

Какие добавки можно рекомендовать своим пациентам с остеоартритом?

Реферативный перевод

Источник: Rheumatology 2018;57: iv75_iv87, doi: 10.1093/rheumatology/key005

Xiaoqian Liu^{1,2}, Jillian Eyles^{1,2,3}, Andrew J. McLachlan⁴ и Ali Mobasher^{5,6}

¹ Отделение ревматологии, госпиталь Royal North Shore, Сент-Леонардс;

² Институт исследований костей и суставов, Институт Коллинга, Сиднейский Университет;

³ Отделение физиотерапии, госпиталь Royal North Shore;

⁴ Фармацевтический факультет и Центр образования и исследований старения, Сиднейский университет и госпиталь Конкорд, Сидней, Новый Южный Уэльс, Австралия;

⁵ Кафедра ветеринарных доклинических наук, университет ветеринарии, факультет здравоохранения и медицинских наук, Сиднейский Университет, Гилфорд, Суррей;

⁶ Центр исследований артрита Великобритании, исследования спорта, физической активности и остеоартрита, Королевский медицинский центр, Ноттингем, Великобритания.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) представляет собой прогрессирующее и динамическое заболевание суставов и наиболее распространенную форму артрита у людей среднего и пожилого возраста во всем мире; по оценкам, распространенность составляет 9,6 % среди мужчин и 18 % среди женщин старше 60 лет [1]. Частота возникновения и распространенность этой болезни растут; общая распространенность и число лет, прожитых с инвалидностью в результате ОА, увеличились с 140,5 и 7,3 млн, соответственно, в 1990 г. до 241,8 и 12,8 млн, соответственно, в 2013 г. [2]. Вероятно, это связано с увеличением доли стареющего населения, распространенностью ожирения и малоподвижного образа жизни, которые становятся повсеместным явлением в современном мире [1, 3]. ОА характеризуется воспалением хрящей и синовиальных структур, а также значительными структурными изменениями всего сустава, что приводит к боли и припухлости сустава, деформации и инвалидности [4]. Лечение этого распространенного, инвалидизирующего и неизлечимого состояния направлено на облегчение симптомов. Недавние данные заставляют усомниться в рекомендации парацетамола и нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве терапии «первой линии» [5, 6].

Все больше пациентов, особенно хорошо осведомленных о своем состоянии, и с лучшей самооценкой собственного здоровья, переходят на использование добавок и дополнительных и альтернативных препаратов в связи с их доступностью и очевидно благоприятными показателями безопасности [7].

Пищевые добавки для приема внутрь в форме капсул, таблеток или жидкостей содержат один или больше пищевых компонентов (например, витаминов или растительных веществ) [8]. Добавки, наиболее популярные среди австралийских и американских пациентов с ОА, включают омега-3 жирные кислоты (например, рыбий / крилевый жир), глюкозамин, хондроитин, витамины, метилсульфонилметан (МСМ) и растительные средства (например, куркума) [7, 9]. Информации об этих средствах много, и они активно рекламируются в качестве добавок для лечения ОА, что в большинстве случаев не основано на доказательствах и представлено в форме рекламы или отзывов. Кроме того, люди с ОА получают информацию, замаскированную под результаты, так называемых, научных исследований, которая публикуется в средствах массовой информации, она часто ложна или вводит в заблуждение [10, 11]. Некоторые больные ОА обращаются за консультацией к своему терапевту, друзьям или членам семьи за рекомендацией наилучших добавок для лечения

этого состояния. Добавки, которые рекомендуют врачи, различны и, по-видимому, рекомендации меняются со временем. Интересно, что более высокий процент терапевтов (6–13 %) рекомендуют рыбий и крилевый жир [12] пациентам с ОА, хотя доказательств его клинической эффективности мало [13]. Из-за расхождений в международных рекомендациях и руководствах по применению добавок при ОА вкупе с различиями в клинической практике, практикующим врачам очень сложно решить, что рекомендовать своим пациентам. Таким образом, эта статья написана с целью обзора наилучших доступных доказательств и предложения рекомендаций по применению добавок и дополнительных препаратов при ОА.

МЕТОДЫ

Актуальные клинические исследования по применению добавок и дополнительных препаратов для приема внутрь при ОА искали в базе данных PubMed с начала до сентября 2017 г. В поиск включали добавки и дополнительные препараты, рекомендуемые при ОА или часто используемые для его лечения. Основными конечными параметрами оценки были боль и физическая функция. Рассматривали систематические обзоры и рандомизированные контролируемые исследования.

Чтобы дать рекомендации по поводу добавок или дополнительных препаратов, которые подходят людям с ОА, авторы попытались установить теоретический эффект этих добавок. Для облегчения интерпретации оценок эффекта лечения, вычисленного как стандартизированное среднее различие (ССР), они расценивали размер эффекта (РЭ) до 0,3 как маленький, от 0,3 до 0,8 как умеренный и > 0,8 как большой [14].

Подход в виде системы оценки, разработки и изучения рекомендаций (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)) дает систему оценки качества доказательств и силы рекомендаций [15]. Диаграмма в форме кругов с цветовой маркировкой, как у сигналов светофора, для рекомендаций по применению добавок при ОА разработана на основании обобщенных оценок РЭ и GRADE (когда они доступны в имеющихся данных) снижения боли и улучшения физической функции. Зеленый свет означает, что средство рекомендовано при ОА; желтый свет означает, что необходима дальнейшая оценка результатов; и красный свет означает, что средство не рекомендовано для применения. Размер кругов отражает классификацию GRADE: чем больше размер круга, тем выше оценка GRADE.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Было найдено 8 систематических обзоров или метаанализов и 9 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) добавок, и в этот обзор включено 16 добавок.

Омега-3 жирные кислоты из морепродуктов

Полагают, что добавки жира из морепродуктов обладают обезболивающим действием в связи с высокой концентрацией эйкозапентановой и докозагексановой кислот [26]. Однако новейший систематический обзор применения жира из морепродуктов, включая рыбий жир, крилевый жир и экстракт зеленогубого моллюска, на протяжении 6–26 недель для лечения артрита не показал какого-либо эффекта при ОА (5 исследований; ССР –0,17; 95 % доверительный интервал (ДИ): –0,57, 0,24). Качество доказательства было низким [13].

Рыбий жир

До настоящего времени не опубликовано систематических обзоров или метаанализов лечения ОА добавками с рыбьим жиром. Первое РКИ было проведено в 1992 г. и не показало значительной пользы для пациентов, принимавших жир печени трески (10 мл в день, содержание эйкозапентановой кислоты 786 мг, в течение 24 недель по сравнению с группой плацебо (оливковое масло) [16]. Hill и соавт. [17] провели хорошо спланированное, тщательное 2-годичное исследование для сравнения низкой дозы омега-3 жирных кислот (смесь рыбьего жира и подсолнечного масла, 15 мл в день) с высокой дозой рыбьего жира (4,5 г омега-3 жирных кислот, 15 мл в день); они сделали вывод о значительном уменьшении боли и улучшении функции в обеих группах, при этом в группе низкой дозы рыбьего жира оценки боли и функциональных ограничений были ниже, чем в группе высокой дозы. Различия в оценке WOMAC боли и функции между группами высокой и низкой дозы рыбьего жира через 2 года была в среднем (СО) 3,1 (1,3) (P = 0,014) и 7,9 (4,0) (P = 0,046), соответственно. Однако ограничением этого исследования было отсутствие контрольной группы плацебо для дифференциации какого-либо связанного «плацебо-эффекта» от эффекта лечения. Данные об эффекте добавки рыбьего жира при ОА не позволяют прийти к заключению [27]. Необходимы хорошо спланированные плацебо-контролируемые клинические исследования, чтобы подтвердить или опровергнуть потенциальную пользу рыбьего жира для лечения ОА. Распространенные нежелательные побочные явления добавок рыбьего жира включали желудочно-кишечный дискомфорт без различий между группами [16, 17].

Крилевый жир

Доказательства в пользу применения добавок крилевого жира при ОА скудны. Одно проспективное рандомизированное двойное слепое клиническое исследование с участием 90 человек с сердечно-сосудистыми заболеваниями и/или ОА (число больных ОА не сообщается) позволяет предполагать противовоспалительный эффект крилевого жира (300 мг в сутки, 30 дней), о чем свидетельствует изменение симптомов ОА по самостоятельной оценке пациентами с помощью WOMAC [среднее (СО) –38,35 (21,06) в сравнении с –0,6 (15,89), $P = 0,011$] [18]. Еще в одном РКИ предполагается, что введение крилевого жира (2 г/сутки, 30 дней) улучшает субъективные симптомы у взрослых с легкой болью в колене; однако при использовании японской меры ОА коленного сустава различий не обнаружено ($P = 0,99$) [19].

Глюкозамин

Глюкозамин представляет собой аминок-моносахарид и естественный компонент глюкозаминогликана в хрящевом матриксе и синовиальной жидкости. Заявляется, что он оказывает специфическое фармакологическое действие при ОА за счет снижения IL-1-индуцированной генной экспрессии [28]. Wu и соавт. [29] выполнили метаанализ для сравнения эффективности разных препаратов глюкозамина и обнаружили, что различия между глюкозамина сульфатом и глюкозамина гидрохлоридом в степени снижения боли незначительные. Глюкозамин представляется безопаснее для применения, исходя из обобщенных отношений рисков любых сообщений об отмене лечения или серьезных нежелательных явлениях (НЯ) [20].

Хондроитина сульфат

Хондроитина сульфат представляет собой природный глюкозаминогликан, присутствующий в хряще и внеклеточном матриксе. Он применяется при ОА в связи с описанным противовоспалительным действием, ролью в стимуляции синтеза протеогликанов и гиалуроновой кислоты и подавлением синтеза протеолитических ферментов [30]. Недавний систематический обзор дает основания предполагать небольшой эффект в виде улучшения структуры (ССР –0,30; 95 % ДИ: –0,42, –0,17) с доказательствами высокого качества [20]. Исходя из оценки обобщенных отношений рисков, касающихся любых отзывов и серьезных НЯ, хондроитина сульфат безопасен для применения [20].

Витамины D и E

Недавний систематический обзор выявил четыре исследования с 1136 участниками, в ко-

торых изучалась эффективность витамина D для лечения ОА. Длительность исследования варьировала от 1 до 3 лет, а доза от 800–2000 МЕ в сутки до 50 000–60 000 МЕ в месяц. Клинически значимого влияния на боль или функцию не обнаружено; обобщенный РЭ составил ССР –0,19 (95 % ДИ: –0,31, –0,06) и ССР –0,36 (95 % ДИ: –0,61, –0,11), соответственно [20]. Качество доказательства было оценено как низкое и очень низкое. Кроме того, высококачественное доказательство говорит об отсутствии влияния на сужение суставной щели при ОА. Описаны серьезные НЯ, такие как камень в мочеточнике и дисфункция почек, однако они значительно не отличались от наблюдаемых в группе плацебо, и отношение рисков составило 0,9 (95 % ДИ: 0,7, 1,2) [20].

Витамин E (500 МЕ в сутки, от 6 месяцев до 2 лет) не оказывал видимого благоприятного действия при лечении симптоматического ОА коленного сустава (для боли ССР 0,01; 95 % ДИ: –0,44, 0,45) и физической функции (ССР –0,1; 95 % ДИ: –0,55, 0,35) и не влиял на снижение объема хряща или симптомы [31, 32]. Качество доказательства было умеренным [20].

Производные коллагена

Гидролизат коллагена

Гидролизат коллагена (ГК) состоит из ряда пептидов и утверждается, что его добавка снижает дегенерацию хряща и замедляет прогрессирование ОА, способствуя синтезу протеогликанов и коллагена типа II [33]. В предыдущем систематическом обзоре сообщается о благоприятном эффекте ГК при сравнении с плацебо (среднее различие –0,49; 95 % ДИ: –1,10, –0,12), хотя это не согласуется с другими исследованиями [21]. Когда ГК сравнивали с глюкозамина сульфатом на протяжении 90-дневного курса лечения, были обнаружены значимые различия между группами в пользу ГК [21]. Обобщенный анализ уменьшения боли в более новом систематическом обзоре показал, что ГК (10 г в сутки, 6 месяцев) превосходил плацебо в среднесрочной перспективе (ССР –0,28; 95 % ДИ: –0,54, –0,02), хотя эффект был маленьким и клинически незначимым. В долгосрочной перспективе не обнаружено влияния на функцию и облегчение симптомов [20]. Агентство по пищевым стандартам США считает его общепризнанно безопасным [34]. Большинство описанных НЯ были желудочно-кишечными от легкой до умеренной степени [21].

Неденатурированный коллаген

Неденатурированный коллаген II типа (UC-II) — пищевая добавка, получаемая из хряща грудины

кур, которая, как сообщается, индуцирует толерантность и дезактивирует реакции с участием Т-киллеров при РА [35]. В двух РКИ оценивались безопасность и эффективность УС-II (40 мг/сутки, 90 или 180 дней) в сравнении с сочетанием глюкозамина и хондроитина (G + C) или плацебо для лечения ОА коленного сустава. У участников, получавших УС-II, описана более выраженная польза для облегчения симптомов по сравнению с G + C (P = 0,04) и плацебо (P = 0,002) [22, 23].

МСМ

МСМ представляет собой природное фосфорорганическое соединение. Исследования *In vitro* дают основания полагать, что он ингибирует активность факторов транскрипции, таких как энхансер каппа-легкой цепи активированных В-лимфоцитов (NF-κB), и дезактивирует экспрессию воспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6 и ФНО-α [36]. Один систематический обзор МСМ дал положительные, но не окончательные данные о его превосходстве над плацебо при лечении ОА коленного сустава от легкой до умеренной степени [24]. Последующий систематический обзор трех исследований с 148 участниками с ОА коленного сустава, получавшими МСМ (дозу) в течение 12 недель, показал эффект в виде облегчения боли от умеренного до значительного (ССР -0,47; 95 % ДИ: -0,80, 0,14) и улучшения функции (ССР -1,10; 95 % ДИ: -1,81, -0,38), хотя качество доказательств было низким и очень низким, соответственно [20]. Соответствующие исследуемые дозы МСМ составили 1,5, 3,4 и 6 г в сутки в несколько приемов, что подчеркивает неразрешенные вопросы об оптимальной дозе. Описан легкий желудочно-кишечный дискомфорт без серьезных побочных явлений.

Растительные продукты и травяные средства

Неомыляемые фракции авокадо / соевых бобов

Неомыляемые фракции авокадо / соевых бобов (НФАС) (т. е. экстракты) изготавливаются из неомыляемых фракций одной трети масла авокадо и двух третей масла соевых бобов. *In vitro* НФАС могут снизить дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами в хряще, что способствует их терапевтическому эффекту [37]. По данным недавнего систематического обзора, НФАС в дозах 300 или 600 мг в сутки для пациентов с ОА коленного или тазобедренного сустава показал умеренные эффекты (ССР -0,57; 95 % ДИ: -0,95, -0,19 для облегчения боли) и (ССР -0,48; 95 % ДИ: -0,69, -0,28 для улучшения функции) [20].

Серьезных НЯ, связанных с лечением, не описано. Нежелательные реакции соответствовали

ожидаемым, самыми распространенными были желудочно-кишечные, неврологические, общие и кожные симптомы. Отношение рисков любых НЯ и прекращения лечения из-за НЯ составило 1,0 (95 % ДИ: 1,0, 1,1) и 1,1 (95 % ДИ: 0,6, 2,1) соответственно, без значительных различий между НФАС и плацебо [20].

Куркума / куркумин

Куркума (*Curcuma longa*; индийская пряность) тысячелетиями применялась в древнеиндийской медицине для лечения воспалительных заболеваний. Основным действующим компонентом является куркумин (диферулоилметан), полифенол [38]. Куркумин обладает противовоспалительными и противоревматическими свойствами, влияя на многочисленные биохимические и молекулярные каскады, такие как факторы транскрипции, факторы роста, цитокины и апоптоз [39]. Однако большинство фармакокинетических и фармакодинамических исследований показали, что всасывание и биодоступность куркумина низкие. Для решения этой проблемы создано несколько форм куркумина, включая наночастицы, липосомы, мицеллы и фосфолипидные комплексы. Заявляется, что теракумин, препарат куркумина, содержащий вододиспергируемый нанокуркумин с контролируемыми поверхностными свойствами, обладает большей биодоступностью [40]. Пиперин, основной компонент черного перца, также применяется для повышения биодоступности куркумина [41]. Полагают, что куркумин оказывает терапевтическое действие при ОА различными путями, такими как снижение синтеза посредников воспаления, антиокислительными и антикатаболическими свойствами [42].

В недавнем систематическом обзоре куркумин показал значительный и клинически значимый эффект при боли у пациентов с ОА, хотя качество доказательств было очень низким (ССР -1,19; 95 % ДИ: -1,93, -0,45) [20]. Однако найдено всего два исследования; они включали ограниченную выборку из 75 участников, которые получали разные дозы и препараты; в одном применялся теракумин по 2 капсулы трижды в сутки (что соответствует 180 мг куркумина) в течение 6 недель; в другом применялся куркуминоид (С3-комплекс) в дозе 1500 мг в сутки в течение 8 недель [43, 44].

О серьезных НЯ ни в одном из исследований не сообщалось. В исследовании куркуминоида описаны легкие желудочно-кишечные симптомы. Однако потенциальное взаимодействие с кроверазжижающими средствами заслуживает внимания [45, 46], как и антикоагулянтная активность [47].

Экстракт *Boswellia serrata*

Экстракт *Boswellia serrata* представляет собой камедь, экстрагируемую из индийского ладана и используемую для лечения ряда воспалительных заболеваний, таких как РА и ОА [48]. Наиболее активным компонентом экстракта *Boswellia serrata* является 3-ацетил-11-кето- ρ -босвеллева кислота; показано, что она является мощным ингибитором 5-липоксигеназы [49]. Систематический обзор выявил три исследования [50–52] двух патентованных продуктов экстракта *Boswellia serrata*, 5-локсина (50 или 125 мг дважды в сутки) и афлапина (50 мг дважды в сутки) для людей с ОА коленного сустава с продолжительностью лечения 1–3 месяца, включающих 186 участников и показавших крупные и клинически значимые эффекты лечения. Обобщенный РЭ в виде снижения боли и инвалидности составил ССР $-1,61$ (95 % ДИ: $-2,10, -1,13$) и ССР $-1,15$ (95 % ДИ: $-1,63, -0,68$), соответственно.

О серьезных неблагоприятных явлениях в ходе исследования не сообщалось. Описаны незначительные НЯ, включая тошноту, головную боль, боль в животе, диарею, лихорадку и общую слабость. Отношение рисков любых НЯ составило 0,7 (95 % ДИ: 0,1, 4,8) [20].

Пикногенол

Пикногенол (экстракт коры приморской сосны, *Pinus pinaster*) представляет собой концентрат растительных полифенолов, состоящий из нескольких фенольных кислот, катехина, таксифолина и процианидинов с заявленными различными биологическими и клиническими эффектами [53]. Сообщается, что экстракт обладает противовоспалительным действием за счет ингибирования матриксных металлопротеиназ.

В трех исследованиях [54–56] с участием 182 пациентов с ОА коленного сустава изучался пикногенол (50 мг дважды или трижды в сутки) в течение 3 месяцев. Доказательства умеренного качества говорят о значительном и клинически значимом эффекте в виде облегчения боли (ССР $-1,21$; 95 % ДИ: $-1,53, -0,89$) и снижении инвалидности (ССР $1,84$; 95 % ДИ: $-2,32, -1,35$) [20]. О побочных явлениях или серьезных побочных явлениях не сообщается.

Плоды шиповника

Исследования *In vitro* дают основания предполагать противовоспалительные и антиокислительные свойства плодов шиповника за счет их активного компонента — специфического галактолипида, называемого GORO [25]. Эффективность этого растительного препарата (в дозе 5 г в сутки, длительность 3–4 мес.) изучалась в сравнении с плацебо в трех

исследованиях с участием 306 пациентов с ОА коленного сустава, тазобедренного сустава или суставов кисти [57–59]. Результаты метаанализа говорят о незначительном или умеренном кратковременном эффекте препаратов плодов шиповника для облегчения боли (ССР $-0,37$; 95 % ДИ: $-0,60, -0,13$) [25]. Что касается НЯ, значительных побочных явлений не описано, а частота легких случаев желудочно-кишечного дискомфорта в группе плодов шиповника была такой же, как в контрольной группе.

Доказательные рекомендации по применению добавок при ОА (см. рис. 1).

Среди исследованных добавок экстракт *Boswellia serrata* (5-локсин, 50 или 125 мг дважды в сутки; афлапин, 50 мг дважды в сутки) и пикногенол (50 мг дважды или трижды в сутки) показали значительный и клинически значимый эффект в виде облегчения боли и снижения инвалидности у участников с ОА. Эффект куркумина при боли и МСМ для улучшения физической функции также был значительным и клинически значимым.

В целом, мы рекомендуем людям, желающим попробовать эти добавки, сделать это в течение короткого периода (4–6 недель) и прекратить при отсутствии очевидной пользы. Необходимы дополнительные высококачественные исследования для повышения силы этой рекомендации.

Приоритеты для будущих исследований

Необходимы дальнейшие продуманные исследования с большей длительностью лечения для подтверждения эффективности и безопасности добавок. Необходимо больше базовых исследовательских проектов по изучению механизмов и междисциплинарных исследовательских проектов, способствующих внедрению знаний, полученных *in vitro* и в доклинических исследованиях, в практику. В табл. 1 перечислено несколько предложений для будущих исследований добавок для лечения ОА.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для включения в этот обзор рассматривались только систематические обзоры и РКИ, так как они содержат наилучшие доказательства. Были включены добавки, которые широко применяются пациентами с ОА и для которых имеется больше научных данных.

В этом исследовании разработаны рекомендации с использованием системы оценки доказательств с цветовой маркировкой как у сигналов светофора, разработанной, чтобы помочь клиницистам получить простые и клинически значимые ответы за несколько минут с помощью трехуровневого цветового

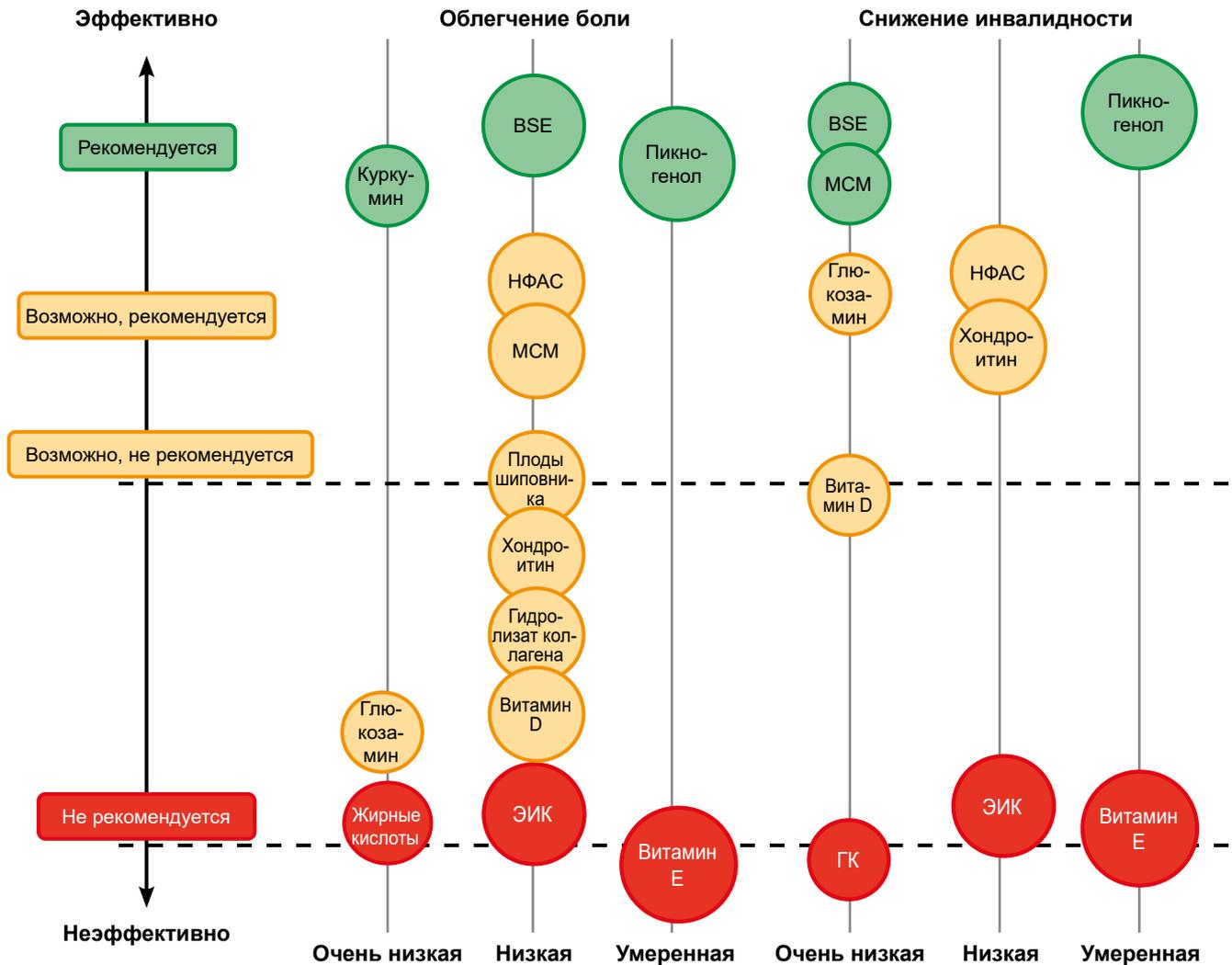


Рис. 1. Рекомендации по применению добавок при ОА

НФАС — неомыляемые фракции авокадо/соевых бобов; BSE — Экстракт *Boswellia serrata*; ГК — гидролизат коллагена; MCM — метилсульфонилметан; ЭИК — экстракт ивовой коры.

Таблица 1. Приоритеты для будущих исследований

1. Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и безопасности добавок со значительным эффектом лечения (например, пикногенола, куркумина, экстракта *Boswellia serrata*, метилсульфонилметана)
2. Необходимы крупные и продуманные РКИ с большей длительностью лечения, чтобы лучше оценить эффективность добавок
3. Необходимы дополнительные плацебо-контролируемые исследования для оценки эффективности и безопасности (как кратко-, так и долговременной) широко используемого рыбьего жира
4. Необходимы клинические исследования ОА суставов кисти
5. Необходимо, чтобы будущие спонсоры не играли роли на любой стадии любых исследований
6. Необходимо больше базовых исследований механизмов
7. Междисциплинарные исследования способствуют использованию на практике данных, полученных *in vitro* и в доклинических исследованиях

кодирования, определяющего рекомендованный порядок действий для внедрения доказательных данных в клиническую практику [60]. Для людей с ОА, хорошо осведомленных о своем состоянии и желающих попробовать добавки, можно рекомендовать кратковременное применение (4–6 недель) пикногенола, куркумина, экстракта *Boswellia serrata* или МСМ, которое следует прекратить при отсутствии видимой пользы. Эти добавки обычно считаются безопасными для применения людьми; однако и врачам, и пациентам необходимо соблюдать осторожность в связи с возможным вредом и взаимодействиями с другими препаратами (например, антикоагулянтами, антитромбоцитарными препаратами и др.), особенно если используется высокая доза.

В связи с этими рекомендациями необходимо учитывать несколько предостережений. Во-первых, вышеупомянутый недостаток научных доказательств в пользу добавок со значительным эффектом не позволяет уверенно рекомендовать их применение. Во-вторых, рекомендации основаны в основном на данных исследований. Не использовали дельфийскую технику для достижения согласия между специалистами, которая часто применяется для разработки рекомендаций [61]; таким образом, в этих рекомендациях могут быть пропущены такие аспекты, как доступность, логистические проблемы и предполагаемая приемлемость добавок для пациента. Кроме того, не учитывали мнение пациентов по поводу этих рекомендаций. Доказательная методология продолжает развиваться, и доказательная практика должна стать основой для клинических решений по синтезу информации из трех ключевых источников с равным весом: данные исследований, клинический опыт и предпочтения пациентов [62].

Эти рекомендации дают актуальную информацию для врачей-терапевтов, ревматологов и других медицинских специалистов, которую нужно учитывать при планировании будущих клинических исследований.

Необходимо больше высококачественных и более длительных исследований пищевых добавок для лечения ОА.



Литература

- World Health Organization. Chronic Rheumatic Conditions. 2017. <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en/> (28 May 2017, date last accessed).
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743–800.
- Neogi T, Zhang Y. Epidemiology of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2013;39:1–19.
- Doherty M, Bijlsma J, Arden N, Hunter D, Dalbeth N. Section 1.1 Introduction: What is Osteoarthritis? In: Doherty M, Hunter DJ, Bijlsma H, Arden N, Dalbeth N, eds. *Oxford Textbook of Osteoarthritis and Crystal Arthropathy*. Oxford: Oxford University Press, 2016:1–12.
- Machado GC, Maher CG, Ferreira PH et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2015;350:h1225.
- da Costa BR, Reichenbach S, Keller N et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network metaanalysis. *Lancet* 2016;387:2093–105.
- Basedow M, Runciman WB, March L, Esterman A. Australians with osteoarthritis; the use of and beliefs about complementary and alternative medicines. *Complement Ther Clin Pract* 2014;20:237–42.
- National Institutes of Health Office of Dietary Supplements. Dietary Supplements Background Information. 2017 <https://ods.od.nih.gov/factsheets/DietarySupplements-HealthProfessional/> (22 September 2017, date last accessed).
- Gregory PJ, Sperry M, Wilson AF. Dietary supplements for osteoarthritis. *Am Fam Physician* 2008;77:177–84.
- Boyles S. Supplement may ease pain of hand osteoarthritis. 2011. <http://www.webmd.com/osteoarthritis/news/20110906/supplement-may-ease-pain-of-hand-osteoarthritis#1> (10 October 2017, date last accessed).
- Anson P. Supplements help relieve pain of osteoarthritis. 2016. <https://www.painnewsnetwork.org/stories/2016/1/4/supplements-help-relieve-pain-of-osteoarthritis> (10 October 2017, date last accessed).
- Basedow M, Williams H, Shanahan EM, Runciman WB, Esterman A. Australian GP management of osteoarthritis following the release of the RACGP guideline for the nonsurgical management of hip and knee osteoarthritis. *BMC Res Notes* 2015;8:536.
- Senftleber NK, Nielsen SM, Andersen JR et al. Marine oil supplements for arthritis pain: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Nutrients* 2017;9:E42.
- Cohen J. A power primer. *Psychol Bull* 1992;112:155–9.
- Atkins D, Best D, Briss PA et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004;328:1490.
- Stammers T, Sibbald B, Freeling P. Efficacy of cod liver oil as an adjunct to non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in the management of osteoarthritis in general practice. *Ann Rheum Dis* 1992;51:128–9.
- Hill CL, March LM, Aitken D et al. Fish oil in knee osteoarthritis: a randomised clinical trial of low dose versus high dose. *Ann Rheum Dis* 2016;75:2399.
- Deutsch L. Evaluation of the effect of Neptune Krill Oil on chronic inflammation and arthritic symptoms. *J Am College Nutr* 2007;26:39–48.
- Suzuki Y, Fukushima M, Sakuraba K, Sawaki K, Sekigawa K. Krill oil improves mild knee joint pain: a randomized control trial. *PLoS One* 2016;11:e0162769.
- Liu X, Machado GC, Eyles JP, Ravi V, Hunter DJ. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Brit J Sports Med* 2018;52:167–75.
- Van Vlijven JP, Luijsterburg PA, Verhagen AP et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2012;20:809–21.
- Crowley DC, Lau FC, Sharma P et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial. *Int J Med Sci* 2009;6:312–21.
- Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr J* 2016;15:14.
- Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:1277–88.
- Christensen R, Bartels EM, Altman RD, Astrup A, Bliddal H. Does the hip powder of Rosa canina (rosehip) reduce pain in osteoarthritis patients? a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16:965–72.
- Siriwardhana N, Kalupahana NS, Moustaid-Moussa N. Health benefits of n-3 polyunsaturated fatty acids: eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid. *Adv Food Nutr Res* 2012;65:211–22.
- Akbar U, Yang M, Kurian D, Mohan C. Omega-3 fatty acids in rheumatic diseases: a critical review. *J Clin Rheumatol* 2017;23:330–9.
- Rovati LC, Girolami F, Persiani S. Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2012;4:167–80.
- Wu D, Huang Y, Gu Y, Fan W. Efficacies of different preparations of glucosamine for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Int J Clin Pract* 2013;67:585–94.
- Iovu M, Dumais G, du Souich P. Anti-inflammatory activity of chondroitin sulfate. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16 (Suppl 3):S14–8.
- Brand C, Snaddon J, Bailey M, Cicuttini F. Vitamin E is ineffective for symptomatic relief of knee osteoarthritis: a six month double blind, randomised, placebo controlled study. *Ann Rheum Dis* 2001;60:946–9.

32. Wluka AE, Stuckey S, Brand C, Cicuttini FM. Supplementary vitamin E does not affect the loss of cartilage volume in knee osteoarthritis: a 2 year double blind randomized placebo controlled study. *J Rheumatol* 2002;29:2585-91.
33. Henrotin Y, Lambert C, Couchourel D, Ripoll C, Chiotelli E. Nutraceuticals: do they represent a new era in the management of osteoarthritis? A narrative review from the lessons taken with five products. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1-21.
34. Benito-Ruiz P, Camacho-Zambrano MM, Carrillo- Arcenales JN et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int J Food Sci Nutr* 2009;60 (Suppl 2):99-113.
35. Bagchi D, Misner B, Bagchi M et al. Effects of orally administered undenatured type II collagen against arthritic inflammatory diseases: a mechanistic exploration. *Int J Clin Pharmacol Res* 2002;22:101-10.
36. Butawan M, Benjamin RL, Bloomer RJ. Methylsulfonylmethane: applications and safety of a novel dietary supplement. *Nutrients* 2017;9:290.
37. Henrotin YE, Deberg MA, Crielaard JM et al. Avocado/soybean unsaponifiables prevent the inhibitory effect of osteoarthritic subchondral osteoblasts on aggrecan and type II collagen synthesis by chondrocytes. *J Rheumatol* 2006;33:1668-78.
38. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochem Pharmacol* 2008;75:787-809.
39. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *Biofactors* 2013;39:2-13.
40. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K et al. Innovative preparation of curcumin for improved oral bioavailability. *Biol Pharmaceutical Bull* 2011;34:660-5.
41. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Res Treat* 2014;46:2-18.
42. Peddada KV, Peddada KV, Shukla SK, Mishra A, Verma V. Role of curcumin in common musculoskeletal disorders: a review of current laboratory, translational, and clinical data. *Orthop Surg* 2015;7:222-31.
43. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *J Orthop Sci* 2014;19:933-9.
44. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M et al. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy Res* 2014;28:1625-31.
45. The University of Maryland Medical Center. Turmeric. 2014. <http://www.umm.edu/health/medical/altmed/herb/turmeric> (29 June 2017, date last accessed).
46. Heck AM, DeWitt BA, Lukes AL. Potential interactions between alternative therapies and warfarin. *Am J Health Syst Pharm* 2000;57:12217. quiz 8-30.
47. Kim DC, Ku SK, Bae JS. Anticoagulant activities of curcumin and its derivative. *BMB Rep* 2012;45:221-6.
48. Abdel-Tawab M, Werz O, Schubert-Zsilavec M. *Boswellia serrata*: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data. *Clin Pharmacokinet* 2011;50:349-69.
49. Poekkel D, Werz O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Curr Med Chem* 2006;13:3359-69.
50. Sengupta K, Alluri KV, Satish AR et al. A double blind, randomized, placebo controlled study of the efficacy and safety of 5-Loxin for treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Res Ther* 2008;10:R85.
51. Vishal AA, Mishra A, Raychaudhuri SP. A double blind, randomized, placebo controlled clinical study evaluates the early efficacy of aflapin in subjects with osteoarthritis of knee. *Int J Med Sci* 2011;8:615-22.
52. Sengupta K, Krishnaraju AV, Vishal AA et al. Comparative efficacy and tolerability of 5-Loxin and Aflapin against osteoarthritis of the knee: a double blind, randomized, placebo controlled clinical study. *Int J Med Sci* 2010;7:366-77.
53. Maimoona A, Naeem I, Saddiqe Z, Jameel K. A review on biological, nutraceutical and clinical aspects of French maritime pine bark extract. *J Ethnopharmacol* 2011;133:261-77.
54. Farid R, Mirfeizi Z, Mirheidari M et al. Pycnogenol supplementation reduces pain and stiffness and improves physical function in adults with knee osteoarthritis. *Nutr Res* 2007;27:692-7.
55. Cisar P, Jany R, Waczulikova I et al. Effect of pine bark extract (Pycnogenol) on symptoms of knee osteoarthritis. *Phytother Res* 2008;22:1087-92.
56. Belcaro G, Cesarone MR, Errichi S et al. Treatment of osteoarthritis with Pycnogenol. The SVOS (San Valentino Osteo-arthritis Study). Evaluation of signs, symptoms, physical performance and vascular aspects. *Phytother Res* 2008;22:518-23.
57. Rein E, Kharazmi A, Winther K. A herbal remedy, Hyben Vital (stand. powder of a subspecies of *Rosa canina* fruits), reduces pain and improves general wellbeing in patients with osteoarthritis—a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Phytomedicine* 2004;11:383-91.
58. Warholm O, Skaar S, Hedman E, Molmen HM, Eik L. The effects of a standardized herbal remedy made from a subtype of *Rosa canina* in patients with osteoarthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Curr Ther Res, Clin Exp* 2003;64:21-31.
59. Winther K, Apel K, Thamsborg G. A powder made from seeds and shells of a rose-hip subspecies (*Rosa canina*) reduces symptoms of knee and hip osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Scand J Rheumatol* 2005;34:302-8.
60. Novak I, McIntyre S, Morgan C et al. A systematic review of interventions for children with cerebral palsy: state of the evidence. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:885-910.
61. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014;22:363-88.
62. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: 1. The role of clinical care research evidence in clinical decisions. *ACP J Club* 1996;125:A14-6.