



Kıkırdak lezyonlarının konservatif tedavisinde nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, oral preparatlar ve viskosuplementasyonun rolü

The role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, oral preparations, and viscosupplementation in conservative treatment of cartilage lesions

Sefa MÜEZZİNOĞLU, Levent BULUÇ

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı

Yaşlı nüfusun yaşam kalitesini önemli derecede bozan osteoartritin güncel tedavisinde sadece semptomların ortadan kaldırılması yanında, hastalığın yavaşlatılması ve/veya iyileştirilmesi gibi hedefler de bulunmaktadır. Tedavide ilk adım olan kilo verme egzersizi gibi farmakolojik olmayan tedbirlerden yeterince yarar görülmediğinde ilaç kullanımı gündeme gelir. Bu ilaçlar arasında analjezikler, zayıf narkotikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, COX-2 inhibitörleri, kortikosteroidler, viskosuplementasyonlar ve yavaş etkili osteoartrit ilaçları sayılabilir. Basit analjezikler, semptomları başarılı olarak gidermeleri ve yan etkilerinin azlığı nedeniyle ilk seçimlerdir. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, analjezik etkileri daha fazla olmakla birlikte gastrointestinal yan etkileri ve eklem kırdağına muhtemel zararları nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Kardiyovasküler yan etkileri nedeniyle COX-2 inhibitörleri yeniden gözden geçirilmekte ve geliştirilmeye çalışılmaktadır. Viskosuplementasyon preparatları kısa dönemde etkili olabilmesine karşın hastalığın uzun dönemde seyirinde etkili bulunmamıştır. Gıda takviyesi olarak alınan yavaş etkili ilaçlardan olan glukozamin ve kondroitin sülfat konusunda olumlu sonuçlar bildirilmekle birlikte, yeterince bilimsel veriye ulaşılamamıştır. Yeni çalışmalar başlıkları olarak, bifosfanatlar, hormonlar, metalloproteinaz inhibitörleri, sitokinler, nitrik oksit, büyüme faktörleri ve gen tedavisi bulunmaktadır.

Osteoarthritis is one of the most common disabling conditions in elderly population. Its current treatment includes not only eliminating symptoms, but also slowing down the degenerative process and achieving functional improvement. When the patient does not benefit from nonpharmacologic measures such as losing weight, drug therapy is needed, which includes analgesics, weak narcotic drugs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, COX-2 inhibitors, corticosteroids, viscosupplementation, and slow-acting drugs used in osteoarthritis. Among these, simple analgesics are first-line treatment option for osteoarthritis owing to successful relief of symptoms and negligible side effects. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, in spite of providing greater analgesic effect, have to be used carefully for their gastrointestinal and chondrodestructive adverse effects. COX-2 inhibitors are being reassessed for their cardiovascular adverse effects and research is in progress for further improvement. Although viscosupplementation is effective in the short-term, no long-term benefits have been observed. There is no convincing evidence for the efficacy of slow-acting drugs such as glucosamine and chondroitin sulphate given as nutritional support. Other treatment modalities currently evaluated are biphosphonates, hormones, metalloproteinase inhibitors, cytokines, nitric oxide, growth factors, and gene therapy.

Günümüzün en sık görülen kas-iskelet sistemi hastalığı olan osteoartrit (OA), yaşlı nüfusun en önemli sakatlık nedenidir. İlerlemiş osteoartritli eklemelerde artroplastisi, lokal hasarlarda kıkırdak transferleri, uygun hastalarda osteotomiler gibi cerrahi se-

çenekler bulunmakla birlikte, osteoartritli hastaların çok büyük bir çoğunluğu, belki de hepsi öncelikle cerrahi dışı tedavilere başvurumaktadırlar. Cerrahi dışı tedavinin önemli bir bölümünü ilaç kullanımı oluşturur. Başlangıçtan yakın zamana kadar ilaç kullanımı

büyük ölçüde ağrının tedavisi, yani semptomların giderilmesi için uygulanmıştır. Günümüzde ise medikal tedavi ile hastalık sürecini yavaşlatmak ve kıkırdak hasarını gidermek gibi hedefler üzerinde çalışılmaktadır. Osteoartrit kronik ve ilerleyen bir durum olduğundan ve tedavi uzun süreceğinden OA tedavisindeki çalışmalar, az yan etkili ve uzun kullanılabilir, etkili ilaçların bulunabilmesi üzerine yoğunlaşmıştır.^[1]

Osteoartrit tedavisinde kullanılan ilaçların sınıflaması

- Analjezikler
- Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAEİ)
- Kortizonlar
- Yavaş etkili OA ilaçları (SADOs)
- Bitkisel ilaçlar
- Viskosuplementasyon ve hyaluronan
- Yeni ilaçlar

Analjezikler

Asetaminofen: Asetaminofen, OA tedavisinde ilk başlanacak ve ağrının uzun süreli tedavisinde tercih edilecek ilaçtır. Yan etkisinin azlığı ve etki mekanizmasının iyi bilinmesi nedeniyle avantajlıdır. Ancak ağrı kesici özelliği ileri olgularda sınırlı kalabilir.

Siklo-oksijenazı (COX) zayıf olarak inhibe eder, ancak merkezi sinir sisteminde prostoglandin sentezini bloke eder. Asetaminofenin OA'lı dizlerde NSAEİ ile karşılaştırılabilir kadar antienflamatuvar etki gösterebileceği bulunmuştur.^[2]

Uzun süreli kullanımda naproksen ağrıyı daha iyi gidermiş, asetaminofen daha iyi tolere edilmiştir.^[3] Hastalar asetaminofeni yetersiz etkisi, naprokseni GİS yan etkileri nedeniyle erken bırakmışlardır. Asetaminofenin yan etkisi olarak karaciğer toksisitesi ve intertisiyel nefrit bildirilmektedir.

Klinik kullanımda NSAEİ ile başlayarak, idame dozu olarak daha uzun süre asetaminofen kullanılmalı, hastanın semptomlarına göre dozu azaltılmalıdır.

Narkotik (opioid) analjezikler: Ağrı tedavisi protokollerinde yeri olan narkotik analjezikler akut nosiseptif ağrıda etkili ilaçlardır, enflamatuvar ağrıya etkileri çok azdır. Orta ve ağır dereceli ağrılarda tercih edilirler. Ağrı eşliğini yükseltir, ağrı algısını değiştirir ve limbik sistemde algılanmasını değiştirir-

ler. Özellikle kodein ve tramadol (Aldolan®) gibi zayıf narkotikler, NSAEİ'lerin kullanımında yan etkiler nedeniyle zorluk olduğunda, akut alevlenmelerde ek desteğe ihtiyaç duyulduğunda, yaşlılarda tedavi uyumunu sağlamak için, hızlı analjezik etkiye ihtiyaç duyulduğunda kısa süreli olarak tedavi şemasına eklenebilir.^[4]

Narkotiklerle yapılan ağrı tedavisinin başlıca sorunu yan etkileridir. Bulantı, kusma, baş dönmesi, kabızlık gibi etkilerin yanında toksisite, alışkanlık ve suistimal olasılığı önemli çekince nedenleridir.

Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar

Günümüz pratiğinde OA tedavisinde çok yaygın kullanılan ilaç grubu olan NSAEİ'ler, 1800'lerin sonunda asetilsalisilik asitten başlayarak COX-2 selektif ilaçlara kadar uzanan birçok preparatı içerir. Enflamasyon giderici özelliklerinden dolayı alevlenme dönemlerinde kullanımları etkili olmaktadır. Erken dönemlerde de asetaminofene cevap vermeyen olgularda ilk eklenecek preparatlardır.^[5,6]

Etki mekanizması: Analjezik, antipiretik ve anti-enflamatuvar etki COX (prostoglandin-H₂-sentezaz) ve dolayısıyla prostoglandin sentezinin inhibisyonu üzerinden olur.^[7] Prostoglandinler trombosit agregasyonunu, enflamasyonu, ağrının ve ateşin oluşumunu etkiler. Ayrıca prostoglandinler periferik nosiseptörleri sensitize etmelerinin yanında, merkezi sinir sisteminde hiperaljezi oluştururlar.^[8] Sitoprotektif PGE₂ ve PGI₂'nin inhibisyonu gastrointestinal sistemdeki erozyonların nedenidir. Siklo-oksijenaz inhibitörlerinin kemik mineralizasyonunu azalttığı, kırık iyileşmesini yavaşlattığı, kemik greftlerinin uyumunu bozduğu gösterilmiştir.^[9] Hayvan çalışmalarında COX-2 inhibitörlerinin yara iyileşmesini, anjiyogenezisi geciktirdiği gösterilmiştir.^[7] Bu nedenle cerrahi sonrası ağrıda kullanımı konusunda ciddi şüpheler oluşmuştur. Siklo-oksijenaz-2 ilaçlarının kıkırdak metabolizmasına etki açısından bir avantajı ve kıkırdak koruyucu özelliklerinin bulunduğu da bir kanıt bulunamamıştır.^[10]

Nonsteroid antienflamatuvar ilaçların GİS yan etkileri, mide yanması, dispepsi, mukozal hasar, duodenum ülseri ve kanama düzeylerinde olabilir. Uzun süreli NSAEİ tedavisi sonrası %20 dispepsi, %5 ülser, %0.25 ülser komplikasyonu oluşur.^[11] Almanya'da yılda 2000 hastanın NSAEİ'ye bağlı iyatrojenik kanamadan kaybedildiği bildirilmiştir.^[12]

Antiasit ve H2 reseptör antagonistleri gibi ilaçların NSAİİ GİS yan etkilerinden korunmak için kullanımları semptomlara etkili olabilir. Ancak komplikasyonları gizlediği ve etkili oldukları konusunda yanlış izlenim verebileceklerinden tehlikeli olabilirler. Proton pompa inhibitörlerinin kullanımı bu konuda etkili olabilir.

Siklo-oksijenaz-2 selektif ilaçların yaygın kullanımını 1999'da başladıktan bir süre sonra, bu ilaçların kardiyovasküler ve serebrovasküler yan etkileri ilk kez 2004'te APPROVe^[13] çalışması ile bildirilmiştir. Takip eden çalışmalardan sonra bu preparatlar piyasadan çekilmiştir. Selektif olmayan NSAİİ'lerin hipertansiyon hastalarında, özellikle β-bloker ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörü kullananlarda tansiyon yükseltici etkisi olabileceği akılda bulundurulmalıdır.^[14] Miyokard enfarktüsü riskinin her iki tür NSAİİ ile artabileceği gösterilmiştir.^[15]

Sonuç olarak GİS ve GİS dışı komplikasyonlar göz önüne alındığında klasik NSAİİ ile birlikte proton pompa inhibitörü kullanımının daha geçerli ve ucuz bir seçim olduğu görülmüştür.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar topikal olarak çok yaygın kullanılmakla birlikte bu konuda kesin bir sonuca ulaşılamamıştır. Jel, sprey, alkollü solüsyonlar, pomadlar olarak uygulanabilirler. Absorbsiyon oranları uygulanan alana bağlıdır, uygulandığı yerden kana geçer ve diğer şekillerdeki gibi kan ile taşınırlar. Sistemik yan etkiler topikal uygulamalar ile de izlenmiştir.^[16] Yan etkileri daha az olmakla birlikte beklenen etkileri de az olmaktadır. Eklem çevresi dokuların enflamasyonunun, ağrının belirgin nedenlerinden olduğu düşünülerek yüzeysel eklemlerde eklem çevresi dokuya erken emilimi oral kullanıma destek olabilir.^[5,16]

Yavaş etkili ilaçlar (SADOAs)

Uluslararası osteoartrit Araştırma Birliği (OsteoArthritis Research Society International OARSI) tarafından bir grup ilaç yavaş etkili OA ilaçları (SADOAs-Slow acting drugs in osteoarthritis) olarak sınıflanmış ve iki kısma ayrılmıştır.^[17] Daha çok semptomlara etkili SYSADOAs (Symptomatic slow-acting drugs in osteoarthritis) ve hastalığın seyrini değiştirdiği düşünülen DMOADs (Disease modifying osteoarthritis drugs).

Bugün en sık kullanılan ve tartışılan SADOAs preparatları, glukozamin, kondroitin sülfat ve diase-reinlerdir.

Glukozamin: Reçete dışı OA tedavisinde bugün en fazla kullanılan ürünlerdendir. Dünyada yılda yaklaşık 4000-6000 ton glukozamin tüketimi gerçekleşmekte ve gittikçe artmaktadır. Piyasada üç çeşit formu bulunur: Glukozamin hidroklorid, glukozamin sülfat ve N-asetil-glukozamin. Bunlar deniz omurgalılarının iskeletlerinin kabuklarından elde edilir. Bazı mantarların hücre duvarındaki glukozamin de aynı özellikleri gösterir.^[18] Oluşturduğu savunulan etkiler, kondrosit, kollajen ve proteoglikan sentezini artırmak, sinovya hücrelerini uyarmak, hafif de olsa antiinflamatuvar etki sağlamaktır.

Glukozamin 179.2 DA moleküler ağırlığı olan bir amino monosakarittir. Bağ dokusu, deri, tendon, bağ ve kıkırdaktaki glikozaminoglikanların ve proteoglikanların temel yapısındadır. Vücutta glukozdan sentezlenir.

Semptomlara yönelik yapılan çalışmalarda etkili olduğunu belirten yayınların^[19,20] yanında, üreticiden bağımsız randomize kontrollü çalışmalarda glukozamin sülfat plasebodan üstün bulunmamıştır.^[21,22]

Glukozaminin kıkırdak hasarını modifiye ettiği, kıkırdak hasarını yavaşlattığı şeklinde sonuç veren çalışmalar vardır. Günlük 1500 mg D-glukozamin sülfat verilen 212 hasta üç yıl sonra plasebo grubuna göre radyolojik olarak daha iyi bulunmuştur.^[23,24] Ancak bu çalışmalar üretici firmalar, ürünün etkinliği ve değerlendirmedeki radyolojik parametreler açısından yeterince güvenilir bulunmamaktadır.

Kondroitin sülfat: Kondroitin sülfat glukronik asit ve N-asetil glukozamin içeren doğal bir disakarittir. Moleküler ağırlığı yaklaşık 17-50 bin DA dolayındadır. Reçetesiz ürünlerdendir, gıda takviyesi sınıflamasında satılır ve SYSADOAs sayılır.

İn-vitro çalışmalarda kondroitin sülfat insan eklem kıkırdığı hücrelerinde proteoglikan sentezini artırır ancak tip II kollajen sentezi değişmez.^[25]

Ağızdan alınan kondroitin sülfatın emilimi, metabolik yolu ve biyoyararlılığı tartışma konusudur. Polimerik makromoleküllerin bağırsaktan emilmesinin çok az olduğu bilinmektedir ve kondroitin sülfatın *in-vitro* ancak %10'unun emildiği gösterilmiştir.^[26]

Klinik kullanımda ağrı giderici ve hareketi artırıcı etkileri incelenmiş ve plasebo gruplarına göre etkili bulunmuştur.^[27,28] Diklofenak ile karşılaştırıldı-

ğında etkisi daha geç oluşmuş ancak daha uzun sürmüştür.^[29]

Kıkırdak hasarını modifiye etme yönünden incelendiğinde, OA'lı ellerde ve dizlerde hastalığı modifiye ettiği yönünde bulgulara ulaşılmıştır.^[28,30] Buna karşılık aynı çalışma uzun süreli tekrarlandığında OA'lı dizlerde plaseboya göre bir avantaj bulunamamıştır.

Diaserein: Diaserein OA tedavisinde ortaya çıkan heterosiklik, molekül ağırlığı 368.3 DA olan bir bileşimdir. Farmakodinamik etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte diaserein ve aktif metaboliti olan rehin etkilerini interlökin-1'e karşı, sentezini ve salınımını azaltarak oluşturduğu kabul edilir. Bir yıl süreyle günde 100 mg/kg kullanılarak yapılan çalışmada semptomlar veya radyolojik parametrelerde bir iyileşme bulunmamıştır.^[31] Diaserein kullanımında %25'lere varan oranlarda yan etki bildirilmiştir.^[32]

Viskosuplementasyon ve hyaluronan

Hyaluronik asit (HA) ve viskosuplementasyon, osteoartrit tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biri olmakla birlikte en yoğun tartışma ve araştırmanın sürdüğü konulardandır.

Eklem kıkırdağı nispeten az sayıda hücre içerir. Bu hücreler ekstrasellüler matrikste bulunan proteoglikan (PG), agregan ve kollajenleri sentezler.^[33] Yüksek derecede negatif yüklü bu PG'ler kıkırdağa yük altında hızlı ancak geri dönüşen deformasyon yeteneği kazandırır. Sağlıklı kıkırdakta matriks içeriklerinde dengeli bir sentez ve yıkım oluşur. Agregan ve kollajen moleküllerinin yapım ve yıkımındaki değişiklikler OA gibi hastalıklardaki kıkırdak dejenerasyonunun temelini oluşturur. Bu nedenle OA sadece bir yıpranma, aşınma değil, daha çok yıkım enzimlerinin aktivasyonu ve buna karşı matriks proteinleri, glukozaminoglikanların ve DNA sentezinin uyarılmasının sonuçlarıdır.^[33] Bu aktiviteler ekstrasellüler ortamdaki değişikliklere kondrositlerin yanıtı olarak oluşur. Bu aktiviteler içinde önemli rol oynayan proteoglikanların temel taşlarından biri HA'dır. Hyaluronan sinovyal sıvının yapısında bulunur ve molekül ağırlığı 7000 DA kadardır. Eklem kayganlaşmasını sağlar ve sürtünmeyi azaltır. Eklemdeki viskoelastik yapının sağlıklı işlemesi kaymayı ve şok emici etkisi sağlar.

In vitro çalışmalarda, proteoglikanların sentezini artırdığı, matriks yapıtaşlarındaki azalmayı ve kondrositlerin apoptotik ölümünü önlediği gösterilmiştir.

^[34] Hayvan çalışmalarında eklem içi enjeksiyonlar sonrasında proteoglikan azalmasını önlediği ve kıkırdak dejenerasyonunu yavaşlattığı izlenmiştir.^[35] Ayrıca sinovya enflamatuvar yanıtı baskıladığı, matriks ve kondrositlerde dejenerasyonu azalttığı gösterilmiştir.^[36] Hyaluronik asit enjeksiyonunu takiben iki saat içinde sinovya, altı saatte kıkırdakta izlenir, dört gün içinde enjekte edilmiş HA lenfatik drenejiyle eklemde temizlenir.

Klinik çalışmalarda viskosuplementasyon sonuçları geniş ve kontrollü çalışmalar ile araştırılmıştır. Plasebo grubu ile yapılan karşılaştırmalarda olumlu sonuçlar görülmekle birlikte,^[37,38] fark izlenmeyen sonuçlar da bildirilmiştir.^[39,40] Diğer OA ilaçları ile karşılaştırmalarda, NSAİİ ve steroid enjeksiyonu ile benzer derecede ancak daha uzun etkili olduğu izlenmiştir.^[41,42] Artroskopi sonrası yapılan HA enjeksiyonlarının kısa dönemde etkili olduğu ancak uzun süre devam etmediği gösterilmiştir.^[43] Tedavi maliyeti açısından konvansiyonel yöntemlere göre avantajlı olabileceği öne sürülmüştür.^[44]

Uygulama sonrası enflamasyon, ağrı, ödem gibi lokal reaksiyonlar %1 ile %47 oranlarında bildirilmiştir.^[45]

Günlük pratikte değişik HA preparatları vardır ve elde edilmiş biçimleri, molekül ağırlıkları farklıdır. Sodyum hyaluronatın horoz ibiğinden elde edilen 1.500.000 DA molekül ağırlığında olan bir preparatı Orthovis® (High Molecular Weight Hyaluronan) adı ile satılır. Diğer bir sodyum hyaluronat molekülü olup 900.000 DA molekül ağırlığında olan Adant® streptokokus zooepidermikustan elde edilir. Hylan G-F 20 horoz ibiğinden elde edilen fraksiyone bir moleküldür ve 6.000.000 DA molekül ağırlığındadır, Synvisc® (Synvisc, Rx Care, Kanada) adı ile satılmaktadır. Piyasada bulunan diğer iki preparattan Hyalgan 500.000-730.000 DA ağırlığında, Ostenil ise 1.200.000 DA ağırlığındadır. Yüksek molekül ağırlıklı preparatların eklem içinde daha uzun süre kalmaları nedeniyle daha etkili olduğu öne sürülmüş ise de, bunun reaksiyon açısından bir dezavantaj olabileceği ve etkide bir fark olmadığı konusunda görüşler vardır.

Uygulama şekli olarak genellikle 7-15 gün aralıklarla 3-5 enjeksiyon yapılması önerilmektedir. Uygulamada steriliteye azami dikkat gösterilmesi, yumuşak doku ve sinovya kaçırılmadan eklem içine yapılması, reaksiyon izlenmesi halinde uygula-

maların sonlandırılıp, enflamasyonu ve ağrıyı giderici tedavinin verilmesi önerilir. En az yan etkinin diz ekstansiyonda iken lateralden uygulamada izlendiği belirtilmiştir.^[46]

Hyaluronik asit uygulamalarında ağrı giderici etkisinin osteoartrit düzeyi ile ilgili olduğu ve OA düzeyi ilerledikçe etkinin azaldığı gösterilmiştir. Uygulamalar sonrası hastanın aktivite düzeyinin artması ve yaşının ilerlemesiyle daha fazla izlenmiştir.

Yeni ilaç çalışmaları

Osteoartrit her yıl biraz daha fazla kişide rahatsızlık nedeni oldukça, ülkelerin ve ilaç sektörünün bu konuya gösterdiği ilgi ve ayırdığı pay artmaktadır. İlaç ile OA tedavisi ve önlenmesinde çok fazla bir yol alınmamış olmakla birlikte bu konuda ciddi yatırımlar yapılmaktadır.

Osteoartrit tedavisinde ana hedefler semptomları azaltmak, fonksiyonel kısıtlılığı gidermek, yapısal hasarın ilerlemesini durdurmaktadır. Bunları gerçekleştirirken de en az yan etkili ve kullanımı kolay olmalıdır. Bu gün için hiçbir ilaç bunu tam olarak sağlayamamaktadır.

Üzerinde çalışılan birçok kimyasal çeşitli safhalarda denenmeye başlanmıştır. Metalloproteazlar, katepsin, hekzoaminidaz gibi katabolik enzimlere etki eden ilaçlar geliştirilmektedir. Bu konuda bifosfonatlar, tetrasiklinler, doksisiklinler üzerine çalışılmaktadır. Sitokinlerin aktivitesini etkilemek üzere de IL-1 reseptör antagonisti, kortikosteroidler, pentoksifilin, siklosporin üzerine çalışılmaktadır.^[1]

Kaynaklar

- Steinmeyer J, Konttinen YT. Oral treatment options for degenerative joint disease-presence and future. *Adv Drug Deliv Rev* 2006;58:168-211.
- Brandt KD, Mazzuca SA, Buckwalter KA. Acetaminophen, like conventional NSAIDs, may reduce synovitis in osteoarthritic knees. *Rheumatology* 2006;45:1389-94.
- Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1993;36:1196-206.
- Roth SH. Efficacy and safety of tramadol HCl in breakthrough musculoskeletal pain attributed to osteoarthritis. *J Rheumatol* 1998;25:1358-63.
- Zhang W, Doherty M, Arden N, Bannwarth B, Bijlsma J, Gunther KP, 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 (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2005;64:669-81.
- Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee: 2000 update. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines. *Arthritis Rheum* 2000;43:1905-15.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000;2:379-85.
- Hinz B, Brune K. Pain and osteoarthritis: new drugs and mechanisms. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:628-33.
- Burdan F. The effect of cyclooxygenase inhibitors on the bone and cartilage. *Pol Merkur Lekarski* 2005;18:709-11. [Abstract]
- Ding C. Do NSAIDs affect the progression of osteoarthritis? *Inflammation* 2002;26:139-42.
- Straus WL, Ofman JJ, MacLean C, Morton S, Berger ML, Roth EA, et al. Do NSAIDs cause dyspepsia? A meta-analysis evaluating alternative dyspepsia definitions. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1951-8.
- Bolten WW, Lang B, Wagner AV, Krobot KJ. Konsequenzen und Kosten der NSA-Gastropathie in Deutschland. *Akt Reumatol* 1999;24:127-34.
- Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 2005;352:1092-102.
- Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med* 1993;153:477-84.
- Singh G, Mithal A, Triadafilopoulos G. Both selective COX-2 inhibitors and non-selective NSAIDs increase the risk of acute myocardial infarction in patients with arthritis: selectivity is with the patient, not the drug class. In: Annual European Congress of Rheumatology of EULAR; June 8-11, 2005; Vienna, Austria; 2005.
- Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324.
- Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of osteoarthrosis. In: Grifka J, Ogilvie-Harris DJ, editors. *Osteoarthritis: fundamentals and strategies for joint-preserving treatment*. Berlin: Springer; 2000. p. 54-65.
- Institute of Medicine and National Research Council of the National Academies. *Prototype monograph on glucosamine. Dietary supplements: a framework for evaluating safety*. Washington DC: The National Academies Press; 2004. p. C1-C86.
- Anderson JW, Nicolosi RJ, 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.
- McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283:1469-75.
- Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2004;51:738-45.
- Thie NM, Prasad NG, Major PW. Evaluation of glucosamine sulfate compared to ibuprofen for the treatment of temporomandibular joint osteoarthritis: a randomized double blind controlled 3 month clinical trial. *J Rheumatol* 2001;28:1347-55.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate

- on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
24. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2002;162:2113-23.
 25. Bassleer CT, Combal JP, Bougaret S, Malaise M. Effects of chondroitin sulfate and interleukin-1 beta on human articular chondrocytes cultivated in clusters. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:196-204.
 26. Barthe L, Woodley J, Lavit M, Przybylski C, Philibert C, Houin G. In vitro intestinal degradation and absorption of chondroitin sulfate, a glycosaminoglycan drug. *Arzneimittelforschung* 2004;54:286-92.
 27. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:31-6.
 28. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantaine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6 Suppl A:39-46.
 29. Morreale P, Manopulo R, Galati M, Boccanera L, Saponati G, Bocchi L. Comparison of the antiinflammatory efficacy of chondroitin sulfate and diclofenac sodium in patients with knee osteoarthritis. *J Rheumatol* 1996;23:1385-91.
 30. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, DeVathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis Cartilage* 2004;12:269-76.
 31. Pham T, Le Henanff A, Ravaud P, Dieppe P, Paolozzi L, Dougados M. Evaluation of the symptomatic and structural efficacy of a new hyaluronic acid compound, NRD101, in comparison with diacerein and placebo in a 1 year randomized controlled study in symptomatic knee osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1611-7.
 32. Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. ECHODIAH Investigators Study Group. Evaluation of the structure-modifying effects of diacerein in hip osteoarthritis: ECHODIAH, a three-year, placebo-controlled trial. Evaluation of the chondromodulating effect of diacerein in OA of the hip. *Arthritis Rheum* 2001;44:2539-47.
 33. Williams JM, Rayan V, Sumner DR, Thonar EJ. The use of intra-articular Na-hyaluronate as a potential chondroprotective device in experimentally induced acute articular cartilage injury and repair in rabbits. *J Orthop Res* 2003;21:305-11.
 34. Fukuda K, Dan H, Takayama M, Kumano F, Saitoh M, Tanaka S. Hyaluronic acid increases proteoglycan synthesis in bovine articular cartilage in the presence of interleukin-1. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:1672-5.
 35. Puttick MP, Wade JP, Chalmers A, Connell DG, Rangno KK. Acute local reactions after intraarticular hylan for osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 1995;22:1311-4.
 36. Shimizu C, Yoshioka M, Coutts RD, Harwood FL, Kubo T, Hirasawa Y, et al. Long-term effects of hyaluronan on experimental osteoarthritis in the rabbit knee. *Osteoarthritis Cartilage* 1998;6:1-9.
 37. Wobig M, Dickhut A, Maier R, Vetter G. Viscosupplementation with hylan G-F 20: a 26-week controlled trial of efficacy and safety in the osteoarthritic knee. *Clin Ther* 1998;20:410-23.
 38. Scale D, Wobig M, Wolpert W. Viscosupplementation of osteoarthritic knees with Hylan: a treatment schedule study. *Curr Ther Res* 1994;55:220-32.
 39. Henderson EB, Smith EC, Pegley F, Blake DR. Intra-articular injections of 750 kD hyaluronan in the treatment of osteoarthritis: a randomised single centre double-blind placebo-controlled trial of 91 patients demonstrating lack of efficacy. *Ann Rheum Dis* 1994;53:529-34.
 40. Lohmander LS, Dalen N, Englund G, Hamalainen M, Jensen EM, Karlsson K, et al. Intra-articular hyaluronan injections in the treatment of osteoarthritis of the knee: a randomised, double-blind, placebo controlled multicentre trial. *Hyaluronan Multicentre Trial Group. Ann Rheum Dis* 1996; 55:424-31.
 41. Altman RD, Moskowitz R. Intraarticular sodium hyaluronate (Hyalgan) in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a randomized clinical trial. *Hyalgan Study Group. J Rheumatol* 1998;25:2203-12.
 42. Jones AC, Patrick M, Doherty S, Doherty M. Intra-articular hyaluronic acid compared to intra-articular triamcinolone hexacetonide in inflammatory knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1995;3:269-73.
 43. Akman S, Sen C, Gogus A, Demirhan M, Kilicoglu O. The efficacy of intraarticular sodium hyaluronate injection following arthroscopic debridement in the treatment of gonarthrosis. [Article in Turkish] *Acta Orthop Traumatol Turc* 2001;35:107-10
 44. Kahan A, Lleu PL, Salin L. Prospective randomized study comparing the medicoeconomic benefits of Hylan GF-20 vs. conventional treatment in knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2003;70:276-81.
 45. Rosier RN, O'Keefe RJ. Hyaluronic acid therapy. *Instr Course Lect* 2000;49:495-502.
 46. Lussier A, Cividino AA, McFarlane CA, Olszynski WP, Potashner WJ, De Medicis R. Viscosupplementation with hylan for the treatment of osteoarthritis: findings from clinical practice in Canada. *J Rheumatol* 1996;23:1579-85.