

Лечение остеоартрита коленного сустава лёгкой степени.

Authors:

Leticia Alle Deveza, MD  
Kim Bennell, PhD

Section Editor:

David Hunter, MD, PhD

Deputy Editor:

Monica Ramirez Curtis, MD, MPH

Актуальность: 2018 год

**ВВЕДЕНИЕ** - Основанные на фактических данных подходы к лечению остеоартрита коленного сустава (OA) включают нефармакологические, фармакологические и хирургические методы, направленные на облегчение боли, улучшение функции суставов и изменение факторов риска для прогрессирования заболевания. Лечение, улучшающее течение заболевания, не достигло порога эффективности, чтобы получить одобрение регулирующих органов, несмотря на многочисленные усилия.

Существует множество механизмов, которые могут способствовать возникновению болевых ощущений, и целостная оценка состояния пациента является важнейшим компонентом лечения OA коленного сустава. Кроме того, на принятие клинических решений часто влияют особенности конкретного пациента и заболевания. В этой теме будет дан обзор лечения OA коленного сустава с акцентом на лечении OA коленного сустава лёгкой степени. Отдельные тематические обзоры по OA, а также боли в колене включают следующее:

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

- Легкий остеоартрит коленного сустава. Пациенты с легким остеоартрозом коленного сустава (OA) имеют слабую или прерывистую боль в колене с относительно хорошо сохранившейся функцией суставов и качеством жизни.
- Умеренный остеоартрит коленного сустава. Пациенты с OA от умеренной до тяжелой степени испытывают постоянную боль, которая значительно ухудшает функциональность, активность и качество жизни.

**ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ** - Все пациенты с остеоартрозом (OA) должны быть тщательно оценены с точки зрения их знаний о заболевании и альтернативах лечения, предшествующего опыта лечения и ожиданий текущего лечения. Наличие неправильных представлений, например, что упражнения ухудшат OA или что OA неизбежно ухудшится, может ослабить результаты лечения, если не будет должным образом идентифицировано и опровергнуто. Просвещение пациента об OA и вариантах его лечения может происходить во время осмотра и может быть дополнено предоставлением

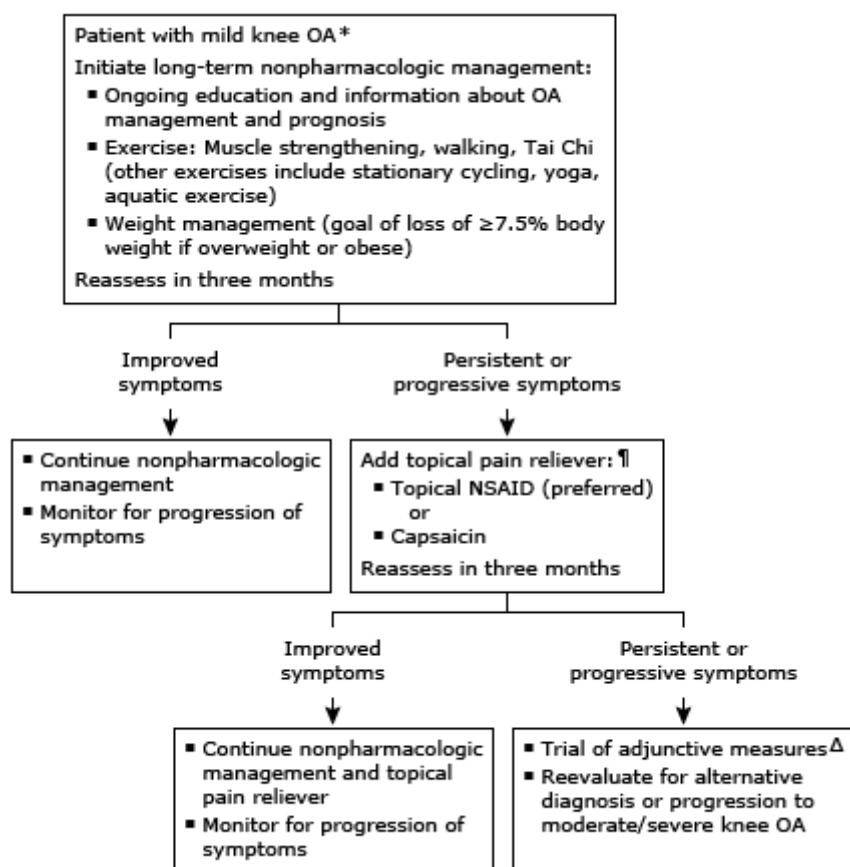
письменных материалов и обращением к веб-сайтам ревматологических ассоциаций. Создание реалистичных и позитивных ожиданий в отношении эффективности лечения может улучшить приверженность к терапии, которая требует изменения образа жизни; как было показано, она влияет на результаты лечения [1,2].

Ведение пациентов с ОА коленного сустава должно включать комплексную оценку. Мониторинг реакции пациента на терапию также следует проводить на регулярной основе.

Пациенты с остеоартритом коленного сустава (ОА) могут относиться к разным категориям, которые необходимо учитывать при принятии решения о лечении.

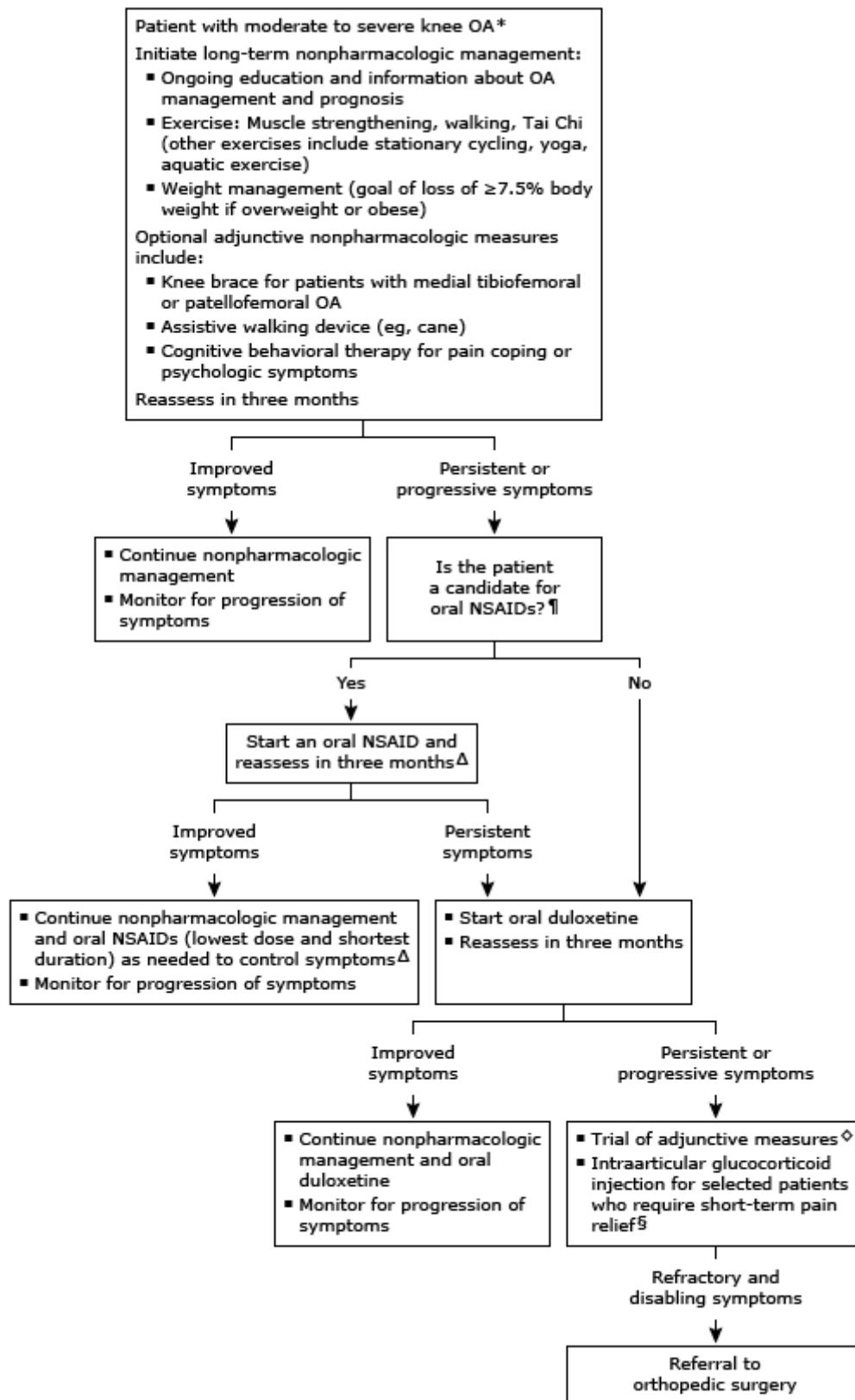
Наш подход к лечению в целом соответствует передовым принципам, разработанным профессиональными организациями [3-8].

**Легкий остеоартрит коленного сустава.** Нефармакологические методы лечения отдельно или в сочетании с местными или анальгетическими средствами по мере необходимости могут обеспечить адекватный контроль симптомов в этой группе пациентов (алгоритм 1).



**Умеренный / тяжелый остеоартрит коленного сустава** - нефармакологические манипуляции являются терапией первой линии для этой группы пациентов, и водные

упражнения обычно переносятся лучше, чем наземные упражнения у пациентов с сильной болью (алгоритм 2). Особое внимание следует уделить внесуставным факторам, потенциально способствующим возникновению боли, таким как расстройства настроения, катастрофические боли и проблемы со сном. Могут потребоваться другие альтернативы лечения, включая пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные стероиды, дулоксетин и хирургическое вмешательство.



**Остеоартроз коленного сустава с одним или несколькими пораженными суставами** - ОА может локализоваться только в колене или возникать одновременно с ОА в нескольких суставах. Наилучшим подходом к ведению пациентов с множественным сопутствующим ОА является назначение терапии, направленной на устранение боли в общем, а не на уровне суставов. Местные вмешательства, такие как внутрисуставные инъекции стероидов, местные НПВП или капсацин и ортезы коленного сустава, могут помочь при боли в колене, но, вероятно, будут недостаточными для адекватного улучшения симптомов ОА пациента в целом.

**Пациенты с сопутствующими заболеваниями** - ОА коленного сустава часто сопутствует другим заболеваниям, таким как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, гипертония, ожирение, депрессия и язвенная болезнь. Кроме того, ОА коленного сустава широко распространен в старшей возрастной популяции, хотя важно отметить, что его диагностика обычно происходит в более раннем возрасте (средний возраст 55 лет), и около двух третей пациентов моложе 65 лет [9, 10]. Терапия должна быть выбрана таким образом, чтобы минимизировать вероятность побочных эффектов при оптимизации функций и качества жизни.

**ОСТЕОАРТРИТ ЛЁГКОЙ СТЕПЕНИ** - нефармакологические вмешательства являются основой лечения остеоартрита коленного сустава (ОА) независимо от степени тяжести ОА и могут использоваться в сочетании с фармакологической терапией (алгоритм 1). Продолжительность терапии зависит от индивидуальных потребностей пациента. Тем не менее, обычно рекомендуется пожизненное лечение нефармакологическими средствами для облегчения симптомов и предотвращения дальнейшего повреждения суставов.

**Первоначальные нефармакологические меры** - нефармакологические вмешательства в ведении пациентов с легкой формой ОА включают физические упражнения и, когда это уместно, потерю веса.

**Физические упражнения** - У всех пациентов с ОА коленного сустава мы рекомендуем постоянные физические упражнения для облегчения боли и защиты суставов. Упражнения, наряду с потерей веса, когда это показано, являются основным компонентом лечения ОА коленного сустава [1,2,4,11,12]. Всем пациентам с ОА коленного сустава следует консультироваться при выполнении физических упражнений независимо от возраста, степени тяжести рентгенологического заболевания, интенсивности боли, функциональных уровней и сопутствующих заболеваний. Кокрановский обзор 54 испытаний, среди которых 19 считались «низкими рисками предвзятости», пришел к выводу, что имеются доказательства от среднего до высокого качества, свидетельствующие о том, что наземные упражнения улучшают боль в колене и функцию с умеренным эффектом сразу после лечения [ 11]. Этот эффект сравним с таковым от пероральных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [4]. Тем не менее, преимущества упражнений не были сохранены в долгосрочной перспективе, что во

многом связано со снижением показателей приверженности программе упражнений с течением времени [12]. Должны быть приняты стратегии для улучшения приверженности, такие как информирование пациентов об ОА и преимуществах физических упражнений и долгосрочного мониторинга.

В настоящее время нет убедительных данных о наилучшем назначении режимов и дозировки упражнений (то есть интенсивности, продолжительности и частоты) [13]. В клинической практике назначение упражнений часто персонализируется в соответствии с индивидуальными данными. Мы направляем наших пациентов на физическую терапию для оптимизации эффективности программы упражнений [14]. Мы предпочитаем сочетание аэробных фитнес-упражнений низкой интенсивности (например, ходьба, езда на велосипеде, гребля и бег в глубокой воде) и упражнений на укрепление нижних конечностей, которые направлены на полный спектр нарушений у большинства пациентов с ОА коленного сустава. Тем не менее, выбор упражнений должен также основываться на подвижности пациента, конкретных нарушениях (например, сила, диапазон движений, аэробная готовность и баланс) и предпочтениях [13]. Упражнения, включающие сильное воздействие на суставы, такие как бег или прыжки, обычно не рекомендуется, чтобы избежать дальнейшего повреждения суставов, особенно в случаях прогрессирующего ОА, хотя научных данных, демонстрирующих связь между бегом и прогрессированием ОА коленного сустава, мало [15]. Упражнения на растяжку или гибкость, особенно подколенных сухожилий, чтобы избежать или минимизировать сгибательную контрактуру колена, также могут быть частью программы упражнений для увеличения диапазона движений колена. [13,14]

Водные упражнения также оказывают клинически значимое влияние на боль в колене, функции и подвижность, но эти эффекты незначительны по сравнению с контрольными группами, не получавшими лечения [16]. Этот метод упражнений особенно полезен для пациентов с сильной болью и / или плохой функцией из-за его лучшей переносимости и более низкого потенциала вызывать нежелательные явления.

Мы также рассматриваем тайчи как вариант лечения для реабилитации пациентов с ОА коленного сустава в соответствии с предпочтениями пациентов. Несмотря на ограниченное количество крупных исследований, посвященных изучению долгосрочных эффектов тайчи, было показано, что он эффективен по сравнению со стандартной программой упражнений через 12 недель с точки зрения боли в колене, функции и снижения употребления анальгетиков, улучшение депрессии [17,18]. Кроме того, ТайЧи улучшает баланс и связан со снижением риска падений у пожилых пациентов с ОА коленного сустава [19].

**Снижение веса** - из-за значительной нагрузки на колени, связанных с весом, поддержание идеальной массы тела имеет решающее значение для сохранения суставных структур и улучшения симптомов. В дополнение к механическим последствиям ожирения и избыточного веса в суставе, адипокины, выделяемые жировой тканью, такие как лептин и адипонектин, непосредственно участвуют в воспалительном компоненте ОА и повреждении хряща [20,21].

Мы призываем медицинских работников проконсультироваться с доступными программами местного сообщества или направить пациентов к диетологу, чтобы обеспечить оптимальную поддержку пациентам с избыточным весом и ожирением для похудения [22].

Наш подход сочетания диеты с ограничением калорий и физической активности для достижения снижения веса подтверждается несколькими исследованиями [23]. Например, исследование IDEA рандомизировало 454 взрослых с избыточным весом и ожирением с ОА коленного сустава в одну из трех групп: диета плюс физические упражнения, только диета или только физические упражнения [24]. Участники в группе «диета плюс физические упражнения» имели наибольший процент потерянного веса (11,4% от массы тела) и уменьшение боли после 18 месяцев, достигнув снижения оценки боли примерно на 50 процентов, при этом 38 процентов пациентов сообщили о том, что боль отсутствует или незначительна в конце процесса.

Кроме того, была продемонстрирована взаимосвязь доза-ответ между степенью изменения массы тела в процентах и улучшением симптомов ОА, при этом более сильные эффекты достигаются при достижении по меньшей мере 10-процентного снижения массы тела [25]. Разумной первоначальной целью является снижение веса на 5-10 процентов в течение шестимесячного периода [26], и первоначальные цели следует периодически и индивидуально пересматривать для каждого пациента.

Ограничение калорийности, особенно у взрослых, может способствовать снижению мышечной массы и приводить к мышечной слабости, и поэтому должно сочетаться с укрепляющими упражнениями для предотвращения этих неблагоприятных эффектов. Другие вмешательства, такие как лекарства от ожирения (например, орлистат) и хирургические подходы (например, желудочное шунтирование), менее изучены в контексте ОА.

**Неадекватный ответ на нефармакологические меры** - Фармакологическая терапия может быть начата в сочетании с или после испытания нефармакологических вмешательств, если удовлетворительное обезболивание не достигается только этими мерами. Местные методы лечения (таблица 1) для лечения легкого ОА коленного сустава являются особенно привлекательными из-за частого наличия сопутствующих состояний в этой популяции пациентов и относительно распространенных побочных эффектов других вариантов системного лечения.

## Topical analgesics for treatment of knee and hand osteoarthritis

| Topical analgesic   | Usual dose (adult)  |
|---|---|
| <b>Topical nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs)</b>       |   |
| Diclofenac topical gel (1%)                                       | Apply dose (depends on joint size and location) three to four times daily (maximum total 32 g of gel per day)                                       |
| Diclofenac topical patch (1.3%)                                   | One patch twice daily   |
| Diclofenac topical solution (1.5, 1.6, or 2%)                     | Apply (depends on joint size and location) two to four times daily (twice for the 2%)   |
| Diclofenac topical spray (4%); not available in the United States | Four sprays (total of 32 mg of diclofenac) applied up to three times daily (maximum 120 mg per day); refer to product-specific information          |
| Ibuprofen topical gel (5%); not available in the United States    | 1 to 2.5 g of gel up to three times daily (maximum 7.5 g of gel per day); refer to product-specific information                                     |
| Ketoprofen topical gel (2.5%); not available in the United States | Apply two to four times daily (usual recommended dose is 15 g of gel per day); refer to product-specific information                                |
| <b>Topical capsaicin</b>  |   |
| Capsaicin creams, gels, liquids or lotions (0.025 to 0.1%)        | Apply a thin film one to four times daily until benefit achieved or for one-month trial; the dosage most often studied in osteoarthritis was 0.025% |
| Capsaicin topical patches (standard concentration 0.025, 0.0375%) | Apply up to three to four times daily   |
| Capsaicin topical patch (high concentration 8%)                   | Used to treat postherpetic neuralgia (single treatment); not studied in osteoarthritis patients   |

Prepared with data from:

1. Anon. Drugs for pain. Treatment guidelines from the Medical Letter 2013; 11:31.
2. Barkin R, Beckerman M, Blum S. Should nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) be prescribed to the older adult? Drugs Aging 2010; 27:775.
3. Sawynok J. Topical analgesics for neuropathic pain in the elderly: Current and future prospects. Drugs Aging 2014; 31:853.

**Актуальные НПВП** - Мы предлагаем местные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), а не пероральные НПВП для пациентов с легким ОА, локализованным в колене или с сопутствующим поражением рук, учитывая поверхностное расположение суставов в этих случаях. Кокрановский обзор показал, что около 60 процентов пациентов достигли по меньшей мере 50-процентного уменьшения боли при местном применении НПВП, что было сопоставимо с эффектом, полученным при пероральном приеме, и несколько лучше, чем при местном применении плацебо [27]. Риск желудочно-кишечной, почечной и сердечно-сосудистой токсичности значительно ниже при использовании местных НПВП по сравнению с пероральным препаратом из-за снижения системной абсорбции (в 5-17 раз ниже для местного диклофенака по сравнению с пероральным) [28,29]. Профиль переносимости также лучше с местными НПВП, с побочными эффектами в виде умеренной кожной сыпи.

Наиболее часто исследуемыми препаратами были гель или мазь диклофенака и кетопрофен, которые наносили на пораженное колено два-четыре раза в день в течение периода, необходимого для уменьшения симптомов. Мы чаще всего используем гель диклофенак, но выбор местного средства может варьироваться в зависимости от местной доступности и стоимости.

**Местный капсаицин.** Для пациентов с легким ОА, локализованным в колене или нескольких других суставах, у которых другие методы лечения неэффективны или противопоказаны, мы предлагаем местный капсаицин. Капсаицин представляет собой вещество, полученное из острого перца чили, способное облегчить боль посредством подавления активности рецептора TRPV1 на ноцицептивных сенсорных нейронах и истощения субстанции Р. Продолжительное использование капсацина приводит к десенсибилизации ноцицептивных волокон и подавлению передачи болевого импульса. Тем не менее, причинная роль истощения вещества Р в уменьшении боли, связанной с использованием капсацина, была поставлена под сомнение [30].

Существует относительно немного рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучалось местное лечение капсаицином при болях при ОА в коленном суставе,

большинство с коротким периодом наблюдения (до 12 недель) и общим хорошим методологическим качеством [31]. В большинстве исследований местный капсаицин превосходил плацебо, с общим уменьшением боли на 33% после четырех недель в одном исследовании, которое было значительно выше, чем плацебо [32]. В 12-недельном рандомизированном многоцентровом исследовании 113 пациентов получали либо капсаицин 0,025% крем четыре раза в день, либо плацебо [33]. Капсаицин обеспечивал более сильное обезболивание через 4–12 недель, и на основании общей оценки врача было облегчение получило большее количество пациентов, принимавших капсаицин (81 %) по сравнению с плацебо (54 %).

Местное ощущение жжения является наиболее распространенным побочным эффектом местного применения капсацина и может наблюдаться у более половины пациентов. Тем не менее, эффект обычно мягкий или умеренный и улучшается при продолжении применения. Кроме того, местный капсаицин не должен попадать на слизистые оболочки, поврежденные участки кожи, глаза или половые органы. Системные побочные эффекты капсацина незначительно выше по сравнению с плацебо.

**ТЕРАПИЯ С НЕДОСТАТОЧНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ ИЛИ НЕОПРЕДЕЛЕННЫМИ РЕЗУЛЬТАТАМИ.** Существует несколько подходов, которые использовались для лечения пациентов с остеоартритом коленного сустава (OA), которые мы обычно не используем из-за отсутствия данных, демонстрирующих эффективность. Кроме того, существуют другие методы лечения, при которых польза остается неопределенной. Однако было бы разумно попробовать некоторые из методов лечения, обсуждаемых ниже, в качестве дополнительных мер для пациентов, которые не реагируют на описанный выше подход после рассмотрения потенциального вреда, стоимости и предпочтений пациента.

**Стельки** - В связи с доказательствами, указывающими против использования латеральной клиновидной стельки при OA коленного сустава с преимущественным поражением медиального мыщелка, мы не рекомендуем их использовать. Тем не менее, мы рассматриваем медиально-клиновидные стельки для пациентов при OA с поражением латеральных большеберцовых и бедренных мыщелков и вальгусной деформацией на основе данных одного исследования о значительном улучшении боли у этих пациентов [34]. Тем не менее, существует меньше исследований, посвященных изучению медиальных клиновидных стелек по сравнению с латеральными стельками [35].

Было показано, что латеральные клиновидные стельки недостаточно уменьшают наружное отведение колена и тем самым уменьшают нагрузку на медиальную часть коленного сустава. Однако, по сравнению с контрольными вставками (нейтральные стельки), стельки с латеральными клиньями не давали клинически значимого улучшения боли у пациентов с OA коленного сустава в медиальной части, что было исследовано в мета-анализах, включая исследования как с нейтральным положением, так и без стельки [35,36]. Кроме того, в рандомизированном клиническом исследовании, включающем 200 участников с OA коленного сустава от средней до умеренной степени тяжести, не было выявлено различий между полноразмерной латеральной клиновидной стелькой и плоской стелькой при потере объема медиальной части большеберцовой кости и бедренного хряща и

изменении размера поражений костной структуры при магнитно-резонансной томографии (МРТ) более 12 месяцев [37].

**Глюкозамин и хондроитин** - в нашей клинической практике мы не рекомендуем эти добавки регулярно всем пациентам; тем не менее, мы не отменяем их использование пациентами, которые стремятся их принимать, особенно если при их применении достигается симптоматическая польза (за исключением гидрохлорида глюкозамина, который мы не рекомендуем). Были получены противоречивые результаты рандомизированных исследований, оценивающих эффективность глюкозамина и хондроитина при ОА коленного сустава [38]. Результаты обзоров с более крупными, методологически обоснованными исследованиями показали незначительное влияние гидрохлорида глюкозамина на боль в колене, в то время как более высокие дозы или препараты более высокого качества глюкозамина сульфата (1500 мг / день) или хондроитина (800 мг / день) показали более благоприятные результаты и могут оказывать статистически значимое, но незначительное влияние на симптомы по сравнению с плацебо [39-42]. Например, в спонсируемом рандомизированном исследовании, включающем 604 пациента с симптоматическим ОА коленного сустава, которые наблюдались в течение шести месяцев, было обнаружено, что хондроитинсульфат фармацевтического качества статистически превосходит плацебо и сходен с целекоксибом в плане уменьшения боли и улучшения функции [42]. Хондроитин (800 мг), целекоксиб (200 мг) или плацебо давали один раз в день вечером. Одним из важных ограничений исследования является неопределенная клиническая значимость статистической релевантности для первичных результатов, которые основывались на степени изменения по сравнению с исходным уровнем по визуальной аналоговой шкале (VAS) для боли (от 0 до 100 мм) и индекса Лекена (комплексной оценки боли и функции). Кроме того, число пациентов, которые достигли минимального клинически значимого улучшения ВАШ на 20 мм для боли, не отличалось среди трех групп. Другие метаанализы также показали, что глюкозамина сульфат (1500 мг / день) и хондроитин (800 мг / день) могут оказывать небольшое влияние на задержку структурного прогрессирования ОА при длительном применении (два-три года) [43,44].

Сильный эффект плацебо был продемонстрирован в исследованиях с участием этих пищевых добавок. Это хорошо видно на исследовании по глюкозамин / хондроитину (GAIT), в котором около 60 процентов участников испытывали уменьшение боли не менее чем на 20 процентов независимо от того, получали ли они плацебо, гидрохлорид глюкозамина, хондроитин или их комбинацию [45]. В другом многоцентровом рандомизированном исследовании, с не меньшей эффективностью, 164 пациента с ОА коленного сустава от умеренной до тяжелой степени получали либо хондроитинсульфат плюс глюкозамин, либо плацебо [46]. Через шесть месяцев среднее снижение общего показателя боли было значительно выше в группе плацебо (33 %) по сравнению с группой хондроитинсульфата плюс глюкозамин (19 %). Ограничения исследования включают небольшой размер выборки и потенциально неадекватное дозирование хондроитина и глюкозамина. Тем не менее, следует отметить, что риск любого неблагоприятного события с этими добавками является низким и сопоставимым с плацебо. Из-за этих

противоречивых и все еще неопределенных данных глюкозамин и хондроитин не особо рекомендуются в основных руководствах по ОА [3,5,47].

**Другие пищевые добавки.** Имеются ограниченные данные, подтверждающие использование других пищевых добавок при ОА коленного сустава. В клинической практике мы часто применяем пробные добавки, такие как рыбий жир, куркумин (активный ингредиент куркумы) и / или Босвеллия пильчатая для пациентов с ОА коленного сустава для облегчения симптомов. Следует отметить, что, поскольку куркумин плохо всасывается в желудочно-кишечном тракте, обычно предпочтительны добавки куркумина, разработанные для улучшения абсорбции и биодоступности (например, комбинации куркумина с пиперином или биоперином, составляющим черный перец).

Систематический обзор и мета-анализ пищевых добавок для ОА коленного сустава, кисти или бедра, включая 69 исследований (20 различных добавок), выявил большие и клинически важные эффекты для семи добавок (L-карнитин, пикногенол, куркумин, экстракт Босвеллии пильчатой, Куркумы, экстракт кожуры маракуйи и гидролизат коллагена) по сравнению с плацебо в сокращении боли в краткосрочной перспективе ( $\leq 3$  месяцев) [48]. Большинство из этих добавок были исследованы только в ограниченном количестве небольших испытаний, и качество доказательств для было переменным (от очень низкого до умеренного). Шесть других добавок (неденатурированный коллаген типа II, неомыляемые соевые бобы авокадо, метилсульфонилметан, диацереин, глюкозамин и хондроитин) были статистически лучше, чем плацебо, но было неясно, были ли эти эффекты клинически важными. Среди исследований, в которых сообщалось об отдаленных результатах ( $> 6$  месяцев,  $n = 17$ ), не было обнаружено никаких добавок, оказывающих клинически значимое влияние на боль. Мета-анализ не выявил повышенного риска побочных эффектов добавок по сравнению с плацебо, за исключением диацереина, хотя профиль безопасности изучался только в ограниченном количестве испытаний. Также важно отметить, что большинство испытаний (64 %) финансировались промышленностью и рассматривались с высоким или неясным риском предвзятости (46 и 44 %, соответственно).

В другом исследовании добавка **витамина D** не имела преимущества по сравнению с плацебо при боли и изменении объема большеберцового хряща в течение двух лет в большом клиническом исследовании [49]. Исследование, оценивающее эффективность низких и высоких доз рыбьего жира (0,45 и 4,5 г омега-3 жирных кислот, соответственно) по клиническим исходам, выявило улучшение боли и функции в группе, получавшей низкие дозы рыбьего жира через два года [50]. Неблагоприятные эффекты были распространены в обеих группах, особенно желудочно-кишечные побочные эффекты (около 60 % в каждой группе), такие как желудочно-кишечные расстройства и рефлюкс. Рыбий жир также был изучен при ревматоидном артрите с положительными результатами, вероятно, благодаря противовоспалительным эффектам эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот. Тем не менее, его клиническое преимущество при ОА до сих пор неясно.

Ограниченные данные также позволяют предположить, что фитофлавоноиды, класс природных соединений с противовоспалительными свойствами, могут оказывать благотворное влияние на симптомы ОА коленного сустава [51-53]. Флавококсид - специфический тип фитофлавоноидов, ассоциируется с сообщениями о серьезных побочных эффектах, связанных с повреждением печени и гиперчувствительным пневмонитом, и его применение не рекомендуется.

**Опиоиды.** В связи с относительно высокой частотой побочных эффектов, таких как сонливость, головокружение и тошнота, а также потенциальной возможностью причинения вреда при длительном применении, мы настоятельно рекомендуем по возможности избегать употребления опиоидов, особенно у пожилых людей. В нашей клинической практике мы рассматриваем опиоиды только у пациентов с сильной болью, ожидающей замены сустава (т.е. кратковременного применения). Мы используем его в самой низкой дозе и продолжительности, необходимой для контроля симптомов и мониторинга общих побочных эффектов.

Метаанализ 2014 года выявил общую небольшую величину эффекта (стандартизированное среднее различие [SMD] -0.28, 95% CI -0.35 to -0.20) нетрамадоловых опиоидов на уменьшение боли, что соответствует разнице в 0,7 см на ВАШ (От 0 до 10 см) между опиоидами и плацебо [54]. Улучшение функции коленного сустава также было небольшим, и дневная эквивалентная доза морфина не влияла на пользу для функции. Пациенты, получающие опиоиды, с большей вероятностью выбывали из-за побочных эффектов и чаще испытывали побочные эффекты (6,5 против 1,7% и 22 против 15% соответственно) [54]. Систематический обзор 2016 года и сетевой метаанализ также не обнаружили различий в эффективности между сильнодействующими опиоидами (гидроморфон и оксикодон) и менее мощным опиоидом (трамадол) в исследованиях продолжительностью не менее восьми недель [55]. Кроме того, в другом рандомизированном исследовании, включающем 240 пациентов с хронической болью в спине или болью при ОА в бедре или колене, не было выявлено различий в функции, связанной с болью, после 12 месяцев лечения неопиоидными и опиоидными препаратами [56].

**Гиалуронаты.** Не рекомендуется использовать какую-либо внутрисуставную композицию гиалуроновой кислоты (ГК) из-за отсутствия убедительных доказательств, свидетельствующих о преимуществах [3,5,8,47]. В ходе испытаний и мета-анализов велись давние дебаты и противоречивые данные относительно пользы от viscosupplementation (т.е. внутрисуставной ГК) для лечения симптоматического ОА коленного сустава. Данные крупных, двойных слепых и высококачественных исследований указывают на то, что внутрисуставная ГК имеет небольшое, клинически несущественное преимущество по сравнению с внутрисуставным плацебо [57-59]. Кроме того, внутрисуставная ГК связана с высокими затратами и потенциальными побочными эффектами, такими как обострение боли и инфекция суставов, хотя последнее является редким осложнением.

**Богатая тромбоцитами плазма (PRP)** - из-за отсутствия убедительных доказательств инъекции богатой тромбоцитами плазмы (PRP) у пациентов с ОА коленного сустава, мы не рекомендуем его использование. Тем не менее, доказательства, подтверждающие его эффективность в отношении симптомов ОА, быстро растут. Инъекция внутрисуставной PRP привела к значительному улучшению боли в колене и функции по сравнению с внутрисуставным плацебо и внутрисуставной ГК в течение 12 месяцев после инъекции [60]. Однако доказательства все еще ограничены из-за общего высокого риска предвзятости в предыдущих испытаниях и большой вариабельности между исследованиями в отношении количества инъекций (обычно от одного до четырех), интервала между инъекциями, подготовки PRP и объема инъекций [60]. Существует также неопределенность относительно того, могут ли лица с менее тяжелым ОА получить больше пользы от этого вмешательства по сравнению с лицами с более выраженным структурным повреждением (т.е. степень Келлгрена-Лоуренса [KLG]  $\geq 3$ ). Дополнительную информацию об использовании PRP для ОА можно найти в другом месте.

**Ацетаминофен** - из-за проблем безопасности, связанных с использованием ацетаминофена (парацетамола) и повышенной осведомленности о его незначительном и неклинически значимом воздействии на боль [3,61-64], мы не начинаем лечение ацетаминофеном при ОА коленного сустава в нашей клинической практике. Данные метаанализа, включающего 10 исследований (3541 пациент), показали, что имеются высококачественные доказательства того, что парацетамол имеет лишь небольшие, статистически незначимые преимущества для боли в краткосрочной перспективе [63]. Это открытие было дополнительно подтверждено сетевым метаанализом, в котором сравнивались различные анальгетики для лечения боли при ОА, что показало, что парацетамол не был лучше по сравнению с плацебо независимо от дозы (разница в 4 мм при ВАШ от 0 до 100 мм) [61]. Риск вредного воздействия ацетаминофена, как правило, выше при увеличении дозы, но может также возникать при дозах в терапевтическом диапазоне, включая желудочно-кишечное кровотечение, токсичность для печени, почечную недостаточность и сердечно-сосудистые заболевания [64]. Это особенно актуально из-за риска непреднамеренной передозировки, поскольку парацетамол часто сочетается с другими распространенными безрецептурными препаратами, применяемыми для лечения боли и симптомов простуды.

**Чрескожная электрическая нервная стимуляция (ВТЭС)** - Данные об эффективности чрескожной электрической нервной стимуляции (ЧЭНС) при ОА противоречивы [65]. Механизм его действия основан на теории входных ворот, в которой модуляция ноцицептивного стимула к мозгу происходит посредством пресинаптического торможения в заднем роге спинного мозга. Кокрановский обзор обнаружил, что доказательства эффективности ВТЭС были неубедительными, основываясь на низком методологическом качестве большинства исследований, небольших размерах выборки и гетерогенности между исследованиями от средней до высокой [65]. В другом исследовании, включающем 203 пациента, не было выявлено дополнительных болей или функциональных преимуществ от ВТЭС, интерференционных токов или коротковолновой диатермии по сравнению с ложными вмешательствами у пациентов, участвующих в

программе обучения и тренировок [66]. Кроме того, имеются данные, указывающие на значительный плацебо-компонент эффекта ВТЭС [66,67].

**Иглорефлексотерапия (акупунктура)** - В многоцентровом рандомизированном исследовании сравнивались 10 сеансов иглоукалывания, фиктивной акупунктуры или посещений клиницистов у 1007 пациентов с хроническим остеоартритом коленного сустава, которым также при необходимости назначали физическую терапию и противовоспалительные препараты [59]. Первичным критерием оценки был показатель успеха на 26 неделе, определяемый как 36-процентное улучшение стандартизированного индекса остеоартрита.

Лечение иглоукалыванием было полу-стандартизировано: практикующие были проинструктированы по определенным точкам, которые должны были быть проколоты иглой, а затем могли выбрать самостоятельно точки для введения иглы. Ложное иглоукалывание включало использование точек, которые не считаются полезными при лечении остеоартрита коленного сустава при минимальной глубине игл.

Исследователь, оценивающий конечные точки, был слеп к назначению лечения. Ослепление пациента между иглоукалыванием и ложным иглоукалыванием было успешным: приблизительно половина пациентов, которые думали, что они знали, какое лечение они получали, неправильно угадывали правильность лечения

Показатели успеха были одинаковыми для акупунктуры и фиктивной акупунктуры и выше, чем при консервативной терапии (53 и 51 против 29 %).

Два других высококачественных рандомизированных исследования, которые сравнивали иглоукалывание с ложным иглоукалыванием, нашли некоторое дополнительное преимущество с иглоукалыванием; однако, в этих испытаниях, по-видимому, произошел некоторый слепой срыв.

Мета-анализ рандомизированных исследований иглоукалывания при остеоартрите коленного сустава показал, что иглоукалывание могло иметь некоторые дополнительные измеримые преимущества по сравнению с ложным иглоукалыванием, но различия были слишком малы, чтобы быть клинически значимыми [119].

В рандомизированном исследовании, опубликованном после вышеуказанного метаанализа, сравнивались шесть сеансов иглоукалывания, фиктивного иглоукалывания (выполняемой иглой, которая втягивалась так, что она не проникала в кожу), и не проводилось никакой дополнительной терапии у 352 взрослых, которых лечили рекомендациями и упражнениями. Пациенты нашли, что и иглоукалывание и ложное иглоукалывание, были эффективны.

Первичным результатом было изменение оценки боли через шесть месяцев, и между тремя группами не было значимых различий. Через шесть недель у пациентов, которых лечили фиктивным иглоукалыванием, было небольшое, но статистически значимое улучшение боли по сравнению с теми, кто получал советы и только упражнения; Истинное иглоукалывание не показало существенной пользы по сравнению с советом и физическими упражнениями.

Несмотря на то, что, как и во многих других исследованиях, это исследование показало аналогичные эффекты при иглоукалывании и фиктивном иглоукалывании, результаты были необычными в том, что общие преимущества иглоукалывания и фиктивного иглоукалывания были очень небольшими. В этом исследовании было меньше сеансов акупунктуры или фиктивной акупунктуры, чем в большинстве других исследований.

Относительно небольшие улучшения боли с иглоукалыванием, лазерной акупунктурой и ложно-лазерной акупунктурой были также замечены в рандомизированном исследовании у 282 пациентов с хронической болью в колене. Проблема с иглоукалыванием связана с тем, что наблюдаемые значительные улучшения могут частично отражать ожидания пациентов, которые ожидают, что иглоукалывание будет работать. В этом исследовании использовался необычный дизайн, чтобы попытаться минимизировать этот эффект путем рандомизации пациентов до того, как они узнали о вмешательствах исследования. Это может объяснить меньшие преимущества, видимые как в активном, так и в фиктивном аспекте испытания; тем не менее, дизайн может также иметь недостоверные преимущества, включая результаты пациентов, которые в конечном итоге отказались быть назначеными в группу вмешательства исследования.

## ИТОГИ И РЕКОМЕНДАЦИИ

- Все пациенты с остеоартритом коленного сустава (OA) должны быть тщательно оценены с точки зрения их знаний о заболевании и альтернативах лечения, предшествующего опыта лечения и ожиданий текущего лечения. Обучение пациентов с OA и возможностям его лечения может происходить во время приёма и может быть дополнено предоставлением письменных материалов. Мониторинг реакции пациента на терапию также следует проводить на регулярной основе.
- Пациенты с OA коленного сустава могут относиться к разным категориям, которые необходимо учитывать при принятии решения о лечении :
  - **Легкая степень OA** коленного сустава. Пациенты с OA легкой степени коленного сустава имеют слабую или периодическую боль в колене при относительно хорошо сохранившихся функциях суставов и качестве жизни. Нефармакологические методы лечения по отдельности или в сочетании с местной терапией или анальгетиками по мере необходимости могут обеспечить адекватный контроль над симптомами.
  - **OA умеренной / тяжелой степени** коленного сустава. Пациенты с OA от умеренной до тяжелой формы испытывают постоянную боль, которая значительно ухудшает функциональность, активность и качество жизни. Нефармакологические вмешательства также являются терапией первой линии, но обычно требуются другие альтернативы лечения, включая пероральные нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), внутрисуставные стероиды, дулоксетин и, возможно, хирургическое вмешательство.
  - **OA коленного сустава с одним или несколькими вовлеченными суставами** - лучший подход для ведения пациентов с множественным, симптоматическим OA - это расставить приоритеты терапии, которая устраниет общую боль, а не на уровне сустава.

- **Пациент с сопутствующими заболеваниями** - ОА коленного сустава часто сопутствует другим заболеваниям (например, сердечно-сосудистым заболеваниям, диабету); Терапия должна быть выбрана таким образом, чтобы свести к минимуму вероятность побочных эффектов при оптимизации функций и качества жизни.
- У всех пациентов с ОА коленного сустава мы рекомендуем постоянные физические упражнения для облегчения боли и защиты суставов (степень 2В). Нет убедительных данных о наилучшем назначении режимов и дозировки упражнений (т.е. Интенсивности, продолжительности и частоты). Мы предпочитаем сочетание аэробных фитнес-упражнений с низким уровнем интенсивности (например, ходьба, езда на велосипеде, гребля и бег на большой глубине) и упражнений для укрепления нижних конечностей.
- У пациентов с ОА коленного сустава, страдающих избыточным весом, мы предлагаем диету с ограничением калорий и программу физических упражнений для сохранения структур суставов и улучшения симптомов (степень 2В). Мы призываем медицинских работников проконсультироваться с доступными программами местного сообщества или направить пациентов к диетологу, чтобы обеспечить оптимальную поддержку пациентам с избыточным весом и ожирением для похудения.
- У пациентов с легким ОА, локализованным на колене или с сопутствующим поражением рук, мы предлагаем начальное лечение с использованием местного НПВП, а не перорального НПВП (степень 2С). Риск желудочно-кишечной, почечной и сердечно-сосудистой токсичности намного ниже при местном применении НПВП по сравнению с пероральным препаратом из-за снижения системной абсорбции. Профиль переносимости также лучше с местными НПВП, с побочными эффектами, в виде умеренной кожной сыпи.
- У пациентов с легким ОА, локализованным на колене или нескольких других суставах, у которых другие методы лечения неэффективны или противопоказаны, мы предлагаем местный капсаицин (степень 2С).
- Есть несколько подходов, которые использовались для лечения пациентов с ОА коленного сустава, которые мы обычно не используем из-за отсутствия данных, демонстрирующих эффективность. К ним относятся методы лечения, для которых польза остается неопределенной; таким образом, некоторые из них могут быть разумными в качестве дополнительных мер для пациентов, которые не реагируют на описанный выше подход. Они включают:
  - Стельки и обувь
  - Глюкозамин и хондроитин
  - Другие пищевые добавки
  - Опиоиды
  - гиалуронаты
  - богатая тромбоцитами плазма (PRP)

- Ацетаминофен
- Чрескожная электрическая нервная стимуляция (ЧЭНС) (ВТЭС)
- Иглоукалывание

## Ссылки

1. Hammer NM, Bieler T, Beyer N, Midtgård J. The impact of self-efficacy on physical activity maintenance in patients with hip osteoarthritis - a mixed methods study. *Disabil Rehabil* 2016; 38:1691.
2. Damush TM, Perkins SM, Mikesky AE, et al. Motivational factors influencing older adults diagnosed with knee osteoarthritis to join and maintain an exercise program. *J Aging Phys Act* 2005; 13:45.
3. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22:363.
4. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18:476.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64:465.
6. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:137.
7. Fernandes L, Hagen KB, Bijlsma JW, et al. EULAR recommendations for the non-pharmacological core management of hip and knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:1125.
8. National Clinical Guideline Centre (UK). *Osteoarthritis: Care and Management in Adults*, National Institute for Health and Care Excellence (UK), London 2014.
9. Losina E, Weinstein AM, Reichmann WM, et al. Lifetime risk and age at diagnosis of symptomatic knee osteoarthritis in the US. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:703.
10. Hunter DJ. *Osteoarthritis*. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2011; 25:801.
11. Fransen M, McConnell S, Harmer AR, et al. Exercise for osteoarthritis of the knee: a Cochrane systematic review. *Br J Sports Med* 2015; 49:1554.
12. Pisters MF, Veenhof C, van Meeteren NL, et al. Long-term effectiveness of exercise therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee: a systematic review. *Arthritis Rheum* 2007; 57:1245.
13. Hunter DJ, Harvey W, Gross KD, et al. A randomized trial of patellofemoral bracing for treatment of patellofemoral osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2011; 19:792.
14. Nelson AE, Allen KD, Golightly YM, et al. A systematic review of recommendations and guidelines for the management of osteoarthritis: The chronic osteoarthritis management initiative of the U.S. bone and joint initiative. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43:701.
15. Timmins KA, Leech RD, Batt ME, Edwards KL. Running and Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Sports Med* 2017; 45:1447.
16. Bartels EM, Juhl CB, Christensen R, et al. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 3:CD005523.

17. Yan JH, Gu WJ, Sun J, et al. Efficacy of Tai Chi on pain, stiffness and function in patients with osteoarthritis: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8:e61672.
18. Wang C, Schmid CH, Iversen MD, et al. Comparative Effectiveness of Tai Chi Versus Physical Therapy for Knee Osteoarthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2016; 165:77.
19. Mat S, Tan MP, Kamaruzzaman SB, Ng CT. Physical therapies for improving balance and reducing falls risk in osteoarthritis of the knee: a systematic review. *Age Ageing* 2015; 44:16.
20. Gómez R, Conde J, Scotece M, et al. What's new in our understanding of the role of adipokines in rheumatic diseases? *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7:528.
21. de Boer TN, van Spil WE, Huisman AM, et al. Serum adipokines in osteoarthritis; comparison with controls and relationship with local parameters of synovial inflammation and cartilage damage. *Osteoarthritis Cartilage* 2012; 20:846.
22. <http://oa.hwfl.com.au/> (Accessed on September 26, 2016).
23. Wluka AE, Lombard CB, Cicuttini FM. Tackling obesity in knee osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2013; 9:225.
24. Messier SP, Mihalko SL, Legault C, et al. Effects of intensive diet and exercise on knee joint loads, inflammation, and clinical outcomes among overweight and obese adults with knee osteoarthritis: the IDEA randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1263.
25. Riddle DL, Stratford PW. Body weight changes and corresponding changes in pain and function in persons with symptomatic knee osteoarthritis: a cohort study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65:15.
26. Christensen R, Bartels EM, Astrup A, Bliddal H. Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:433.
27. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 4:CD007400.
28. Roth SH, Fuller P. Diclofenac topical solution compared with oral diclofenac: a pooled safety analysis. *J Pain Res* 2011; 4:159.
29. Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2010; 50:50.
30. Anand P, Bley K. Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch. *Br J Anaesth* 2011; 107:490.
31. De Silva V, El-Metwally A, Ernst E, et al. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of osteoarthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50:911.
32. Deal CL, Schnitzer TJ, Lipstein E, et al. Treatment of arthritis with topical capsaicin: a double-blind trial. *Clin Ther* 1991; 13:383.
33. Altman RD, Aven A, Holmberg CE, et al. Capsaicin cream 0.025% as Monotherapy for Osteoarthritis: A double-blind study. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23 (Suppl 3):25.
34. Rodrigues PT, Ferreira AF, Pereira RM, et al. Effectiveness of medial-wedge insole treatment for valgus knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2008; 59:603.
35. Duivengoorden T, Brouwer RW, van Raaij TM, et al. Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; :CD004020.
36. Parkes MJ, Maricar N, Lunt M, et al. Lateral wedge insoles as a conservative treatment for pain in patients with medial knee osteoarthritis: a meta-analysis. *JAMA* 2013; 310:722.
37. Bennell KL, Bowles KA, Payne C, et al. Lateral wedge insoles for medial knee osteoarthritis: 12 month randomised controlled trial. *BMJ* 2011; 342:d2912.

38. Eriksen P, Bartels EM, Altman RD, et al. Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2014; 66:1844.
39. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med* 2007; 146:580.
40. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 1:CD005614.
41. 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.
42. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1537.
43. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int* 2010; 30:357.
44. Hochberg MC. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthritis Cartilage* 2010; 18 Suppl 1:S28.
45. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med* 2006; 354:795.
46. Roman-Blas JA, Castañeda S, Sánchez-Pernaute O, et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69:77.
47. Brown GA. AAOS clinical practice guideline: treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 2013; 21:577.
48. Liu X, Machado GC, Eyles JP, et al. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med* 2018; 52:167.
49. Jin X, Jones G, Ciccuttini F, et al. Effect of Vitamin D Supplementation on Tibial Cartilage Volume and Knee Pain Among Patients With Symptomatic Knee Osteoarthritis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315:1005.
50. 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; 75:23.
51. Lopez HL. Nutritional interventions to prevent and treat osteoarthritis. Part II: focus on micronutrients and supportive nutraceuticals. *PM R* 2012; 4:S155.
52. Levy RM, Khokhlov A, Kopenkin S, et al. Efficacy and safety of flavocoxid, a novel therapeutic, compared with naproxen: a randomized multicenter controlled trial in subjects with osteoarthritis of the knee. *Adv Ther* 2010; 27:731.
53. Levy RM, Saikovsky R, Shmidt E, et al. Flavocoxid is as effective as naproxen for managing the signs and symptoms of osteoarthritis of the knee in humans: a short-term randomized, double-blind pilot study. *Nutr Res* 2009; 29:298.
54. da Costa BR, Nüesch E, Kasteler R, et al. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; :CD003115.
55. Smith SR, Deshpande BR, Collins JE, et al. Comparative pain reduction of oral non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids for knee osteoarthritis: systematic analytic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2016; 24:962.
56. Krebs EE, Gravely A, Nugent S, et al. Effect of Opioid vs Nonopioid Medications on Pain-Related Function in Patients With Chronic Back Pain or Hip or Knee Osteoarthritis Pain: The SPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319:872.

57. Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am* 2015; 97:2047.
58. Rutjes AW, Jüni P, da Costa BR, et al. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012; 157:180.
59. Hunter DJ. Viscosupplementation for osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med* 2015; 372:1040.
60. Meheux CJ, McCulloch PC, Lintner DM, et al. Efficacy of Intra-articular Platelet-Rich Plasma Injections in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Arthroscopy* 2016; 32:495.
61. 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 meta-analysis. *Lancet* 2016; 387:2093.
62. Barrios JA, Butler RJ, Crenshaw JR, et al. Mechanical effectiveness of lateral foot wedging in medial knee osteoarthritis after 1 year of wear. *J Orthop Res* 2013; 31:659.
63. 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.
64. Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis* 2016; 75:552.
65. Rutjes AW, Nüesch E, Sterchi R, et al. Transcutaneous electrostimulation for osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD002823.
66. Atamaz FC, Durmaz B, Baydar M, et al. Comparison of the efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation, interferential currents, and shortwave diathermy in knee osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled, multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93:748.
67. Vance CG, Rakel BA, Blodgett NP, et al. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on pain, pain sensitivity, and function in people with knee osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Phys Ther* 2012; 92:898.