

Изучение анальгетической эффективности локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с остеоартритом коленных суставов

Стребкова Е.А.¹, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шаропова 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

Цель работы – анализ величины анальгетического эффекта и определение предикторов недостаточного ответа на локальную терапию нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) в проспективном сравнительном рандомизированном исследовании эффективности и безопасности препарата Артоксан® гель 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА коленных суставов (КС).

Материал и методы. В исследование включено 60 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС II–III стадии по Kellgren–Lawrence, соответствовавшим критериям ACR, которые амбулаторно наблюдались в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой». Возраст больных составлял 40–80 лет (в среднем – 62,50±8,04 года), индекс массы тела (ИМТ) – 24,9±4,67 кг/м², медиана продолжительности ОА – 5,7 [3; 15] года.

В соответствии со схемой рандомизации пациенты были распределены в две группы. В 1-й группе (n=30) проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан 2 раза в день на область целевого КС в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы (n=30) была назначена местная терапия препаратом сравнения – 1% гелем Диклофенак – с аналогичной схемой применения. Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным параметрам.

Результаты и обсуждение. У пациентов обеих групп уже после 2 нед лечения отмечено значимое снижение интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в целевом КС при ходьбе (p<0,05). При этом 1-й группе уменьшение боли (до легкой или умеренной степени) в целевом КС до <40 мм по ВАШ после 7 дней терапии отметили 43,3% больных, а после 14 дней терапии – 63,3% (p=0,09). Во 2-й группе после 7 дней терапии 43,3% пациентов также указали на снижение боли в целевом КС до <40 мм по ВАШ, через 14 дней такая динамика отмечалась в 56,7% случаев (p=0,22). Хотя различия между группами не достигали статистической значимости, у пациентов, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан, прослеживалась тенденция к большей частоте снижения боли до <40 мм по ВАШ. Этот результат был получен у 60% участников исследования. Пациенты, не достигшие такого улучшения, имели более высокие ИМТ (p=0,027) и массу тела (p=0,013). При корреляционном анализе по Спирмену была обнаружена ассоциация между отсутствием уменьшения боли до <40 мм по ВАШ и высоким ИМТ (r=-0,28; p=0,029).

Заключение. Результаты работы демонстрируют значимый анальгетический эффект локальных форм НПВП при ОА КС. У большинства пациентов после 2 нед локальной терапии НПВП боль составляла <40 мм по ВАШ. При этом наблюдалась тенденция к большей частоте снижения боли до <40 мм по ВАШ в группе локальной терапии 1% гелем Артоксан. Сделан вывод, что избыточная масса тела и высокий ИМТ могут быть предикторами недостаточного анальгетического эффекта у пациентов с ОА КС.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; боль; нестероидные противовоспалительные препараты; ожирение.

Контакты: Екатерина Александровна Стребкова; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

Для ссылки: Стребкова ЕА, Таскина ЕА, Кашеварова НГ, Шаропова ЕП, Савушкина НМ, Короткова ТА, Алексеева ЛИ, Лиля АМ. Изучение анальгетической эффективности локальной терапии нестероидными противовоспалительными препаратами у пациентов с остеоартритом коленных суставов. Современная ревматология. 2024;18(5):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-95-102

Investigation of the analgesic efficacy of local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis

Strebkova E.A.¹, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.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, Ministry of Health of Russia, Moscow

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

Objective: to analyze the extent of analgesic effect and to determine predictors of inadequate response to local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in a prospective, comparative, randomized trial of the efficacy and safety of Artozan® gel 1% versus Diclofenac gel 1% in patients with knee OA.

Material and methods. The study included 60 patients with a definite diagnosis of stage II–III Kellgren–Lawrence knee OA who fulfilled ACR criteria and were observed on an outpatient basis in V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology. Patients were 40–80 years old (mean 62.50 ± 8.04 years), body mass index (BMI) 24.9 ± 4.67 kg/m², median OA duration 5.7 [3; 15] years. According to the randomization scheme, the patients were divided into two groups. In the 1st group ($n=30$), local therapy with 1% Artozan gel was applied to the target area of the knee twice daily for 14 days. Patients in the 2nd group ($n=30$) were prescribed local therapy with the comparator drug, 1% Diclofenac gel with a similar application regimen. Patients in both groups were comparable in terms of the main parameters.

Results and discussion. Patients in both groups showed a significant decrease in pain intensity in the target joint during walking according to the visual analogue scale (VAS) after two weeks of treatment ($p < 0.05$). A decrease in pain (to mild or moderate) in the target joint to < 40 mm according to VAS after 7 days of therapy reported 43.3% of patients in the 1st group, and 63.3% of patients after 14 days of therapy ($p=0.09$). In the 2nd group, 43.3% of patients also reported a reduction in pain in the target joint to < 40 mm according to VAS after 7 days of therapy, and after 14 days it was observed in 56.7% of cases ($p=0.22$). Although the differences between the groups did not reach statistical significance, a reduction in pain to < 40 mm according to VAS tended to be more frequent in patients treated locally with Artozan gel. This result was achieved in 60% of the study participants. Patients in whom such an improvement was not achieved had a higher BMI ($p=0.027$) and a higher body weight ($p=0.013$). The Spearman correlation analysis revealed a correlation between the lack of pain reduction to < 40 mm according to VAS and a high BMI ($r = -0.28$; $p=0.029$).

Conclusion. The results of the study demonstrate a significant analgesic effect of local NSAIDs in knee OA. In most patients, pain was < 40 mm according to VAS after 2 weeks of local NSAID therapy. At the same time, there was a tendency towards a higher frequency of pain reduction to < 40 mm according to VAS in the group receiving local therapy with 1% Artozan gel.

It was concluded that excessive body weight and high BMI may be predictors of inadequate analgesic effect in patients with knee OA.

Keywords: knee osteoarthritis; pain; non-steroidal anti-inflammatory drugs; obesity.

Contact: Ekaterina Aleksandrovna Strebkova; dr.ekaterinastrebkova@yandex.ru

For reference: Strebkova EA, Taskina EA, Kashevarova NG, Sharapova EP, Savushkina NM, Korotkova TA, Alekseeva LI, Lila AM. Investigation of the analgesic efficacy of local therapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with knee osteoarthritis. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):95–102. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-95-102

Остеоартрит (ОА) – широко распространенное заболевание, имеющее важное медико-социальное значение [1]. За последние 5 лет существенно обновились эпидемиологические данные о заболеваемости ОА в мире. Как показало исследование глобального бремени болезней, в настоящее время ОА страдают 595 млн человек, или более 7% населения планеты. Столь быстрое распространение ОА за последние годы можно объяснить такими факторами, как увеличение продолжительности жизни и рост числа лиц с ожирением [2].

Избыточная масса тела является одним из ведущих факторов риска развития и прогрессирования ОА [3]. Сегодня медицинское сообщество столкнулось с глобализацией проблемы ожирения. По данным World Obesity Atlas (2023), частота данной патологии неуклонно увеличивается. По прогнозам, в 2035 г. в нашей стране ожирением будет страдать 32% населения [4]. Результаты современных исследований подчеркивают важную роль ожирения и избыточной массы тела при ОА, в частности при поражении коленных суставов (КС). С одной стороны, большой объем жировой массы повышает механическую нагрузку на суставы и способствует чрезмерной активации механорецепторов, приводя к усилению воспалительного процесса, а с другой – жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, продуцирующим большое количество провоспалительных факторов (цитокины, адипокины, матриксные металлопротеиназы, агрегганы, жирные кислоты и активные формы кислорода), негативно влияющих на все ткани суставов, поддерживая низкоинтенсивное «метавоспаление», которое увеличивает риск развития и прогрессирования ОА [5, 6]. При ожирении ОА протекает в более тяжелой форме, характеризуется выра-

женной болью в КС и сопровождается развитием синовита и воспалительных изменений в периартикулярных мягких тканях, что значительно затрудняет лечение [7–9]. Так, в исследовании В. Raud и соавт. [10], включавшем 391 пациента с ОА КС (57% из них имели избыточную массу тела, 28,4% – ожирение I стадии и 14,6% – ожирение II или III стадии), была выявлена прямая статистически значимая корреляция ($p < 0,05$) между индексом массы тела (ИМТ) и интенсивностью боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Кроме того, известно, что у пациентов с ожирением менее эффективны стандартные стратегии лечения боли [11].

Боль при ОА многофакторна и сложна, различается по продолжительности, типу возникновения и ритму. Долгое время такая боль считалась ноцицептивной вследствие повреждения тканей и развития воспаления за счет активации сигнальных путей и продукции цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ6, фактора некроза опухоли α , фактора роста нервов и др. Кроме того, продукты клеточного распада (белки теплового шока, протеолитические ферменты и др.) оказывают прямое воздействие на периферические рецепторы боли, вызывая их сенситизацию. За последние годы накоплены данные, отражающие и другие механизмы развития боли при ОА. Так, длительная интенсивная активация ноцицепторов может приводить к невропластическим процессам в клетках (стойкая деполяризация мембран нейронов, гиперпродукция нейромедиаторов и провоспалительных цитокинов и т. д.) и формированию феномена центральной сенситизации, основными проявлениями которого являются аллодиния и гипералгезия [12–16]. Кроме того, боль – субъективное ощущение, которое во многом формируется под влиянием психологических (настроение, депрессия, катастрофизация, не-

гитивные поведенческие реакции и др.) и демографических (возраст, пол и др.) особенностей больного, его убеждений и ценностей, условий окружающей и социальной среды, образа жизни, физического благополучия, биологических и медицинских факторов. Соответственно, для эффективного контроля боли при ОА необходимы мультимодальный подход и воздействие на все основные звенья патогенеза заболевания.

По современным представлениям, главное направление лечения таких пациентов — снижение интенсивности боли [17]. Основными фармакологическими средствами, которые характеризуются быстрым и эффективным анальгетическим действием, являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Как правило, у пациентов с ОА имеется большое число коморбидных заболеваний и использование пероральных и парентеральных НПВП у них существенно ограничено из-за развития неблагоприятных реакций (НР) со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и почек. В соответствии с клиническими рекомендациями такие формы НПВП должны назначаться при умеренной или высокой интенсивности боли (>40 мм по ВАШ) в минимальных эффективных дозах с учетом сопутствующих заболеваний. Таким образом, повышение безопасности терапии без снижения ее эффективности имеет решающее значение для улучшения ведения больных ОА.

В настоящее время накоплены данные об эффективности локальных форм НПВП. Использование аппликаций НПВП также является неотъемлемой частью лечебного алгоритма при ОА КС. НПВП для местного применения сопоставимы по анальгетической и противовоспалительной эффективности с пероральными НПВП, но имеют гораздо лучший профиль безопасности благодаря более низкой системной абсорбции [18]. Локальная терапия НПВП при ОА КС рекомендована ведущими международными профессиональными обществами по изучению ОА, а также входит в клинические рекомендации Минздрава России [19, 20].

В литературе представлены убедительные доказательства эффективности локальной терапии НПВП у пациентов с ОА КС. Клиническая эффективность местных форм НПВП при ОА продемонстрирована в метаанализе С. Zeng и соавт. [21]. Авторы проанализировали 43 публикации, включающие 36 рандомизированных клинических (РКИ; $n=7900$) и 7 наблюдательных исследований ($n=218\,074$). Было показано, что местные формы НПВП обладают значимым анальгетическим эффектом (стандартизованная разность средних, СРС = $-0,30$; 95% доверительный интервал, ДИ от $-0,40$ до $-0,20$) и способствуют улучшению функции сустава (СРС = $-0,35$; 95% ДИ от $-0,45$ до $-0,24$) по сравнению с плацебо. Аналогичные данные были получены и в более позднем сетевом метаанализе 122 РКИ ($n=47\,113$), вошедших в международные базы данных до 2021 г. [22]. Как показали результаты анализа, локальная терапия НПВП не только оказывает анальгетическое и противовоспалительное действие, но и значимо превосходит ацетаминофен по влиянию на функцию КС (СРС = $-0,29$; 95% ДИ от $-0,52$ до $-0,06$; $p<0,05$). Кроме того, в этой работе были получены данные о сопоставимой эффективности локальных и пероральных форм НПВП. Эти выводы были подтверждены в опубликованном недавно сетевом метаанализе, в котором сравнивалось действие местных и пероральных форм НПВП у пациентов с ОА КС. В анализ было отобрано 8 высококачественных РКИ, включающих данные 2096 па-

циентов с ОА, 1083 из которых назначали терапию локальными и 1103 — пероральными НПВП. У всех пациентов наблюдался значимый анальгетический эффект, причем разницы в величине противоболевого действия локальных и пероральных форм не обнаружено [23].

Идентичные результаты представлены в работе отечественных авторов, которая была проведена в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) под руководством профессора Л.И. Алексеевой. У пациентов с ОА КС после 2 нед лечения локальными формами диклофенака и теноксикама был достигнут значимый анальгетический эффект. При этом наиболее выраженное и быстрое анальгетическое действие отмечалось на фоне терапии препаратом Артоксан® гель 1% [24].

Исследование эффективности локальной терапии НПВП при ОА является актуальной темой современной ревматологии, а определение предикторов недостаточного ответа — ключевой шаг к разработке персонализированных подходов к лечению ОА. В частности, в 2020 г. опубликован метаанализ 15 РКИ, в котором показано, что значимое обезболивающее действие локальных НПВП чаще наблюдалось у женщин ($p<0,05$) и у пациентов с большей исходной тяжестью боли ($p<0,001$). В этой работе проанализированы предикторы неэффективности терапии. Такие показатели, как возраст, ИМТ, синовит, продолжительность ОА и рентгенологическая стадия ОА, не влияли на результаты лечения [25].

Цель настоящего исследования — дополнительный анализ анальгетического действия, а также выявление предикторов плохого ответа на локальную терапию НПВП в проспективном сравнительном РКИ эффективности и безопасности препарата Артоксан® гель 1% по сравнению с препаратом Диклофенак гель 1% у пациентов с ОА КС. Основные результаты данной работы были представлены ранее [24].

Материал и методы. Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации, директивами ICH-GCP и требованиями ФЗ №61 «Об организации мероприятий по лекарственным средствам» 2010 г.

В проспективное сравнительное рандомизированное исследование включено 60 пациентов с достоверным диагнозом ОА КС, соответствовавшим критериям ACR (American College of Rheumatology,), II–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, которые амбулаторно наблюдались в НИИР им. В.А. Насоновой. Все участники исследования подписали информированное согласие.

Возраст больных составил 40–80 лет (в среднем — $62,50\pm 8,04$ года), ИМТ — $24,90\pm 4,67$ кг/м², медиана продолжительности заболевания — 5,7 [3; 15] года. У 80% пациентов выявлена II рентгенологическая стадия ОА КС и у 20% — III стадия. Среди больных преобладали женщины (91,7%).

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте от 40 до 80 лет; тибioфemorальный ОА КС, соответствующий критериям ACR; боль при ходьбе в анализируемом КС ≥ 40 мм по ВАШ; рентгенологические признаки ОА КС II или III стадии по Kellgren–Lawrence; пациенты, соблюдающие указания врача; наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии не включения: повышенная чувствительность к компонентам препарата; боль при ходьбе в анализируемом суставе < 40 мм по ВАШ; рентгенологические изменения КС,

указывающие на I или IV стадию по Kellgren–Lawrence; прием пероральных и парентеральных симптоматических средств замедленного действия (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, другими воспалительными заболеваниями суставов, пирофосфатной артропатией, болезнью Педжета, внутрисуставными переломами, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона–Коновалова, первичный хондроматоз; хирургическое лечение указанного сустава в анамнезе; тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, угрожающие жизни больного или ухудшающие прогноз основного заболевания, а также делающие невозможным проведение клинического исследования); тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), прогрессирующие заболевания почек; психические заболевания, сведения о злоупотреблении наркотическими/лекарственными препаратами и/или алкоголизме; 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 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 соответствии со схемой рандомизации пациенты были распределены в две группы. В 1-й группе (n=30) проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан 2 раза в день на область целевого КС в течение 14 дней. Пациентам 2-й группы (n=30) был назначен препарат сравнения – 1% гель Диклофенак с аналогичной схемой применения.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по основным параметрам: возрасту, ИМТ, длительности заболевания и клиническим признакам ОА. Средний возраст пациентов в 1-й группе составил $63,2 \pm 7,7$ года, во 2-й группе – $61,8 \pm 8,5$ года ($p=0,5$); ИМТ – $24,9,0 \pm 4,1$ и $25,0 \pm 5,2$ кг/м² ($p=0,9$); боль по ВАШ в целевом КС – $60,1 \pm 11,7$ и $57,3 \pm 11,4$ мм ($p=0,3$), медиана длительности заболевания – 8,5 [3; 17] и 6,5 [3; 10] года соответственно ($p=0,22$). Распределение пациентов представлено на рис. 1.

Длительность исследования составила 2 нед. Всего было запланировано три визита в исследовательский центр. Визиты скрининга (B0) и начала терапии (B1) могли совпадать и проходить в один день, визиты 2 (B2) и 3 (B3) проводили через 7 и 14 дней после начала терапии соответственно.

Среди сопутствующих заболеваний у пациентов с ОА наиболее часто определялись патология сердечно-сосудистой системы, ожирение и метаболический синдром (МС; рис. 2).

Эффективность препаратов оценивалась по динамике боли в целевом КС по ВАШ, индексу WOMAC, частоте снижения интенсивности боли по ВАШ на $\geq 50\%$ и ее уменьшения до <40 мм по ВАШ.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета статистических программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc., США). Нормальность распределения

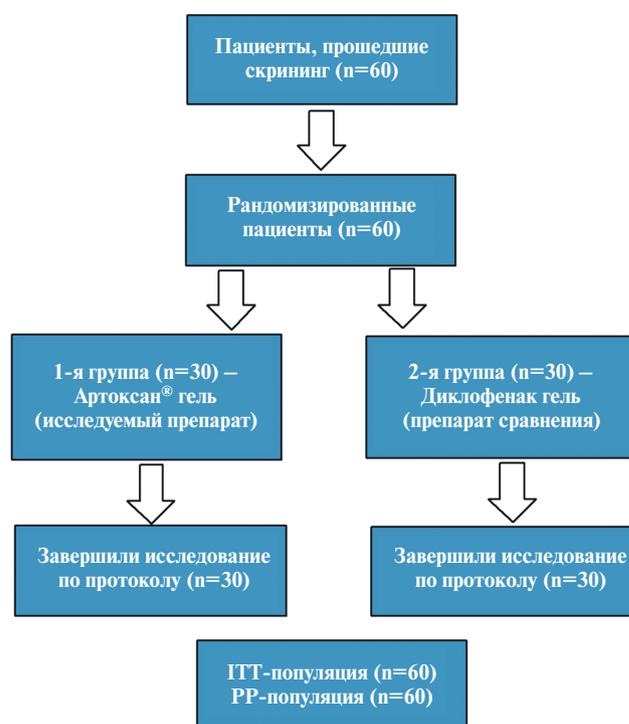


Рис. 1. Распределение пациентов
Fig. 1. Distribution of patients

показателей оценивалась с помощью критерия Шапиро–Уилкса. Для количественных величин с применением методов описательной статистики рассчитывались следующие показатели: среднее, стандартное отклонение, ошибка среднего, 95% ДИ, медиана и интерквартильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), для бинарных – частотные характеристики. Использовались параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Манна–Уитни, χ^2) критерии. Для сравнения показателя в динамике проводился анализ one way ANOVA. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все включенные в исследование больные завершили участие в нем в соответствии с протоколом и составили PP-популяцию (по протоколу, Per Protocol – пациенты, полностью закончившие исследование без существенных отклонений от протокола).

Результаты исследования показали, что в обеих группах уже через 1 нед после начала лечения отмечалось значимое уменьшение интенсивности боли в целевом КС при ходьбе. Значимый анальгетический эффект локальной противовоспалительной терапии в двух группах сохранялся в течение всего лечебного периода (14 дней). Так, в 1-й группе через 7 дней (B2) после начала терапии 1% гелем Артоксан интенсивность боли по ВАШ в КС снизилась на 23,2% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными показателями, во 2-й группе (1% гель Диклофенак) – на 19,2% ($p=0,0008$). На момент B3, через 14 дней после начала терапии, в 1-й группе отмечено значимое снижение боли по ВАШ на 32,5% ($p < 0,0001$), во 2-й группе – на 28% ($p < 0,0001$) по сравнению с исходными показателями. Динамика боли по ВАШ в целевом КС в двух группах на фоне локальной терапии НПВП представлена на рис. 3.

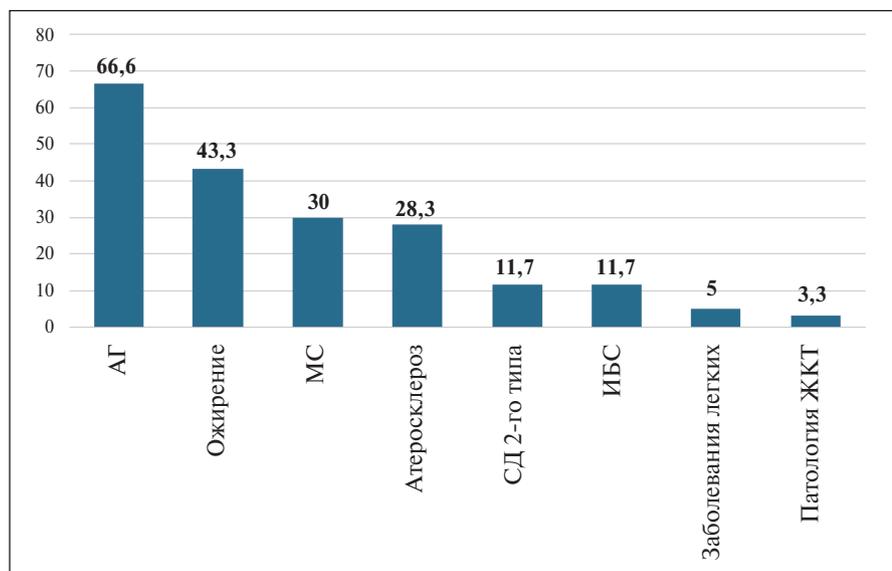


Рис. 2. Коморбидные заболевания у пациентов, %.

АГ – артериальная гипертензия; СД – сахарный диабет; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

Fig. 2. Comorbidities in patients, %.

АГ – arterial hypertension; СД – diabetes mellitus; ИБС – ischemic heart disease; ЖКТ – gastrointestinal tract

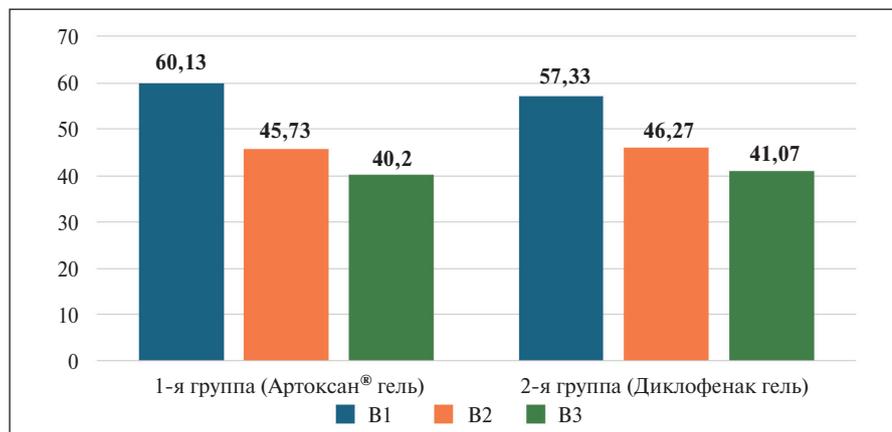


Рис. 3. Динамика боли по ВАШ в КС при ходьбе на фоне локальной терапии, мм
Fig. 3. Dynamics of knee pain during walking according to VAS against the background of local therapy, mm

Мы проанализировали анальгетическое действие двух топических НПВП по величине эффекта через 7 и 14 дней терапии. В 1-й группе на фоне локальной терапии 1% гелем Артоксан значимое снижение боли в целевом КС >50% по ВАШ было зарегистрировано у 13,3% больных к В2 (через 7 дней терапии) и у 23,3% – к В3 (через 14 дней терапии), $p=0,25$. Во 2-й группе уменьшение боли по ВАШ >50% после 7 дней терапии (В2) определялось также у 13,3% пациентов, а после 2-недельного курса лечения – у 26,7% ($p=0,17$).

Важным показателем является снижение интенсивности боли в КС до <40 мм по ВАШ. Так, в 1-й группе оно отмечалось у 43,3% больных на момент В2 и у 63,3% после 14 дней терапии ($p=0,09$). Во 2-й группе через 7 дней лечения 43,3% пациентов также указали на уменьшение боли до <40 мм по ВАШ в анализируемом КС, а через 14 дней данный

результат выявлен в 56,7% случаев ($p=0,22$).

Несмотря на незначимые внутригрупповые различия, отмечалась тенденция к большей частоте уменьшения боли до <40 мм по ВАШ у пациентов 1-й группы, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан. Более чем у половины участников исследования ($n=36$, 60%) после 2 нед локальной терапии выявлено снижение боли в КС до <40 мм по ВАШ.

Мы также провели сравнительный анализ пациентов, которые на фоне терапии отметили данный эффект, и больных, у которых таких результатов добиться не удалось (см. таблицу). Так, пациенты, у которых боль не уменьшилась до <40 мм по ВАШ, имели более высокую массу тела ($p=0,013$) и, соответственно, больший ИМТ ($p=0,027$). Необходимо подчеркнуть, что исходно у пациентов, у которых не достигнуто снижения боли до <40 мм по ВАШ, определялась большая интенсивность боли в КС (ВАШ, WOMAC). В корреляционном анализе по Спирмену были подтверждены обратные взаимосвязи между отсутствием снижения боли до <40 мм по ВАШ и высоким ИМТ ($r=-0,28$; $p=0,029$).

Таким образом, результаты настоящей работы демонстрируют значимый анальгетический эффект локальных НПВП при ОА КС. Большинство пациентов отметили снижение боли до <40 мм по ВАШ по сравнению с исходными показателями после 2 нед лечения локальными НПВП. Наблюдалась тенденция к большей частоте такого улучшения у больных, которым проводилась локальная терапия 1% гелем Артоксан. Сравнение с пациентами, у которых не достигнут такой анальгетический эффект, показало, что при высоких значениях массы тела, ИМТ

и боли значимо чаще наблюдается недостаточный ответ на локальную терапию НПВП.

Обсуждение. Анальгетическая активность локальной терапии НПВП продемонстрирована в широкомасштабных работах, что позволило провести статистический анализ современных систематических обзоров и РКИ, посвященных изучению эффективности и безопасности данных средств, и разработать рекомендации. В 2023 г. группой китайских экспертов впервые опубликованы междисциплинарные рекомендации по рациональному использованию местных НПВП при скелетно-мышечной боли. Локальное лечение НПВП в качестве монотерапии показано при хронической скелетно-мышечной боли, особенно у пациентов с коморбидными заболеваниями, получающих сопутствующую терапию, что актуально и при ОА. Кроме того, было сформу-

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ / ORIGINAL INVESTIGATIONS

Сравнительная характеристика пациентов, достигших и не достигших снижения боли до <40 мм по ВАШ в целевом КС после 14 дней терапии
Comparative characteristics of patients who did and did not achieve a reduction in pain to <40 mm according to VAS in the target knee after 14 days of therapy

Показатель	Пациенты (n=24), не достигшие снижения боли <40 мм по ВАШ	Пациенты (n=36), достигшие снижения боли <40 мм по ВАШ	p
Возраст, годы, M±SD	61,46±8,99	63,19±7,39	0,417
Масса тела, кг, M±SD	87,04±15,37	77,05±14,29	0,013
ИМТ, кг/м ² , M±SD	32,84±5,89	29,41±5,65	0,027
Длительность ОА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,0 [3,0; 16,5]	6,5 [3,5; 11,0]	0,45
Рентгенологическая стадия ОА, n (%):			
II	18 (75,0)	30 (83,3)	0,32
III	6 (25,0)	6 (16,7)	0,32
Боль по ВАШ (V1), мм, M±SD	64,87±10,18	54,64±10,67	<0,001
Боль по WOMAC (V1), мм, Me [25-й; 75-й перцентили]	265,0 [219,0; 294,0]	124,5 [76,5; 170,5]	<0,001
≥2 сопутствующих заболеваний, n (%)	16 (66,7)	24 (66,7)	0,27

лировано заключение в отношении применения формы локального препарата. Эксперты не дают четкой рекомендации, касающейся выбора определенной формы локального НПВП, поэтому следует основываться на индивидуальных предпочтениях врача и/или пациента, наличии сопутствующих заболеваний и проводимой терапии [26]. Но опубликован ряд обзоров, которые продемонстрировали лучший профиль активности формы НПВП в виде геля [27–29]. Так, среди различных местных форм гель диклофенака имел самый высокий показатель успешности лечения (отношение рисков, ОР 3,84; 95% ДИ 2,68–5,50; $p < 0,00001$). Терапевтическая эффективность геля (ОР 2,66; 95% ДИ 1,69–4,21; $p < 0,0001$) и пластыря (ОР 2,13; 95% ДИ 1,70–2,68; $p < 0,00001$) с ибупрофеном оказалась более выраженной, чем крема (ОР 1,28; 95% ДИ 1,03–1,59; $p = 0,03$). Такие же особенности отмечались и для геля с кетопрофеном (ОР 2,19; 95% ДИ 1,74–2,75; $p < 0,00001$).

Для понимания действия локального НПВП очень важна оценка его фармакокинетических свойств. В ряде исследований показано, что после местного применения концентрации препарата в подкожном жировом слое, сухожилиях, мышцах и надкостнице в 2,05–6,61 раза выше, чем при пероральном приеме. Максимальная концентрация местного препарата в плазме (C_{max}) составляет <10%, а время достижения максимальной концентрации (T_{max}) в 10 раз больше по сравнению с таковым для пероральной лекарственной формы НПВП. Эти фармакокинетические свойства указывают на то, что местные НПВП имеют минимальную и медленную системную абсорбцию, и это является очень важным показателем при использовании у больных ОА [30, 31].

Из-за низкой системной абсорбции по сравнению с пероральными формами частота системных НР местных НПВП очень мала. НР в основном представлены раздражением кожи (покраснение, сыпь или зуд) в области нанесения. Эти НР быстро исчезают после отмены препарата. В целом местные НПВП безопаснее, чем пероральные [32].

Безопасность применения и доказанная эффективность локальных форм НПВП является одним из важных показателей для выбора терапии у больных ОА. В большом сетевом метаанализе (192 исследования, $n = 102\ 829$) V.R. da Costa и соавт. [33] проанализировали эффективность

и безопасность НПВП и других лекарственных средств при ОА. Было проведено сравнение 90 различных препаратов и их доз (68 НПВП, 19 опиоидов и 3 препарата ацетаминофена). Среди местных методов лечения диклофенак оказывал наибольшее влияние на боль и функциональный статус. Самая низкая доза местного препарата диклофенака (70–81 мг/сут) имела 92% вероятность минимального клинически значимого уменьшения боли с лучшим профилем безопасности, чем пероральный диклофенак. Но применение локальной формы диклофенака в дозе 140–160 мг/сут сопровождалось высоким риском развития НР (ОР 1,58; 95% ДИ 0,77–3,34). Кроме того, было показано, что среди наиболее часто применяемых НПВП, препараты из группы оксикамов и диклофенак были более эффективны и по профилю безопасности сопоставимы с ибупрофеном и напроксеном в их соответствующих максимальных рекомендуемых суточных дозах.

Безопасность НПВП во многом зависит от механизма действия препарата. И здесь необходимо отметить НПВП из группы оксикамов, в частности теноксикам – неселективный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ) 1 и ЦОГ2. От других представителей данной группы он отличается длительным периодом полувыведения (до 72 ч), а также низким системным клиренсом, что существенно снижает риск НР. Теноксикам обладает доказанной противовоспалительной активностью, способствует регрессу процессов апоптоза, уменьшению синтеза активных форм кислорода и оксида азота [34].

Результаты нашей более ранней работы, в которой сравнивались локальные формы теноксикама (Артоксан гель) и диклофенака, продемонстрировали эффективность местных НПВП при клинически манифестном ОА КС. Было установлено, что у пациентов, получавших гель Артоксан, отмечался более быстрый анальгетический эффект по сравнению с больными, использовавшими диклофенак: медиана времени до получения эффекта – 4 [2,5; 6,5] и 6 [4,0; 7,0] сут соответственно [24].

В настоящей работе была оценена величина анальгетического эффекта в двух группах, а также определены возможные факторы, ассоциирующиеся с менее благоприятными результатами лечения. У 63,3% пациентов, которым прово-

дилась терапия гелем Артоксан, снижение боли в целевом КС до уровня слабой/умеренной (<40 мм по ВАШ) зарегистрировано на 14-й день лечения. В группе геля Диклофенака аналогичный результат наблюдался у несколько меньшего количества пациентов – 56,7%. Выраженное снижение боли ($\geq 50\%$ по ВАШ) отмечено у 26,7% пациентов 1-й группы и у 23,3% 2-й группы. Мы также проанализировали пациентов, у которых зафиксирован недостаточный ответ на терапию локальными НПВП, т. е. не достигнуто уменьшения боли <40 мм по ВАШ. У них определялись значимо более высокие показатели боли, массы тела и ИМТ по сравнению с остальными участниками исследования, у которых терапия была эффективна. Эти две группы больных не различались по возрасту, длительности и тяжести ОА, а также имели сходное число сопутствующих заболеваний.

При недостаточной эффективности локальной терапии у пациентов с болью в целевом КС >40 мм по ВАШ и у больных с коморбидной патологией возможно использование комбинации системных и топических форм НПВП с одним действующим веществом. Данный подход может способствовать более быстрому достижению анальгетического эф-

фекта, снижению длительности применения противовоспалительных препаратов и уменьшению частоты класс-специфических НР.

Заключение. Результаты нашей работы еще раз подчеркивают анальгетическую активность топических форм НПВП при ОА. Оба препарата (Артоксан гель и Диклофенак гель) продемонстрировали статистически значимый обезболивающий эффект после 2-недельного курса лечения. Вместе с тем у большинства пациентов (63,3%) на фоне локальной терапии гелем с теноксикамом отмечено снижение боли до <40 мм по ВАШ. Учитывая полученные нами данные, а также результаты последних обзоров, посвященных безопасности топических форм НПВП, представляется целесообразным использование в лечении пациентов с ОА геля Артоксан.

Одним из факторов, который может влиять на эффективность локальной терапии НПВП, является высокий ИМТ. В связи с этим пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендовано снижение массы тела, что, возможно, будет способствовать повышению эффективности терапии и уменьшению клинических проявлений ОА.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ. Современные подходы к ведению больных остеоартритом в реальной клинической практике. Клиническая медицина. 2023;(2-3):141-146. [Lila AM, Alekseeva LI. Modern approaches to the management of osteoarthritis patients in real clinical practice. *Klinicheskaya meditsina*. 2023;(2-3):141-146. (In Russ.)].
2. GBD 2021 Osteoarthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of osteoarthritis, 1990–2020 and projections to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Rheumatol*. 2023 Aug 21;5(9):e508–e522. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00163-7.
3. He Y, Li Z, Alexander PG, et al. Pathogenesis of Osteoarthritis: Risk Factors, Regulatory Pathways in Chondrocytes, and Experimental Models. *Biology (Basel)*. 2020 Jul 29;9(8):194. doi: 10.3390/biology9080194.
4. https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/wof-files/World_Obesity_Atlas_2023_Report.pdf
5. Shumnalieva R, Kotov G, Monov S. Obesity-Related Knee Osteoarthritis-Current Concepts. *Life (Basel)*. 2023 Jul 28;13(8):1650. doi: 10.3390/life13081650.
6. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ и др. Взаимосвязь гиперхолестеринемии и остеоартрита (предварительные результаты). Терапевтический архив. 2024; 96(5):471-478. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. The relationship between hypercholesterolemia and osteoarthritis (preliminary results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2024;96(5):471-478. (In Russ.)].
7. Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, лечение. Современная ревматология. 2019; 13(2):9-21. [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
8. Mocanu V, Timofte DV, Zara-Danceanu CM, Labusca L. Obesity, Metabolic Syndrome, and Osteoarthritis Require Integrative Understanding and Management. *Biomedicines*. 2024 Jun 6;12(6):1262. doi: 10.3390/biomedicines12061262.
9. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ и др. Мультиморбидность при остеоартрите. Научно-практическая ревматология. 2022;60(3):306-313. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Multimorbidity in osteoarthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2022; 60(3):306-313. (In Russ.)].
10. Raud B, Gay C, Guiguet-Auclair C, et al. Level of obesity is directly associated with the clinical and functional consequences of knee osteoarthritis. *Sci Rep*. 2020 Feb 27;10(1):3601. doi: 10.1038/s41598-020-60587-1.
11. Binvignat M, Sellam J, Berenbaum F, Felson DT. The role of obesity and adipose tissue dysfunction in osteoarthritis pain. *Nat Rev Rheumatol*. 2024 Sep;20(9):565-584. doi: 10.1038/s41584-024-01143-3. Epub 2024 Aug 7.
12. Wood MJ, Miller RE, Malfait AM. The Genesis of Pain in Osteoarthritis: Inflammation as a Mediator of Osteoarthritis Pain. *Clin Geriatr Med*. 2022 May;38(2):221-238. doi: 10.1016/j.cger.2021.11.013.
13. Yu H, Huang T, Lu WW, et al. Osteoarthritis Pain. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 22; 23(9):4642. doi: 10.3390/ijms23094642.
14. Таскина ЕА, Алексе́ева ЛИ. Боль при остеоартрозе: взаимосвязь между структурными изменениями и центральными механизмами боли. Эффективная фармакотерапия. 2016;(36):14-19. [Taskina EA, Alekseeva LI. Osteoarthritis pain: the relationship between structural changes and central pain mechanisms. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2016;(36):14-19. (In Russ.)].
15. McDougall JJ. Osteoarthritis is a neurological disease – an hypothesis. *Osteoarthr Cartil Open*. 2019 Nov 1;1(1-2):100005. doi: 10.1016/j.ocarto.2019.100005.
16. Каратеев АЕ, Насонов ЕЛ. Хроническая боль и центральная сенситизация при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: патогенез, клинические проявления, возможность применения таргетных базисных противовоспалительных препаратов. Научно-практическая ревматология. 2019;57(2):197-209. [Karateev AE, Nasonov EL. Chronic pain and central sensitization in immuno-inflammatory rheumatic diseases: pathogenesis, clinical manifestations, the possibility of using targeted basic anti-inflammatory drugs. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(2):197-209. (In Russ.)].
17. Groenewald CB, Murray CB, Battaglia M, et al. Prevalence of Pain Management Techniques Among Adults With Chronic Pain in the United States, 2019. *JAMA Netw Open*. 2022 Feb 1;5(2):e2146697. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.46697.

18. Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Таскина ЕА, Каше́варова НГ. Современный алгоритм лечения остеоартрита. *Терапия*. 2022;(2): 65-76.
[Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. A modern algorithm for the treatment of osteoarthritis. *Terapiya*. 2022;(2): 65-76. (In Russ.)].
19. Gibbs AJ, Gray B, Wallis JA, et al. Recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: A systematic review of clinical practice guidelines. *Osteoarthritis Cartilage*. 2023 Oct;31(10):1280-1292. doi: 10.1016/j.joca.2023.05.015. Epub 2023 Jun 30. http://disuria.ru/_id/10/1085_kr21M17MZ.pdf
21. Zeng C, Wei J, Persson MSM, et al. Relative efficacy and safety of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *Br J Sports Med*. 2018 May;52(10):642-650. doi: 10.1136/bjsports-2017-098043. Epub 2018 Feb 7.
22. Zeng C, Doherty M, Persson MSM, et al. Comparative efficacy and safety of acetaminophen, topical and oral non-steroidal anti-inflammatory drugs for knee osteoarthritis: evidence from a network meta-analysis of randomized controlled trials and real-world data. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021 Sep;29(9):1242-1251. doi: 10.1016/j.joca.2021.06.004. Epub 2021 Jun 24.
23. Wang Y, Fan M, Wang H, et al. Relative safety and efficacy of topical and oral NSAIDs in the treatment of osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Sep 9;101(36):e30354. doi: 10.1097/MD.00000000000030354.
24. Каше́варова НГ, Таскина ЕА, Стре́бкова ЕА и др. Проспективное сравнительное рандомизированное исследование эффективности и безопасности топических форм теносикама и диклофенака у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Современная ревматология*. 2023;17(3):51-59.
[Kashevarova NG, Taskina EA, Strebkova EA, et al. 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. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-3-51-59
25. Persson MSM, Stocks J, Varadi G, et al. Predicting response to topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology (Oxford)*. 2020 Sep 1;59(9):2207-2216. doi: 10.1093/rheumatology/keaa113.
26. Shi C, Ye Z, Shao Z, et al. Multidisciplinary Guidelines for the Rational Use of Topical Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for Musculoskeletal Pain (2022). *J Clin Med*. 2023 Feb 15;12(4):1544. doi: 10.3390/jcm12041544.
27. Derry S, Moore RA, Gaskell H, et al. Topical NSAIDs for acute musculoskeletal pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jun 11;2015(6):CD007402. doi: 10.1002/14651858.CD007402.pub3.
28. 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.
29. Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults – An overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 May 12;5(5):CD008609. doi: 10.1002/14651858.CD008609.pub2.
30. 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.
31. Kienzler JL, Gold M, Nollevaux 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.
32. 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..
33. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: Network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Oct 12;375:n2321. doi: 10.1136/bmj.n2321.
34. Путилина МВ, Теплова НВ. Возможности индивидуального подхода к выбору нестероидного противовоспалительного препарата для коморбидного пациента с учетом клинико-фармакологических характеристик препарата на примере класса оксикамов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):36-41.
[Putilina MV, Teplova NV. The possibilities of an individual approach to the choice of a non-steroidal anti-inflammatory drug for a comorbid patient, taking into account the clinical and pharmacological characteristics of the drug on the example of the oxicam class. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(7):36-41. (In Russ.)].

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

02.08.2024/22.09.2024/25.09.2024

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 created as part of the state assignment on topic №1021051403074-2.

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.

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

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

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

Ша́рапова 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>

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