ПЛАНИРОВАНИЕ ТЕРАПИИ БОЛИ В СУСТАВАХ ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-82-87

УДК: 616.72-009.7

Наумов А.В., Котовская Ю.В., Мороз В.И., Ховасова Н.О., Мешков А.Д., Маневич Т.М., Деменок Д.В.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва, Россия

Резюме

Лечение остеоартрита, как самой частой патологии костно-мышечной системы, представляет определенные клинические трудности у коморбидных больных. Частое сочетание остеоартрита (ОА) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом 2 типа и другими кардиометаболическими патологиями ставит вопросы о безопасности обезболивающих средств при наличии хронической болезни почек (ХБП). Безопасное лечение хронического болевого синдрома подразумевает взвешенное решение о риске/пользе от использования любых анальгетических интервенций. Особое внимание стоит уделять решению о назначении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Альтернативной стратегией терапии боли в суставах у пациентов с ХБП может служить использование рецептурной формы хондроитина сульфата. Особое внимание следует уделить возможности использования парентеральной формы препарата, имеющей надежные доказательные данные, более быстрые сроки наступления клинического эффекта анальгезии, с потенциальным протекторным эффектом в отношении структуры тканей суставов.

Ключевые слова: остеоартрит; остеоартроз; хроническая болезнь почек; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет; НПВП; хондроитина сульфат

Для цитирования: Наумов А.В., Котовская Ю.В., Мороз В.И., Ховасова Н.О., Мешков А.Д., Маневич Т.М., Деменок Д.В. Планирование терапии боли в суставах при остеоартрите у пациентов с хронической болезнью почек *Российский журнал гериатрической медицины*. 2021;1(5): 82–87. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-82-87

JOINT PAIN TREATMENT PLANNING IN OSTEOARTHRITIS PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

Naumov A.V., Kotovskaya Yu.V., Moroz V.I., Khovasova N.O., Meshkov A.D., Manevich T.M., Demenok D.V.

Pirogov Russian National Research Medical University, Russian Gerontology Research and Clinical Centre, Moscow, Russia

Abstract

Treatment of osteoarthritis, as the most common pathology of the musculoskeletal system, presents certain clinical difficulties in comorbid patients. The frequent combination of osteoarthritis (OA) and cardiovascular diseases (CVD), diabetes mellitus type 2 and other cardiometabolic pathologies raises questions about the safety of pain relievers in the presence of chronic kidney disease (CKD). Safe treatment for chronic pain syndrome implies an informed decision about the risks / benefits of using any analgesic intervention. Particular attention should be paid to the decision on the appointment of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). An alternative strategy for the treatment of joint pain in patients with CKD may be the use of chondroitin sulfate prescription form. Particular attention should be paid to the possibility of using the parenteral form of the drug, which has reliable evidence, faster onset of the clinical effect of analgesia, with a potential protective effect on the structure of joint tissues.

Keywords: osteoarthritis; osteoarthrosis; chronic kidney disease; cardiovascular diseases; diabetes; NSAIDs; chondroitin sulfate.

For citation: Naumov A.V., Kotovskaya Yu.V., Moroz V.I., Khovasova N.O., Meshkov A.D., Manevich T.M., Demenok D.V. Joint pain treatment planning in osteoarthritis patients with chronic kidney disease. 2021;1(5): 82–87. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2021-82-87

Остеоартрит (ОА) остается самой частой патологией костно-мышечной системы, определяя высокую медико-социальную значимость проблемы, в особенности у лиц старших возрастных групп. Исследования последних десятилетий уверенно доказали, что ОА является наиболее частой составляющей коморбидности возраст-ассоциированных и социально-значимых заболеваний [1].

Интересно, что в опубликованном недавно систематическом обзоре 42 исследований, оценивающих коморбидность ОА, указано на более высокую вероятность наличия какой-либо сопутствующей патологии у пациентов с ОА, чем у лиц из контрольной группы без ОА, а вероятность (оценивался коэффициент распространенности) наличия ≥3 сопутствующих заболеваний составила 1,94 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,45–2,59) [2]. Ведущими с точки зрения общей распространенности системами, в которых идентифицированы коморбидные заболевания у лиц с ОА, были сердечно-сосудистая (35%), скелетно-мышечная (34%), нервная (30%) и заболевания верхних отделов ЖКТ (19%). Ведущими хроническими состояниями, зарегистрированными среди лиц с ОА, были артериальная гипертензия (50% [95% ДИ 36–57]), дислипидемия (48% [95% ДИ 14–66]) и боль в спине (33% [95% ДИ 11–66]), за которым следуют расстройство щитовидной железы (26% [95% ДИ 6–68]) и депрессия (17% [95% ДИ 12–22]).

Следует отметить, что сопутствующие заболевания при ОА чаще всего встречаются у пациентов старше 65 лет [3]. Именно этот факт и подчеркивает медико-социальную проблему ОА у пациентов старших возрастных групп.

Новейший анализ эпидемиологии и факторов риска развития старческой астении демонстрирует, что коморбидность является наиболее значимым обстоятельством, увеличивающим риск развития и прогрессирования последней [4]. Следует отметить, что старческая астения в ряде случаев рассматривается как исход остеоартрита [5].

Известно, что стратегии терапии ОА, направленные на купирование болевого синдрома в суставах и улучшение их функции, включают немедикаментозные и медикаментозные мероприятия (табл. 1) [6].

При неэффективности немедикаментозных и медикаментозных интервенций рекомендуется обсудить возможности и объем хирургического лечения.

Неоспоримо, что наиболее частой медикаментозной терапией ОА остается назначение НПВП [7]. Однако именно эта группа препаратов вызывает самые большие опасения относительно безопасности при применении у пациентов с коморбидными состояниями. И если в прошлом широко обсуждались лишь нежелательные явления со стороны слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), то в последние годы особое внимание уделяется вероятности повышения сердечно-сосудистого риска и роли НПВП в усугублении функции почек.

Известно, что сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет 2 типа — лидирующие компоненты коморбидности ОА [8]. Очевидно, что патогенетически указанные заболевания объединяет наличие метавоспаления (синдром малоинтенсивного системного воспаления, инфламейджинг) [9]. И именно этот факт и объясняет наиболее частое сочетание этих нозологий в структуре коморбидности, особенно у пациентов старших возрастных групп. По сути, пришло время говорить не только о наличии возраст-ассоциированных заболеваний, но и о сценариях возраст-ассоциированных коморбидностей, что, по-видимому, в будущем облегчит вопрос фенотипизации, прогнозирования и персонификации терапии.

Понимание клинического фенотипа пациентов с коморбидностью, включающей сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа и остеоартрит, поднимает целый ряд вопросов планирования обезболивающей терапии с точки зрения безопасности в отношении углеводного обмена, кардиоваскулярного риска и риска повреждения тканей почки.

Нарушения функции почек часто встречаются у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. ССЗ являются самой частой причиной смерти при хронической болезни почек (ХБП), а последняя является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии и смерти. Заболевания сердца и почек имеют общие «традиционные» факторы риска (артериальную гипертонию, сахарный диабет, ожирение, дислипидемию

Таблица 1.

Резюме клинических рекомендаций и алгоритмов по ведению ОА

Немедикаментозные стратегии	Медикаментозные методы
• структурированные комплексы лечебных упражнений • достаточный уровень физической активности • контроль веса • ситуационные ортопедические приспособления (ортезы, брейсы, стельки, приспособления для ходьбы и пр.) • когнитивно-поведенческие методы (направленные на преодоление негативных копинг-стратегий)	• неспецифический таргетинг воспаления (рецептурные формы хондроитина сульфата и глюкозамина) • ингибиция ноцицепции (парацетамол, НПВП) • внутрисуставные инъекции (глюкокортикостероиды, гиалуроновая кислота) • коррекция невропатической боли и психогенного компонента (дулоксетин, габапентиноиды)

и др.), а при их сочетании действуют и «нетрадиционные» почечные факторы (гипергидратация, анемия, нарушения фосфорно-кальциевого обмена, системное воспаление и гиперкоагуляция), которые также могут оказывать влияние на риск развития и патогенез ССЗ [10].

Хроническая болезнь почек отягощает течение практически всех болезней, ухудшая исходы и затрудняя адекватное лечение.

ХБП отражает наличие повреждения почки и/или характеристику скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ХБП диагностируется на основании выявления анатомического или структурного повреждения почек и/или снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2, которые прослеживаются в течение 3 и более месяцев, независимо от их характера и этиологии [11].

Терапия и контроль прогрессирования ХБП заключается в модификации факторов риска: коррекции артериального давления (АД) и протеинурии, улучшении контроля гликемии при сахарном диабете (СД), снижении веса, терапии дислипидемий, отказе от курения, коррекции анемии и нарушений фосфорно-кальциевого обмена.

В метаанализе исследований у больных недиабетической нефропатией прогрессирование ХБП коррелировало с адекватным контролем АД, при этом наименьшая скорость прогрессирования ХБП наблюдалась у пациентов с уровнем систолического АД в зоне 110–119 мм рт.ст. [12]. Не случайно в обновленной версии рекомендаций KDIGO изменены целевые значения давления для пациентов с хронической болезнью почек и высоким артериальным давлением. Для большинства таких пациентов рекомендуемое АД теперь составляет менее 120 мм рт.ст. [13].

Особое внимание в положениях данного документа уделено немедикаментозным методам управления риском ХБП, а также отражены рекомендации по выбору антигипертензивных препаратов (табл. 2).

В начале 2021 года был представлен анализ базы данных 180371 пациента, оценивающий риск повреждения почек при приеме НПВП [14]. Приведенный анализ позволил авторам сформулировать положение, свидетельствующее о том, что побочные эффекты при применении НПВП у пациентов с ОА и болью в спине существенно ограничивают их преимущества у этих пациентов.

Частота новых случаев ХБП составила 23,46 (21,84–25,08), а частота прогрессирования ХБП 267,12 (189,93–344,32) на 10000 пациенто-лет. Риск ХБП при использовании НПВП на протяжении 1–3 лет — 1,32 (1,12–1,54), 3–5 лет — 1,38 (1,04–1,84) при сравнении с пациентами, получающими препараты менее 1 года. Отметим, что речь идет не о постоянном приеме, а о приеме в режиме «по потребности». Причем риск указанных эффектов был отмечен, в том числе, и при применении местных форм. Авторы отмечают, что пожилые пациенты и пациенты с диабетом, гипертонией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями подвержены повышенному риску развития почечных событий при приеме НПВП.

Более того, следует напомнить, что клинический алгоритм ESCEO (2019 г.) [6] по терапии ОА коленного сустава также ограничивает использование НПВП у пациентов с ХБП.

Основываясь на представленных клинических рекомендация и обзорах, можно заключить, что пациенты с ОА и ХБП нуждаются в дополнительных опциях стратегии комплексной терапии, ключевыми аспектами которой являются:

- оптимальная кардио- и нефропротекция путем управления артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД), дислипидемией и другими сердечно-сосудистыми (СС) факторами риска;
- безопасное лечение хронического болевого синдрома;
- управление системным субклиническим воспалением.

Таблица 2.

Резюме обновленной версии клинических рекомендаций по управлению артериальным давлением у пациентов с ХБП

Немедикаментозные стратегии	Медикаментозные методы
• для пациентов с ХБП и высоким АД предлагается суточное потребление натрия менее 2 г (соответствует 5 г соли) • для пациентов с ХБП и высоким АД предлагаются занятия физическими упражнениями средней интенсивности как минимум 150 мин в неделю или на том уровне, который хорошо переносится пациентом • при выборе нагрузок и их интенсивности для каждого пациента стоит учитывать физические возможности, когнитивные функции, а также риск падений. Даже если не достигается уровень физической активности, рекомендованный для большинства людей, занятия могут приносить значительную пользу	• рекомендовано начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, значительно повышенной альбуминурией (>30 мг/ммоль) и без диабета • предлагается начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, умеренно повышенной альбуминурией (3–30 мг/ммоль) и без диабета • рекомендовано начать применение иРААС (иАПФ или БРА) у пациентов с ХБП и высоким АД, умеренно или значительно повышенной альбуминурией (≥3 мг/ммоль) и диабетом • рекомендовано избегать любых комбинаций иАПФ, БРА и прямых ингибиторов ренина у пациентов с ХБП с диабетом или без

Безопасное лечение хронического болевого синдрома подразумевает взвешенное решение о риске/пользе использования любых анальгетических интервенций. Особое внимание стоит уделять решению о назначении НПВП. Формально СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м^2 уже должна вызывать опасения в отношении риска прогрессирования ХБП при выборе НПВП. Однако значение этого показателя 30 мл/мин/1,73 м^2 и менее должно полностью ограничивать их использование [15]. Это положение также отражено в клинических рекомендация МЗ РФ «Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста» [16].

Центральную роль в развитии ренальных побочных эффектов занимают способность НПВП уменьшать синтез вазодилататорных почечных простагландинов, а также иммунные ответы на лекарственные препараты [17]. В почках генерируются преимущественно $ПГЕ_2$ и $ПГI_2$ (простагландины E_2 и I_2) и в меньшей мере — $ПГF_2$. Вазодилататорный эффект $ПГI_2$ и $ПГЕ_2$ играет ведущую роль в регуляции почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации, концентрационных процессов, освобождении ренина и экскреции натрия, воды и калия [18].

Кроме того, ХБП и особенности фармакокинетики НПВП могут способствовать риску нежелательных эффектов внепочечного характера. Сами НПВП, а также их метаболиты экскретируются преимущественно почками за счет клубочковой фильтрации и проксимальной канальцевой секреции. При снижении функции почек повышаются уровни НПВП в сыворотке крови и их метаболитов, а следовательно, риск развития целого ряда побочных эффектов.

Риск прогрессирования ХБП поднимает сложный клинический вопрос о поиске альтернативных стратегий обезболивания в данной группе пациентов.

Напомним, что немедикаментозные методы лечения боли в суставах, включающие контроль веса, комплексы лечебных упражнений, достаточный уровень физической активности, использование ортопедических приспособлений с позиции оптимизации управления болью при ОА представляют собой вмешательства с высоким уровнем доказательности и эффективности при ОА [19, 20].

Обновленный клинический алгоритм по ведению больных с ОА коленного сустава [6] настоятельно рекомендует использовать фармацевтические субстанции хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, в качестве первого шага терапии боли у пациентов с ОА.

Несомненно, остается клиническая потребность в скорости наступления клинического эффекта обезболивания при использовании симптоматических препаратов замедленного действия. Тем более в группе коморбидных пациентов, где наличие болевого синдрома всегда связано с увеличением риска дестабилизации соматических заболеваний и увеличением риска смерти [21]. Большая часть ХС выпускается в виде форм для перорального применения, биодоступность которых, по данным клинических исследований, составляет 13–38% из-за разрушения молекул ХС в желудочно-кишечном тракте [22].

В данном случае целесообразно обсуждать возможность назначения парентеральной формы хондроитина сульфата, позволяющей быстро достигать терапевтических концентраций препарата в сыворотке крови и тканях сустава.

В представленном недавно метаанализе клинических исследований эффективности лечения остеоартрита препаратом Хондрогард (ХГ) [23] подтверждены достоверные ассоциации между применением ХГ и снижением боли по ВАШ при ОА (восемь исследований, n=771; ХГ: снижение на –28,3 мм; контроль: –11,6; ρ=0,042), в т.ч. ВАШ ночью в покое (три исследования, n=436; ХГ: –20,1, контроль: –9,9; ρ=0,05018), ВАШ сидя или лежа (три исследования, n=201; ХГ: –15,5, контроль: –7,6; ρ=0,01656) и ВАШ при ходьбе (три исследования, n=436; ХГ:–28,2; контроль: –17,0; ρ=0,04957). Метаанализ также подтвердил статистическую значимость клинических эффектов применения препарата по индексу Лекена (четыре исследования, n=329; ХГ: –4,3; контроль: –1,4; ρ=0,0349) и по WOMAC (пять исследований, n=560; ХГ: –338,4; контроль: –219,8; ρ=0,004).

Более того, еще один новейший метаанализ вновь продемонстрировал пользу хондроитина сульфата в терапии боли при ОА. Как в отношении боли, так и в отношении функций суставов терапия ХС оказалась наиболее эффективной интервенцией на протяжении шести месяцев, наряду с в/с введением стероидов, гиалуроновой кислоты и восполнением недостаточности или дефицита витамина D [24].

Отметим, что что ХС оказывает положительное влияние и на структуру сустава, оцениваемую по данным, полученным с помощью магнитно-резонансной томографии [25].

Более того, систематический обзор безопасности терапии ОА коленного и тазобедренного сустава [26] надежно доказал, что лишь использование фармацевтических субстанций хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата, наряду с эндопротезированием суставов, связано с достоверным снижением смертности пациентов с ОА и лишь указанные лекарственные средства находятся в «зеленой» зоне безопасности длительных интервенций, т.е. их применение не связано с риском нежелательных эффектов.

Следует напомнить, что большинство накопившихся исследований с препаратом Хондрогард также продемонстрировали высокий профиль безопасности данной формы ХС. Редкие упоминания местных нежелательных эффектов подтверждают

возможность использования последнего у пациентов и с ХБП [27]. Целенаправленное изучение безопасности парентеральной формы хондроитина сульфата у пациентов с болью в спине и высоким кардиоваскулярным риском также не выявило рисков, связанных с увеличением общего сердечно-сосудистого риска, повреждения почек и риска тромбообразования [28].

В собственном исследовании [29] оценки эффективности и безопасности интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата при болях в суставе у пациентов с ОА на протяжении всего парентерального курса не отмечено достоверных изменений креатинина и СКФ, хотя в исследование были включены коморбидные больные.

Пациенты с ХБП также часто демонстрируют низкие показатели концентрации витамина D (25(OH) D_3) в сыворотке крови, что не может не увеличивать риск прогрессирования болевого синдрома [30]. Следует помнить, что адекватное восполнение концентрации витамина D является стратегической задачей купирования боли в суставах у пациентов с ОА и ХБП.

Таким образом, альтернативной стратегией терапии боли в суставах при ОА у пациентов с ХБП может служить использование рецептурной формы хондроитина сульфата. Особое внимание следует уделить возможности использования парентеральной формы препарата, имеющей надежные доказательные данные, более быстрые сроки наступления клинического эффекта анальгезии, с потенциальным протекторным эффектом в отношении структуры тканей суставов. Это достаточно безопасная стратегия, позволяющая добиться отчетливого обезболивающего эффекта при ОА у пациентов с такими коморбидными состояниями, как сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет и другие патологии, связанные с риском прогрессирования хронической болезни почек.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Calders P., Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. Semin Arthritis Rheum. 2018 Jun;47(6):805-813. doi: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29157670

2. Swain S., Sarmanova A., Coupland C., Doherty M., Zhang W. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 Jul;72(7):991-1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7. PMID: 31207113

3. Marshall D.A., Liu X., Barnabe C., et al. Existing comorbidities in people with osteoarthritis: a retrospective analysis of a population-based cohort in Alberta, Canada. BMJ Open. 2019;9(11):e033334. Published 2019 Nov 21. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033334

4. Castellana F., Lampignano L., Bortone I., Zupo R., Lozupone M., Griseta C., Daniele A., De Pergola G., Giannelli G., Sardone R., Panza F. Physical Frailty, Multimorbidity, and All-Cause Mortality in an Older Population From Southern Italy: Results From the Salus in Apulia Study. J Am Med Dir Assoc. 2021 Jan 22:S1525-8610(20)31093-8. doi: 10.1016/j.jamda.2020.12.026. Epub ahead of print. PMID: 33493467

5. Meessen J.M.T.A., Leichtenberg C.S., Tilbury C., Kaptein B.L., Koster L.A., Slagboom P.E., Verdegaal S.H.M., Onstenk R., van der Linden-van der Zwaag H.M.J., Kaptijn H., Vehmeijer S.B.W., Marijnissen W.C., Damen P.J., Nelissen R.G.H.H., Vliet Vlieland T.P.M. Frailty in end-stage hip or knee osteoarthritis: validation of the Groningen Frailty Indicator (GFI) questionnaire. Rheumatol Int. 2018 May;38(5):917-924. doi: 10.1007/s00296-017-3868-1. Epub 2017 Nov 17. PMID: 29147763; PMCID: PMC5910491

6. Bruyère O., Honvo G., Veronese N., Arden N.K., Branco J., Curtis E.M., Al-Daghri N.M., Herrero-Beaumont G., Martel-Pelletier J., Pelletier J.P., Rannou F., Rizzoli R., Roth R., Uebelhart D., Cooper C., Reginster J.Y. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). Semin Arthritis Rheum. 2019 Dec;49(3):337-350. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008. Epub 2019 Apr 30. PMID: 3112659

7. Postler A., Ramos A.L., Goronzy J., et al. Prevalence and treatment of hip and knee osteoarthritis in people aged 60 years or older in Germany: an analysis based on health insurance claims data. Clin Interv Aging. 2018;13:2339-2349. Published 2018 Nov 14. doi: 10.2147/CIA.S174741

8. Constantino de Campos G., Mundi R., Whittington C., Toutounji M.J., Ngai W., Sheehan B. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: an overview of meta-analyses. Ther Adv Musculoskelet Dis. 2020 Dec 25;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. PMID: 33488786; PMCID: PMC7768583

9. Fernandes G.S., Valdes A.M. Cardiovascular disease and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. Eur J Clin Invest. 2015 Apr; 45(4):405-14. doi: 10.1111/eci.12413. Epub 2015 Feb 20. PMID: 25630589

10. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. хроническая болезнь почек: определение, классификация, принципы диагностики и лечения. Российский кардиологический журнал. 2013;(4):95-103. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2013-4-95-103

11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. Supplement 2013;3:1–150.

12. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008;358:1547–59.

13. Cheung A.K., Chang T.I., Cushman W.C., Furth S.L., Hou F.F., Ix J.H., Knoll G.A., Muntner P., Pecoits-Filho R., Sarnak M.J., Tobe S.W., Tomson C.R.V., Lytvyn L., Craig J.C., Tunnicliffe D.J., Howell M., Tonelli M., Cheung M., Earley A., Mann J.F.E. Executive summary of the KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021 Mar;99(3):559-569. doi: 10.1016/j.kint.2020.10.026. PMID: 33637203

14. Katsuno T., Togo K., Ebata N. et al. Burden of Renal Events Associated with Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Patients with Osteoarthritis and Chronic Low Back Pain: A Retrospective Database Study. Pain Ther (2021). https://doi.org/10.1007/s40122-020-00233-w

15. Fukuda K., Miyamae F., Tomita K., Yamaashi T., Ogawa Y., Yatsumoto K., Egawa M., Yamasaki A. Association between chronic kidney disease and synergistic, potentially nephrotoxic medication use in elderly hospitalized patients: A single-center cross-sectional study. Int J Clin Pharmacol Ther. 2019. 57:353-361

16. http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/616_1

17. Musu M. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. — 2011; 15 (12): 1461–72

18. Hörl W. et al. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and the Kidney // Pharmaceuticals (Basel). — 2010; 3 (7): 2291–321

19. You T., Ogawa E.F., Thapa S. et al. Effects of Tai Chi on beta endorphin and inflammatory markers in older adults with chronic pain: an exploratory study. Aging Clin Exp Res. 2019

20. Geneen L.J., Moore R.A., Clarke C., Martin D., Colvin L.A., Smith B.H. Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017.1(1):CD011279

21. Macfarlane G.J., Barnish M.S., Jones G.T. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis//Annals of the Rheumatic Diseases 2017;76:1815-1822

22. Q. Shang, Y. Yin, L. Zhu, G. Li, G. Yu, X. Wang. Degradation of chondroitin sulfate by the gut microbiota of Chinese individuals// In International Journal of Biological Macromolecules, Volume 86, 2016, Pages 112-118

23. Торшин И.Ю., Лила А.М., Наумов А.В., Кочиш А.Ю., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Сарвилина И.В., Галустян А.Н., Громов А.Н., Хаджидис А.К., Васильева Л.В., Евстратова Е.Ф., Удовика М.И., Громова О.А. Метаанализ клинических исследований эффективности лечения остеоартита препаратом Хондрогард. ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная Фармакоэкономика и Фармакоэпидемиология. 2020; 13 (4): 388-399 https://doi.org/10.17749/2070-4909/farmakoekonomika.2020.066

24. Beaudart C., Lengelé L., Leclercq V., Geerinck A., Sanchez-Rodriguez D., Bruyère O., Reginster J.Y. Symptomatic Efficacy of Pharmacological Treatments for Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and a Network Meta-Analysis with a 6-Month Time Horizon. Drugs. 2020 Oct 19. doi: 10.1007/s40265-020-01423-8. Epub ahead of print. PMID: 33074440

25. Pelletier J.P., Raynauld J.P., Beaulieu A.D. Bessette L., Morin F., Ade Brum-Fernandes A.J., Delorme P., Dorais M., Paiement P., Abram F., Martel-Pelletier J. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study.// Arthritis. Res. Ther. 2016. Vol. 18, № 1. P. 256. https://doi.org/10.1186/s13075-016-1149-0

26. Aweid O., Haider Z., Saed A., Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. J Orthop Surg (Hong Kong). 2018;26(3):2309499018808669. doi: 10.1177/2309499018808669

27. Л.И. Алексеева, С.Г. Аникин, Е.М. Зайцева, Н.Г. Кашеварова, Т.А. Короткова, Е.П. Шарапова, Н.В. Чичасова, Г.Р. Имаметдинова, Н.В. Бадокин, С.А. Колова. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом// «Фарматека», 2013, № 7, С. 60–64

28. Золотовская И.А., Давыдкин И.Л., Повереннова И.Е. Терапия неспецифической боли в нижней части спины у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(8):18-23. https://doi.org/10.17116/jnevro201911908118

29. Наумов А.В., Шаров М.Н., Ховасова Н.О., Прокофьева Ю.С. Результаты применения интермиттирующей схемы парентерального введения хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в старт-терапии хронической боли в суставах и спине у коморбидных пациентов. РМЖ. 2018;4(II):47-54

30. Wu Z., Malihi Z., Stewart A.W., Lawes C.M., Scragg R. The association between vitamin D concentration and pain: a systematic review and meta-analysis. Public Health Nutr. 2018 Mar 21 [Epub ahead of print]:1-16. doi: 10.1017/S1368980018000551. PMID: 29559013