

Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Кашеварова Н.Г.¹, Таскина Е.А.¹, Стребкова Е.А.¹, Шарапова Е.П.¹,
Савушкина Н.М.¹, Короткова Т.А.¹, Алексеева Л.И.^{1,2}, Лиля А.М.^{1,2}

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

²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) характеризуются высоким профилем безопасности благодаря низкой системной абсорбции. Они не увеличивают риск развития класс-специфических нежелательных явлений (НЯ) со стороны желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой системы и почек, что дает возможность назначать их даже при наличии выраженной коморбидной патологии, которая характерна для пациентов с остеоартритом (ОА).

Цель исследования — в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность препарата Артоксан гель (теноксикам) 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с ОА коленных суставов II–III стадий по Kellgren–Lawrence в возрасте от 41 до 78 лет. Случайным образом пациенты были распределены в две группы: 1-я получала Артоксан гель 1% по 5 см 2 раза в день в течение 14 дней; 2-я — Диклофенак гель 1% по той же схеме. На фоне терапии оценивались боль по визуальной аналоговой шкале, индекс WOMAC, качество жизни по опроснику EQ-5D, удовлетворенность терапией и время наступления эффекта.

Результаты и обсуждение. Было продемонстрировано, что локальные формы НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшают боль, скованность, улучшают функциональное состояние суставов и качество жизни. Они также обладают хорошим профилем безопасности и быстрым симптоматическим эффектом. Сравнение двух групп показало, что у пациентов, получавших локальную форму теноксикама, наблюдалась тенденция к более быстрому и выраженному развитию обезболивающего эффекта.

Заключение. Результаты проведенного исследования подтверждают хорошую эффективность и безопасность локальных форм НПВП.

Ключевые слова: остеоартрит; локальные формы нестероидных противовоспалительных препаратов; теноксикам; Артоксан гель; эффективность; безопасность.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Кашеварова НГ, Таскина ЕА, Стребкова ЕА, Шарапова ЕП, Савушкина НМ, Короткова ТА, Алексеева ЛИ, Лилля АМ. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теноксикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2023;17(3):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59

A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis

Kashevarova N.G.¹, Taskina E.A.¹, Strebkova E.A.¹, Sharapova E.P.¹, Savushkina N.M.¹,
Korotkova T.A.¹, Alekseeva L.I.^{1,2}, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia

Local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are characterized by a high safety profile due to low systemic absorption. They do not increase the risk of developing class-specific gastrointestinal, cardiovascular and kidney adverse events (AEs), which makes it possible to prescribe them even in severe comorbid pathology, which is typical for patients with osteoarthritis (OA).

Objective: to evaluate the efficacy and safety of Artoksan gel (tenoxicam) 1% in comparison with Diclofenac gel 1% in patients with knee OA in a prospective comparative randomized trial.

Material and methods. The study included 60 patients with Kellgren—Lawrence stages II—III knee OA, aged 41 to 78 years. The patients were randomly divided into two groups: the 1st group received Artozan gel 1%, 5 cm 2 times a day for 14 days; 2nd — Diclofenac gel 1% according to the same scheme. During therapy, we assessed pain using a visual analog scale, the WOMAC index, quality of life using the EQ-5D questionnaire, satisfaction with therapy, and time to effect.

Results and discussion. It has been demonstrated that local forms of NSAIDs have a positive effect on all clinical manifestations of OA: effectively reduce pain, stiffness, improve the functional state of the joints and quality of life. They also have a good safety profile and a fast symptomatic response. Comparison of the two groups showed that in patients receiving the local form of tenoxicam, there was a tendency to a more rapid and pronounced analgesic effect.

Conclusion. The results of the study confirm the good efficacy and safety of local forms of NSAIDs.

Keywords: osteoarthritis; local forms of non-steroidal anti-inflammatory drugs; tenoxicam; Artozan gel; efficiency; safety.

Contact: Elena Alexandrovna Taskina; braell@mail.ru

For reference: Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Korotkova TA, Alekseeva LI, Lila AM. A prospective comparative randomized trial of the efficacy and safety of topical tenoxicam and diclofenac in knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(3):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59

Профилактика и лечение остеоартрита (ОА) — одна из важнейших проблем, стоящих перед системами здравоохранения многих стран мира. По оценкам Глобального исследования бремени болезней, в 2019 г. в мире ОА страдало более 500 млн человек. По прогнозам, распространенность ОА будет расти за счет увеличения продолжительности жизни и количества пациентов с избыточной массой тела [1]. Только за последние 30 лет (с 1990 по 2019 г.) число больных ОА во всех странах увеличилось на 48% [2]. По данным Минздрава России, в 2017 г. численность пациентов с этим заболеванием составляла более 4,3 млн при устойчивой тенденции к ежегодному приросту его новых случаев [3]. Однако клинико-эпидемиологическое исследование, проводившееся в России, показало, что реальная распространенность ОА может превышать зарегистрированную в 3 раза, составляя 14–16 млн взрослого населения [4].

ОА обуславливает существенную финансовую нагрузку на общество в целом за счет как инвалидизации, так и повышенной смертности пациентов [5]. К основным причинам, объясняющим развитие таких исходов, относятся: хроническая боль, гиподинамия, высокая коморбидность, метаболические и психоэмоциональные нарушения, а также персистирование низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе патогенеза ОА [6]. Таким образом, практически перед любой национальной системой здравоохранения в настоящий момент стоит проблема ранней диагностики и адекватного лечения этого заболевания.

Во всех рекомендациях/консенсусах экспертов по ведению и лечению ОА подчеркивается, что одной из основных задач является уменьшение боли, которое может способствовать снижению риска прогрессирования и летальности [7, 8]. В недавно опубликованном метаанализе 6 когортных исследований еще раз было подтверждено, что боль при ОА способствует значимому повышению риска летальности — на 35% (коэффициент риска, КР 1,35; 95% доверительный интервал, ДИ 1,12–1,63) [9].

К сожалению, несмотря на значительный прогресс в изучении боли при ОА, проблема ее лечения далека от окончательного решения. Это связано главным образом с тем, что, во-первых, боль — субъективный признак, а, во-вторых, она может быть обусловлена различными патофизиологическими механизмами, что создает серьезные трудности при терапии.

Важнейшим средством купирования боли при ОА остаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые способны блокировать циклооксигеназу (ЦОГ) 2 и

снижать синтез провоспалительных простагландинов (ПГ), прежде всего ПГЕ₂. Эта субстанция участвует в разнообразных патологических процессах: выработке цитокинов, факторов роста, продуктов перекисного окисления, сенсилизации ноцицепторов, аутоиммунных и иммуновоспалительных реакций и пр. [10]. В недавно опубликованном обзоре было продемонстрировано, что НПВП угнетают выработку многих провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин (ИЛ) 6, ИЛ8, фактор некроза опухоли α , а также матриксных металлопротеиназ 3 и 13, С-телопептида коллагена II типа, СРБ и др., тем самым оказывая «патогенетическое» влияние, уменьшая выраженность воспаления и деградацию хрящевой ткани [11].

НПВП показаны для лечения ОА в соответствии с рекомендациями Ассоциации ревматологов России, OARSI (Osteoarthritis Research Society International), ACR (American College of Rheumatology), ESCEO (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases) и других врачебных сообществ [6, 12, 13]. Вместе с тем постоянно обсуждается вопрос о безопасности такой терапии. В последних российских рекомендациях по рациональному использованию НПВП [14] еще раз подчеркнуто, что не существует безопасного препарата данной группы, все они в той или иной степени могут индуцировать широкий спектр нежелательных явлений (НЯ), среди которых наибольшее значение имеет развитие патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы (ССС) и почек.

В связи с этим все большую популярность завоевывают локальные формы НПВП, которые благодаря низкой системной абсорбции отличаются высоким профилем безопасности. Они не увеличивают риск возникновения класс-специфических НЯ со стороны ЖКТ, СССР и почек, что дает возможность назначать их при наличии выраженной коморбидной патологии, которая так характерна для пациентов с ОА.

Чрезвычайно важно, что локальные формы НПВП обладают хорошим обезболивающим эффектом. В частности, в систематическом обзоре и метаанализе 2021 г. было показано, что НПВП для местного использования при ОА коленного сустава значимо превосходят плацебо по анальгетическому действию (стандартизированное среднее различие, ССР 0,365; 95% ДИ 0,24–0,49) и улучшают функциональную способность (ССР 0,354; 95% ДИ 0,268–0,493) [15]. При этом авторы отметили, что наибольшая доказательная база имеется у локальных форм диклофенака и кетопрофена. Продолжи-

тельность их применения составляет до 2 нед. В то же время локальная форма теноксикама изучалась в незначительном числе работ.

Цель исследования — в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании оценить эффективность и безопасность препарата Артоксан гель (теносикам) 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов.

Материал и методы. *Критерии включения* в исследование: возраст больных от 40 до 80 лет; наличие ОА коленного сустава II или III стадии по Kellgren—Lawrence, соответствующего критериям ACR; боль при ходьбе в анализируемом коленном суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); удовлетворительная комплаентность больных; наличие подписанного и датированного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; прием пероральных или парентеральных симптоматических медленно действующих препаратов для лечения ОА (хондроитина сульфат, глюкозамин, диацереин, неомыляемые соединения масла авокадо и соевых бобов и др.) менее чем за 3 мес до начала исследования; применение топических форм НПВП в течение последних 2 нед, системных НПВП за 5 сут до скрининга; внутрисуставное введение любых препаратов в течение 6 нед до начала исследования; вторичный ОА, связанный с инфекционным артритом, пирофосфатной артропатией, болезнью Педжета, внутрисуставными переломами, хронозом, акромегалией, гемохроматозом, болезнью Вильсона, первичным хондроматозом, воспалительными заболеваниями суставов (ревматоидный артрит, псориатический артрит, анкилозирующий спондилит и др.); хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; тяжелые декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз основного заболевания, а также делают невозможным участие больного в клиническом исследовании); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; психические болезни, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголем; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр; лечение глюкокортикоидами (ГК) в течение последних 2 мес; беременность, период лактации; полное или неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза носа или околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других НПВП (в том числе в анамнезе).

В период проведения исследования не допускалось локальное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты, выполнение физиотерапевтических процедур.

После подписания информированного согласия пациенты были рандомизированы в две группы методом непрозрачных, запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов. Пациенты 1-й группы ($n=30$) получали Артоксан гель¹ 1% — полоска геля 5 см 2 раза в день в течение 14 дней; пациенты 2-й группы ($n=30$) — Диклофенак гель 1% по той же схеме.

Длительность исследования составила 14 дней, число визитов — 3: визит 0 (В0) — скрининг, визит 1 (В1) — начало терапии (мог совпадать с В0), визит 2 (В2) — через 7 дней после начала терапии, визит 3 (В3) — через 14 дней после начала терапии.

В исследование включено 60 пациентов (91,7% женщин) в возрасте от 41 года до 78 лет (средний возраст — $62,5 \pm 8,04$ года), индекс массы тела (ИМТ) — $24,9 \pm 4,67$ кг/м², медиана длительности ОА — 5,7 [3; 15] года. У 80% обследованных определялась II и у 20% — III рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren—Lawrence. Среди коморбидных заболеваний чаще всего регистрировались: артериальная гипертензия (66,7%), ожирение (43,3%), атеросклероз (28,3%), сахарный диабет 2-го типа (11,7%) и ишемическая болезнь сердца (11,7%). У 14 пациентов имелось 1 коморбидное заболевание, у 15 — 2, у 12 — 3, у 6 — 4, у 4 — 5, у 3 — 6 и у 6 пациентов коморбидной патологии не выявлено.

До включения в исследование 71,7% пациентов получали различные пероральные НПВП, преимущественно из групп мелоксикама (16,7%) и нимесулида (20,9%).

Эффективность лечения оценивалась по времени наступления эффекта, динамике интенсивности боли в целевом коленном суставе (наиболее болезненном на момент включения в исследование) при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также его составляющих (боль, скованность и функциональная недостаточность, ФН), качества жизни по опроснику EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions). Дополнительно учитывались оценка состояния здоровья пациентом (ОСЗП) по ВАШ, общая оценка эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение, улучшение, отсутствие эффекта и ухудшение). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер НЯ, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для проведения статистической обработки результатов было использовано программное обеспечение — Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова—Смирнова, Шапиро—Уилка и частотный анализ. Используются методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного интервала (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился анализ one way ANOVA или дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все больные ($n=60$) успешно завершили двухнедельный курс терапии локальными НПВП, ни один пациент не выбыл из исследования, что позволило провести статистические расчеты на популяции больных, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol, PP-популяция).

Пациенты обеих групп были сопоставимы по возрасту, ИМТ, количеству сопутствующих заболеваний, длительности ОА, оценке интенсивности боли при ходьбе по ВАШ, индексам WOMAC, EQ-5D, а также ОСЗП (табл. 1).

Результаты исследования продемонстрировали значимое уменьшение боли в коленных суставах по ВАШ под

¹Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш., Турция.

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. Comparative characteristics of patients included in the study

Параметр	1-я группа (Артоксан гель, n=30)	2-я группа (Диклофенак гель, n=30)	p
Возраст, годы, M±SD	63,2±7,6	61,8±8,5	0,50
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	8,5 [3; 17]	6,5 [3; 10]	0,22
ИМТ, кг/м ² , M±SD	24,8±4,1	25,0±5,2	0,89
Боль по ВАШ, мм, M±SD	60,1±11,7	57,3±11,4	0,35
Суммарный индекс WOMAC, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	1222 [998; 1469]	1258,5 [928; 1650]	0,74
EQ-5D, баллы, Me [25-й; 75-й перцентили]	0,52 [0,52; 0,59]	0,52 [0,52; 0,59]	0,53
ОСЗП, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	46,5 [40; 60]	50 [40; 60]	0,62

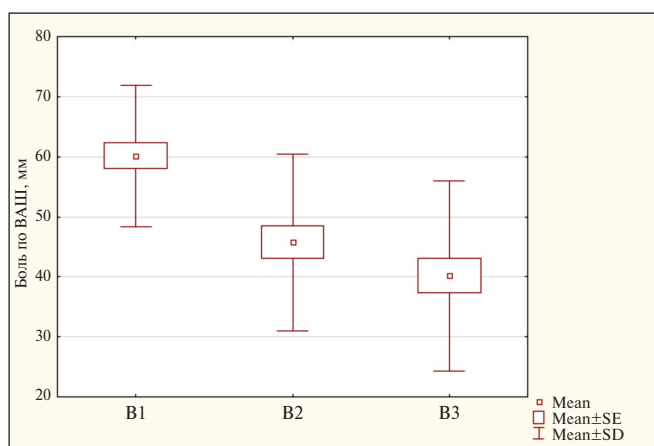


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах при ходьбе по ровной поверхности на фоне лечения гелем Артоксан

Fig. 1. Dynamics of the intensity of knee pain when walking on a flat surface during treatment with Artozan gel

влиянием обоих препаратов уже через 1 нед терапии (B2), после 2-й недели лечения (B3) отмечалось дальнейшее уменьшение боли в обеих группах. В частности, в 1-й группе (рис. 1) через 1 нед (B2) зафиксировано снижение данного показателя на 23,2% (в среднем до 45,7±14,7 мм; $p<0,0001$), а через 2 нед (B3) — на 32,5% (до 40,2±15,8 мм;

$p<0,0001$). Похожие результаты были получены у пациентов, использовавших гель Диклофенак. Так, оценка боли по ВАШ в целевом коленном суставе в начале исследования (B1) составила в среднем 57,3±11,4 мм, на момент B2 — 46,3±17 (p=0,0008), B3 — 41,1±17,1 мм ($p<0,0001$); выявлено уменьшение боли на 19,2 и 28% соответственно. Межгрупповых различий ни при одном визите не установлено; значимое уменьшение боли (до <40 мм по ВАШ) зарегистрировано у 63,3% лиц в 1-й группе и у 56,7% во 2-й ($p>0,05$).

При анализе суммарного индекса WOMAC и его составляющих (боль, скованность, ФН по WOMAC) наблюдалась аналогичная закономерность (табл. 2). Значимое снижение анализируемых показателей также произошло к B2 ($p<0,05$ для всех значений). На момент B2 и B3 изменение медианы боли по WOMAC в группе Артоксан геля составило 49 [19; 83] и 60 [32; 84] мм против 36,5 [20; 76] и 57 [18; 97] мм в группе Диклофенак геля; скованности — 18,5 [8; 31] и 29 [15; 41] мм против 17,5 [5; 34] и 21,5 [4; 41] мм, ФН — 137,5 [59; 209] и 201 [82; 313] мм против 120 [24; 252] и 242 [22; 334] мм. Межгрупповых различий не отмечено, что свидетельствует о хорошем анальгетическом потенциале двух препаратов.

Эффективность препарата Артоксан гель подтверждается также улучшением качества жизни по EQ-5D (рис. 2, a). В начале исследования (B1) медиана данного показателя составляла 0,52 [0,52; 0,59], среднее значение (M) — 0,47 балла, через 1 нед (B2) — 0,52 [0,52; 0,59] и 0,55 балла ($p=0,04$),

Таблица 2. Динамика основных проявлений ОА по WOMAC у пациентов 1-й и 2-й групп на фоне лечения, мм, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Dynamics of the main OA manifestations according to WOMAC in patients of the 1st and 2nd groups during treatment, mm, Me [25th; 75th percentile]

Параметр	В	1-я группа (Артоксан гель, n=30)	2-я группа (Диклофенак гель, n=30)	p
Боль	1	278 [196; 295]	248 [193; 306]	0,89
	2	200 [139; 248]	191,5 [117; 281]	0,91
	3	173,5 [113; 221]	164,5 [77; 260]	0,66
Скованность	1	106 [94; 131]	109 [80; 144]	0,93
	2	85 [63; 118]	82,5 [60; 120]	0,85
	3	73,5 [46; 111]	74,5 [43; 107]	0,77
ФН	1	869 [720; 1061]	905,5 [661; 1188]	0,52
	2	714 [565; 883]	722,5 [433; 1001]	0,94
	3	668 [489; 807]	625 [362; 952]	0,99
Суммарный индекс	1	1222 [998; 1469]	1258,5 [928; 1650]	0,74
	2	1010 [795; 1224]	1001 [601; 1438]	0,98
	3	948,5 [638; 1139]	865,5 [492; 1342]	0,99

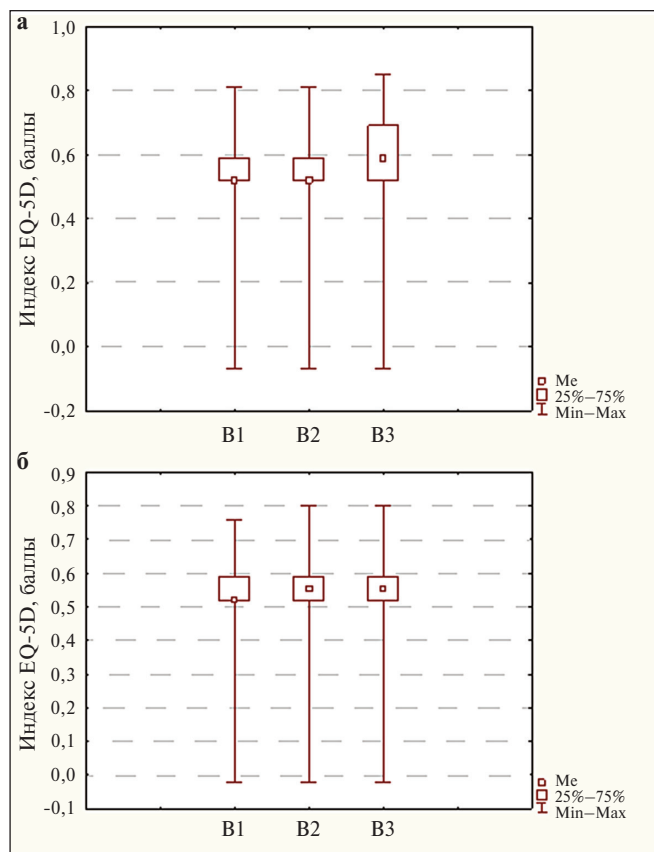


Рис. 2. Динамика индекса EQ-5D на фоне лечения гелем Артоксан (а) и гелем Диклофенак (б)

Fig. 2. Dynamics of the EQ-5D index during treatment with Artozan gel (a) and Diclofenac gel (b)

через 2 нед (B3) — 0,59 [0,52; 0,69] и 0,59 балла ($p=0,01$ по сравнению с исходными данными). В группе геля Диклофенак (рис. 2, б) индекс EQ-5D не претерпел значимых изменений за весь период наблюдения ($p>0,05$): 0,52 [0,52; 0,59] и 0,51; 0,56 [0,52; 0,59] и 0,56; 0,56 [0,52; 0,59] и 0,57 соответственно. При этом межгрупповых различий не установлено.

Эффективность терапии подтверждается и динамикой ОСЗП по ВАШ. Так, при использовании геля Артоксан (рис. 3, а) уже к B2 она значительно улучшилась, и ее медиана увеличилась с 46,5 [40; 60] до 51,5 [44; 65] мм ($p=0,002$), а к B3 отмечалось дальнейшее увеличение этого показателя до 56,5 [50; 66] мм ($p=0,0009$ по сравнению с B1 и $p=0,002$ по сравнению с B2). Во 2-й группе (рис. 3, б) также продемонстрировано статистически значимое улучшение ОСЗП к B2 с увеличением медианы данного показателя с 50 [40; 60] до 60 [50; 70] мм ($p=0,0002$), на протяжении последующих 7 дней лечения достигнутый результат сохранялся — 60 [50; 70] мм ($p=0,0005$ по сравнению с B1 и $p=0,07$ по сравнению с B2).

Медиана времени до появления позитивного эффекта терапии при использовании локальных форм НПВП составляла 4 [2,5; 6,5] дня в 1-й группе и 6 [4,0; 7,0] дней во 2-й группе ($p>0,05$). Полученные результаты подтверждают значимое симптоматическое действие локальных форм НПВП с тенденцией к более быстрому развитию эффекта на фоне лечения теноксикамом. С этим согласуется оценка эффективности лечения по мнению врача и пациента (рис. 4, а, б): значительное

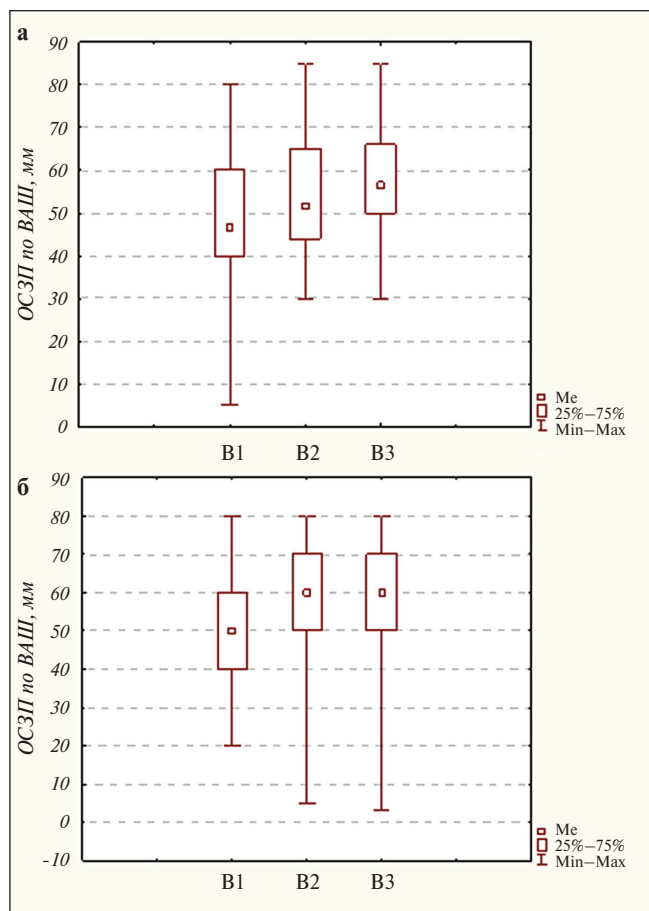


Рис. 3. Динамика ОСЗП на фоне лечения гелем Артоксан (а) и гелем Диклофенак (б)

Fig. 3. Dynamics of general health (assessed by patient) during treatment with Artozan gel (a) and Diclofenac gel (b)

улучшение и улучшение после 7 дней терапии отмечено у 85,0% пациентов в 1-й группе и у 75% во 2-й, через 14 дней — у 88,3 и 73,3% соответственно ($p>0,05$). К моменту завершения исследования терапия была неэффективна у 10 и 25% больных соответственно ($p>0,05$), в единичных случаях в обеих группах отмечено ухудшение самочувствия.

НЯ зарегистрированы у 2 пациентов (по 1 из каждой группы): в 1-й группе у пациентки на 3-й день терапии были отмечены нарушение стула (диарея до 10 раз в сутки), боль в эпигастральной области на протяжении суток, которые полностью купированы однократным приемом противодиарейного препарата. Связь с исследуемым локальным средством сомнительная. Во 2-й группе за время наблюдения у пациентки неоднократно возникало повышение артериального давления (АД) до 150/90 мм рт. ст., в связи с чем она несколько раз дополнительно принимала препарат моксонидин 0,4 мг/сут с положительным эффектом. Связь с исследуемым препаратом определенная.

Таким образом, в двухнедельном рандомизированном сравнительном исследовании было продемонстрировано, что локальные формы НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА: эффективно уменьшают боль, скованность и улучшают функциональное состояние суставов. Также эти препараты обладают хорошим профилем безопасности и быстрым развитием симптоматического эффекта.

Как показало сравнение двух групп, у пациентов, использовавших Артоксан гель, наблюдались значимое улучшение качества жизни и тенденция к более быстрому развитию обезболивающего эффекта.

Обсуждение. Основная цель консервативного лечения ОА — добиться симптоматического облегчения и замедления прогрессирования, чтобы предотвратить или отсрочить различные хирургические вмешательства на суставах. Разнообразные варианты такого лечения включают физические упражнения, снижение массы тела, ортопедическую коррекцию, физио- и фармакотерапию. НПВП для локального применения широко рекомендуются в национальных и международных руководствах в качестве первого варианта симптоматического лечения ОА [13, 16–19]. Например, ESCEO предлагает назначать НПВП в качестве первого этапа медикаментозной терапии ОА коленного сустава [13]. Национальный институт здоровья и качества медицинской помощи (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) и ACR рекомендуют местные НПВП для лечения ОА любой локализации, кроме тазобедренных суставов [17, 18]. Причем, согласно рекомендациям ACR, у пациентов 75 лет и старше целесообразно использовать именно локальные, а не системные НПВП, так как в старческом возрасте часто имеются сопутствующие заболевания и/или повышенный риск развития различных осложнений на фоне приема этих препаратов [18].

В 2018 г. были представлены результаты систематического метаанализа 17 рандомизированных клинических исследований, в которых еще раз было доказано преимущество локальных НПВП перед плацебо (размер эффекта, ES 0,3; 95% ДИ 0,19–0,41) [20]. В серии клинических исследований было продемонстрировано, что после местного применения концентрация НПВП в тканях непосредственно в области нанесения (сухожилия, мышцы, подкожная жировая клетчатка и надкостница) в 2,05–6,61 раза выше, чем при приеме их пероральных форм [21–23]. При этом системная биодоступность при локальном нанесении составляет менее 10% концентрации, достигнутой после приема препарата внутрь [24, 25]. Благодаря низкой системной абсорбции по сравнению с пероральными препаратами частота системных НЯ при местном применении НПВП крайне мала и сопоставима с таковой плацебо [26]. Подавляющее большинство НЯ представлено локальными реакциями со стороны кожных покровов: покраснением, высыпаниями и/или зудом [27, 28], которые быстро купируются после отмены препарата.

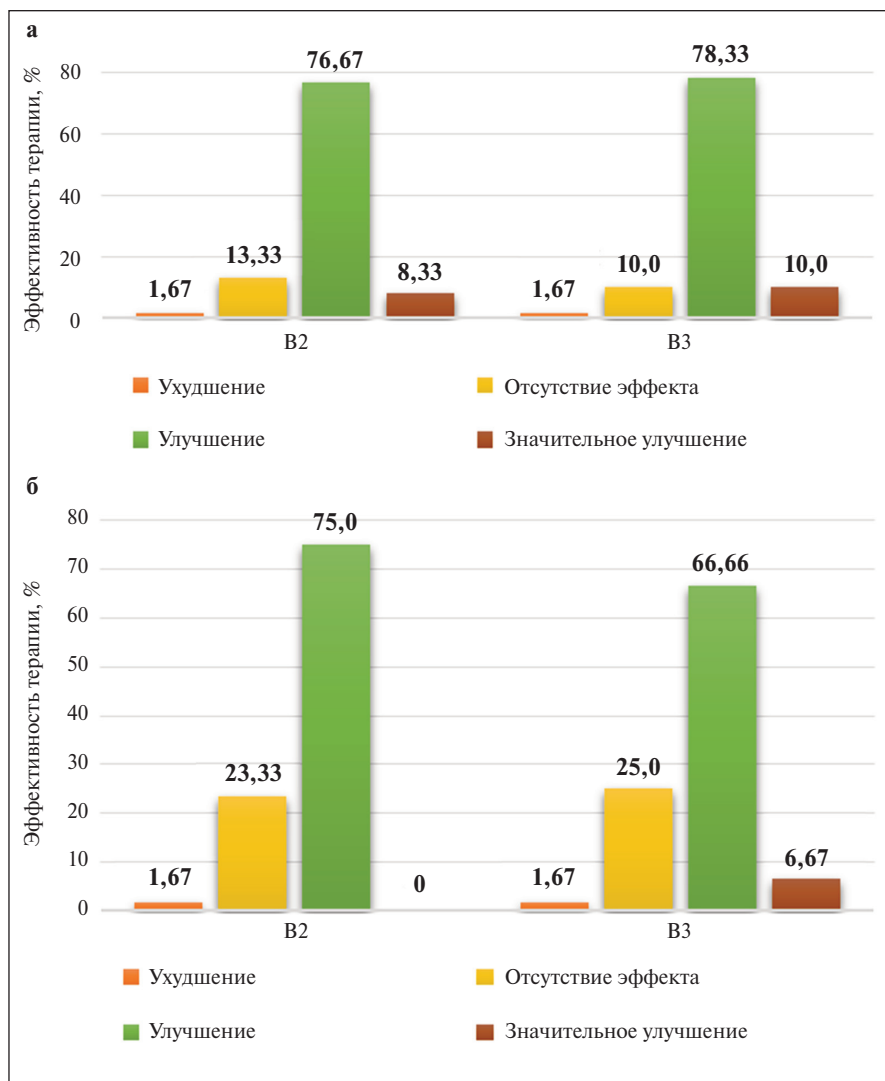


Рис. 4. Оценка эффективности терапии по мнению врача и пациента в группе геля Артоксан (а) и группе геля Диклофенак (б)

Fig. 4. Evaluation of the effectiveness of therapy according to the doctor's and patient's assessment in the Artozan gel group (a) and the Diclofenac gel group (b)

В нашей работе выявлено только 1 НЯ (1,67%), связанное с применением геля Диклофенак 1%, которое проявлялось дестабилизацией АД. Данное НЯ очень редко отмечается при использовании локальных форм НПВП в отличие от пероральных. Действительно, НПВП для местного использования обладают низким риском развития класс-специфических НЯ со стороны ЖКТ, ССС и почек [29–31]. Кроме того, локальная терапия по сравнению с системной имеет еще ряд преимуществ: пациенты реже испытывают эффект ноцебо, отмечается высокая приверженность терапии. В глазах пациента пероральный препарат всегда «страшнее», чем мазь или гель.

Одним из наиболее изученных НПВП, «золотым стандартом» в лечении боли в суставах, является диклофенак. В России он представлен в различных вариантах, в том числе и большой линейкой локальных форм: крем, пена, гель, лосьон, мазь, пластырь и др. По данным литературы, среди всех форм диклофенака для местного применения гель имеет самый высокий показатель успешного лечения

(относительный риск 3,84; 95% ДИ 2,68–5,50; $p < 0,00001$) [32]. В связи с этим для сравнительного рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата теноксикам (Артоксан гель) в качестве контроля был выбран именно гель Диклофенак. На российском рынке не так давно появилась первая локальная форма теноксикама, ранее практикующие врачи назначали его только в таблетках и инъекциях. Препарат относится к традиционным НПВП – неселективным ингибиторам циклооксигеназы (ЦОГ), класс оксикамов. Соотношение ингибирующих ЦОГ2/ЦОГ1 концентраций составляет 1,34. При этом оксикамы способны воздействовать не только на ЦОГ2, но и на матриксную ПГЕ₂-синтазу, тем самым дополнительно снижая выработку центрального медиатора болевой и воспалительной реакции – ПГЕ₂ [33]. В экспериментальном исследовании (*in vitro*) теноксикам имел преимущества по сравнению с диклофенаком по влиянию на активность протеогликаназ – белков, разрушающих хрящ. При использовании теноксикама наблюдалось угнетение активности протеогликаназ на 68,3%, коллагеназ – на 36,8% [34].

Теноксикам обладает устойчивой стабильной фармакодинамикой. Он практически полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность – 99%) и обнаруживается в крови уже через 30 мин после перорального приема. Имеется хорошая доказательная база, свидетельствующая об эффективности и безопасности этого препарата при пероральном применении [33]. Единичные исследования, проведенные с локальной формой теноксикама, подтверждают полученные нами результаты. Так, А.Н. Баринов и соавт. [35] использовали местную форму теноксикама (Артоксан гель) при первичной скелетно-мышечной боли. Для повышения биодоступности препарата авторы применяли физиотерапевтические методы: электрофорез и ударно-волновую терапию (УВТ) с гелем Артоксан. Предварительные результаты продемонстрировали значимое потенцирование обезболивающего действия геля,

а также отсутствие обострений боли в зоне воздействия УВТ (2000 импульсов частотой от 5 до 12 Гц) при ноцицептивной скелетно-мышечной боли по сравнению с группой контроля.

Наши данные также указывают на значительный обезболивающий эффект изученной терапии. Оба препарата обеспечивали значимое уменьшение интенсивности боли по ВАШ, улучшение суммарного индекса WOMAC и его составляющих, а также ОСЗП. Причем выраженность терапевтического действия нарастала со временем и была максимальной к 14-му дню лечения. Значимый ответ на терапию – снижение боли до уровня слабой/умеренной (<40 мм по ВАШ) – получен у 63,3% больных в 1-й группе и у 56,7% во 2-й ($p > 0,05$). Медиана времени до наступления клинического улучшения составила 4 [2,5; 6,5] дня в основной группе и 6 [4,0; 7,0] дней в группе сравнения. При использовании геля Артоксан, в отличие от геля Диклофенак, отмечено значимое улучшение качества жизни уже через 7 дней терапии, при этом НЯ не зарегистрированы. Эти результаты могут свидетельствовать о несколько более быстром и выраженном анальгетическом эффекте у локальных форм теноксикама. Так, в конце исследования эффект отсутствовал, по мнению врача и пациента, только у 10% лиц в группе геля Артоксан и у 25% в группе геля Диклофенак.

Заключение. Результаты проведенного исследования еще раз демонстрируют, что местная терапия гелями Артоксан и Диклофенак оказывает хорошее анальгетическое действие у пациентов с ОА коленных суставов. Данные локальные НПВП позитивно влияют на все клинические проявления ОА и обладают высоким профилем безопасности. Вместе с тем полученные нами результаты свидетельствуют о более быстром и выраженном развитии клинического эффекта при использовании теноксикама. Эти достоинства геля Артоксан определяют целесообразность более активного его применения в клинической практике для лечения ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Burden of Disease Collaborative Network. *Global Burden of Disease Study 2019* (GBD 2019) results. 2020. <http://ghdx.healthdata.org/gbdresults-tool>
2. Hunter DJ, March L, Chew M. Osteoarthritis in 2020 and beyond: a Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Nov 28; 396 (10264):1711–2. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32230-3.
3. 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.
4. 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;(1):11–7. [Galushko EA, Bolshakova TV, Vinogradova IB, et al. Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study (preliminary results). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2009;(1):11–7. (In Russ.)].
5. Constantino de Campos G, Mundi R, Whittington C, et al. Osteoarthritis, mobility-related comorbidities and mortality: An overview of meta-analyses. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 Dec 25;12:1759720X20981219. doi: 10.1177/1759720X20981219. eCollection 2020.
6. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;11-2:48–52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to osteoarthritis therapy taking into account updated international guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoe obozrenie*. 2019;11-2: 48–52. (In Russ.)].
7. Лиля АМ, Ткачева ОН, Яхно НН и др. Комплексный подход к выбору терапии у пациентов с остеоартритом при первичном обращении к врачу. Консенсус экспертов (обзор литературы и резолюция). Современная ревматология. 2021; 15(3):111–6. [Lila AM, Tkacheva ON, Yakhno NN, et al. Comprehensive approach to the choice of therapy in patients with osteoarthritis at the

- first visit to the doctor. Expert consensus (literature review and resolution). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2021;15(3):111-6. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2021-3-111-116
8. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022; 8(2):65-76.
- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Modern algorithm of osteoarthritis treatment. *Terapiya*. 2022;8(2):65-76. (In Russ.).]
9. Leyland KM, Gates LS, Sanchez-Santos MT, et al. Knee osteoarthritis and time-to-all-cause mortality in six community-based cohorts: an international meta-analysis of individual participant-level data. PCCOA Steering Committee. *Aging Clin Exp Res*. 2021 Mar;33(3):529-45. doi: 10.1007/s40520-020-01762-2.
10. Таскина ЕА, Каше́варова НГ, Алексе́ева ЛИ. Место нестероидных противовоспалительных препаратов в современных рекомендациях по остеоартриту. *Современная ревматология*. 2020;14(2):123-30. [Taskina EA, Kashevarova NG, Alekseeva LI. The place of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the current osteoarthritis guidelines. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):123-30. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-123-130.
11. Fayet M, Hagen M. Pain characteristics and biomarkers in treatment approaches for osteoarthritis pain. *Pain Manag*. 2021 Jan; 11(1):59-73. doi: 10.2217/pmt-2020-0055. Epub 2020 Oct 30.
12. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Nov;27(11):1578-89. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011.
13. Bruyere O, Cooper C, Pelletier JP, 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 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014. Epub 2014 May 14.
14. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ, Ивашкин ВТ и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. Научно-практическая ревматология. 2018; 56(Прил. 1):1-29.
- [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchnoprakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56(1S):1-29. (In Russ.).] doi: 10.14412/1995-4484-2018-1-29
15. Wolff DG, Christophersen C, Brown SM, Mulcahey MK. Topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Phys Sportsmed*. 2021 Nov;49(4):381-91. doi: 10.1080/00913847.2021.1886573. Epub 2021 Mar 4.
16. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. OARSi guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003. Epub 2014 Jan 24.
17. NICE. Osteoarthritis in over 16s: diagnosis and management NICE guideline Published: 19 October 2022. www.nice.org.uk/guidance/ng226
18. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Apr;64(4):465-74. doi: 10.1002/acr.21596.
19. 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 Dec; 62(12):1145-55. doi: 10.1136/ard.2003.011742.
20. Persson MSM, Stocks J, Walsh DA, et al. The relative efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and capsaicin in osteoarthritis: a network meta-analysis of randomised controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2018; Dec;26(12):1575-82. doi: 10.1016/j.joca.2018.08.008.
21. Kai S, Kondo E, Kawaguchi Y, et al. Flurbiprofen concentration in soft tissues is higher after topical application than after oral administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2013 Mar; 75(3):799-804. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04394.x.
22. Mazieres B. Topical ketoprofen patch. *Drugs R D*. 2005;6(6):337-44. doi: 10.2165/00126839-200506060-00003.
23. Taburet AM, Singlas E, Glass RC, et al. Pharmacokinetic comparison of oral and local action transcutaneous flurbiprofen in healthy volunteers. *J Clin Pharm Ther*. 1995 Apr; 20(2):101-7. doi: 10.1111/j.1365-2710.1995.tb00636.x.
24. Hagen M, Baker M. Skin penetration and tissue permeation after topical administration of diclofenac. *Curr Med Res Opin*. 2017 Sep; 33(9):1623-34. doi: 10.1080/03007995.2017.1352497. Epub 2017 Jul 18.
25. Kienzler JL, Gold M, Nolleaux F. Systemic bioavailability of topical diclofenac sodium gel 1% versus oral diclofenac sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2010 Jan;50(1):50-61. doi: 10.1177/0091270009336234. Epub 2009 Oct 19.
26. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
27. Figueras A, Capella D, Castel JM, Laorte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal antiinflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. *Eur J Clin Pharmacol*. 1994;47(4):297-303. doi: 10.1007/BF00191158.
28. Barkin RL. Topical Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs: The Importance of Drug, Delivery, and Therapeutic Outcome. *Am J Ther*. 2015 Sep-Oct;22(5):388-407. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459abd.
29. Evans JM, McMahon AD, McGilchrist MM, et al. Topical non-steroidal anti-inflammatory drugs and admission to hospital for upper gastrointestinal bleeding and perforation: a record linkage case-control study. *BMJ*. 1995 Jul 1;311(6996):22-6. doi: 10.1136/bmj.311.6996.22.
30. Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. *QJM*. 1995 Aug;88(8):551-7.
31. Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019 Apr;36(Suppl 1):45-64. doi: 10.1007/s40266-019-00661-0.
32. Shi C, Ye Z, Shao Z. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain. *J Clin Med*. 2023 Feb 15; 12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
33. Каратеев АЕ. Теноксикам. Клиническая фармакология и терапия. 2017;26(5):44-50.
- [Karateev AE. Tenoxicam. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2017;26(5):44-50. (In Russ.).]
34. Vignon E, Mathieu P, Louisot P, Richard M. In vitro effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on proteoglycanase and collagenase activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis Rheum*. 1991 Oct;34(10):1332-5. doi: 10.1002/art.1780341021.
35. Баринов АН, Леонтьева МС, Телышева ЮБ и др. Современные подходы к диагностике и лечению первичной скелетно-мышечной ноцицептивной боли. Медицинский алфавит. 2023;(2):12-8.
- [Barinov AN, Leont'eva MS, Telysheva YuB, et al. Modern approaches to the diagnosis and treatment of primary musculoskeletal nociceptive pain. *Meditsinskii alfavit*. 2023;(2):12-8. (In Russ.).]

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

4.04.2023/21.05.2023/23.05.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках государственного задания по теме № 1021051403074-2.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 was prepared within the framework of the government task, topic № 1021051403074-2.

The investigation has been conducted within scientific topic № 1021051402790-6. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>

Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>

Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>

Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>

Короткова Т.А. <https://orcid.org/0000-0003-0394-9249>

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>