

НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОАРТРОЗА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ

Е. С. Цветкова, Л. Н. Денисов

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

Контакты: Лев Николаевич Денисов sokrat@iramn.ru

Цель исследования – в условиях проспективного рандомизированного многоцентрового исследования, одобренного локальным этическим комитетом, изучить сравнительную эффективность и переносимость лечебного пластыря Нанопласт форте в сопоставлении с пластырем плацебо у больных остеоартрозом (ОА) коленных суставов (КС).

Материалы и методы. В исследование включены 120 больных ОА КС с I–III рентгенологическими стадиями по Kellgren и Lawrence, по 60 пациентов в обеих группах, сопоставимых по основным клиническим параметрам. Первичным критерием эффективности являлось уменьшение боли в целевом КС (индекс WOMAC, раздел A) на $\geq 50\%$ от исходного уровня. В процессе исследования в динамике проводилась оценка разделов B и C индекса WOMAC, общая оценка эффекта лечения отдельно больным и врачом по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (в мм), ежедневная оценка больным интенсивности боли по ВАШ (в мм). Суммарная эффективность пластыря Нанопласт форте проводилась на 14-й день отдельно врачом и больным по следующим градациям: значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта; ухудшение. Потребность в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) определялась на протяжении исследования: рассчитывалась суточная доза, уменьшение дозы или полная отмена НПВП в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома. Пластырь наносился на целевой сустав один раз в сутки на 12 ч (с 9 до 21 ч). Переносимость пластыря Нанопласт форте и пластыря плацебо оценивалась по частоте и выраженности локальных и/или системных нежелательных явлений (от 1 до 3 баллов). Частота достижения 50 % уменьшения боли (индекса WOMAC, раздел A) была достоверно выше в группе активного пластыря Нанопласт форте, чем в группе плацебо (38,2 против 16,7 % соответственно; $p = 0,013$; точный критерий Фишера). Интенсивность боли при ходьбе уменьшилась только при использовании активного пластыря Нанопласт форте ($p = 0,05$; двухфакторный анализ ANOVA), причем достоверное уменьшение боли было отмечено уже на 4-й день применения. На фоне лечения в основной группе достоверно уменьшилась утренняя скованность и увеличилась функциональная активность. Общее состояние больных по субъективной оценке пациента ($p = 0,05$) и по мнению врача ($p = 0,01$) улучшилось статистически значимо. Отмена и уменьшение дозы НПВП происходили достоверно чаще ($p = 0,007$; точный критерий Фишера) в группе больных, применявших активный пластырь Нанопласт форте, чем в группе плацебо; в группе активного лечения все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений, связанных с применением пластыря Нанопласт форте, не выявлено. На фоне применения пластыря Нанопласт форте 50 % больных отменили или уменьшили дозу ранее назначенных НПВП, а в группе плацебо – 25 % пациентов.

Заключение. Нанопласт форте может быть рекомендован как эффективный и безопасный метод локальной терапии ОА КС.

Ключевые слова: остеоартроз коленных суставов, локальная терапия, лечебный пластырь, Нанопласт форте, плацебо, эффективность, переносимость

NEW DIRECTION IN LOCAL THERAPY OF OSTEOARTHRITIS OF THE KNEE JOINT

Ye. S. Tsvetkova, L. N. Denisov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 34A Kashirskoye Highway, Moscow, 115522, Russia

Study objective: to examine the comparative efficacy and tolerability of the Nanoplast forte therapeutic patch as compared with placebo patch with patients with osteoarthritis (OA) of the knee joint (KJ) in conditions of a prospective randomized multi-centered study approved by the local ethics committee.

Materials and methods. 120 patients with OA of the KJ of the I to III radiographic stages according to Kellgren and Lawrence take part in the study, 2 groups with 60 patients each compared in major clinical parameters. The primary efficacy criterion was relieving of pain in the target KJ (WOMAC index, section A) by $\geq 50\%$ as compared to the initial level. Assessment of B and C section of the WOMAC index in dynamics was performed in the course of the study. Visual and analogous scale (in mm) was used for general assessment separately by the patient and the doctor; daily assessment of pain intensity was performed by the patient. The total efficiency of the Nanoplast forte patch was studied on the 14th day separately by the doctor and the patient in accordance with the following grades: significant improvement; improvement; no effect; aggravation. The need for intake of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was determined during the study as follows: daily dose, dose reduction or elimination of NSAIDs was determined due to the decrease in the intensity of pain. The patch was applied onto the target joint one a day at 12 o'clock (from 9 a. m. to 9 p. m.). Tolerability of the Nanoplast forte patch and the placebo patch was assessed in accordance with the frequency and manifestation of local and/or systemic undesired effects (from 1 to 3 points). The frequency of achievement of 50 % of pain decreasing

(WOMAC index, section A) was evidently higher in the group of active Nanoplast forte patch than in the placebo group (38.2 as compared to 16.7 %, respectively; $p = 0.013$; Fisher exact criterion). Intensity of pain during walking was decreased only with the use of the active Nanoplast forte patch ($p = 0.05$; ANOVA two-factor analysis), and evident decreasing of pain was marked as quickly as on the 4th day of application. Due to the therapy, morning stiffness was evidently decreased and functional activity was increased in the main group. The general state of patients in accordance with their subjective assessment ($p = 0.05$) and with the doctor's opinion ($p = 0.01$) was improved with statistic significance. Elimination and decreasing of the dose of NSAIDs took place evidently more frequently ($p = 0.007$; Fisher exact criterion) in the group of patients that applied active Nanoplast forte patch than in the placebo group. All patients completed the study in the active therapy group. No side effects associated with application of the Nanoplast forte patch were revealed. Due to application of the Nanoplast forte patch, 50 percent of patients eliminated or decreased the dose of previously prescribed NSAIDs, while only 25 % of patients did the same in the placebo group.

Conclusion. Nanoplast forte may be recommended as an efficient and safe method of local therapy of OA of the KJ.

Key words: osteoarthritis of the knee joint, local therapy, therapeutic patch, Nanoplast forte, placebo, efficacy, tolerability

Введение

Болезни костно-мышечной системы широко распространены во всем мире. Остеоартроз (ОА) занимает лидирующее место среди всех заболеваний данной группы как наиболее частая причина временной нетрудоспособности и инвалидности.

Распространенность ОА зависит от локализации, возраста, пола, этнических особенностей, в среднем ОА страдает почти 10 % всего населения и почти половина всех пациентов в мире старше 50 лет [1, 2]. По данным Минздрава России, с 2000 по 2009 г. число больных ОА увеличилось более чем в 2 раза, и его распространенность (на 100 тыс. населения) возросла за 10 лет на 51,1 % [3].

Увеличение числа больных ОА может быть объяснено не только улучшением диагностики, но и увеличением продолжительности жизни и накоплением факторов риска ОА, в том числе избыточным весом.

ОА рассматривается как «гетерогенная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходами, при которых в патологический процесс вовлекаются хрящ, субхондральная кость, связки, капсула, синовиальная оболочка и околоуставные мышцы» [4].

Основным клиническим симптомом ОА является боль в суставах различной интенсивности и продолжительности: у 25 % больных старше 50 лет боль столь сильна, что не только ограничивает функциональную активность, но и приводит к полной потере трудоспособности [5, 6].

Боль в суставах обуславливает обращение пациента к врачу, поддается количественной оценке, является адекватным показателем эффективности лечения и причиной увеличения затрат на терапию при ОА [7].

У пожилых пациентов продолжительность жизни зависит в большей степени от интенсивности боли, чем от сопутствующих заболеваний [6].

Факторами, повышающими риск гибели пациентов с хронической болью, являются длительная стимуляция симпатoadренальной системы, приводящая к повышению артериального давления, увеличению частоты сердечных сокращений и склонности к тром-

бообразованию, ограничение двигательной активности, депрессия, нарушение сна, прием или наружное применение анальгетиков (в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП)), способных вызывать потенциально жизнеугрожающие осложнения [8].

Таким образом, эффективная симптоматическая терапия не только уменьшает выраженность боли и улучшает качество жизни больных ОА, но и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов.

Основная цель терапии ОА коленных суставов (КС) — минимизация боли и улучшение качества жизни пациентов. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние годы в лечении ОА КС, проблема безопасности применяемых лекарственных средств, особенно у больных пожилого возраста, выходит на первый план.

Наряду с системной фармакотерапией в ревматологии широко используются средства локального воздействия на болевые зоны, а появление новых методов местной анальгезии вызывает закономерный интерес.

Последние рекомендации OARSI (Osteoarthritis Research Society International) и Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России» по терапии ОА КС регламентируют применение различных групп лекарственных средств, в том числе локальных НПВП [9, 10]. Локальные НПВП широко применяются при ОА, однако риск развития системных (желудочно-кишечных и кардиоваскулярных) нежелательных явлений достаточно высок [11–13]. При назначении локальных форм НПВП (гели, мази, пластыри) необходимо использовать препараты с наименьшим риском развития побочных реакций, главным образом кардиоваскулярных осложнений, проводить постоянный клинический и лабораторный мониторинг. В связи с этим поиск средств для локальной анальгезии продолжается, поскольку оптимальный лекарственный препарат (или метод) не должен представлять прямую или непрямую опасность для пациента и требовать постоянного медицинского наблюдения [11].

Относительно недавно в практике врача-ревматолога успешно используется так называемая трансдермальная терапевтическая система с 5 % лидокаином как средство периферической анальгезии при болях в нижней части спины, ОА и других состояниях. Метод относительно безопасен, местные нежелательные явления отмечены в 5–15 % случаев [13].

Особый интерес вызывают лечебные пластыри, созданные на основе нанотехнологий, в частности Нанопласт форте, содержащий магнитный слой из редкоземельных металлов и нанопорошок – продуциатор длинноволнового инфракрасного излучения, обладающий анальгетическим и миорелаксирующим действием.

К моменту начала нашего исследования работ, посвященных изучению сравнительной эффективности пластыря Нанопласт форте и плацебо, не проводилось.

В связи с вышеизложенным цель работы заключалась в оценке эффективности, системной и локальной переносимости пластыря Нанопласт форте в сопоставлении с пластырем плацебо у больных ОА КС.

Материалы и методы

В двойное слепое двухнедельное проспективное сравнительное рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование, одобренное локальным этическим комитетом, были включены 120 пациентов с ОА КС с I–III рентгенологическими стадиями по Kellgren и Lawrence. Критериями включения в исследование являлись подписанное пациентом информированное согласие, интенсивность боли в анализируемом (целевом) суставе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), отсутствие клинически значимых нарушений функции печени и почек,

прием НПВП в стабильной дозе не менее 4 нед до исследования, адекватная стабильная терапия сопутствующих заболеваний. В исследование не включали пациентов с вторичным ОА; иными ревматическими заболеваниями (ревматоидным артритом, болезнью Бехтерева и др.); синовитом коленных суставов, требующим введения кортикостероидов; тяжелыми сопутствующими заболеваниями; поражением кожных покровов в области коленного сустава.

Первичным критерием эффективности являлось уменьшение боли в целевом коленном суставе (индекс WOMAC, раздел А) на ≥ 50 % от исходного уровня. Кроме того, в процессе исследования проводилась в динамике оценка разделов В и С индекса WOMAC, общая оценка эффекта лечения отдельно больным и врачом по ВАШ (в мм), ежедневная оценка больным интенсивности боли по ВАШ (в мм). Суммарная эффективность Нанопласт форте проводилась на 14-й день отдельно врачом и больным по следующим градациям: значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта; ухудшение. Потребность в приеме НПВП подсчитывалась на протяжении исследования: рассчитывалась суточная доза, уменьшение дозы или полная отмена НПВП в связи с уменьшением интенсивности болевого синдрома.

Пластырь наносился на целевой сустав один раз в сутки на 12 ч (с 9 до 21 ч).

Переносимость пластыря Нанопласт форте и пластыря плацебо оценивалась по частоте и выраженности (от 1 до 3 баллов) локальных и/или системных нежелательных явлений. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета прикладных программ Statistica.

Клинические характеристики больных

Показатель	Группа Нанопласт форте (n = 60)	Группа плацебо (n = 60)
Возраст, лет	63,2 ± 9,9 (30–81)	64,7 ± 10,6 (44–86)
Продолжительность ОА, лет	6,9 ± 5,8 (0,5–27)	8,5 ± 9,1 (1,0–50,0)
Длительность обострения, нед	9,1 ± 8,8 (2,0–52,0)	8,8 ± 8,7 (2,0–40,0)
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	30,1 ± 5,1	29,0 ± 4,42
Рентгенологическая стадия, n (%)		
I	3 (5,0)	5 (8,3)
II	31 (51,6)	39 (65,0)
III	26 (43,4)	16 (26,6)
Боль по шкале WOMAC, мм	235,1 ± 88,6	238,9 ± 86,7
Скованность по шкале WOMAC, мм	98,1 ± 49,4	94,9 ± 47,4
Функции по шкале WOMAC, мм	881,4 ± 324,3	865,9 ± 303,7
Суммарно по шкале WOMAC, мм	1197,4 ± 405,9	1219 ± 383,1
Общая оценка пациентом, мм	58,3 ± 16,7	59,5 ± 13,7
Общая оценка врачом, мм	47,6 ± 16,9	46,1 ± 15,6

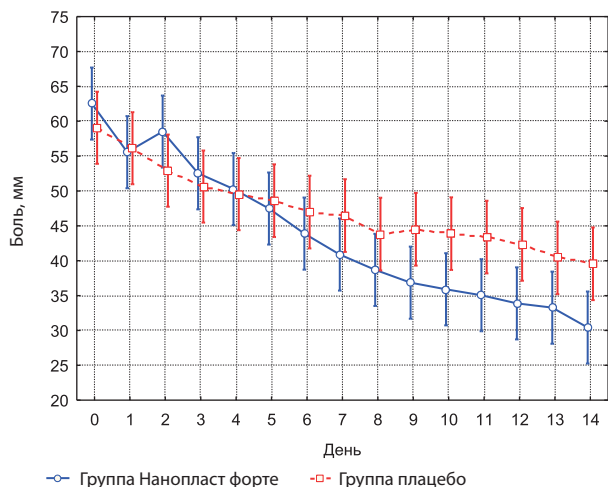


Рис. 1. Изменение интенсивности боли при ходьбе в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: $F = 1,69$; $p = 0,0508$. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения

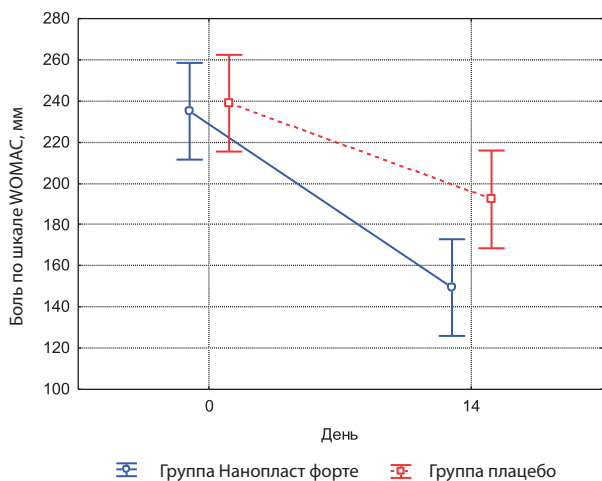


Рис. 2. Изменение интенсивности боли по индексу WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: $F = 2,69$; $p = 0,102$. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения

Результаты и обсуждение

В исследование в соответствии с кодом рандомизации были включены 120 пациентов с ОА КС, по 60 больных в обеих группах. По возрасту, продолжительности ОА, длительности обострения, ИМТ, интенсивности боли в КС, другим клиническим параметрам и общей активности болезни обе группы были полностью сопоставимы (таблица).

В целом в анализируемых группах преобладали женщины ($n = 97$) с II–III стадиями ОА КС (93,3 %); продолжительность ОА составила 7,7 года, длительность обострения – 8,9 нед. Среднее значение ИМТ составило 29,5 кг/м². У 55 (73 %) больных был диагностирован двухсторонний ОА КС.

Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто (57,5 %) отмечалась артериальная гипертензия.

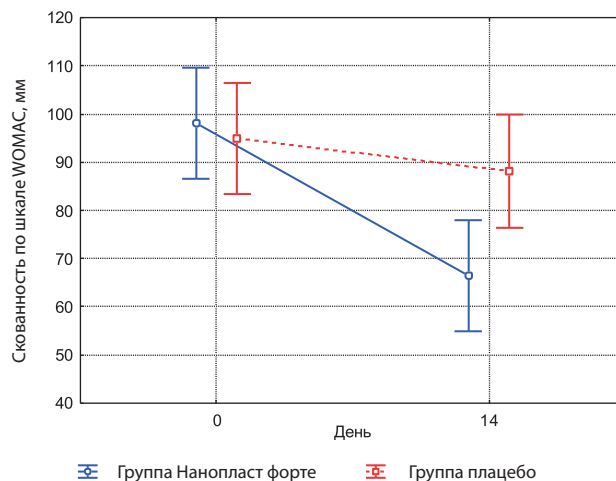


Рис. 3. Изменение скованности по шкале WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: $F = 4,45$; $p = 0,035$. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения

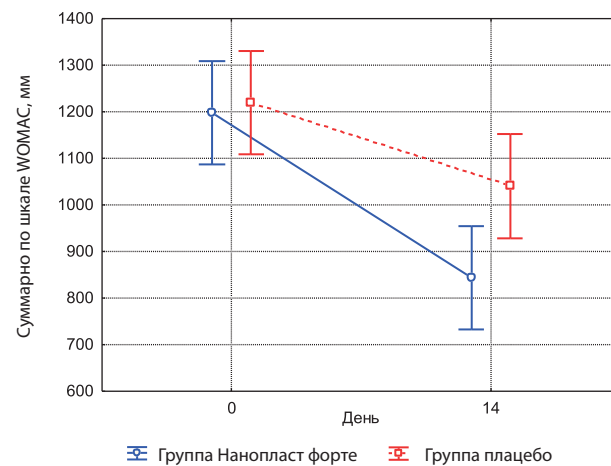


Рис. 4. Изменение суммарного значения по шкале WOMAC в зависимости от используемого пластыря. Двухфакторный ANOVA: $F = 2,39$; $p = 0,122$. Гипотеза об отсутствии различий в динамике снижения боли 95 % доверительный интервал среднего значения

Частота достижения 50 % уменьшения боли (индекса WOMAC, раздел А) была выше в группе активного Нанопласт форте, чем в группе плацебо (38,2 и 16,7 % соответственно, $p = 0,013$; точный критерий Фишера). Интенсивность боли при ходьбе уменьшилась только при использовании активного Нанопласт форте ($p = 0,05$; двухфакторный анализ ANOVA), причем статистически значимое уменьшение боли было отмечено уже на 4-й день применения (рис. 1).

Суммарный показатель боли по индексу WOMAC в основной группе также уменьшился статистически значимо: с 235,1 до 149,4 мм, что свидетельствует о выраженном анальгетическом эффекте Нанопласт форте (рис. 2). На фоне лечения в основной группе значимо уменьшилась утренняя скованность (рис. 3) и увеличилась функциональная активность (рис. 4). Общее состояние больных по субъективной оценке ($p = 0,05$)

и по мнению врача ($p = 0,01$) улучшилось статистически значимо. Отмена и уменьшение дозы НПВП происходили чаще в группе больных, применявших активный Нанопласт форте, чем в группе плацебо ($p = 0,007$; точный критерий Фишера): у 23 и 7 пациентов соответственно.

При общей оценке эффективности пластыря Нанопласт форте в основной группе у 82 % пациентов отмечалось значительное улучшение. На фоне применения плацебо в 52 % случаев эффекта от лечения не было, 5 % больных оценили свое состояние как ухудшение.

В группе активного лечения все пациенты полностью завершили исследование. Нежелательных явлений, связанных с применением Нанопласт форте, не выявлено. У 1 пациента зарегистрировано обострение хронического гастрита, что исследователи не связали с использованием Нанопласт форте. В группе плацебо отмечались острые респираторные вирусные инфекции ($n = 1$), гипертонический криз ($n = 1$), не связанные с применением пластыря плацебо. Зарегистрированы 2 локальных нежелательных явления: кожный зуд слабой выраженности и аллергический дерматит. В связи с последним пластырь плацебо был отменен на 4-й день.

Отличительной характеристикой Нанопласт форте является отсутствие в его составе лекарственных компонентов, потенциально способных вызвать системные нежелательные реакции, как, например, в пластырях, содержащих анестетики или НПВП.

Полученные результаты двойного слепого многоцентрового исследования эффективности Нанопласт форте свидетельствуют о высоком анальгетическом действии пластыря и отсутствии побочных реакций при его использовании.

Заключение

Высокая анальгетическая активность Нанопласт форте способствует улучшению функциональной активности пациентов с ОА КС. Преимуществами Нанопласт форте являются его отличная переносимость и возможность уменьшения дозы или отмены НПВП на фоне применения пластыря. Нанопласт форте может быть рекомендован как безопасный метод локальной терапии при ОА КС, в том числе для пациентов, имеющих факторы риска сердечно-сосудистых и желудочно-кишечных нежелательных явлений или противопоказания для применения НПВП.

ЛИТЕРАТУРА

- Brand K.D., Doherty M., Lohmander L.S. (eds.). Osteoarthritis. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Reginster J.Y. The prevalence and burden of arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41 Supp 1:3–6.
- Лыгина Е.В. Хондропротекторы в лечении остеоартроза. Современная ревматология 2012;(2):59–64. [Lygina E.V. Chondroprotectors in treatment of osteoarthritis. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology* 2012;(2):59–64. (In Russ.)].
- Lawrence R.S., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthritis Rheum* 1998;41(5):778–99.
- Фоломеева О.М., Лебедева Л.С., Ушакова М.А. Инвалидность, обусловленная ревматическими заболеваниями, среди жителей Российской Федерации. Научно-практическая ревматология 2001;(1):15–21 [Folomeyeva O.M., Lebedeva L.S., Ushakova M.A. Disability caused with rheumatic diseases among the population of the Russian Federation. *Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2001;(1):15–21. (In Russ.)].
- Эрдес Ш.Ф., Фоломеева О.М. Ревматические заболевания и инвалидность взрослого населения Российской Федерации. Научно-практическая ревматология 2007;(4):4–10. [Erdes Sh.F., Folomeyeva O.M. Rheumatic diseases and disability among the adult population of the Russian Federation. *Nauchno-practicheskaya revmatologiya = Scientific and Practical Rheumatology* 2007;(4):4–10. (In Russ.)].
- Gore M., Tai K.S., Sadosky A. et al. Clinical comorbidities, treatment patterns, and direct medical costs of patients with osteoarthritis in usual care: a retrospective claims database analysis. *J Med Econ* 2011;14(4):497–507.
- Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Симптоматическая терапия при ревматических заболеваниях. М., 2012. С. 53. [Nasonov E.L., Karateyev A.E. Symptomatic therapy with rheumatic diseases. Moscow, 2012. P. 53. (In Russ.)].
- Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. OARS recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18(4):476–99.
- Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л. Насонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 752 с. [Rheumatology. Clinical recommendations. Under revision of E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2010. 752 p. (In Russ.)].
- Lin J., Zhang W., Jones A., Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2004;329(7461):324–6.
- Evans J.M., MacDonald T.M. Tolerability of topical NSAIDs in the elderly: do they really convey a safety advantage? *Drugs Aging* 1996;9(2):101–8.
- Ананьева Л.П., Панасюк Е.Ю., Денисов Л.Н., Кузин А.В. Боли в нижней части спины в практике ревматолога, локальная терапия Версатисом. Справочник поликлинического врача 2007;(9):43–6. [Ananiyeva L.P., Panasyuk E.Yu., Denisov L.N., Kuzin A.V. Pain in the lower back in the practice of a rheumatologist, local therapy with Versatis. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Reference Book of a Polyclinic Physician* 2007;(9):43–6. (In Russ.)].