

Оценка возможности структурно-модифицирующего действия при остеоартрозе

(реферативный перевод)

Источник: OsteoArthritis and Cartilage, 2004, 12, S69–S76.

Р. Д. Альтман, профессор медицины, Университет Майами, Майами, штат Флорида, 33125, США

E-mail: journals@royaltman.com

© 2003 Международное общество по изучению остеоартроза. Опубликовано издательством Elsevier Ltd. Все права защищены. doi:10.1016/j.joca.2003.09.011

ВВЕДЕНИЕ

В области изучения остеоартроза (ОА) наметилось новое направление для исследовательской работы, а именно разработка терапевтических средств, позволяющих модифицировать структуру хрящевой ткани (изменять течение заболевания) и, как следствие, стабилизировать или инвертировать морфологические изменения и тем самым изменить течение основного патологического процесса. Число клинических исследований, направленных на изучение способности лекарственных препаратов модифицировать течение заболевания, ограничено. В опубликованных клинических исследованиях оценивали такие препараты, как гликозаминогликан — пептидный комплекс (ГАГ-пептидный комплекс), гликозаминогликан-полисульфат (ГАГПС), диацереин и глюкозамина сульфат. Сопоставление и интерпретация результатов указанных исследований вызывают трудности ввиду отсутствия надлежащего описания характеристик пациентов во многих случаях, и поэтому невозможно сравнить данные участников разных исследований. В исследованиях также применяются разные критерии эффективности, методы измерения и анализа данных. Кроме того, скорость прогрессирования ОА по данным рентгенографии в целом невелика и различается как у разных популяций, так и у пациентов с разной степенью тяжести заболевания. Рентгенологическое исследование — золотой стандарт оценки эффективности лечения у людей, однако необходима дополнительная валидация рентгенографического метода обследования. По мере совершенствования методик уменьшается количество вариаций в системе, и для проведения исследований требуется меньше пациентов. Возможно, сложится такая ситуация, что степень валидации рентгенографического метода обследования будет недостаточно высока, и этот вид исследования будет вытеснен магнитно-резонансной томографией в качестве суррогатного маркера состояния суставов.

СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА

Существующие подходы к лечению остеоартроза (ОА) объединяют нефармакологические и фармакологические методы, направленные на снижение выраженности симптомов. В настоящее время лекарственных препаратов или средств, способных модифицировать структуру или способствовать регрессу патологического процесса в суставах, не существует. Тем не менее изучению структурной модификации посвящено значительное количество исследований. Цель структурно-модифицирующей терапии — предотвратить, стабилизировать или инвертировать морфологические изменения в хрящевой ткани при ОА и изменить тем самым течение основного патологического процесса. Такие формы терапии могут как оказывать, так и не оказывать независимое действие на симптомы. К болезням-модифицирующим формам терапии относятся лечение противовоспалительными препаратами, противоостеокластными препаратами, цитокинами/факторами роста, ингибиторами ферментов, генная терапия, терапия несульфатированными гликозаминогликанами, применение разнообразных сульфатированных сахаров и стволовых клеток/трансплантация. Возможность подтверждения преимуществ лечения зависит от дизайна исследования и выбора критериев.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Результаты клинических исследований по оценке методов лечения ОА с определенными трудностями поддаются интерпретации и сопоставлению, поскольку участники исследований представляют разные популяции пациентов, надлежащее описание их характеристик зачастую отсутствует, данные по участникам разных исследований невозможно сравнить. Несколько лет назад был предложен список критериев для

классификации ОА коленного сустава исходя из результатов клинического обследования, лабораторных исследований и данных рентгенографии. Согласно указанной системе, у пациентов диагностируют ОА при наличии боли в колене и выявлении рентгенологических признаков остеофитов. Боль в колене возникла без видимых причин и сохранялась на протяжении большинства дней последнего месяца. В случае отсутствия остеофитов у пациентов диагностируют ОА при наличии боли в колене, выявлении в синовиальной жидкости характерных для ОА признаков, утренней скованности суставов в течение периода не более 30 мин, а также крепитации при активных движениях. У пациентов, которым не проводили исследование синовиальной жидкости, можно использовать в качестве суррогатного маркера состояния синовиальной жидкости возраст старше 40 лет. Установлено, что чувствительность перечисленных в указанном списке критериев — 94 %, специфичность — 88 %. Эти критерии целесообразно использовать для классификации заболевания, но они могут быть недостаточно специфичны при подборе пациентов для участия в исследованиях по оценке структурно-модифицирующих препаратов. Подбор надлежащим образом охарактеризованной субпопуляции пациентов позволяет выявить такие различия между группами терапии, которые могут быть неочевидны в исследованиях с менее качественно определенными популяциями. Чаще всего пациентов с ОА делят на две подгруппы: пациенты с первичным или идиопатическим ОА, у которых в анамнезе не обнаружено явлений или заболеваний, связанных с ОА, и пациенты с вторичным ОА, у которых ОА наступил вследствие какого-либо явления или заболевания.

Несмотря на то что дизайн многих исследований предусматривает включение пациентов с первичным или идиопатическим ОА, в указанные исследования часто включают пациентов с ОА, вызванным одним или несколькими факторами. В этих случаях влияние этих факторов на исследуемую популяцию и ответ на лечение определить трудно. И хотя исследования с разнообразными по характеристикам популяциями пациентов позволяют более широко применять полученные выводы, при значительной вариабельности характеристик пациентов, участвующих в исследовании, для подтверждения наличия статистически значимых различий между группами требуется увеличить размер исследуемой популяции, при этом определение подгрупп пациентов, у которых лечение будет эффективно, может быть невозможно без их обширной стратификации.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ ПО ОЦЕНКЕ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРОЗА

На фоне достижений в области диагностики и лечения ОА потребовалась переоценка критериев и процедур измерения эффективности, используемых в клинических исследованиях ОА. За последние десять

лет целый ряд экспертов и экспертных групп опубликовали свои рекомендации по проведению клинических исследований лекарственных препаратов для лечения ОА [3–5]. Рабочая группа по разработке критериев эффективности для клинических исследований в области лечения артрита (The Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials, OMERACT) рекомендовала набор критериев для будущих клинических исследований III фазы в области лечения ОА коленного сустава, тазобедренного сустава и суставов кисти [6]. Установлена необходимость оценки 4 основных критериев: боль, физическая функция, самостоятельная оценка пациентом его общего состояния и результаты визуализационных методов обследования суставов (для исследований продолжительностью не менее года). К вторичным критериям оценки эффективности (настойтельно рекомендуемых к применению) были отнесены результаты оценки качества жизни, связанного с состоянием здоровья, и оценка общего состояния пациента врачом. К третичным критериям оценки эффективности (для факультативного применения) были отнесены результаты измерения степени скованности суставов, биологические маркеры, степень воспаления, измерение функции сустава, наличие обострений, время до хирургического вмешательства и уровень потребности в анальгетиках.

Общество по исследованиям в области лечения остеоартроза (в настоящее время — Международное общество по изучению остеоартроза) также сформировало рабочую группу по разработке рекомендаций по проведению клинических исследований в области лечения ОА, и в 1996 г. эта группа опубликовала набор рекомендаций по дизайну и проведению клинических исследований с участием пациентов с ОА [7]. Указанные рекомендации касались исследований лекарственных препаратов, модифицирующих как симптомы заболевания, так и структуру хрящевой ткани. Согласно этим рекомендациям, в качестве первичного критерия оценки эффективности препаратов с потенциальным структурно-модифицирующим действием следует использовать результаты измерения морфологических характеристик сустава с помощью визуализационных методик или прямой визуализации (т.е. артроскопии). В настоящее время не рекомендуется использовать в качестве первичного критерия оценки эффективности время до хирургического вмешательства по протезированию сустава, поскольку он, по крайней мере частично, по-видимому, зависит от факторов, не связанных с прогрессированием заболевания. Участников исследований по оценке структурно-модифицирующих препаратов следует обследовать с периодичностью примерно раз в три месяца. Визуализация возможна методами рентгенографии и магнитно-резонансной томографии. Также возможно проведение компьютерной томографии, ультразвукового и сцинтиграфического исследования, однако эти методы не прошли надлежащей валидации и, следовательно, не рекомендованы для применения в долгосрочных исследованиях. По-прежнему ведется активное изучение молекулярных марке-

ров, однако они еще не были утверждены в качестве критериев оценки эффективности лечения ОА в рамках клинических исследований. С помощью артроскопии измеряют поверхностные изменения хрящевой ткани. Несмотря на высказывание предложений по стандартизации этой методики, единого решения на этот счет еще не выработано [8].

ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВИЗУАЛИЗАЦИОННЫМИ МЕТОДАМИ ИССЛЕДОВАНИЯ

С визуализационными методами исследования связано множество сложностей. Для оценки прогрессирования ОА крайне важно получать воспроизводимые снимки во время всех последующих визитов пациента. Вариабельность результатов измерения ширины суставной щели на рентгенограмме зависит от разных факторов, в том числе различий в положении пациента, порядка проведения рентгенологического исследования, процедуры измерения и методики чтения снимков, а также нельзя исключать вариабельность результатов чтения снимков одним специалистом в разное время или разными специалистами. Даже использование цифровых компьютеризированных технологий может сопровождаться сложностями в выявлении ориентиров при измерении точки минимальной ширины суставной щели, толкования значения объема и т.п. С магнитно-резонансной томографией также связан ряд проблем, в том числе вариабельность положения пациента, точность измерения, коэффициент вариабельности и валидация возможности выявления изменений. Трудность при проведении длительных исследований связана с необходимостью использования на протяжении всего исследования метода, указанного в протоколе в начале исследования, даже если за это время появятся технологические разработки, позволяющие существенно улучшить качество визуализации [9, 10]. Исследования, которые предусматривают строгое соблюдение протокола на всем их протяжении, как правило, подвергаются критике из-за отказа использовать новейшие методы визуализации, даже если новый метод визуализации не применялся в рамках стандартной практики на момент начала исследования.

ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУРНО-МОДИФИЦИРУЮЩИХ (ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ) ПРЕПАРАТОВ

Изучению способности лекарственных препаратов модифицировать течение заболевания у людей посвящено очень мало исследований. В них оценивали такие препараты, как гликозаминогликан — пептидный комплекс (ГАГ-пептидный комплекс, Rumalon®; Robapharm, Ltd, Базель, Швейцария) и гликозаминогликан-полисульфат (ГАГПС; Arterparon®, Luitpold-Werk, Мюнхен) [9, 13, 14]; диацереин [15] и глюкозамина сульфат [16].



Рис. 1. Результаты продолжительного исследования терапии ГАГ-пептидным комплексом с участием 112 пар пациентов, получавших терапию ГАГ-пептидным комплексом или витамин В₁₂ (контроль). К-Л 1–2: ширина суставной щели (ШСС): на диаграмме показано уменьшение ШСС в процентах относительно исходных значений после 16 лет применения ГАГ-пептидного комплекса (n = 35) или витамина В₁₂ (контроль; n = 35). В контрольной группе изменение относительно исходных значений носило статистически значимо более выраженный характер, чем в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом (p < 0,05). Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава (ТЭТС): на диаграмме показано количество пациентов в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом (n = 112) и группе витамина В₁₂ (n = 112), которым потребовалось выполнение ТЭТС в период проведения данного 16-летнего исследования

ГАГ-пептидный комплекс и ГАГПС

В начале 1960-х гг. Rejholes и соавт. [14] провели 10-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое исследование в оценке долгосрочного терапевтического эффекта ГАГ-пептидного комплекса у пациентов с ОА тазобедренного сустава. Исследуемая популяция включала 112 пар пациентов с ОА тазобедренного сустава, подобранных по возрасту, полу, массе тела, физической нагрузке, степени поражения суставов и рентгенологической стадии заболевания по классификации Келлгрена-Лоуренса (K-L) [11]. Одному из участников в паре вводили ГАГ-пептидный комплекс в дозе 1 мл два раза в неделю, ежегодно пациенты получали два курса инъекций по 25 в каждом. Второй участник в каждой паре (контрольная группа) получал витамин В₁₂ в дозе 0,1 мг два раза в год.

До начала лечения у 52 пациентов в контрольной группе и 52 пациентов в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом была выявлена I и II стадии заболевания по рентгенологической классификации К-Л (рис. 1). Через 10 лет последующего наблюдения за пациентами сохранение I и II стадий заболевания по классификации К-Л отмечалось у 29 % пациентов в контрольной группе и 60 % пациентов в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом. У 60 пациентов в контрольной группе и 60 пациентов в группе терапии ГАГ-



Рис. 2. Степень сужения медиальной суставной щели у пациентов с ОА коленного сустава, получавших только симптоматическое лечение (контроль, $n = 42$), группа терапии ГАГ-пептидным комплексом ($n = 47$) или ГАГПС ($n = 41$). Средние значения выражены в баллах: от 0 — нормальная степень до 5 — суставная полость отсутствует (на основании данных Rejholes, 1987)

пептидным комплексом на момент начала лечения была выявлена III и IV стадии заболевания по рентгенологической классификации K-L. Через 10 лет последующего наблюдения за пациентами количество пациентов с заболеванием III и IV стадии по классификации K-L увеличилось до 68 человек (113 %) в контрольной группе и сократилось до 52 человек (87 %) в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом. Степень тяжести ОА в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,005$). У 35 пар пациентов после 16 лет лечения можно было сравнить ширину суставной щели, измеренную в стандартном положении. Сужение суставной щели в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом (–47 %) носило статистически значимо менее выраженный характер, чем в контрольной группе (–75 %) ($p < 0,05$). Тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава потребовалось 17 пациентам в контрольной группе и только 6 пациентам в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом ($p < 0,05$). Исследователи пришли к выводу о том, что применение ГАГ-пептидного комплекса при ОА тазобедренного сустава имеет терапевтическую ценность.

Тем не менее исследование было подвергнуто критике из-за воспроизводимости результатов при экстраполяции на другие типы ОА (например, ОА суставов кистей и стоп) и вероятности выявления различий в результатах при использовании более современных методик оценки. Вследствие этого Rejholes и соавт. провели исследование по сравнению терапии ГАГ-пептидным комплексом и ГАГПС со стандартной терапией [14].

Второе исследование представляло собой плацебо-контролируемое исследование с участием 147 пациентов в возрасте старше 55 лет с II и III стадиями заболевания по классификации K-L. Пациенты получа-



Рис. 3. Средняя ширина суставной щели в тазобедренном суставе (мм) исходно и после применения плацебо ($n = 59$) или терапии ГАГ-пептидным комплексом ($n = 58$) и изменение (мм) ширины суставной щели в тазобедренном суставе в конце лечения по сравнению с исходными значениями

ли симптоматическое лечение (контрольная группа), терапию ГАГ-пептидным комплексом в дозе 1 мл в форме инъекций два раза в неделю в течение 12,5 недель с интервалом 6 месяцев на протяжении 5 лет плюс симптоматическое лечение (группа ГПК) либо терапию ГАГПС в дозе 50 мг в форме инъекций два раза в неделю в течение 7,5 недель с интервалом 6 месяцев на протяжении 5 лет плюс симптоматическое лечение (группа ГАГПС). Субъективные и объективные показатели измеряли исходно, один раз в месяц на протяжении 4 месяцев и затем каждый второй месяц до завершения исследования через 60 месяцев после начала (либо до момента досрочного прекращения пациентом участия в исследовании). Данные пациентов оценивали с учетом наличия боли в суставах, ночной боли, боли при максимально пассивном движении, также оценивали факт применения НПВП, количество рабочих дней, окружность колена, максимальную степень сгибания сустава, продолжительность ходьбы, продолжительность в положении сидя/стоя и время, необходимое для подъема по лестнице. Кроме того, врач оценивал общее состояние пациента. Рентгенограммы оценивали до включения в исследование и в конце исследования либо по истечении как минимум 36 месяцев. Оценивали такие рентгенологические критерии, как ширина суставной щели, наличие межмыщелкового возвышения большеберцовой кости, остеофитов, субхондрального склероза и костных кист, а также краевых дефектов и очагов некротического поражения костной ткани. Также регистрировали количество перенесенных оперативных вмешательств и все побочные реакции.

Через два года исследования уровень потребности в применении НПВП повысился в контрольной группе, но понизился в группах ГПК и ГАГПС. Уменьшение интенсивности симптомов, улучшение функции и состояния суставов в группах активного лечения носило

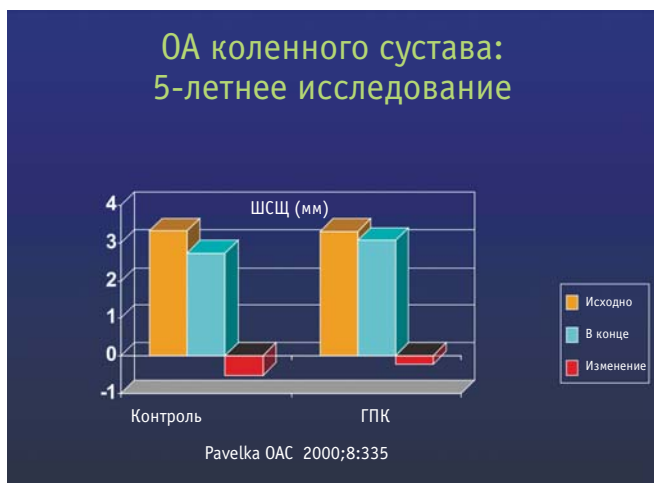


Рис. 4. Средняя ширина суставной щели (мм) исходно и после применения плацебо ($n = 139$) или терапии ГАГ-пептидным комплексом ($n = 138$) и изменение (мм) ширины щели коленного сустава в конце лечения по сравнению с исходными значениями

статистически значимо более выраженный характер, чем в контрольной группе. Кроме того, в двух группах активного лечения отмечалось заметное более высокое качество жизни и трудоспособность пациентов, а в некоторых случаях показатели были лучше исходных значений. Также в обеих группах отмечалось снижение частоты хирургических вмешательств. Как применение ГПК, так и применение ГАГПС благоприятным образом повлияло на рентгенологические признаки заболевания. Доля пациентов без признаков прогрессирования ОА в группах ГПК и ГАГПС была соответственно в 7 и 9 раз выше, чем в контрольной группе. По окончании терапии изменение ширины медиальной суставной щели в группах активного лечения было статистически значимо меньше, чем в контрольной группе (рис. 2).

В ответ на претензии к методологии предыдущих исследований Pavelka и соавт. [9] начали дополнительное исследование по оценке применения терапии ГАГ-пептидным комплексом при ОА. Эта исследовательская группа провела 5-летнее рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование по оценке наличия структурно-модифицирующего (изменяющего течение заболевания) действия терапии ГАГ-пептидным комплексом при длительном применении у пациентов с ОА коленного и тазобедренного суставов [9]. В этом исследовании 277 пациентов с ОА коленного сустава и 117 пациентов с ОА тазобедренного сустава получали курс 15 внутримышечных инъекций ГАГ-пептидного комплекса или плацебо два раза в неделю, курсы проводились один раз в полгода на протяжении 5 лет. По усмотрению врача-исследователя допускалось применение НПВП и анальгетиков. Критерии для оценки эффективности в рамках этого исследования были выбраны на основе базовых рекомендаций сформированной спонсором внешней консультативной группы. В качестве первичного крите-

рия эффективности оценивали изменение ширины суставной щели на рентгенограмме за период от начала исследования до заключительного визита через 5 лет. Ширину суставной щели измеряли по методу Лекена [17], с помощью линзы десятикратного увеличения с 20-мм шкалой с ценой деления 0,1 мм. Это надежная и удобная в применении методика. В качестве вторичных критериев эффективности оценивали наличие боли в суставах, наличие боли при пассивном движении, общее состояние пациента по его оценке, общее состояние пациента по оценке исследователя и уровень потребности в НПВП.

Частота исключения из исследования была низкой; исследование завершили более 90 % пациентов. По результатам исследования различий между группой терапии ГАГ-пептидным комплексом и контрольной группой в степени сужения суставной щели в коленном или тазобедренном суставе не выявлено (рис. 3 и 4). Среднее изменение ширины суставной щели в тазобедренном суставе составило $-0,22$ мм в группе плацебо и $-0,21$ мм в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом (статистически незначимое различие). Среднее изменение ширины суставной щели в коленном суставе составило $-0,42$ мм в группе плацебо и $-0,37$ мм в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом (статистически незначимое различие).

По вторичным критериям эффективности различий между группами также выявлено не было. К сожалению, популяция исследования была слишком мала для надлежащей оценки отдельных выборок пациентов. Тем не менее при обследовании пациентов с ОА тазобедренного сустава при исходной ширине суставной щели не менее 1 мм у 25 пациентов в группе терапии ГАГ-пептидным комплексом прогрессирования заболевания не отмечалось, тогда как в контрольной группе ухудшение показателя было выявлено у 4 пациентов из 21 (19 %), и это различие имело статистическую значимость. Адекватного объяснения отличию этих результатов от полученных Rejholes ранее не найдено. Различия результатов может быть обусловлено недостаточной выраженностью эффекта терапии ГАГ-пептидным комплексом, недостаточной чувствительностью выбранных методов измерения к различиям между группами либо особенностями критериев отбора пациентов для участия в исследовании.

Технические аспекты рентгенологического исследования

Хрящевая ткань на задней поверхности коленного сустава толще в районе заднебоковой поверхности мышечка, на которую распределяется основная нагрузка, а не нижней поверхности мышечка, которая отображается при рентгенологическом исследовании выпрямленной ноги с нагрузкой. Наличие такого признака в хрящевой ткани согласуется с законом Вольфа, по которому изменение формы и функции костей происходит вследствие изменения их структуры. Таким образом, обнаружить клинически значимое утолщение хрящевой ткани вероятнее всего можно с

помощью рентгенологического исследования согнутого коленного сустава с нагрузкой.

При оценке ширины суставной щели следует иметь в виду, что вследствие конфигурации медиального отдела большеберцовой кости образуется углубление, из-за которого передний и задний края плато большеберцовой кости имеют двойную плотность на рентгенограмме. Может наблюдаться три уровня: передний край, задний край и через углубление. Четвертый уровень плотности часто обусловлен наличием остеофитов на задней поверхности большеберцовой кости. Необходимо совмещение переднего и заднего краев с прохождением пучка рентгеновского излучения параллельно плато большеберцовой кости. Среди методов повышения согласованности рентгенограмм при их выполнении с перерывом в несколько месяцев предлагали рентгеноскопическое позиционирование, использование металлического шарика для корректировки увеличения и специальных отметок на месте постановки стоп при повторном позиционировании пациента. Проведено множество исследований по стандартизации методик рентгенологического исследования. Тем не менее существует вероятность того, что при проведении будущих исследований по оценке структурно-модифицирующего действия лекарственных препаратов вместо рентгенологического исследования в качестве первичного критерия эффективности будут использовать новый метод магнитно-резонансной томографии.

ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ КОММЕНТАРИИ

Количество завершенных к настоящему времени исследований по оценке способности лекарственного средства изменить течение ОА крайне ограничено. Все завершённые к настоящему времени исследования сопровождались трудностями, связанными с определением и изменением основной конечной точки оценки эффективности. У пациентов золотой стандарт оценки прогрессирования заболевания — рентгенографическое обследование, поскольку визуальное обследование тканей невозможно с практической или этической точки зрения. Необходима дополнительная валидация рентгенологического метода по продольной оси. По мере совершенствования техник рентгенологического метода исследования сокращается количество вариаций в системе, и для проведения исследований требуется меньше пациентов. Возможно, сложится такая ситуация, что степень валидации рентгеновского метода будет недостаточно высока, и этот вид исследования в качестве суррогатного маркера состояния суставов будет вытеснен магнитно-резонансной томографией.

Литература

- Altman RD. Classification of disease: osteoarthritis // *Semin Arthritis Rheum* 1991; 20 (6 Suppl 2): 40–7.
- Altman R, Asch E, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee of the American Rheumatism Association // *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039–49.
- Lequesne M, Brandt K, Bellamy N, Moskowitz R, Menkes CJ, Pelletier JP, et al. Guidelines for testing slow acting drugs in osteoarthritis // *J Rheumatol* 1994; 41 (Suppl): 65–71 discussion 72–3.
- Furst D. Guiding principles for the development of drugs for osteoporosis, unpublished report to the Food and Drug Administration, 1995.
- GREES. Recommendations for the registration of drugs used in the treatment of osteoarthritis. Group for the respect of ethics and excellence in science (GREES): osteoarthritis section // *Am Rheum Dis* 1996; 55: 552–7.
- Bellamy N, Kirwan J, Boers M, Brooks P, Strand V, Tugwell P, et al. Recommendations for a core set of outcome measures for future phase III clinical trials in knee, hip and hand osteoarthritis. Consensus development at OMERACT III // *J Rheumatol* 1997; 24: 799–802.
- Altman R, Brandt K, Hochberg M, Moskowitz R, Bellamy N, Bloch DA, et al. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis: recommendations from a task force of the Osteoarthritis Research Society. Results from a workshop // *Osteoarthritis Cartilage* 1996; 4: 217–43.
- Ayral X, Gueguen A, Ike RW, Bonvarlet JP, Frizziero L, Kalunian K, et al. Interobserver reliability of the arthroscopic quantification of chondropathy of the knee // *Osteoarthritis Cartilage* 1998; 6: 160–6.
- Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, Urbanova Z, Sedlackova M, Altman RD. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee // *Osteoarthritis Cartilage* 2000; 8: 335–42.
- Pavelka K, Gatterova J, Altman RD. Radiographic progression of knee osteoarthritis in a Czech cohort // *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 473–7.
- Kellgren JH, Lawrence JH. Radiological assessment of osteoarthritis // *Ann Rheum Dis* 1957; 16: 494–501.
- Lequesne M. Chondrometry. Quantitative evaluation of joint space width and rate of joint space loss in osteoarthritis of the hip // *Rev Rhum Engl Ed* 1995; 62: 155–8.
- Burkhardt D, Ghosh P. Laboratory evaluation of anti-arthritis drugs as potential chondroprotective agents // *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17 (2 Suppl 1): 3–34.
- Rejholec V. Long-term studies of antiosteoarthritic drugs: an assessment // *Semin Arthritis Rheum* 1987; 17 (2 Suppl 1): 35–53.
- Dougados M, Nguyen M, Berdah L, Mazieres B, Vignon E, Lequesne M. 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.
- 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.
- Lequesne M. La chondrometrie: evaluation quantitative de l'interligne et de sa degradation annuelle dans la coxarthrose. Expansion Scientifique Francaise, 1995.
- Lequesne M. Quantitative measurements of joint space width during progression of osteoarthritis: chondrometry. In: Kuetter KE, Goldberg VM, Eds. *Osteoarthritic disorders*. Rosemont, USA: American Academy of Orthopedic Surgeons 1995; 427–44.
- Buckland-Wright JC, Wolfe F, Ward JR, Flowers N, Hayne C. Substantial superiority of semiflexed (MTP) views in knee osteoarthritis: a comparative radiographic study, without fluoroscopy, of standing extended, semiflexed (MTP), and schuss views // *J Rheumatol* 1999; 26: 2664–74.
- 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.