

Локальная терапия остеоартрита коленных суставов: результаты многоцентрового исследования мелоксикама

Торопцова Н.В.¹, Багрецова А.А.², Бурсиков А.В.³, Кузьмичева Е.В.⁴

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

²ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», Архангельск; ³ГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, Иваново; ⁴Центральная городская больница № 7», Екатеринбург

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 163000, Архангельск, проспект Троицкий, 115;

³Россия, 153012, Иваново, Шереметевский проспект, 8; ⁴Россия, 620137, Екатеринбург, ул. Вилонова, 33

Остеоартрит (ОА) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, приводящее к инвалидности. Одним из главных направлений в лечении ОА является уменьшение болевого синдрома и увеличение функциональной активности пациентов.

Цель исследования — оценка эффективности, переносимости и безопасности препарата Мелоксикам Канон (МК) в форме геля для наружного применения 1% в качестве симптоматической терапии у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся болевым синдромом.

Материал и методы. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование включено 100 пациентов с гонартрозом II–III стадии в возрасте от 50 до 80 лет, которые были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В основной группе пациенты местно применяли гель МК, а в группе сравнения — гель Амелотекс®. Пациенты обследованы исходно, через 7, 14 и 28 дней. Изучались следующие показатели: интенсивность боли при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), окружность пораженного коленного сустава (ОПКС); индексы Лекена и WOMAC; общая оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ; ответ на терапию, переносимость по числу нежелательных реакций (НР), безопасность по анализам крови и мочи.

Результаты и обсуждение. Интенсивность боли по ВАШ к концу наблюдения в среднем снизилась в основной группе на $65,0 \pm 25,6\%$, а в группе сравнения — на $62,8 \pm 29,1\%$ ($p < 0,0001$ для каждой группы). Значимо уменьшилась ОПКС уже к визиту 3 в обеих группах. Выявлено улучшение ОСЗП по ВАШ в среднем на $69,7 \pm 24,3$ и $66,6 \pm 26,8\%$ соответственно ($p < 0,0001$ для каждой группы). Среднее снижение индекса Лекена составило $55,0 \pm 30,1$ и $52,8 \pm 38,3\%$, а индекса WOMAC — $58,9 \pm 30,8$ и $59,3 \pm 31,8\%$ соответственно в основной группе и группе сравнения ($p < 0,0001$ в каждой группе для обоих индексов), при этом различий в динамике всех показателей между двумя группами не установлено ($p > 0,05$). В ходе наблюдения не отмечено отрицательной динамики состояния больных в обеих группах. Серьезных НР и летальных исходов за время исследования не зарегистрировано.

Заключение. Проведенное многоцентровое исследование продемонстрировало, что гель МК является эффективным и безопасным препаратом для местного применения при ОА, сопровождающемся болевым синдромом.

Ключевые слова: гонартроз; мелоксикам; рандомизированное исследование; эффективность.

Контакты: Наталья Владимировна Торопцова; totor@iramn.ru

Для ссылки: Торопцова НВ, Багрецова АА, Бурсиков АВ, Кузьмичева ЕВ. Локальная терапия остеоартрита коленных суставов: результаты многоцентрового исследования мелоксикама. Современная ревматология. 2023;17(3):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-45-50

Local therapy of the knee osteoarthritis: results of a multicenter study of meloxicam

Toroptsova N.V.¹, Bagretsova A.A.², Bursikov A.V.³, Kuzmicheva E.V.⁴

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²N.N. Semashko Northern Medical Clinical Center, Federal Medical and Biological Agency, Arkhangelsk; ³Ivanovo State Medical Academy, Russian Ministry of Health, Ivanovo; ⁴Central City Hospital No. 7, Yekaterinburg

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²115, Troitsky Prospect, Arkhangelsk 163000, Russia;

³8, Sheremetevsky Prospect, Ivanovo 153012, Russia; ⁴33, Vilonova Street, Yekaterinburg 620137, Russia

Osteoarthritis (OA) is a chronic progressive joint disease that leads to disability. One of the main treatment approaches in OA is to reduce pain and increase the functional activity of patients.

Objective: to evaluate the efficacy, tolerability and safety of Meloxicam Canon (MC) in the form of a 1% gel for external use as a symptomatic therapy in patients with knee OA, accompanied by pain.

Material and methods. The randomized, open, multicenter study included 100 patients aged 50 to 80 years with stage II–III knee OA, who were randomized into two groups in a 1:1 ratio. In the main group, patients applied MC gel topically, and in the comparison group — Amelotex® gel. Patients were examined at baseline, and after 7, 14 and 28 days. The following indicators were studied: intensity of pain during movement on a visual analogue scale (VAS), affected knee circumference (AKC); Lequesne and WOMAC indices; patient global health assessment (PGHA) ac-

cording to VAS; response to therapy, tolerability according to the number of adverse reactions (AR), safety according to blood and urine tests.

Results and discussion. Pain intensity according to VAS by the end of the observation period decreased on average by $65.0 \pm 25.6\%$ in the main group, and by $62.8 \pm 29.1\%$ in the comparison group ($p < 0.0001$ for each group). AKS significantly decreased by visit 3 in both groups. There was an improvement in PGHA by VAS by 69.7 ± 24.3 and $66.6 \pm 26.8\%$ on average, respectively ($p < 0.0001$ for each group). The average decrease in the Lequesne index was 55.0 ± 30.1 and $52.8 \pm 38.3\%$, and in the WOMAC index — 58.9 ± 30.8 and $59.3 \pm 31.8\%$, respectively, in the main group and comparison group ($p < 0.0001$ in each group for both indices), while there were no differences in the dynamics of all indicators between the two groups ($p > 0.05$). During the observation, no negative dynamics in patients' condition in both groups was noted. No serious ARs or deaths were recorded during the study.

Conclusion. The conducted multicenter study demonstrated that MC gel is an effective and safe drug for local use in OA, accompanied by pain.

Keywords: knee osteoarthritis; meloxicam; randomized trial; efficiency.

Contact: Natalia Vladimirovna Toroptsova; torop@irramn.ru

For reference: Toroptsova NV, Bagretsova AA, Bursikov AV, Kuzmicheva EV. Local therapy of the knee osteoarthritis: results of a multicenter study of meloxicam. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):45–50. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-45-50

Остеoarthritis (OA) — хроническое прогрессирующее заболевание суставов, характеризующееся тяжелым поражением опорно-двигательного аппарата с наиболее частым вовлечением коленных и тазобедренных суставов, приводящее к инвалидности. Крупномасштабное эпидемиологическое исследование продемонстрировало, что в России гонартрозом и коксартрозом страдает 13% населения старше 18 лет [1]. По данным официальной статистики, в Российской Федерации число больных OA составляет более 4 млн, или четверть всех пациентов с ревматическими заболеваниями, при этом наблюдается ежегодный прирост заболеваемости OA [2].

Ведение больных OA остается трудной задачей, что связано с отсутствием как патогенетического лечения, так и единого общепризнанного подхода к терапии этого гетерогенного заболевания. Одним из главных направлений лечения OA является уменьшение болевого синдрома, что в большинстве случаев достигается назначением парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Последние широко используются в клинической практике, но остается открытым вопрос о безопасности их применения, особенно у лиц с коморбидной патологией, имеющих повышенный риск развития нежелательных реакций (НР).

В настоящее время большое внимание уделяется локальной терапии НПВП. Ее системное влияние на организм выражено незначительно, что связано с низкой абсорбцией в системный кровоток (в среднем 5–15%) по сравнению с пероральным приемом [3]. В клинических рекомендациях по гонартрозу, утвержденных Минздравом России, для купирования боли до назначения пероральных НПВП рекомендуются применение их трансдермальных (топических) форм (уровень убедительности рекомендаций — А, уровень достоверности доказательств — 1) [4].

Лечебный эффект локальных форм НПВП обусловлен действием их активного компонента, который подавляет местное воспаление и препятствует сенситизации периферических болевых рецепторов [5], при этом концентрация действующего вещества в тканях непосредственно в области нанесения локальных НПВП выше, чем при их приеме внутрь, что было доказано в нескольких исследованиях [6, 7].

Мелоксикам, производное энолиевой кислоты, относится к умеренно селективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ) 2. Длительное время он применялся в инъекционной

и таблетированной формах, а в настоящее время выпускается в виде геля для местного применения.

Цель исследования — оценить эффективность, переносимость и безопасность использования препарата Мелоксикам Канон¹ (МК) в форме 1% геля для наружного применения в качестве симптоматической терапии у пациентов с гонартрозом, сопровождающимся болевым синдромом.

Материал и методы. В рандомизированное открытое многоцентровое исследование, проведенное в трех центрах (ФГБУЗ «Северный медицинский клинический центр им. Н.А. Семашко Федерального медико-биологического агентства», Архангельск; ОБУЗ «1-я городская клиническая больница», Иваново и Центральная городская больница № 7, Екатеринбург) включено 100 пациентов с OA.

Критерии включения: возраст от 50 до 80 лет на момент рандомизации; установленный в соответствии с критериями ACR (American College of Rheumatology) диагноз первичного тибеофemorального OA, II или III рентгенологическая стадия OA по Kellgren–Lawrence; боль по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) от 40 до 90 мм после прохождения 15 м по ровной поверхности.

Критерии не включения: терапия НПВП и препаратами, обладающими хондропротективным эффектом, на протяжении 1 мес перед началом исследования (рандомизацией); наличие в анамнезе указаний на непереносимость НПВП, а также на противопоказания к применению НПВП (гиперчувствительность; эрозивно-язвенные заболевания органов желудочно-кишечного тракта, в том числе язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в стадии обострения, язвенный колит, пептическая язва, болезнь Крона; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты или других НПВП); нарушение свертывающей системы крови (в том числе гемофилия, удлинение времени кровотечения, склонность к кровотечениям, геморрагический диатез); активное желудочно-кишечное кровотечение; хроническая болезнь почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин); прогрессирующие заболевания почек; тяжелая печеночная недостаточность или активное заболевание печени; состояние после аортокоронарного шунтирования; хроническая сердечная недостаточность (II–IV функционального класса по New York Heart As-

¹ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

sociation, NYHA); подтвержденная гиперкалиемия; нарушение целостности кожных покровов (в том числе инфицированные ссадины и раны) и мокнущие дерматозы в месте нанесения препарата; наличие психического заболевания, алкоголизм и наркомания в анамнезе; активный туберкулез, хронические соматические заболевания в стадии обострения; системные заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания суставов и микрокристаллические артриты, I и IV рентгенологическая стадия гонартроза по Kellgren–Lawrence; злокачественные новообразования; беременность, грудное вскармливание; участие в другом клиническом исследовании в течение последних 3 мес.

Исследование было одобрено Советом по этике Минздрава России и локальными этическими комитетами всех исследовательских центров; все пациенты до включения подписали информированное согласие на участие в исследовании.

В качестве препарата сравнения был использован Амелотекс®² (АМ), гель для наружного применения, который зарегистрирован в установленном порядке в 2014 г. на основе современных требований, предъявляемых к оценке препарата при его экспертизе и государственной регистрации. Он полностью идентичен МК в лекарственной форме геля для наружного применения и содержит аналогичную дозу активного вещества (1%). Согласно данным Росздравнадзора, на АМ не поступало информации об отзыве из обращения серий, а также сообщений, получаемых в рамках мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС). Кроме того, выбор АМ для сравнения обусловлен тем, что в России зарегистрирован только один препарат мелоксикама в лекарственной форме геля для наружного применения.

Пациенты были рандомизированы в две группы в соотношении 1:1. В одной из них использовался МК, в другой – АМ.

Все пациенты наносили по 4 см геля МК или АМ на кожу над областью поражения, втирая его 2–3 мин до полной абсорбции, 2 раза в сутки с интервалом не менее 8 ч. Общая продолжительность лечения составила 4 нед.

При наличии выраженного болевого синдрома в коленном суставе пациентам разрешалось дополнительно принимать нимесулид перорально (максимальная суточная доза – 200 мг) в комбинации с гастропротективными средствами. Во время исследования было запрещено использовать другие препараты, приемлемые для лечения ОА.

Первичной конечной точкой была сопоставимая динамика интенсивности боли по ВАШ в целевом суставе после прохождения 15 м по ровной поверхности у пациентов с гонартрозом на фоне 4-недельной терапии МК и АМ.

В качестве дополнительных критериев эффективности регистрировались динамика окружности пораженного коленного сустава (ОПКС); индексов WOMAC и Лекена; общей

оценки состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ; ответ на терапию по критерию OMERACT–OARSI (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials – Osteoarthritis Research Society International) и расходу исследуемого препарата на курс лечения по сравнению с препаратом сравнения, а также по суточной потребности в дополнительном приеме нимесулида. О переносимости и безопасности терапии судили по изменениям данных физикального осмотра и лабораторных показателей, зафиксированным в ходе исследования НР, а также по доле пациентов, прервавших лечение из-за НР.

Оценка состояния больных проводилась во время скринингового визита (визит 0), при назначении лечения в 1-й день (визит 1), а также на 7-й (визит 2), 14-й (визит 3) и 28-й (визит 4) дни после начала лечения. Осуществлялись физикальный осмотр, контроль артериального давления (АД), числа сердечных сокращений (ЧСС) и температуры тела. Электрокардиографию (ЭКГ) выполняли в ходе визитов 0 и 4.

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

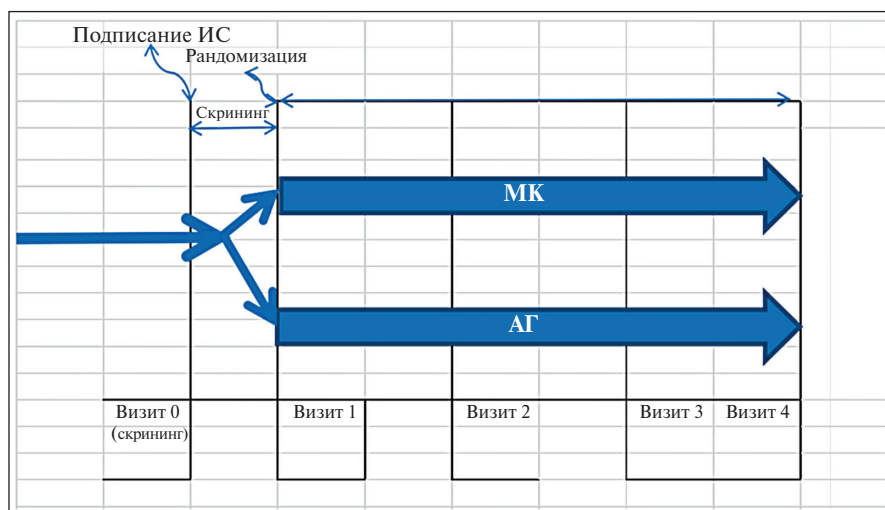


Рис. 1. Дизайн исследования. ИС – информированное согласие
Fig. 1. Study design. ИС – informed consent

Полученные результаты были обработаны с использованием программы Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., США, 2011). Качественные показатели представлены в виде абсолютных и относительных частот, количественные – в виде средней (М) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении или медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]) при ненормальном распределении. Использовались параметрические (критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии Манна–Уитни, Уилкоксона, Краскела–Уоллеса) методы сравнения в зависимости от типа распределения переменных. В статистический анализ включены данные всех пациентов, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели хотя бы одну оценку после исходной по параметрам эффективности и безопасности.

Результаты. Пациенты двух групп не различались по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), интенсивности болевого синдрома в оцениваемом пораженном суставе, ОПКС, ОСЗП,

²ЗАО «ФармФирма «Сотекс», Россия.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Таблица 1. Характеристика пациентов
Table 1. Patients' characteristics

Показатель	Группа МК (n=50)	Группа АМ (n=50)	p
Возраст, годы, M±σ	63,0±7,8	63,4±5,8	>0,05
Пол, n (%): мужчины женщины	6 (12) 44 (88)	12 (24) 38 (76)	>0,05
Масса тела, кг, M±σ	77,6±9,8	80,7±12,0	>0,05
ИМТ, кг/м ² , M±σ	28,9±3,7	29,5±4,4	>0,05
Интенсивность боли по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	62,0 [60,0; 70,0]	62,5 [60,0; 70,0]	>0,05
ОСЗП по ВАШ, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	60,0 [50,0; 67,0]	60,0 [50,0; 62,0]	>0,05
ОПКС, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	>0,05
WOMAC, Ме [25-й; 75-й перцентили]	39,0 [27,0; 46,0]	43,0 [32,0; 54,0]	<0,05
Индекс Лекена, Ме [25-й; 75-й перцентили]	10,0 [7,0; 11,0]	10,0 [8,0; 11,0]	>0,05

Таблица 2. Динамика клинической симптоматики на фоне локальной терапии, Ме [25-й; 75-й перцентили]
Table 2. Dynamics of clinical symptoms during local therapy, Ме [25th; 75th percentile]

Показатель	Визит 1		Визит 2		Визит 3		Визит 4	
	группа МК	группа АМ	группа МК	группа АМ	группа МК	группа АМ	группа МК	группа АМ
Боль по ВАШ, мм	66,0 [60,0; 70,0]	64,5 [60,0; 70,0]	51,0 [41,0; 60,0]	50,0 [41,0; 60,0]	40,0 [30,0; 50,0]	40,0 [21,0; 50,0]	30,0 [3,0; 40,0]	30,0 [5,0; 40,0]
ОПКС, см	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	42,0 [40,0; 44,0]	41,5 [40,0; 44,0]	42,0 [40,0; 43,0]	41,3 [40,0; 43,0]	41,3 [39,5; 43,0]	41,0 [39,7; 43,0]
ОСЗП по ВАШ, мм	60,0 [50,0; 60,0]	60,0 [50,0; 63,0]	50,0 [31,0; 50,0]	50,0 [40,0; 50,0]	40,0 [17,0; 40,0]	30,0 [20,0; 40,0]	20,0 [3,0; 30,0]	20,0 [3,0; 30,0]

индексу Лекена. Однако в основной группе индекс WOMAC был значимо ниже, чем в группе сравнения (табл. 1).

Данные о динамике состояния больных за время наблюдения представлены в табл. 2. На фоне лечения как в группе МК, так и в группе сравнения ($p<0,0001$) уже на 7-й день отмечалось уменьшение болевого синдрома, которое сохранялось вплоть до последнего визита ($p<0,0001$ для всех сравнений в каждой группе). Различий между группами по выраженности боли в коленном суставе в течение всего периода наблюдения не было ($p>0,05$). Интенсивность боли по ВАШ в основной группе снизилась в среднем на $65,0\pm 25,6\%$, а в группе сравнения — на $62,8\pm 29,1\%$ ($p>0,05$).

ОПКС стала значимо меньше к визиту 3 и продолжала уменьшаться до визита 4 в обеих группах ($p<0,001$ по сравнению с визитом включения для обеих групп; см. табл. 2). Кроме того, выявлено улучшение ОСЗП по ВАШ уже на момент визита 2 как в группе МК, так и в группе АМ ($p<0,0001$). Через 28 дней этот показатель улучшился в среднем на $69,7\pm 24,3$ и $66,6\pm 26,8\%$ соответственно ($p<0,0001$ для каждой группы). Значимых различий между группами по динамике ОПКС и ОСЗП не выявлено ($p>0,05$).

Оценка по индексам Лекена и WOMAC осуществлялась во время визита скрининга (визит 0) и после 28 дней лечения (визит 4). На фоне терапии в обеих группах зафиксированы значимое улучшение функционального статуса по индексу WOMAC и улучшение функциональной активности в повседневной жизни по индексу Лекена (рис. 2). В группе МК

среднее снижение индекса Лекена составило $55,0\pm 30,1\%$, в группе АМ — $52,8\pm 38,3\%$, а индекса WOMAC — $58,9\pm 30,8$ и $59,3\pm 31,8\%$ соответственно, при этом различий в динамике данных показателей между двумя группами не было ($p>0,05$).

Частота положительного ответа на терапию по критерию OMERACT—OARSI для препаратов, применяемых для лечения ОА, составила 96% в группе МК и 90% в группе АМ; статистически значимых различий между группами не выявлено ($p>0,05$).

В течение всего исследования 12 (24,0%) пациентов из группы МК и 13 (26,0%) из группы АМ не нуждались в приеме нимесулида. Через 7 дней после начала местного применения мелоксикама в первой группе отказались от приема нимесулида еще 10 пациентов, а во второй — 11. В течение последующих 2 нед наблюдения дополнительно 12 и 8 больных соответственно перестали использовать нимесулид. Таким образом, в группе МК от нимесулида отказались 22 (57,9%), а в группе АМ — 19 (51,4%) пациентов, исходно нуждавшихся в его приеме ($p>0,05$). Среднее количество принятых таблеток нимесулида в группах МК и АМ составило $11,2\pm 5,3$ и $11,1\pm 5,7$ соответственно ($p>0,05$).

За 28 дней лечения средний расход МК составил 3,90 тубы, а препарата сравнения — 3,94 тубы ($p>0,05$).

В ходе всех визитов проводились физикальный осмотр, контроль АД, ЧСС и температуры тела. Статистически значимых различий между группами не наблюдалось ни по одному из оцениваемых параметров во время всех визитов. Не от-

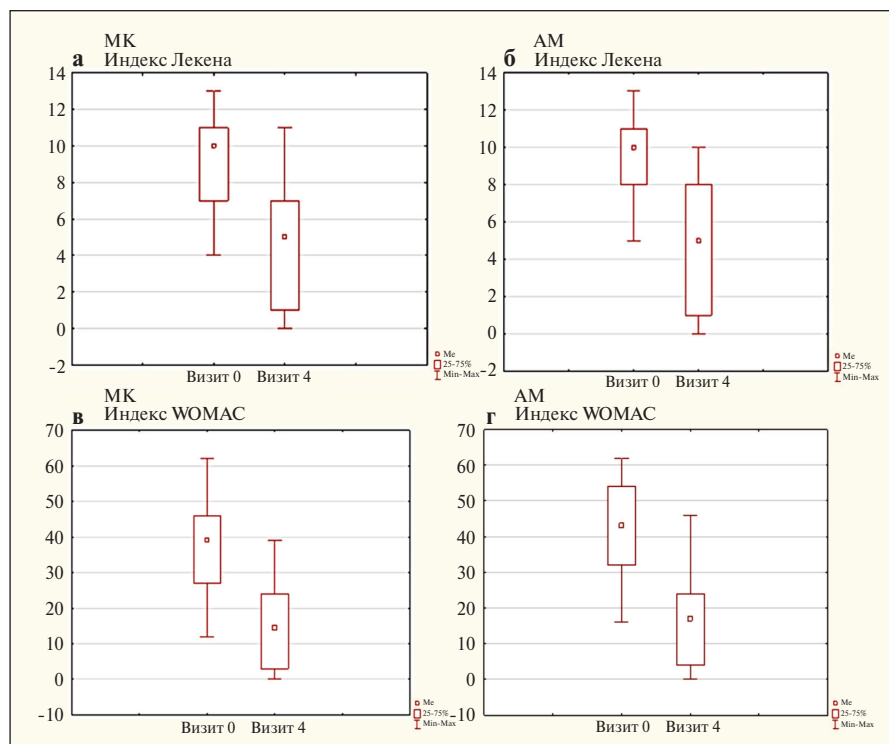


Рис. 2. Динамика индексов Лекена (а, б) и WOMAC (в, г), $p < 0,0001$ внутри каждой группы, $p > 0,05$ между группами

Fig. 2. Dynamics of the Lequesne (a, б) and WOMAC (в, г) indices, $p < 0.0001$ in each group, $p > 0.05$ between groups

мечено отрицательной динамики состояния больных в ходе наблюдения в обеих группах. Различий между группами по данным ЭКГ при включении и в динамике не было.

Для оценки безопасности в ходе визитов 0 и 4 проводилось лабораторное обследование, включавшее анализы крови (клинический и биохимический) и мочи. Группы не различались по всем показателям клинического и биохимического анализов крови как при включении в исследование, так и после 4 нед наблюдения ($p > 0,05$; табл. 3). Значимых изменений в анализах мочи также не обнаружено. Не отмечалось отрицательной динамики после 28 дней лечения ни по одному из изучаемых показателей в обеих группах.

На протяжении всего периода наблюдения переносимость и МК, и АМ была удовлетворительной. Было зарегистрировано две НР средней степени тяжести у 2 (4%) пациентов в группе МК — жидкий стул и повышение АД. По мнению исследователей, обе НР не были связаны с применением препарата, они разрешились без последствий, больные продолжили участие в исследовании. Серьезных НР не выявлено. Различий по числу пациентов

Таблица 3. Показатели анализов крови на момент визитов 0 и 4 (Me [25-й; 75-й перцентили])
Table 3. Blood parameters at Visits 0 and 4, Me [25th; 75th percentile])

Показатель	Визит 0		Визит 4	
	группа МК	группа АМ	группа МК	группа АМ
Гемоглобин, г/л	136,0 [128,0; 140,0]	139,5 [130,0; 144,0]	137,0 [128,0; 140,0]	139,5 [131,0; 142,0]
Тромбоциты, 10^9 /л	241,5 [210,0; 286,0]	249,5 [204,0; 272,0]	250,0 [213,0; 280,0]	244,0 [210,0; 287,0]
Лейкоциты, 10^9 /л	6,0 [5,5; 7,2]	6,4 [5,4; 7,0]	6,2 [5,9; 6,9]	6,2 [5,5; 7,2]
СОЭ, мм/ч	10,0 [8,0; 14,0]	12,0 [8,0; 15,0]	10,0 [7,0; 15,0]	10,0 [8,0; 13,0]
Глюкоза, ммоль/л	5,3 [4,8; 5,8]	5,4 [4,8; 5,8]	5,5 [4,9; 5,9]	5,2 [5,0; 5,7]
АЛТ, Ед/л	18,3 [13,6; 24,0]	20,1 [15,0; 29,0]	18,9 [13,5; 24,0]	19,4 [15,9; 26,9]
АСТ, Ед/л	19,1 [15,3; 24,0]	20,6 [17,0; 25,0]	19,4 [15,3; 23,2]	19,4 [17,0; 24,7]
ЩФ, Ед/л	158,6 [73,0; 195,0]	163,0 [101,0; 198,0]	161,0 [83,0; 188,0]	155,9 [100,0; 190,0]
Мочевая кислота, мкмоль/л	236,0 [190,0; 297,0]	256,6 [180,0; 310,5]	226,0 [195,6; 293,0]	241,0 [191,0; 311,2]
Креатинин, мкмоль/л	87,1 [73,0; 92,8]	85,6 [73,5; 93,0]	90,0 [74,0; 95,0]	87,0 [72,4; 95,2]
Общий билирубин, мкмоль/л	10,8 [8,0; 13,6]	10,8 [8,0; 13,2]	10,3 [7,8; 13,6]	10,6 [8,2; 12,9]
γ -ГТ, Ед/л	27,2 [21,1; 37,5]	28,6 [21,2; 37,4]	28,1 [17,7; 36,2]	29,6 [20,5; 36,1]
Общий белок, г/л	72,0 [67,0; 77,2]	73,7 [70,0; 79,0]	71,5 [67,9; 78,0]	72,5 [69,0; 78,9]
Калий, ммоль/л	4,3 [3,9; 4,6]	4,2 [4,0; 4,7]	4,3 [3,9; 4,5]	4,3 [4,1; 4,7]

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ЩФ — щелочная фосфатаза, γ -ГТ — γ -глутамилтранспептидаза.

с НР между группами не было. Случаи выбывания из исследования по причине развития НР не зафиксированы.

Обсуждение. Особенностью современного отечественного фармацевтического рынка является преобладание воспроизведенных ЛС как импортного, так и отечественного производства (78–95% общего объема продаж). Для регистрации каждого из них необходимо доказать, что препарат произведен с соблюдением принципов надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP), снабжен адекватной инструкцией по медицинскому применению и терапевтически эквивалентен аналогичным ЛС, уже находящимся в обращении на фармацевтическом рынке.

Настоящее исследование было направлено на изучение сопоставимости результатов лечения у пациентов с гонартрозом, которые оценивались по влиянию на боль в коленном суставе. Боль в суставах — основная причина обращения больных ОА к врачам. Наличие коморбидности часто затрудняет применение НПВП, так как ведет к резкому увеличению частоты НР и усугублению течения сопутствующих заболеваний. Использование локальных форм НПВП в сочетании с нефармакологическим лечением и назначением уже на ранних стадиях заболевания симптоматических препаратов замедленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA) может значительно затормозить патологический процесс в суставах.

Полученные в исследовании данные продемонстрировали, что использование 1% геля для наружного применения МК и АМ дает аналогичные результаты по влиянию как на выраженность боли по ВАШ, так и на ОПКС, который значительно уменьшился уже после 2 нед лечения. Согласно представленным результатам, 95% доверительный интервал для боли на 4-й неделе в группе МК не выходил из диапазона клинически приемлемого различия между препаратами — 10 мм по ВАШ, что подтверждает неменьшую эффективность исследуемого препарата по сравнению с препаратом сравнения в отношении снижения интенсивности боли при ходьбе к 4-й неделе.

Кроме того, выявлено одностороннее действие обоих препаратов на функциональный статус по индексу WOMAC и функциональную активность в повседневной жизни по индексу Лекена, при этом различий в динамике данных показателей между двумя группами не было.

Анализ безопасности показал, что препараты обладают аналогичными характеристиками переносимости и безопасности. Серьезных НР и летальных исходов в ходе исследования не зарегистрировано.

Заключение. Таким образом, проведенное многоцентровое исследование продемонстрировало, что МК является эффективным и безопасным препаратом для местного применения при ОА, сопровождающемся болевым синдромом.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Галушко ЕА, Большакова ТВ, Виноградова ИБ и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования (предварительные результаты). Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):11–7. [Galushko EA, Bol'shakova TV, Vinogradova IB, et al. The structure of rheumatic diseases among the adult population of Russia according to epidemiological research (preliminary results) *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;47(1):11–7. (In Russ.)].
2. Балабанова РМ, Дубинина ТВ. Динамика пятилетней заболеваемости болезнями костно-мышечной системы и их распространенности среди взрослого населения России за 2013–2017 гг. Современная ревматология. 2019;13(4):11–7. [Balabanova RM, Dubinina TV. Five-year (2013–2017) trends in the incidence and prevalence of musculoskeletal system diseases among the adult population of Russia. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(4):11–7. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-4-11-17.
3. Derry S, Conaghan P, Da Silva JAP, et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 22;4(4):CD007400. doi: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
4. https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/667_1?ysclid=lee4vi1phy902870400
5. Rannou F, Pelletier JP, Martel-Pelletier J. Efficacy and safety of topical NSAIDs in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Feb;45(4 Suppl):S18–21. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.007. Epub 2015 Dec 2.
6. Miyatake S, Ichihara H, Kondo E, Yasuda K. Randomized clinical comparisons of diclofenac concentration in the soft tissues and blood plasma between topical and oral applications. *Br J Clin Pharmacol*. 2009 Jan;67(1):125–9. doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03333.x.
7. Brunner M, Dehghanyar P, Seigfried B, et al. Favourable dermal penetration of diclofenac after administration to the skin using a novel spray gel formulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2005 Nov;60(5):573–7. doi: 10.1111/j.1365-2125.2005.02484.x.ssss

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
09.03.2023/17.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Канонфарма продакшн». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article is sponsored by Canonpharma production. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

Торопцова Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-4739-4302>