

СЪВРЕМЕННИ АСПЕКТИ НА ФАРМАКОЛОГИЧНАТА ТЕРАПИЯ ПРИ ОСТЕОАРТРОЗА



г-р Цветослав
Георгиев, гм

Клиника по ревма-
тология, УМБАЛ
„Св. Иван Рилски“
ЕАД, гр. София
ДКЦ II, гр. София

Въведение

Остеоартрозата (ОА) е хетерогенно ставно заболяване, характеризиращо се с прогресивна загуба на хрущял, ремоделиране на прилежащите кости и нискостепенно локално възпаление. ОА ангажира всички компоненти на ставния апарат^(1,2) и засяга хора от различни възрасти с вариращи нива на физическа активност. Най-често засегнатата става е колянната^(3,4).

Към днешна дата всеки един детайл от сложните структурни промени

при ОА се визуализират с лекота благодарение на новите образни модалности в лицето на магнитно-резонансната томография и ставната ултрасонография. Разработените през последните години иновативни серумни и уринни биомаркери могат да отразят с голяма точност процесите на тъканно ремоделиране. Редица многомерни скали за оценка притежават висока прогностична стойност за хода на заболяването. Областта с най-незадоволителен напредък изглежда, че остава нехирургичното лечение на заболяването.

Още преди повече от сто години сър Уилям Ослер, считан за „бащата“ на съвременната медицина, заключава: *„Остеоартрозата е лесно за справяне заболяване, когато пациентът влиза през предната врата, а аз излизам през задната“*⁽⁵⁾. Макар че оттогава „много вода“ е изтекла, и до ден днешен никои не отрича, че консервативното лечение на ОА представлява сериозно предизвикателство за лекаря. В последните години се наблюдава сериозен прогрес в изследването на дългосрочните ефекти от приложението и безопасността на най-често използваните в рутинната клинична практика перорални средства при ОА. Съвременният клиницист обаче е въоръжен с множество ефективни възможности, много от които, за съжаление, не се използват в пълния си потенциал.

Според класическата пирамида на лечение на ОА фармакологичното лечение влиза в съображение едва тогава, когато не са дали успех общите мерки като обучение, загуба на тегло, съобразена със състоянието на пациента физическа активност. Залегналите в препоръките на водещите джурества по остеоартроза перорални средства за лечение на

Демографските тенденции за застаряване на населението превърнаха остеоартрозата в един особено актуален за съвременното общество проблем. Въпреки значимия напредък през последните години лечението на заболяването представлява все още сериозно предизвикателство за съвременния клиницист. В последните години се натрупаха данни от изследвания, фокусирани върху дългосрочните ефекти от приложението и безопасността на редица перорални средства при остеоартроза. Целта на настоящия обзор е да анализира съвременните представи за най-често прилаганите в рутинната практика фармакологични средства при остеоартроза, базирайки се на клинични студии и препоръки на световните организации. В статията са разгледани перорални средства, прилагани често в рутинната клинична практика от групата на хондропротекторите, аналгетиците, нестероидните противовъзпалителни лекарства и опиоидите. Те представляват неизменна част от съвременното лечение на остеоартрозата, осигурявайки облекчаване на болката и подобряване на ставната функция.

ОА, включително и в тези на Българското гружество по ревматология^[5], са насочени основно към облекчаване на болката и подобрене на ставната функция^[6-11].

Целта на настоящия обзор е да анализира съвременните представи за лечението на ОА с най-често прилаганите в рутинната практика перорални средства, базирайки се на клинични студии и препоръки на световните организации. С цел постигане на пълнота на представената информация в настоящия обзор те са включени, освен класическите перорални медикаменти, глюкозамин, хондроитин и неосапоняемите фракции на авокадо и соя, въпреки че повечето налични формули се предлагат комерсиално под формата на хранителни добавки.

Глюкозамин и хондроитин

По своята структура глюкозамин и хондроитин представляват гликозаминогликани. Те са представители на т.нар. симптоматични бавнодействащи лекарства за остеоартроза (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis [SYSADOA]) с потенциален болест-модифициращ ефект. Определено им място в лечението на остеоартроза, както и значимостта на клиничната им ефективност, са често тема на дебат сред клиницистите. Хондроитин сулфат и глюкозамин сулфат са безопасни, но резултатите за тяхната ефективност са противоречиви.

Глюкозамин търпи „first-pass“ метаболизъм поради участието си в хексозаминния биосинтетичен път в епителните клетки на червата^[12]. Оралната бионаличност на глюкозамин сулфата е 44%^[13] и се медуира чрез мембранните глюкозни транспортери GLUT в тънките черва^[14,15]. SYSADOA ефектът на глюкозамин се асоциира с неговата способност да намалява NF-κB нуклеарната транслокация чрез няколко механизма^[16,17]. В човешки ставен хрущял на артрозно болни глюкозамин не стимулира синтеза на колаген тип II или агрекан, но може да увеличи освобождаването на протеоглигани^[18].

Болест-модифициращият ефект на глюкозамина е анализиран в няколко скорошни мета-анализа^[19,20] и систематичен обзор^[21] с противоречиви резултати. *Wandel* и сътрудници докладват за липсата на значим клиничен ефект^[19]. Валидността на това заключение е поставена под въпрос от редица експертни групи. Другият метаанализ, включващ две лонгитудинални изпитвания на медикамента^[20], докладва малък до умерен ефект на глюкозамин сулфат върху минималната ставна меж-



дина след три години лечение при ОА. Това е в подкрепа с данните от друго проучване, което показва, че глюкозамин сулфат предотвратява ендопротезирането на колянната става^[22]. Най-голямото за момента рандомизирано проучване, изпитващо ефективността на глюкозамин, не открива сигнификантен ефект при пациенти с гонартроза^[23]. Трябва да се отбележи обаче, че използваната форма е била глюкозамин хидрохлорид. *Ми и колектив* разглеждат обстойно проблема, адресиращ значението на формулата на препарата за неговия ефект. В резултат на своето проучване те достигат до констатацията, че глюкозамин хидрохлорид е неефективен за намаляване на болката, докато глюкозамин сулфат може да има подобряващ функцията ефект при пациенти с ОА, когато се приема повече от 6 месеца^[24]. Въпреки това последният също не е оправдал очакванията по отношение на болката след реализирано 6-месечно лечение.

При изследване на българска популация болни с гонартроза (ГоА) се установи, че пероралният прием на глюкозамин сулфат за минимален период от девет месеца в рамките на една година и еднократно приложената кръстосаносвързана вискомолекулярна хиалуронова киселина за период от една година, макар и различни концептуално, имаха статистически сходни нива на подобрение на заложените клинични параметри (болка, физическа функция, болестна тежест, качество на живот) в края на периода на проследяване. Наблюдаваното подобрение на болката бе статистически значимо в групата на пациентите, лекувани с глюкозамин сулфат, като наблюдаваната промяна бе 13.2% от изходните стойности на болката. Този вид лечение се характеризираше с

най-нисък комплайънс в сравнение с останалите изследвани терапевтични групи^[25].

Резултатите от клиничните проучвания, изследващи ефекта на хондроитин сулфат върху болката, са крайно противоречиви. Наскоро проведено рандомизирано проучване (CONCEPT), спонсорирано от фармацевтична компания, показва, че ефикасността в облекчаване на болката на хондроитин сулфат е сходна с тази на целекоксиб^[26]. Според систематичен обзор (2015) на 43 рандомизирани проучвания хондроитин сулфат подобрява болката в краткосрочен план (за по-малко от 6 месеца), като същевременно забавя прогресията на структурните промени^[27]. Тези заключения трябва да се разглеждат в светлината на факта, че повечето проучвания в цитирания систематичен преглед на литературата са спонсорираны от фармацевтичната индустрия.

Редица автори, както и ESCEO, препоръчват предписването на патентованата кристална форма на глюкозамин сулфат. Тази препоръка се базира на проведени три рандомизирани клинични проучвания с патентования кристален глюкозамин сулфат, които показват трайно превъзходство спрямо плацебо по отношение на болка и функция (ES=0.27 болка и ES=0.33 функция)^[27-30]. Следва да се отбележи, че и трите цитирани проучвания са финансово обезпечени от фармацевтичната индустрия.

Съчетанието на глюкозамин и хондроитин сулфат е често срещана комбинация, представляваща обичаен компонент на различни хранителни добавки. Все още обаче не е сигурно дали тяхното съчетание притежава синергичен ефект. Липсват качествени рандомизирани проучвания, които да показват, че

комбинацията от хондроитин и глюкозамин има по-добър ефект върху клиничните параметри от препаратите, съдържащи само единия компонент. Този извод се потвърждава и от проучването GAIT (Glucosamine/Chondroitin Arthritis Intervention Trial)^[31].

Неосапуняеми фракции на авокадо и соя

Неосапуняемите фракции на авокадо и соя е възможно да притежават хондропротективни, анаболни и антикатаболни свойства, както и противовъзпалителна активност. На клинично ниво те намаляват болката и сковаността, като в същото време подобряват функцията на ставите^[32,33]. Въпреки че имат ефект върху симптомите на остеоартроза, изглежда, че към този момент са необходими повече доказателства за отхвърляне или потвърждаване на техните структуромодифициращи свойства и дългосрочни ефекти^[34].

Парацетамол

Парацетамолът (ацетаминофен) е най-широко използваният аналгетик в световен мащаб^[35]. Въпреки че той се препоръчва от повечето водещи организации като първо средство на първи избор на симптоматичното лечение за болката, в последните години той отстъпва своето място на нестероидните противовъзпалителни средства. Парацетамолът притежава сравнително ниска ефективност по отношение на повлияване на болката и не е ефективен спрямо сковаността и физическата функция, показва скорошен обзорен преглед^[36]. Неот-

давна бе поставен под съмнение и неговия профил на безопасност, тъй като се оказа, че подобно на НСПВЛ, приемът му се асоциира с повишен риск от гастро-интестинални инциденти^[37], а предозирането му може да доведе до чернодробна увреда, особено при пациенти в напреднала възраст. Ето защо парацетамолът е най-честата причина за индуцирана от лекарства чернодробна увреда, като над половината от тези случаи са резултат от самолечение или неволно поглъщане.

Въпреки това парацетамолът все още има роля в лечението на ОА при повлияване на болката в леките до умерени форми на остеоартроза в дози до 3 г дневно, предписвани предимно в доболничната помощ. Комбинацията на парацетамол и слабия опиоиден анагетик трамадол, освен че намалява болката, подобрява и функцията при ОА.

Нестероидни противовъзпалителни лекарства

Нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ) потискат актив-

ността на циклооксигеназата (СОХ) – ензим, участващ в метаболизма на арахидоновата киселина и синтеза на простагландини (вкл. простаглицлин) и тромбоксан. Както селективните, така и неселективните инхибитори на циклооксигена (СОХ)-2 притежават антипиретичен, противовъзпалителен и анагетичен ефект. Те имат широко приложение в лечението на болката и възпалението с различен произход, включително и при болни с ОА.

Оралните НСПВЛ традиционно играят централна роля във фармакологичното повлияване на ОА. Те показват умерена ефективност в облекчаването на болката, която е значително по-висока от тази на парацетамола^[6]. Селективните и неселективните НСПВЛ имат сходна ефективност в облекчаване на болката. Предписани в еквивалентни дози, различните НСПВЛ проявяват едни и същи по вид, но различни по сила терапевтични и странични ефекти (Табл. 1).

Рискът за настъпване на асоциираните с НСПВЛ гастроинтестинални странични реакции е по-висок при болни в напреднала възраст, както са по-голямата част от болните с ОА. Тежестта на тези странични

реакции е също по-голяма при хора над 65 год. Това ограничава тяхната употреба при гериатричната популация, особено при съпътстващо лечение с ацетилсалицилова киселина (Аспирин). Ето защо НСПВЛ трябва да бъдат използвани във възможно най-ниска ефективна доза за възможно най-кратък период при хронични болки. Противно на някои клинични схващания, стомашно-чревният риск не е напълно елиминиран при съвместната терапия с инхибитор на протонната помпа и е налице още при първата доза с неселективно НСПВЛ^[38]. СОХ-2 селективните НСПВС, особено в комбинация с инхибитори на протонната помпа, не водят до обусловена от НСПВЛ гастропатия^[39].

Селективните и неселективните СОХ-2 инхибитори се асоциират с увеличен кардиоваскуларен риск. Допълнително те могат да повишат артериалното налягане, особено при болни с вече установена артериална хипертония. От всички НСПВЛ употребата на Напроксен изглежда, че притежава най-нисък сърдечно-съдов риск и е предпочитаният от ESCO лекарствен продукт при пациенти, нуждаещи се от НСПВЛ, с умерен и висок сърдечно-съдов риск.

таблица 1

СРАВНЕНИЕ МЕЖДУ НЯКОИ ОТ НАЙ-ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИТЕ НСПВЛ

НСПВЛ	СОХ-2 селективност	ГИ риск	СС риск
Аспирин	Ниска	Умерен	Нисък
Ибупрофен	Умерена	Нисък	Умерен/висок
Диклофенак	Умерено висока	Умерен	Висок
Индометацин	Ниска	Умерен/висок	Умерен
Напроксен	Ниска	Умерен/висок	Нисък
Мелоксикам	Висока	Нисък	Умерен
Целекоксиб	Висока	Нисък	Умерен/висок

ГИ – гастроинтестинален; СС – сърдечно-съдов; СОХ – циклооксигеназа; НСПВЛ – нестероидни противовъзпалителни лекарства

Опиоиди

Според Световната здравна организация Трамадол спада към групата на опиоидните аналгетици. Неговият обезболяващ ефект се реализира чрез комбинираното му действие като агонист на опиоидните рецептори и инхибитор на обратното захващане на серотонин и норадреналин^[40]. Трамадол намалява болката при пациенти с ОА и подобрява функцията, а неговата ефективност е сходна с тази на Диклофенак и по-голяма от тази на парацетамол^[41]. Рискът от пристрастяване или злоупотреба е по-нисък от този при лечение с хидрокодон и сравним с представителите на НСПВЛ^[42]. Дневната доза на Трамадол не трябва да надвишава 400 mg. При болни над 75 год., при пациенти с чернодробна цироза или бъбречна недостатъчност максималната дневна доза следва да бъде по-ниска, а лечението да се извършва под стриктен мониторинг от лекуващия лекар^[43].

Останалите представители от групата на опиоидите също са ефективни в лечението на хроничната болка, но се асоциират със странични ефекти като гагене, констипация, седация, както и развитие на толеранс и абстинентен синдром при тяхното отнемане. Ето защо, макар и включени в повечето препоръки за лечение като последна линия на фармакологична терапия, в клиничната практика те рядко се прилагат при ОА. Опиоидите могат да бъдат алтернатива при инвалидираща болка, неповлияваща се от останалите аналгетици и невъзможност за оперативно лечение.

Заклучение

Въпреки че до ген днешен липсва

ефективна фармакологична терапия, което доказано да иницира регенерацията на ставата и по този начин да спре прогресията на заболяването, консервативното лечение на остеоартрозата осигурява в повечето случаи намаляване на болката и подобряване на ставната функция. Понастоящем все пак при голяма част от пациентите с гонартроза или коксартроза, независимо от проведеното фармакологично лечение, се стига в крайна сметка до ендопротезиране съответно на колянна или тазобедрена става. Предвид необратимостта на ставното ендопротезиране, ограничения живот на компонентите на протезата, риска от интра- и постоперативни усложнения и дългото възстановяване, артропластиката трябва да бъде крайна мярка за възстановяване на подвижността на пациентите, страдащи от тежка ОА. ■

Книгопис:

- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis & Rheumatism*. 2012 Jun;64(6):1697-707. <https://doi.org/10.1002/art.34453>
- Poole AR. Osteoarthritis as a whole joint disease. *HSS journal*. 2012 Feb 1;8(1):4-6. <https://doi.org/10.1007/s11420-011-9248-6>
- Vos T, Abajobir AA, Abhatati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2016. *Lancet*. 2017;390:1211-1259. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32154-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32154-2)
- Deshpande BR, Katz JN, Solomon DH, Yelin EH, Hunter DJ, Messier SP, Suter LG, Losina E. Number of persons with symptomatic knee osteoarthritis in the US: impact of race and ethnicity, age, sex, and obesity. *Arthritis care & research*. 2016 Dec;68(12):1743-50. <https://doi.org/10.1002/acr.22897>
- Balint G, Rooney PJ, Buchanan WW. A legacy for rheumatology from Sir William Osler. *Clin Rheumatol*. 1987; 6(3):423-35.
- Българско дружество по ревматология. Консенсус за диагноза и лечение на артрозата боекс (Internet). 2018. http://rheumatologybg.org/download/consensus_4.pdf. Accessed 26 Jan 2018.
- Jordan KM, et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Annals of the rheumatic diseases* 2003; 62:12:1145-1155.
- 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; 64:465-474.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) *Ann Rheum Dis*. 2005; 64:669-681.
- 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; 16:137-162.
- Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis Cartilage*, 2007; 15:981-1000.

- Anderson JW, Nicolosi RJ, et Borzelleca JF. Glucosamine effects in humans: A review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. *Food Chem Toxicol*. 2005; 43:187-201.
- Setnikar I, et Rovati LC. Absorption, distribution, metabolism and excretion of glucosamine sulfate. A review. *Arzneimittelforschung*. 2001; 51:699-725.
- Caccia S, Casarilli M, Grimaldi A, Losa E, de Eguileor M, Pennacchio F, et al. Unexpected similarity of intestinal sugar absorption by SGLT1 and apical GLUT2 in an insect (*Aphidius ervi*, Hymenoptera) and mammals. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007; 292:R2284-R2291.
- Ibrahim A, Gilzad-Kohan MH, Agghazadeh-Habashi A, et Jarnali F. Absorption and bioavailability of glucosamine in the rat. *J Pharm Sci* 2012; 101:2574-2583.
- Largo R, Alvarez-Soria MA, Diez-Ortego I, Calvo E, Sanchez-Pernaute O, Egido J, et al. Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappaB activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage*. 2003; 11:290-298.
- Lin YC, Liang YC, Sheu MT, Hsieh MS, Chen TF, et Chen CH. Chondroprotective effects of glucosamine involving the p38 MAPK and Akt signaling pathways. *Rheumatol Int*. 2008; 28:1009-1016.
- Litterlinden EJ, Jahr H, Koevoet JL, Jennkens YM, Bierna-Zeinstra S M, Degroot J, et al. Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage*. 2006; 14:250-257.
- Wandel S, Juni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *Br Med J*. 2010; 341:c4675.
- Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int*. 2010; 30:357-363.
- Henrotin Y, Marty M, et Mobasher A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014; 78:3:184-187.
- Bruyere O, Pavelka K, Rovati LC, et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2008; 16:254-260.
- Clegg D, Reda D, Harris C, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med*. 2006; 354:795-808.
- 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; 67:585-594.
- Георгиев Ц. Клинични, серологични и образни проучвания при болки с гонартроза, лекувани с различни терапевтични средства. Дис. София. 2018 г.
- Reginster JY, et al. 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). *Annals of the rheumatic diseases* 2017; [annrheumdis-2016](https://doi.org/10.1093/rheumatism/kwx016).
- Singh JA, Nooraloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015; 1:CD005614.
- G. Herrero-Beaumont, J.A. Ivorra, M. Del Carmen Trabado, F.J. Blanco, P. Benito, E. Martín-Mola, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum*. 2007; 56:555-567.
- J.Y. Reginster, R. Deroisy, L.C. Rovati, R.L. Lee, E. Lejeune, O. Bruyere, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001; 357:251-256.
- K. Pavelka, J. Gatterová, M. Olejarová, S. Machacek, G. Giacovelli, L.C. Rovati. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med*. 2002; 162:2113-2123
- Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Bingham III CO, Harris CL, Singer NG, Bradley JD, Silver D, Jackson GG, Lane NE. The effect of glucosamine and/or chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a report from the glucosamine/chondroitin arthritis intervention trial. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2008; 58(10):3183-91.
- Christiansen BA, Bhatti S, Goudarzi R, Emami S. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. *Cartilage*. 2015;6(1):30-44.
- Ameye LG, Chee WS. Osteoarthritis and nutrition. From nutraceuticals to functional foods: a systematic review of the scientific evidence. *Arthritis Res Ther*. 2006;8(4):R127. <https://doi.org/10.1186/ar2016>.
- Ernst E. Avocado-soybean unsaponifiables (ASU) for osteoarthritis – a systematic review. *Clin Rheumatol*. 2003 Oct;22(4-5):285-8.
- Blieden M, Paramore LC, Shah D, et al. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;3:341-8.
- Bannuru RR, Schmid CH, Kent DM, Vaysbrot EE, Wong JB, McAlindon TE. Comparative effectiveness of pharmacologic interventions for knee osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Annals of internal medicine*. 2015 Jan;162(1):46-54.
- Bruyere O, et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis—from evidence-based medicine to the real-life setting. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2016; 45:43-11.
- Hunt R, Lanus A, Stichtenoht D, Scarpignato C. Myths and facts in the use of anti-inflammatory drugs. *Ann Med*. 2009; 41:423-37.
- Chan F, Lanus A, Scheiman J, Berger M, Nguyen H, Goldstein J. Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial. *Lancet*. 2010; 376:173-9.
- Raffa R, Friederichs E. The basic science aspect of tramadol hydrochloride. *Pain Rev*. 1996; 3:249-71.
- Cepeda MS, Camargo F, Zea C, Valencia L. Tramadol for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD005522.
- Adams EH, Breiner S, Cicero TJ, Geller A, Inciardi JA, Schioli SH, Senay EC, Woody GE. A comparison of the abuse liability of tramadol, NSAIDs, and hydrocodone in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 31:5:465-76.
- van Laar M, Pergolizzi Jr JV, Mellinghoff HU, Merchante IM, Nalanchach S, O'Brien J, Perrot S, Raffa RB. Pain treatment in arthritis-related pain: beyond NSAIDs. *The open rheumatology journal*. 2012; 6:320.