

Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов

Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н.

ФГБНУ Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия
115522 Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:
Елена Сергеевна Цветкова;
tsvetkova2512@mail.ru

Contact:
Elena Tsvetkova;
tsvetkova2512@mail.ru

Поступила 15.12.14

Цель — изучить особенности симптоматического действия и переносимости ацетаминофена, глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов (КС)

Материал и методы. В открытое рандомизированное 18-месячное проспективное параллельное исследование включено 80 пациентов с ОА КС, соответствующих критериям Американской коллегии ревматологов, подписавших информированное согласие, с 0–III стадиями болезни по Kellgren и Lowgense, с интенсивностью боли в «целевом» суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индексом массы тела ≤ 35 кг/м², отсутствием клинически значимых нарушений функции жизненно важных органов и систем. Больные были рандомизированы на 4 группы: I — ежедневный прием ацетаминофена 2 г/сут, II — ГС по стандартной схеме, III — ХС по стандартной схеме, IV — мелоксикам ежедневно 15 мг/сут. Больные наблюдались в течение 18 мес. Эффективность оценивалась во время 8 визитов по опроснику WOMAC, индексу Leguesne и по критериям OMERACT-OARSI (сценарий D). Проводилось лабораторное и общеклиническое (включая электрокардиографию) исследование. Во время каждого визита регистрировались нежелательные реакции.

Результаты. К 4-й неделе лечения симптоматическое улучшение отмечалось во всех группах, однако эффект достигнут на фоне приема мелоксикама, который обеспечивал отчетливое улучшение у всех больных. Суммарная эффективность мелоксикама по критериям OMERACT-OARSI и динамике индексов WOMAC и Leguesne также была максимальной. В группах ацетаминофена, ГС и ХС не ответили на терапию 20, 10 и 15% больных соответственно.

Заключение. Результаты данного исследования указывают на целесообразность длительного применения ГС, ХС и мелоксикама, подтверждают последние рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO), позволяют обосновать эффективность и безопасность использования ГС, ХС и мелоксикама в лечении ОА КС.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов; глюкозамина сульфат; хондроитина сульфат; ацетаминофен; мелоксикам; симптоматическая терапия; переносимость.

Для ссылки: Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г., Денисов Л.Н. Современная фармакотерапия остеоартроза коленных суставов: особенности симптоматического и болезнь-модифицирующего действия. Сообщение 1. Особенности симптоматического действия современных препаратов при остеоартрозе коленных суставов. Научно-практическая ревматология. 2015;53(1):63–68.

CURRENT PHARMACOTHERAPY FOR KNEE OSTEOARTHRITIS: SPECIFIC FEATURES OF SYMPTOMATIC AND DISEASE MODIFYING EFFECTS. COMMUNICATION 1. SPECIFIC FEATURES OF THE SYMPTOMATIC EFFECTS OF CURRENT DRUGS TO TREAT KNEE OSTHEOARTHRITIS

Tsvetkova E.S., Ionichenok N.G., Denisov L.N.

Objective: to study the specific features of the symptomatic effect and tolerability of acetaminophen, glucosamine sulfate (GS), chondroitin sulfate (CS), and meloxicam in patients with knee osteoarthritis (OA).

Subjects and methods. An 18-month open-label randomized prospective parallel-group trial enrolled 80 patients with knee OA who fulfilled the American College of Rheumatology criteria and signed the informed consent. They had Kellgren and Lawrence grades 0–III OA with visual analogue scale pain intensity of ≥ 40 mm in the target knee, a body mass index of ≤ 35 kg/m², and no clinical dysfunctions of vital organs and systems. The patients were randomized into 4 groups: 1) acetaminophen 2 g daily; 2) a standard GS regimen; 3) a standard CS regimen; 4) meloxicam 15 mg daily. The patients were followed up for 18 months. The effectiveness was evaluated by the WOMAC questionnaire, Leguesne index, and OMERACT-OARSI (D scenario) during 8 visits. Laboratory and clinical examination as well as electrocardiography were performed. Adverse events were recorded during each visit.

Results. After 4 weeks of treatment, symptomatic improvement was noted in all groups; however, the best effect was achieved by the use of meloxicam that ensured an obvious improvement in all patients. According to the OMERACT-OARSI criteria and changes in the WOMAC and Leguesne indices, the total efficacy of meloxicam was also highest. 20, 10, and 15% of the patients failed to respond to treatment in the acetaminophen, GS, and CS groups, respectively.

Conclusion. The results of this trial suggest that it is expedient to use GS, CS, and meloxicam long, support the recent guidelines of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and OA (ESCEO), and can give proofs of the efficiency and safety of GS, CS, and meloxicam used in the treatment of knee OA.

Key words: knee osteoarthritis; glucosamine sulfate; chondroitin sulfate; acetaminophen; meloxicam; symptomatic therapy; tolerability.

For reference: Tsvetkova ES, Ionichenok NG, Denisov LN. Current pharmacotherapy for knee osteoarthritis: Specific features of symptomatic and disease modifying effects. Communication 1. Specific features of the symptomatic effects of current drugs to treat knee osteoarthritis. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(1):63–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2015-63-68>

Первичный остеоартроз (ОА) – наиболее распространенное ревматическое заболевание [1]. Среди всех форм ОА наиболее часто встречается ОА коленных суставов (КС), причем частота симптоматического ОА КС в общей популяции составляет 25% [2], в связи с чем его можно рассматривать как модель для разработки рекомендаций по лечению.

В современном определении ОА как системного заболевания акцент сделан на вовлечении всех тканей диартрозного сустава в патологический процесс, сопровождающийся хроническим воспалением. При этом сустав определяется как целостный орган, т. е. как группа специализированных клеток, которые совместно функционируют, выполняя общую задачу – обеспечение стабильности и подвижности [3]. Одной из основных задач патогенетической терапии ОА является подавление воспалительных изменений суставов.

Противовоспалительный эффект лекарственных препаратов, используемых в настоящее время для лечения ОА, реализуется различными путями [4–8]. Противовоспалительное действие глюкозамина сульфата (ГС), хондроитина сульфата (ХС) и мелоксикама связано с подавлением экспрессии ядерного фактора транскрипции NF-κB, провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеаз, оксида азота (NO) и простагландинов [9, 10]. Механизм действия ацетаминофена до конца не ясен, предположительно этот препарат ингибирует синтез простагландина E₂ и NO в спинном мозге, являясь центральным анальгетиком [11].

Несмотря на то что с 2010 по 2013 г. опубликованы многочисленные рекомендации по лечению ОА КС, которые были подготовлены Европейской антиревматической лигой (EULAR) [12], Американской коллегией ревматологов (ACR) [13], Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования Великобритании (NICE) [14], Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) [15], многие вопросы тактики терапии остаются нерешенными. Прежде всего это касается рекомендаций по использованию «простых» анальгетиков, таких как ацетаминофен, в качестве препаратов «первой линии», что в определенной степени противоречит современным представлениям о роли хронического воспаления в патогенезе ОА.

Цель настоящего исследования заключалась в изучении особенностей симптоматического эффекта и переносимости ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама у больных ОА КС.

Материал и методы

В открытое рандомизированное 18-месячное проспективное параллельное исследование было включено 80 пациентов обоего пола в возрасте от 44 до 69 лет с двусторонним ОА КС со средней длительностью болезни 6,5 года. Преобладали больные со II (43,7%) и I (25%) рентгенологическими стадиями по классификации

Kellgren и Lowrense. Критериями включения в исследование являлись наличие ОА КС, соответствующего критериям ACR, подписанное пациентами информированное согласие, интенсивность боли в анализируемом («целевом») суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), индекс массы тела (ИМТ) ≤ 35 кг/м², адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний. Противопоказаниями для включения больных в исследование являлись IV рентгенологическая стадия ОА КС, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), инфаркт миокарда и/или инсульт в анамнезе, застойная сердечная недостаточность, сахарный диабет 1-го типа, язва желудка и/или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения по данным эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС), наличие клинически значимых нарушений функции печени и почек и указаний на непереносимость изучаемых препаратов в анамнезе.

Для анализа симптоматического эффекта фармако-терапии использовали опросник WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteo arthritis Index), алгофункциональный индекс Leguesne (в баллах), критерии величины лечебного действия OMERACT-OARSI [16], сценарий Д.

Во время каждого визита регистрировали неблагоприятные реакции (НР), оценивали активность сопутствующих заболеваний. Общеклиническое, лабораторное определение содержания гемоглобина, числа лейкоцитов и тромбоцитов, уровней глюкозы, билирубина, аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинина, мочевой кислоты, холестерина, щелочной фосфатазы в крови и инструментальное обследование (электрокардиография – ЭКГ) проводили до лечения, на 4-й неделе и в последующем каждые 3 мес. При необходимости выполняли дополнительное обследование (в том числе ЭГДС, эхокардиографию и др.).

Результаты и обсуждение

Пациенты были рандомизированы на 4 группы. В I группе назначался ацетаминофен в максимальной дозе 2 г/сут; во II – ГС 1500 мг/сут курсами по 2 мес (6 курсов за 18 мес); в III – ХС 1500 мг/сут в первые 3 нед лечения, далее 1000 мг/сут в течение 6 мес (2 курса за 18 мес); в IV – мелоксикам 15 мг/сут; при достижении клинического эффекта доза мелоксикама могла быть уменьшена до 7,5 мг/сут. Пациенты, получавшие ГС и ХС, при необходимости для дополнительного обезболивания могли принимать ацетаминофен до 2 г/сут. В исследовании использовали ацетаминофен (панadol) фирмы SmithKline Beecham, мелоксикам (мовалис) фирмы Boehringer Ingelheim, ГС (дона) фирмы Rottapharm, ХС (структур) компании Pierre Fabre.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica. Применялись методы описательной статистики и проверки статистических гипотез. Различия исход-

Таблица 1 Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Группа			
	ацетаминофена (n=20)	ГС (n=20)	ХС (n=20)	мелоксикама (n=20)
Пол, n (%):				
мужчины	18 (90)	18 (90)	18 (90)	18 (90)
женщины	2 (10)	2 (10)	2 (10)	2 (10)
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	57,5 [53; 65]	51,5 [48,5; 60,5]	55 [52; 60,5]	61 [55; 65,5]
ИМТ, кг/м ² ; М±δ	29,39±5,02	29,46±4,07	27,69±4,34	31,52±4,94
Рентгенологическая стадия по классификации Kellgren и Lowrense, n (%):				
I	1 (5)	2 (10)	1 (5)	1 (5)
II	7 (35)	6 (30)	4 (20)	3 (15)
III	7 (35)	7 (35)	10 (50)	11 (55)
IV	5 (25)	5 (25)	5 (25)	5 (25)
Синовит коленного сустава, n (%)	10 (50)	9 (45)	7 (35)	10 (50)
WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]:				
боль	128,5 [109,5; 223]	167 [138,5; 224]	181 [132; 219,5]	208 [141; 238]
скованность	55 [37,5; 74]	59,5 [42; 81,5]	62,5 [43,5; 77]	71,5 [51; 107]
функция	444,5 [311,5; 710,5]	505,5 [311,5; 710,5]	571 [342,5; 722]	620 [476; 769,5]
общий	658 [452; 850,5]	780,5 [525; 1009]	817,5 [589; 1004]	918 [697; 1076]
Индекс Лекена, баллы, М±δ	124,5±27,7	135±33,9	141,7±2,29	140±27,8

ных характеристик, сопоставление групп анализировали с помощью вариантного анализа (ANOVA) и рангового анализа вариаций по Краскелу–Уоллису; парное сравнение групп проводили с помощью непараметрического теста Манна–Уитни. Достоверными считались различия при $p < 0,05$; при проведении множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента Кендалла. Для сравнения с исходным уровнем непрерывных параметров эффективности использовали парный критерий Стьюдента или критерий Вилкоксона; для категориальных параметров – критерий χ^2 , критерий Фишера.

Статистический анализ проводился в зависимости от назначенного лечения (ИТТ – intention to treat analysis); при выбывании пациентов использовалась процедура переноса вперед последнего значения (last observation carried forward).

По основным демографическим и клиническим характеристикам группы пациентов были сопоставимы (табл. 1). Преобладали женщины (90%), средний возраст больных составил 57 лет (от 44 до 69 лет), средняя продолжительность ОА КС – 6,5 года. У всех пациентов отмечено двустороннее поражение КС, у 72,5% больных выявлены

узелки Гебердена и/или Бушара; у 45% – клинические признаки синовита КС.

Сопутствующие заболевания и факторы риска (ФР) НР в анализируемых группах представлены в табл. 2. Среди сопутствующих заболеваний преобладали АГ (48%), варикозная болезнь нижних конечностей (17%), ишемическая болезнь сердца (13%), язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, хронический холецистопанкреатит (13%). Во всех группах с высокой частотой (от 60 до 100%) отмечены ФР НР. Частота сопутствующих заболеваний и потенциальный риск НР соответствовали реальной клинической практике.

Суммарный показатель боли по WOMAC во всех группах достоверно уменьшился к 4-й неделе лечения (табл. 3). В группе мелоксикама анальгетическое действие нарастало на протяжении всего периода лечения. В группе ГС данный показатель выходит на плато с 3-го месяца терапии, в группах ацетаминофена и ХС отмечено незначительное увеличение боли на 6-й и 9-й месяц соответственно, с дальнейшей тенденцией к стабилизации. На фоне лечения ацетаминофеном боль к 18-му месяцу лечения уменьшилась на 52%, ГС – на 62%, ХС – на 54% и мелоксикамом – на 67%.

Таблица 2 Сопутствующие заболевания и ФР НР в анализируемых группах, n (%)

Сопутствующие болезни	Группа			
	ацетаминофена (n=20)	ХС (n=20)	ГС (n=20)	мелоксикама (n=20)
Ишемическая болезнь сердца	4 (20)	1 (5)	3 (15)	3 (15)
АГ	11 (55)	8 (40)	8 (40)	12 (60)
Тромбофлебит поверхностных вен голени (в анамнезе)	–	–	1 (5)	–
Варикозная болезнь сосудов нижних конечностей	3 (15)	3 (15)	4 (20)	4 (20)
Хроническая цереброваскулярная болезнь	1 (5)	1 (5)	2 (10)	3 (15)
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки (в анамнезе)	3 (15)	3 (15)	3 (15)	3 (15)
Сахарный диабет	1 (5)	–	–	1 (5)
Хронический пиелонефрит	2 (10)	–	3 (15)	1 (5)
Гипотиреоз	2 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Хронический холецистопанкреатит	2 (10)	4 (20)	3 (15)	2 (10)
Наличие ФР НР (от 2 до 5)	95%	60%	80%	100%

Таблица 3 Динамика основных клинических параметров в анализируемых группах, Ме [25-й; 75-й перцентили]

Показатель	Группа	Срок обследования							
		до лечения	4 нед	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	15 мес	18 мес
Боль при ходьбе, мм ВАШ	Ацетаминофена	41 [36,1; 46,5]	17,7 [10; 25,4] 0,0007*	11,5 [6,3; 16,6] 0,0001	14,8 [7,9; 21,5] 0,0001	13,2 [7,3; 19] 0,0002	14,7 [9,1; 20,2] 0,0002	16,6 [10,9; 22] 0,0003	15,6 [9,8; 21,4] 0,0003
	ГС	47,5 [41,2; 53,8]	23,6 [16,5; 30,7] 0,0001	23,9 [15,3; 32,4] 0,0001	19,5 [13,6; 25,3] 0,0001	18,9 [12,9; 24,8] 0,0001	20,1 [12,2; 27,9] 0,0001	15,8 [9,1; 22,4] 0,0001	16 [9,6; 22,4] 0,0001
	ХС	49,1 [42,9; 55,2] 48,2 [44,5; 51,9]	0,0001 0,0001	0,0001 0,0001	0,0001 0,0001	0,0001 0,0001	0,0002 0,0001	0,0003 0,0001	0,0001 0,0001
Боль в покое, мм ВАШ	Мелоксикама	21,7 [14,5; 28,9]	13,9 [6,7; 21,2] 0,0057	7,3 [1,9; 12,6] 0,0097	8,8 [2,3; 15,3] 0,0158	6,9 [1,7; 12,1] 0,0038	8,1 [3,3; 20,2] 0,0032	7,6 [1,9; 14,9] 0,0029	7,8 [1,7; 13,5] 0,0028
	Ацетаминофена	27,7 [20,1; 35,2]	15,9 [10,3; 21,4] 0,0004	10,2 [4,1; 16,2] 0,0004	7,8 [2,6; 12,9] 0,0004	11,3 [5,6; 16,9] 0,0025	10,9 [5,4; 16,4] 0,0023	9,1 [3,9; 14,2] 0,0018	8,3 [3,5; 13,1] 0,0014
	ГС	24,3 [15,9; 32,6]	7,7 [1,9; 13,5] 0,0005	5,2 [1,5; 8,9] 0,0003	9,3 [4,2; 14,4] 0,0023	6,2 [1,4; 10,9] 0,0005	9,2 [3,74; 14,7] 0,0033	7,5 [1,5; 13,4] 0,0033	7,2 [2,8; 11,6] 0,0003
Ночная боль, мм ВАШ	Мелоксикама	28,4 [19,6; 3,72]	19,5 [9,9; 29,1] 0,004	12,4 [2,1; 22,6] 0,0004	9,9 [4,4; 15,4] 0,0004	9,2 [5,2; 13,1] 0,0024	7,3 [3,0; 11,6] 0,0023	6,8 [2,2; 11,3] 0,0018	6,6 [1,9; 11,3] 0,0014
	Ацетаминофена	27,2 [13,7; 40,7]	15,2 [4,7; 25,7] 0,0253	6,4 [0,7; 12,7] 0,0028	15 [5,4; 24,6] 0,0258	12,2 [2,6; 21,7] 0,012	11,4 [3; 19,7] 0,0096	12,1 [3,6; 20,6] 0,0231	13,8 [4,6; 22,9] 0,03
	ГС	33,4 [23,7; 43]	19,4 [10,7; 28,1] 0,0021	15,1 [7,2; 22,9] 0,0029	13,8 [6,8; 20,7] 0,0066	13,8 [6; 21,5] 0,0024	13,5 [6,9; 20] 0,0023	12,3 [6,1; 18,4] 0,0017	11,3 [5,5; 17,1] 0,0009
Скованность по WOMAC, баллы	ХС	33,9 [21,7; 46,1]	12,8 [5,8; 19,8] 0,0038	10,0 [3,8; 16,2] 0,0052	11,6 [5,7; 17,5] 0,0052	9,5 [2,7; 16,3] 0,0005	7,4 [2,1; 12,6] 0,0006	8,8 [2,3; 15,2] 0,0009	8,9 [4,1; 13,8] 0,0009
	Мелоксикама	41,5 [31,8; 51,2]	24,5 [14,1; 34,8] 0,0029	13,3 [2,9; 23,7] 0,0006	11,2 [5,3; 17,1] 0,0001	12 [6,1; 17,9] 0,0001	11,9 [6,1; 17,9] 0,0001	11,9 [4,9; 18,9] 0,0001	6,2 [1,4; 10,9] 0,0001
	Ацетаминофена	44,7 [31,9; 57,4]	42,5 [27,6; 57,3] 0,45	28,7 [1,7; 40,4] 0,0007	37,8 [26,1; 49,4] 0,16	33,8 [22,3; 45,2] 0,03	36,9 [23,4; 50,4] 0,08	35,5 [27,3; 49,6] 0,18	35,4 [23,4; 47,3] 0,11
Функциональная активность по WOMAC, баллы	ГС	536,1 [407,7; 664,5]	379,4 [260,5; 498,2] 0,003	322,9 [215,8; 429,9] 0,003	291,9 [181,6; 402,1] 0,0003	308,5 [193,6; 423,4] 0,0007	312,9 [192,1; 433,7] 0,001	290,6 [169,6; 411,6] 0,001	272,2 [151,8; 392,6] 0,0006
	ХС	569,3 [442,9; 695,7]	313 [207,2; 418,8] 0,0002	273,7 [204,8; 342,6] 0,0002	265,7 [179,9; 351,5] 0,0002	273,7 [170,5; 367,8] 0,0001	348,9 [233,4; 464,4] 0,0003	351,3 [242,9; 459,6] 0,0006	294 [197,8; 390,2] 0,0003
	Мелоксикама	643,8 [531,9; 755,6]	473,8 [352; 595,5] 0,003	362,7 [257,1; 468,3] 0,0002	274,2 [187,2; 361,2] 0,0001	277,5 [205,2; 349,8] 0,0001	278,8 [200,9; 356,7] 0,0001	246,9 [170,6; 323,1] 0,0001	252,1 [179,9; 324,3] 0,0001
Суммарный индекс WOMAC, баллы	Ацетаминофена	688,1 [565,6; 810,6]	428,2 [299,9; 556,4] 0,0004	291,1 [200,8; 381,4] 0,0001	248 [158,5; 337,5] 0,0001	367,7 [267,8; 467,6] 0,0004	371,5 [262,9; 480] 0,0005	384,2 [275,3; 493,1] 0,0005	395,2 [263,9; 526,5] 0,0006
	ГС	795,1 [634,4; 955,7]	537,1 [389,3; 684,8] 0,0001	457,1 [313,3; 600,9] 0,0001	411,4 [264,8; 557,9] 0,0001	433,6 [279; 588,2] 0,0003	438,7 [276,1; 601,3] 0,0008	404,6 [243,4; 565,8] 0,0007	370,2 [211,1; 529,1] 0,0005
	ХС	817,2 [664,7; 969,6]	434,9 [292,3; 577,4] 0,0001	384,9 [282,3; 487,5] 0,0001	385,5 [261,2; 505,7] 0,0001	393,1 [257,5; 528,6] 0,0001	482,8 [325,5; 640,1] 0,0002	490,9 [342,2; 639,5] 0,0003	414,1 [280,9; 547,4] 0,0001
Мелоксикама	924,4 [775,1; 1073,7]	655 [499,1; 824,6] 0,001	505,4 [356,9; 653,8] 0,0001	388,7 [265,2; 512,1] 0,0001	379,2 [283,9; 474,4] 0,0001	377,7 [277,7; 477,7] 0,0001	329,3 [233,3; 425,1] 0,0001	341 [248,5; 433,5] 0,0001	

Примечание. * – достоверность различий p.

Таблица 4 Зарегистрированные в ходе исследования НР, п

НР	Группа			
	ацетаминофена	ХС	ГС	мелоксикама
Обострение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки	1	–	–	2
Диспепсия	2	2	1	–
Повышение уровней трансаминаз	4*	–	–	–
Маточное кровотечение	1**	–	–	–
Дестабилизация артериального давления	1	2	1	2
Тромбофлебит поверхностных вен голени	–	–	1***	–

Примечание. * – прекращение терапии в связи с повышением уровней АСТ/АЛТ в 6 раз по отношению к верхней границе нормы на 4-й неделе приема ацетаминофена; ** – прекращение терапии, в анамнезе – эндометриоз; *** – варикозная болезнь, тромбофлебиты поверхностных вен голени в анамнезе.

Боль при ходьбе достоверно уменьшилась к 4-й неделе лечения и составила в группе ацетаминофена 62,23%, ГС – 66,32%, ХС – 72,31% и мелоксикама – 69,09% от исходной величины к 18-му месяцу терапии.

Боль в покое достоверно уменьшилась к 4-й неделе терапии в группах ГС, ХС и мелоксикама. Аналогичный эффект в группе ацетаминофена отмечен лишь к 9-му месяцу лечения. В целом боль в покое уменьшилась на 64; 70; 70 и 76% в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно.

В группах ГС и мелоксикама ночная боль достоверно уменьшилась к 4-й неделе, в группе ХС – к 3-му месяцу лечения, и данный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения: в группе ХС ночная боль уменьшилась на 74%, ГС – на 66%, мелоксикама – на 82%. На фоне приема ацетаминофена боль в покое существенно не изменилась.

Скованность достоверно уменьшилась к 4-й неделе лечения в группах ГС, ХС и мелоксикама. В группе ХС с 9-го по 18-й месяц терапии отмечено некоторое усиление скованности, в целом данный показатель снизился на 42% по сравнению с исходной величиной. В группах ГС и мелоксикама выраженность скованности постоянно уменьшалась, особенно в группе мелоксикама, и составила 69 и 50% соответственно. Ацетаминофен не оказывал существенного влияния на скованность, что косвенно подтверждает отсутствие у препарата противовоспалительного действия.

Значительное уменьшение функциональных нарушений наблюдалось в группах ГС, ХС и мелоксикама (на 48; 49 и 60% соответственно), при использовании ацетаминофена функциональный статус существенно не менялся.

Суммарный индекс WOMAC при использовании ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама снизился соответственно на 42; 49; 53 и 63%, без статистически значимых различий между группами.

Алгофункциональный индекс Leguesne достоверно уменьшился во всех группах к 4-й неделе лечения, и к финальному визиту у больных, получавших ацетаминофен, ГС, ХС и мелоксикама, он был соответственно на 30; 32; 42 и 43% ниже исходного уровня без статистически значимых различий между группами.

При оценке суммарного эффекта по критериям OMERACT-OARSI, сценарий Д, положительный результат выявлен в 75; 90; 90 и 100% случаев в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно, без статистически значимых различий между группами.

Улучшение суммарного индекса WOMAC не было достигнуто у 20% больных в группе ацетаминофена, у 10% –

в группе ГС и у 15% – в группе ХС. В группе мелоксикама у всех пациентов индекс WOMAC уменьшался как минимум на 20%.

При проведении монотерапии ацетаминофеном его доза была достоверно уменьшена к 3-му месяцу лечения и затем колебалась в среднем от 1,55 до 1,42 г ($p < 0,05$).

В группах ГС и ХС с 9-го и 15-го месяцев соответственно проводилась монотерапия указанными препаратами, т. е. дополнительного обезболивания не требовалось. Уменьшение дозы ацетаминофена происходило постепенно, по мере нарастания эффекта ГС и ХС (к 3-му и 6-му месяцам соответственно).

В группе мелоксикама к 3-му месяцу 1/4 пациентов уменьшили дозу препарата с 15 до 7,5 мг/сут, и доля таких больных увеличилась до 40% к 6-му месяцу и до 45% – к 9-му месяцу.

В табл. 4 представлены НР, зарегистрированные в ходе исследования. Только в группе ацетаминофена потребовалась отмена препарата у больных из-за гепатотоксичности. При динамическом наблюдении на протяжении 18 мес лабораторные параметры (за исключением уровней трансаминаз в группе ацетаминофена) оставались в пределах нормальных величин. Средние значения систолического и диастолического артериального давления в анализируемых группах колебались в допустимых пределах. Важно, что ни в одном случае при ЭКГ-обследовании (проводилось во время каждого визита) не было выявлено клинически значимых изменений.

Полученные данные свидетельствуют об определенных различиях симптоматического эффекта в анализируемых группах. Исходно суммарная интенсивность боли в суставах по WOMAC была очень выраженной: 155,1; 184,5; 183,2 и 203,0 мм в группах ацетаминофена, ГС, ХС и мелоксикама соответственно, – и ее уменьшение во всех группах отмечено к 4-й неделе лечения. В группе мелоксикама положительная динамика увеличивалась на каждом этапе исследования. По всем характеристикам боли (при ходьбе, в покое, ночная боль) максимальный симптоматический эффект отмечен при использовании мелоксикама. Кроме того, ночная боль в группах мелоксикама и ГС достоверно уменьшилась к 4-й неделе, а в группе ХС – только к 3-му месяцу лечения, и на заключительном этапе исследования отмечено статистически значимое различие между мелоксикамом и другими препаратами. Утренняя скованность и функциональная активность по индексам WOMAC и Leguesne достоверно изменились в группах мелоксикама, ГС и ХС. При назначении ацетаминофена выраженность ночной боли, скованности и функциональная активность существенно не

менялись, что свидетельствует о меньшей анальгетической активности препарата и отсутствии у него противовоспалительного эффекта.

Суммарная оценка эффективности по критериям OMERACT-OARSI была высокой: от 75% в группе ацетаминофена до 100% в группе мелоксикама. Уменьшение индекса WOMAC как минимум на 20% выявлено у всех пациентов на фоне приема мелоксикама, несмотря на то что с 6-го месяца лечения 40% больных принимали уменьшенную дозу препарата (7,5 мг/сут). По мере нарастания симптоматического эффекта ГС и ХС (к 3-му и 6-му месяцам соответственно) происходило уменьшение числа больных, которые дополнительно принимали ацетаминофен.

Несмотря на исходно высокий потенциальный риск возникновения НР, переносимость ГС, ХС и мелоксикама была хорошей. Прекращение терапии потребовалось только при использовании ацетаминофена (2 г/сут) из-за выявленной гепатотоксичности.

Результаты данного исследования указывают на целесообразность длительного применения ГС, ХС

и мелоксикама, подтверждают последние рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) [17], позволяют обосновать эффективность и безопасность применения ГС, ХС и мелоксикама в лечении ОА КС. По-видимому, ацетаминофен не должен использоваться в качестве монотерапии ОА в связи с его недостаточным анальгетическим эффектом и высоким риском гепатотоксичности.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Исследователи несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet*. 2011;377(9783):2115–26. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60243-2
2. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011;19(11):1270–85. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009
3. Brandt KD, Doherty M, Lohmander LS, editors. Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press; 1998. 1071 p.
4. Cremer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet*. 1997;350(9076):503–8.
5. Pincus N. Clinical evidence for osteoarthritis as an inflammatory disease. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;3(6):524–34.
6. Martel-Peltier J, Pelletier J-P. Inflammatory factors involved in osteoarthritis. In: Osteoarthritis, inflammation and degradation: a continuum. Amsterdam: IOS PRESS; 2007. P. 3–13.
7. Akagi R, Saito M, et al. NF- κ B signal in chondrocytes control extensive steps of osteoarthritis development in mice and humans. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;(Suppl 2):abst 091-S16.
8. Цветкова ЕС. Остеоартроз коленного сустава. Патогенетическое обоснование терапии. *Терапевтический архив*. 2004;(5):77–9. [Tsvetkova ES. Osteoarthritis of the knee. Pathogenetic substantiation of therapy. *Terapevticheskii arkhiv*. 2004;(5):77–9].
9. Towheed TE, Maxwell L, Anastassiades TP, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD002946.
10. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, et al. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007;146(8):580–90. DOI: 10.7326/0003-4819-146-8-200704170-00009
11. Bannuru RR, Dasi UR, McAlindon TE. Reassessing the role of acetaminophen in osteoarthritis: systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2010;18(Suppl 2):S250. DOI: 10.1016/S1063-4584(10)60585-7
12. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, 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 Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis*. 2003;62:1145–55. DOI: 10.1136/ard.2003.011742
13. 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(4):465–74 (review). DOI: 10.1002/acr.21596
14. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(3):363–88. DOI: 10.1016/j.joca.2014.01.003
15. National Clinical Guidelines Centre. Osteoarthritis: The care and management of osteoarthritis in adults. Clinical guideline CG177; 2014.
16. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, et al. OMERACT-OARSI initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12(5):389–99. DOI: 10.1016/j.joca.2004.02.001
17. Bruyere O, Coopert C, Pelletier J-P, et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2014;44(3):253–63. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014