарастали, либо оставались неизменными.

Обращала на себя внимание хорошая переносимость средств СЭТ, отсутствие нежелательных явления на фоне приема флогэнзима.

Обсуждение

ОА на протяжении многих лет остается одной из наиболее значимых проблем современной ревматологии. Это заболевание является результатом сложного комплекса дегенеративных процессов хрящевой ткани и субхондральной кости в сочетании с синовиальным воспалением.

Известно, что применение монотерапии в лечении раннего ОА коленного сустава недостаточно эффективно и может приводить к быстрому прогрессированию заболевания, усугублению хондродегенерации и снижению качества жизни больных, что требует поиска иных схем и методов терапии. Одним из таких подходов представляется использование в кли-

нической практике комбинированной медикаментозной терапии в сочетании с системной энзимотерапией.

Флогэнзим представляет собой лекарственный препарат, состоящий из комбинации высокоактивных протеолитических энзимов растительного и животного происхождения — бромелаина и трипсина в сочетании с рутином. В комбинации энзимы оказывают плеiotропное и разнообразное фармакологическое действие на патофизиологические и биохимические процессы. Протеазы препарата, связываясь с транспортными белками крови (α -2-макроглобулин и α -1-антитрипсин), образуют обратимый комплекс протеаза – антипротеаза, в котором замаскированы антигенные детерминанты экзогенных протеаз препарата, что предотвращает аллергические реакции. В результате образования комплекса с энзимами антипротеаза (α -2-макроглобулин) переходит в активную форму, которая выполняет функцию внеклеточного регулятора провоспалительных цитокинов и факторов роста, осуществляя их перенос, клиренс и элиминацию.

Образование активного комплекса протеаза – антипротеаза позволяет безопасно перемещать протеолитические энзимы по сосудистому руслу к очагу воспаления и к месту травмы независимо от места локализации в организме. Комплекс удерживает и замедляет выведение протеолитических энзимов препарата из организма, увеличивает время их цир-

куляции в сосудистом русле и, соответственно, терапевтический эффект.

Протеолитические ферменты ускоряют распад медиаторов воспаления, расщепляют иммунные комплексы и мембранные депозиты, повышают активность фагоцитов, естественных киллерных клеток, стимулируют интерферонез. ФЛ снижает уровень провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИНФ- γ , ФНО- α) и способствует повышению продукции противовоспалительных цитокинов (в том числе ИЛ-4, ИЛ-10), регулирует уровень Ig и антител крови.

Протеазы, содержащиеся в ФЛ, снижают уровень трансформирующего фактора роста- β , повышение которого приводит к избыточному рубцеванию. Протеолитические ферменты оказывают регуляторное воздействие на синхронизацию процессов образования базальной мембраны (ламелины), модуляцию раневого процесса и экспрессию факторов ангиогенеза (васкулоэндотелиального фактора роста, фактора роста фибробластов и ряда других факторов).

Исследование показало, что в арсенале противоревматических средств появился новый достаточно эффективный противовоспалительный и иммуномодулирующий препарат с возможными базисными свойствами — флогэнзим. Можно утверждать, что СЭТ действительно представляет собой альтернативный метод лечения широкого спектра дегенеративно-воспалительных заболеваний. СЭТ характеризуют клиническая эффективность в сочетании с хорошей переносимостью высоких доз при длительном применении.

Выводы

Использование полиэнзимных препаратов значительно повышает эффективность комплексной терапии у пациентов с остеоартритом коленных суставов. У пациентов с гонартрозом, получавших комбинацию хондроитин сульфатом, глюкозамин сульфатом и флогэнзимом, наблюдались достоверное снижение выраженности синовита, а также более частое снижение суточной дозы селективных НПВП или их полная отмена по сравнению с контрольной группой больных, принимавших симптоматические препараты замедленного действия в сочетании с НПВП.

Конфликт интересов отсутствует.

♦ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Вадим Иванович Мазуров / Vadim I. Mazurov
Тел. / Tel.: +7(921)9517188
E-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Литература

1. Мазуров В.И., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Факторы риска и некоторые аспекты патогенеза остеоартрита // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 116–124. [Mazurov VI, Trofimova AS, Trofimov EA. Risk factors and some aspects of the osteoarthritis pathogenesis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;2(8):116-24. (In Russ.)]
2. Мазуров В.И., Лесняк О.М. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок. – М.: Е-нот, 2017. – 528 с. [Mazurov VI, Lesnyak OM. *Rheumatology. Pharmacotherapy without errors: a guide for doctors*. Moscow: E-noto; 2017. 528 p. (In Russ.)]
3. Трофимова А.С., Кахели М.А., Трофимов Е.А. Лучевая диагностика остеоартроза // Вестник СЗГМУ им. И.И. Мечникова. – 2016. – № 3(7). – С. 25–32. [Trofimova AS, Kakheli MA, Trofimov EA. Radiologic diagnostics of osteoarthritis. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2016;3(7):25-32. (In Russ.)]
4. Лила А.М., Трофимова А.С., Трофимов Е.А. Остеоартрит. – СПб.: Изд-во СЗГМУ, 2017. – 48 с. [Lila AM, Trofimova AS, Trofimov EA. Osteoarthritis. Saint Petersburg: Izd-vo SZGMU; 2017. 48 p. (In Russ.)]
5. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, et al. 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). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
6. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш., и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническому и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применен в Российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // Научно-практическая ревматология. – 2016. – № (54)6. – С. 641–653. [Denisov LN, Tsvetkova ES, Golubev GSh, et al. Algorithm lecheniya osteoartrita kolennogo sustava Evropeiskogo obshchestva po klinicheskim i ekonomicheskim aspektam osteoporoza i osteoartrita (ESCEO) primenim v Rossiiskoi klinicheskoi praktike: sovmestnoe zaklyuchenie vedushchikh rossiiskikh spetsialistov i ekspertov ESCEO po osteoartritu. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;(54)6:641-53. (In Russ.)]
7. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GH, Wigand R, Essner U. Efficacy, tolerability, and safety of an oral enzyme combination vs diclofenac in osteoarthritis of the knee: results of an individual patient-level pooled reanalysis of data from six randomized controlled trials. *J Pain Res*. 2016;140(9):941-961. doi: 10.2147/JPR.S108563.