

## ВЛИЯНИЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОРИГИНАЛЬНОГО ГЛЮКОЗАМИНА СУЛЬФАТА НА БОЛЕВОЙ СИНДРОМ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРИТОМ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПОСТМАРКЕТИНГОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

О.В. Борисенко<sup>1</sup>, Д.А. Беленький<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Synergus AB, Стокгольм, Швеция; <sup>2</sup>ГУЗ городская поликлиника № 144 филиал № 3 ГП № 107, Москва

*Остеoarтрит — гетерогенное заболевание суставов разной этиологии и локализации, одним из основных клинических проявлений которого является болевой синдром.*

*Задачей исследования являлась оценка влияния комбинированной терапии с использованием диклофенака, эсцина и оригинального глюкозамина сульфата на интенсивность боли у пациентов с остеоартритом в условиях реальной клинической практики.*

*Проведено проспективное несравнительное исследование «до и после» (IV фазы). Исследование проводили в 38 городах России и Украины в 2012 г. Использована комбинированная терапия: схема А (российские центры): диклофенак (1% аэрозоль; 3—4 раза в сутки на пораженные суставы; доросан; «Роттафарм С.П.А.» (Италия) в течение 2 нед, оригинальный глюкозамина сульфат внутримышечно (в ампулах по 200 мг/мл; по 2 мл раствора 3 раза в неделю) в течение 4 нед и per os (порошок 1500 мг 1 раз в сутки; ДОНА; «Роттафарм С.П.А.») в течение 8 нед; схема Б (украинские центры): эсцин гель (гель в тубах по 400 мг, 2—3 раза в день на пораженные суставы; репарил-гель Н; «Madaus», Германия) в течение 8 нед, оригинальный глюкозамина сульфат внутримышечно (в ампулах по 200 мг/мл; по 2 мл раствора 3 раза в неделю) в течение 4 нед и per os (порошок 1500 мг 1 раз в сутки; ДОНА; «Роттафарм С.П.А.») в течение 8 нед. Интенсивность боли оценивали с помощью числовой рейтинговой шкалы боли на протяжении 8 нед. Основной конечной точкой исследования была разница медиан показателя интенсивности боли на момент окончания исследования по сравнению с таковым в начале исследования.*

*Всего в исследование был включен 4931 пациент (средний возраст 57 ± 12 лет, 75% — женщины). Схему А использовали у 3956 участников, схему Б — у 975. Показатель интенсивности боли, оцененный при визите к врачу, при использовании схемы А в начале исследования составил 0,8 (межквартильный интервал ±0,2) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал ±0,2) на момент окончания исследования ( $p < 0,001$ ). При использовании схемы Б показатель интенсивности боли в начале исследования составил 0,7 (межквартильный интервал ±0,2) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал ±0,2) на момент окончания исследования ( $p < 0,001$ ). Показатель интенсивности боли, оцененный в домашних условиях, при использовании обеих схем в начале исследования составил 0,7 (межквартильный интервал ±0,2) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал ±0,2) на момент окончания исследования ( $p < 0,001$ ).*

*Проспективное несравнительное исследование влияния двух схем комбинированной терапии (диклофенак и глюкозамина сульфат; эсцин и глюкозамина сульфат) на интенсивность боли при остеоартрите, оцененной с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, показало значительное снижение уровня боли через 8 нед от начала исследования. Необходимо дальнейшее изучение влияния комбинированной терапии на уровень боли при остеоартрите в сравнительных рандомизированных исследованиях.*

**Ключевые слова:** остеоартрит, болевой синдром, оригинальный глюкозамина сульфат, диклофенак, эсцин, комбинированная терапия, постмаркетинговое исследование, числовая рейтинговая шкала боли

### IMPACT OF COMBINED THERAPY USING GLUCOSAMINE SULFATE AND ANTI-INFLAMMATORY AGENT ON PAIN SEVERITY IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS: PROSPECTIVE, NON-CONTROLLED POST-MARKETING STUDY

O.V. Borisenko<sup>1</sup>, D.A. Belenky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Synergus AB, Stockholm, Sweden; <sup>2</sup>City Out-patient Clinic 3, Moscow, Russia

*Pain is one of the major symptoms of the osteoarthritis (OA). The objective of the study was to evaluate impact of combined therapy with diclofenac, aescin and original glucosamine sulfate on pain severity in patients with OA of different localizations in real life clinical settings in Russia and Ukraine.*

*Methods. Design — prospective, non-controlled, before and after, post-marketing study. Study was performed in 38 cities across Russia and Ukraine in 2012. Registered anti-inflammatory and symptomatic slow acting drugs were used according to the registered indications and dosages. In Russian sites combined therapy A using diclofenac («Dorosan» formulation, Rottapharm S.p.A., aerosole 1%, 3-4 times/day) for two weeks, original glucosamine sulfate («Dona» formulation, Rottapharm S.p.A.) intramuscular (ampule 200 mg/ml, 2 ml 3 times/week) for 4 weeks and per os (powder 1500 mg, once/day) for 8 weeks was used. In Ukraine sites (scheme B) diclofenac was substituted with topical aescin («Reparil-Gel» formulation, Madaus AG, tube 400 mg, 2-3 times/day) anti-inflammatory product. Physicians were free to change therapy and study organizers had no impact on prescribing and management practice. Patients with OA of different localizations were included into the study. Pain severity was assessed using numeric rating scale. Total duration of the study was 8 weeks. Questionnaires were distributed to patients via physician out-patient offices. The only endpoint was the difference in median pain severity at the end of the study compared with the baseline level.*

*Results. In total 4931 patients were included into the study (mean age 57±12 years, 75% were females). Scheme A was used in 3956 patients and scheme B in 975 patients. The median pain severity decreased from 0.7 at the baseline (interquartile range ±0.2) to 0.2 (interquartile range ±0.2) after 8 weeks of the study in both treatment regimens ( $p < 0,001$ ). Limitations of the study include absence of the control group, collection of the questionnaires from physician offices, rather than directly from patients, limited range of clinical data collected and use of single instrument to assess pain severity.*

*Conclusions. Post-marketing study of combined therapy of OA of different localizations using diclofenac, aescin and original glucosamine sulfate in Russia and Ukraine demonstrated decrease of the pain severity, assessed by numeric rating scale, after 8 weeks of the treatment.*

*Key words: osteoarthritis, glucosamine sulfate, pain, SISADOA, post-marketing study*

Остеоартрит — гетерогенная группа заболеваний разной этиологии со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение сустава, в первую очередь хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы сустава и околоуставных мышц [1]. Одним из основных клинических проявлений остеоартроза является болевой синдром. Основой лечения остеоартрита разной локализации являются обучение пациента, гимнастика, прием нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов циклооксигеназы 1,2, местно нестероидные противовоспалительные препараты и капсаицин, препараты замедленного действия из группы SYSADOA — глюкозамина сульфат, хондроитин сульфат, диацетрин и гиалуроновая кислота, а также методы хирургического лечения в случае прогрессирования заболевания. Используемые при лечении остеоартрита подходы в основном направлены либо на уменьшение болевого синдрома, либо на улучшение функции пораженного сустава. Европейская лига против ревматизма выпустила серию научно обоснованных рекомендаций по лечению остеоартрита коленных, тазобедренных суставов и суставов кисти, в которых приводится подробный анализ доказательств эффективности и безопасности различных лечебных методов [2—4].

Одним из используемых лекарственных средств при остеоартрите является глюкозамина сульфат. Кокрановский систематический обзор (2005) показал, что глюкозамина сульфат достоверно уменьшает интенсивность боли и улучшает функцию сустава при использовании индекса Лейкена. При этом оценка интенсивности боли, функции и скованности суставов с помощью шкалы WOMAC не показала статически значимых различий с показателями при использовании плацебо. Вместе с тем дополнительный анализ в подгруппе с использованием только препарата ДОНА, оригинального глюкозамина сульфата, произведенного компанией «Роттафарм С.П.А.» (Италия) показал статически значимое уменьшение боли и улучшение функции сустава также и при оценке по опроснику WOMAC в отличие от других препаратов [5].

В 2003 г. в НИИ ревматологии РАМН было проведено рандомизированное контролируемое исследование моно- и комбинированной терапии оригинальным глюкозамина сульфатом у 60 пациентов с остеоартритом коленных суставов [6]. В 1-й группе назначали глюкозамина сульфат *per os*, во 2-й глюкозамина сульфат назначали *per os* и внутримышечно. Через 8 нед исследования отмечено статистически значимое уменьшение боли по визуально-аналогой шкале (ВАШ) и шкале WOMAC, причем клинический эффект был достигнут в группе комбинированной терапии на 3 нед раньше, чем при монотерапии глюкозамина сульфатом.

При наличии широких терапевтических возможностей для эффективного лечения остеоартроза ведение пациентов в условиях реальной практики имеет множество недостатков. Значительное число пациентов не получают должного обследования и лечения и обращаются за медицинской помощью при значительном прогрессировании заболевания. Так, скрининговое популяционное исследование, проведенное НИИ ревматологии РАМН при участии 3900 городских жителей, выявило

суставные жалобы в 37,7% случаев [7]. По результатам углубленного обследования 308 пациентов у 72,3% был поставлен диагноз остеоартроза. При этом 48% пациентов никогда ранее не обращались за медицинской помощью и у каждого второго остеоартроз был осложнен синовитом. В других исследованиях отмечено необоснованно широкое применение НПВП [8], что ведет к развитию побочных эффектов. В то же время тяжесть заболевания диктует необходимость использования эффективных методов для контроля заболевания.

С учетом многолетнего использования глюкозамина сульфата в России и Украине было решено провести постмаркетинговое исследование эффективности комбинированной терапии с использованием глюкозамина сульфата у пациентов с остеоартритом разной локализации. Оригинальный глюкозамина сульфат использовали в комбинации с диклофенаком или эсцином; диклофенак — широко используемый в ревматологии НПВП, эсцин — вентонизирующий препарат для наружного применения.

Задачей исследования была оценка влияния комбинированной терапии с использованием диклофенака, эсцина и глюкозамина сульфата на интенсивность боли у пациентов с остеоартритом в условиях реальной клинической практики. Комбинированная терапия с использованием глюкозамина сульфата призвана обеспечить более адекватный контроль болевого синдрома и уменьшить употребление препаратов других групп, использование которых может приводить к развитию серьезных побочных эффектов.

## Материал и методы

Проспективное несравнительное исследование «до и после» (IV фазы) проводили в 38 городах России (Видное, Екатеринбург, Железнодорожный, Жуковский, Казань, Кемерово, Коломна, Королев, Краснодар, Лобня, Люберцы, Москва, Мытищи, Нижний Новгород, Омск, Орехово-Зуево, Отрадный, Пермь, Раменское, Ростов-на-Дону, Самара, Санкт-Петербург, Саратов, Солнечногорск, Тюмень, Уфа, Химки, Челябинск и Электросталь) и Украины (Винница, Днепрпетровск, Донецк, Житомир, Запорожье, Киев, Одесса, Симферополь и Харьков) в 2012 г.

Участникам назначали комбинированную терапию по следующим схемам.

- Схема А: диклофенак (доросан, «Роттафарм С.П.А.»), 1% аэрозоль 3—4 раза в сутки на пораженные суставы в течение 2 нед; оригинальный глюкозамина сульфат внутримышечно (ДОНА, «Роттафарм С.П.А.»), в ампулах по 200 мг/мл, по 2 мл раствора 3 раза в неделю в течение 4 нед; оригинальный глюкозамина сульфат *per os* (ДОНА «Роттафарм С.П.А.»), порошок для приготовления раствора для приема внутрь 1500 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед. Общая длительность курса — 8 нед, за исключением глюкозамина сульфата внутримышечно (4 нед).
- Схема Б: эсцин (репарил-гель Н, Madaus, Германия), гель в тубах по 400 мг, 2—3 раза в день на пораженные суставы в течение 8 нед; оригинальный глюкозамина сульфат внутримышечно (ДОНА, «Роттафарм С.П.А.»), в ампулах по 200 мг/мл, 2 мл раствора 3 раза в неделю в течение 4 нед и *per os* (ДОНА, «Роттафарм С.П.А.»), порошок 1500 мг 1 раз в сутки в течение 8 нед. Общая длительность курса 8 нед, за исключением глюкозамина сульфата внутримышечно (4 нед).

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Описание степени боли с помощью слов	Боль отсутствует		Легкая боль		Умеренная боль		Умеренная боль		Сильная боль		Невыносимая боль
Шкала лиц Вонга – Бэкера											
Шкала переносимости боли	Боль отсутствует		Боль можно игнорировать		Боль мешает деятельности		Боль мешает концентрироваться		Боль мешает основным потребностям		Необходим постельный режим

Рис. 1. Числовая рейтинговая шкала боли.

Комбинированную терапию с использованием схемы А назначали пациентам в России, терапию с использованием схемы Б — в Украине. Все лекарственные средства использовали в разрешенных терапевтических дозах. Учитывая то, что в исследовании использовали зарегистрированные лекарственные средства по разрешенным показаниям и в рекомендованных дозах, разрешения этического комитета на проведение исследования не требовалось.

В исследование были включены врачи разных специальностей — ревматологи, неврологи и хирурги. Критерии включения в исследование: диагноз остеоартрита любой локализации; наличие болевого синдрома. Соответствие пациента критериям включения в исследование лечащий врач оценивал самостоятельно. При включении в исследование пациент получал иллюстрированную инструкцию, которая содержала описание исследования, схему лечения, инструкцию по самостоятельному контролю показателей интенсивности боли с использованием числовой рейтинговой шкалы боли, а также дневник для фиксации уровня боли на протяжении 8 нед. Числовая рейтинговая шкала боли представляет собой горизонтальную линию, на которой отложены значения от 1 до 10, и приводятся словесные описания показателей интенсивности боли: 0—1 — боль отсутствует, 1—3 — легкая боль, 3—5 — умеренная боль, 5—7 — умеренная боль (3—7 — умеренная боль), 7—9 — сильная боль, 9—10 — невыносимая боль. Числовая рейтинговая шкала боли, используемая в исследовании, приведена на рис. 1. При анализе данных числовой рейтинговой шкалы боли показатели от 0 до 10 были представлены в интервале от 0 до 1 (0,1, 0,2 и т. д.), что соответствует стандартному представлению результатов одномерной шкалы и облегчает сопоставление результатов настоящего исследования с данными других работ.

Показатели интенсивности боли фиксировали при визите к лечащему врачу дважды — в начале исследования и на момент его окончания. Самостоятельно интенсивность боли пациент фиксировал ежедневно.

Данные анализировали с помощью методов описательной статистики. Для описания показателя интенсивности боли, измеренного с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, использовали медиану и межквартильный размах (разность между первым и третьим квартилем). Для описания возраста участников исполь-

зовали арифметическую среднюю, среднеквадратичное отклонение, минимальный и максимальный возраст, для описания пола и места жительства — долю от общего количества участников. Для каждого параметра оценивали количество пропущенных данных.

Анализ проводили с использованием оригинальных данных без замены пропущенных значений. До выполнения статистического анализа проводили оценку экстремально высоких или низких значений для показателей интенсивности боли. Эти показатели корректировали до ближайшего низкого или высокого значения соответственно.

Основная конечная точка исследования: разница медиан показателей интенсивности боли, оцененных с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, на момент окончания исследования (8-я неделя или завершающий визит к врачу) по сравнению с таковыми в начале исследования (1-я неделя или первый визит к врачу с включением в исследование).

Достоверность различий показателей интенсивности боли в начале исследования (1-я неделя) и на момент его окончания (8-я неделя) оценивали с помощью *T*-критерия Вилкоксона. За уровень статистической значимости было принято значение  $p < 0,001$ . Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corporation, Нью Йорк, США).

Исследование было проведено при поддержке компании «Роттафарм С.П.А.». Сбор анкет осуществляли сотрудники компании «Роттафарм С.П.А.». Выкопировка данных из дневников пациентов в электронную форму проведена с участием студентов московских медицинских вузов.

## Результаты и обсуждение

В целом дневники были заполнены качественно, доля пропущенной информации в демографических данных составила 0,1% для показателя «Пол» и 0,6% для показателя «Возраст». Доля пропущенных ответов была небольшой (табл. 1), в целом не превышала 3%.

Из анализа были исключены 2 анкеты в связи с отсутствием информации о месте проведения лечения. Всего в анализ была включена 4931 анкета. Демографические данные представлены в табл. 2.

Средний возраст участников составлял 57 лет (от 21 года до 92 лет), 75% участников были женского пола.

Таблица 1. Доля пропущенных ответов при оценке интенсивности боли

Показатель	Интенсивность боли									
	оценка при визите к врачу		оценка пациентом в домашних условиях							
Неделя исследования	1-я	8-я	1-я	2-я	3-я	4-я	5-я	6-я	7-я	8-я
Доля пропущенных ответов, %	0,62	2,61	0,02	0,42	0,08	0,20	0,40	0,91	1,07	2,14

Таблица 2. **Демографическая характеристика участников исследования**

Показатель	Схема А	Схема Б	Всего
Пол, n (%):			
мужской	920 (23,3)	272 (27,9)	1192 (24,2)
женский	3033 (76,6)	701 (71,9)	3734 (75,7)
нет данных	3 (0,1)	2 (0,2)	5 (0,1)
Возраст, годы ( $M \pm m$ и разброс показателей)	57,84 ± 12,90 (21—92)	57,37 ± 13,25 (21—86)	57,74 ± 12,97 (21—92)

Наибольшее количество участников представляли города Москва (32,3%), Киев (6,8%), Краснодар (5,5%), Санкт-Петербург (5,5%), Омск (3,6%), Харьков (3,6%), Нижний Новгород (3,4%), Самара (2,7%), Видное (2,6%), Казань (2,6%), Пермь (2,5%), Донецк (2,3%), Екатеринбург (2,1%). Доля участников из других городов составила менее 2% от общего количества.

Большая часть — 3956 (80,2%) участников представляло российские центры, в которых использовалась схема комбинированного лечения А, и 975 (19,8%) участников представляли украинские центры, в которых использовалась схема комбинированной терапии Б.

**Анализ показателей интенсивности боли, оцененных при визите к врачу.** Данные о динамике показателей при первом и последнем визитах к врачу при использовании схем А и Б представлены на рис. 2.

При использовании схемы А показатель интенсивности боли, оцененный с помощью числовой рейтинговой

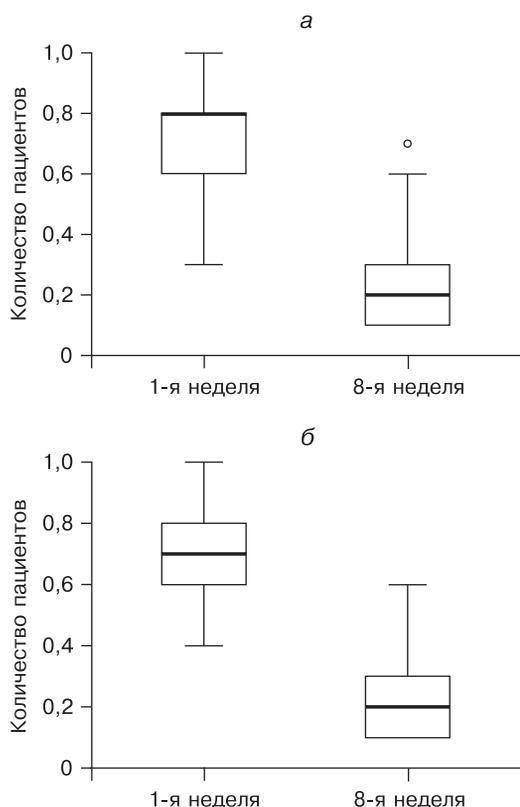


Рис. 2. **Интенсивность боли, оцененная с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, при первом (1-я неделя) и последнем (8-я неделя) визитах к врачу.**

а — при использовании схемы комбинированной терапии А (диклофенак, глюкозамин сульфат внутримышечно и per os). б — при использовании схемы комбинированной терапии Б (эсцин, глюкозамин сульфат внутримышечно и per os).

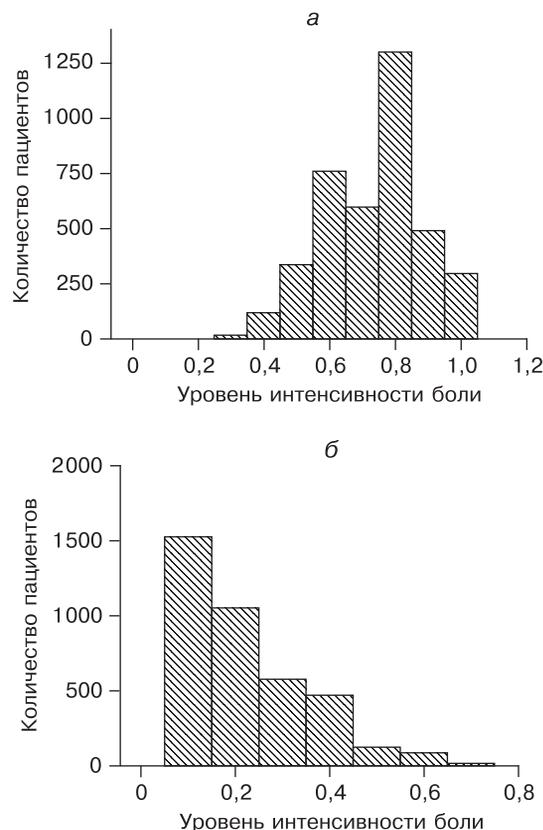


Рис. 3. **Распределение участников по показателю интенсивности боли, оцененному с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, при первом (а ; 1-я неделя) и последнем (б ; 8-я неделя) визитах к врачу при использовании схемы комбинированной терапии А (диклофенак, глюкозамин сульфат внутримышечно и per os).**

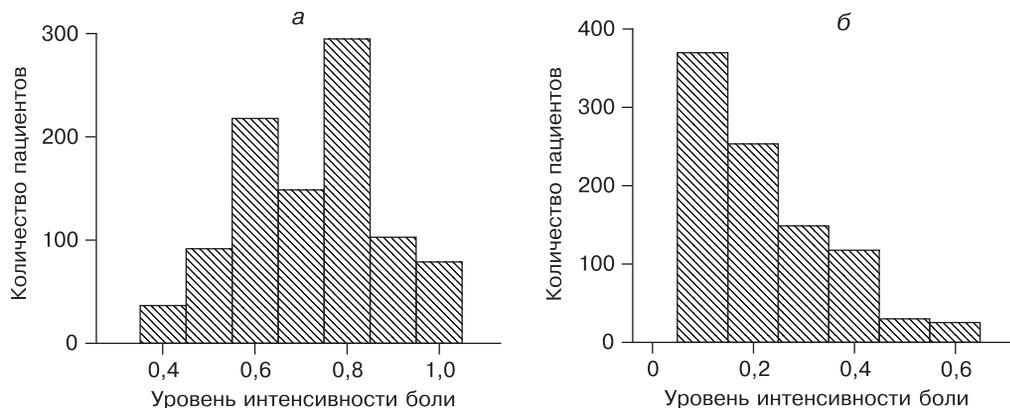
шкалы боли, составил в начале исследования 0,8 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) на момент окончания исследования; различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Распределение участников по интенсивности боли при визитах к врачу в начале лечения и после его окончания при использовании схемы А приведено на рис. 3.

При использовании схемы Б показатель интенсивности, оцененный с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, составил в начале исследования 0,7 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) на момент окончания исследования; различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Распределение участников по интенсивности боли при визитах в врачу в начале лечения и после его окончания при использовании схемы Б приведено на рис. 4.

**Анализ показателей интенсивности боли, оцененных в домашних условиях.** Данные о динамике показателей, самостоятельно оцененных пациентами в домашних условиях, при использовании схем А и Б на протяжении 8 нед представлены на рис. 5.

При использовании обеих схем лечения отмечено стабильное снижение показателя интенсивности боли на протяжении исследования.

При использовании схемы А показатель интенсивности боли, оцененный с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, в начале исследования составил 0,7 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) на момент окончания исследования; различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Распределение участников по интенсивности боли, оцененной в домашних условиях, в начале лечения и после его окончания при использовании схемы А приведено на рис. 6.



**Рис. 4.** Распределение участников исследования по показателю интенсивности боли, оцененному с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, при первом (а; 1-я неделя) и последнем (б; 8-я неделя) визитах к врачу при использовании схемы комбинированной терапии Б (эсцин, глюкозамина сульфат внутримышечно и per os).

При использовании схемы Б показатель интенсивности боли, оцененный с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, составил в начале исследования 0,7 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) и снизился до 0,2 (межквартильный интервал  $\pm 0,2$ ) на момент окончания исследования; различия статистически достоверны ( $p < 0,001$ ). Распределение участников по интенсивности боли, оцененной в домашних условиях, в начале лечения и после его окончания при использовании схемы Б приведено на рис. 7.

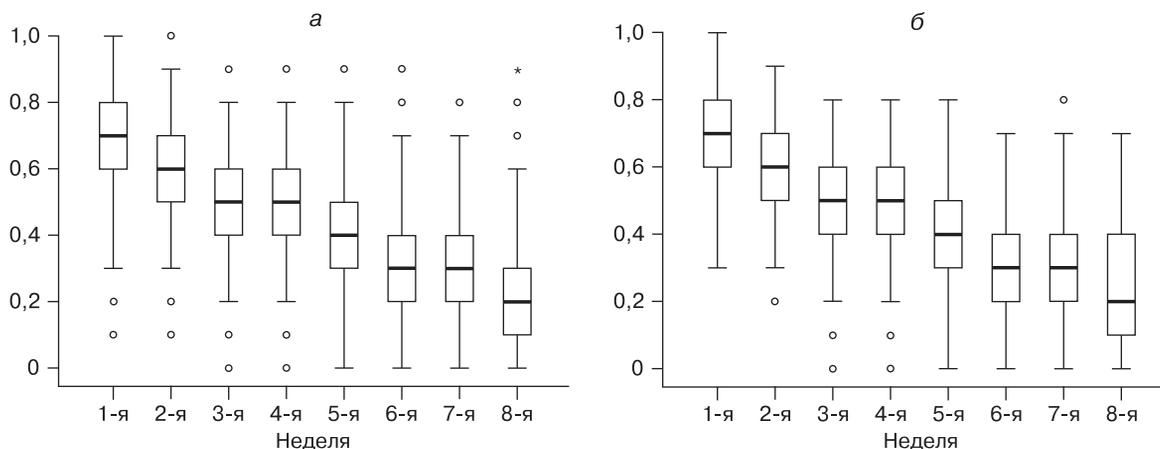
Проведенное исследование показало, что у пациентов с остеоартритом применение комплексной терапии с использованием глюкозамина сульфата, диклофенака и эсцина приводит к значительному снижению показателя интенсивности боли через 2 мес после начала лечения. При этом отмечено постепенное устойчивое снижение показателя на протяжении всего периода исследования. Значительным преимуществом исследования является большое количество участников — 3956 пациентов из 27 российских центров и 975 из 9 украинских городов. Таким образом, исследование было проведено на репрезентативной выборке пациентов.

При использовании схемы комбинированной терапии (диклофенак и глюкозамина сульфат) показатель интенсивности боли снизился с 0,8 до 0,2 при оценке во время визитов к врачу и с 0,7 до 0,2 при оценке в домашних условиях. При использовании схемы комбинирован-

ной терапии (эсцин и глюкозамина сульфат) показатель интенсивности боли снизился с 0,7 до 0,2 при оценке как во время визитов к врачу, так и в домашних условиях.

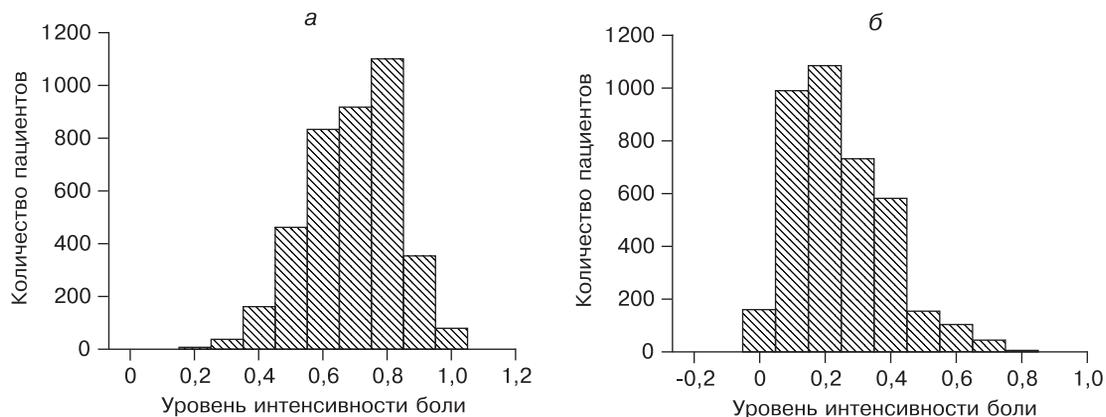
Показатели интенсивности боли в начале настоящего исследования были значительно выше показателей, определенных по ВАШ в исследовании глюкозамина сульфата, проведенного в НИИ ревматологии РАМН в 2003 г. В предыдущем исследовании показатели интенсивности боли (средняя арифметическая) в начале исследования составили 0,31—0,43 для дневной боли, 0,39 для ночной боли и 0,55—0,61 для «стартовой» боли.

В настоящем исследовании исходные высокие показатели интенсивности боли могут быть объяснены неэффективным лечением пациентов в условиях реальной клинической практики, низкой приверженностью пациентов к лечению (комплаентностью) и другими факторами. Как в России, так и в Украине на доступность лекарственных средств для лечения остеоартроза могут влиять и экономические факторы. Так, фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное в Ярославле, показало, что в 51,9% случаев низкая приверженность терапии при остеоартрозе объясняется недостатком денежных средств, в 23,5% — недооценкой тяжести состояния и в 15,1% — неверием в успех лечения [9]. В настоящем исследовании для оценки интенсивности боли использована числовая рейтинговая шкала боли, и в дальнейшем, применяя другой инструментарий, на-



**Рис. 5.** Интенсивность боли, оцененная с помощью числовой рейтинговой шкалы боли пациентами в домашних условиях.

а — при использовании схемы комбинированной терапии А (диклофенак, глюкозамина сульфат внутримышечно и per os), б — при использовании схемы комбинированной терапии Б (эсцин, глюкозамина сульфат внутримышечно и per os).



**Рис. 6.** Распределение участников исследования по показателю интенсивности боли, оцененному с помощью числовой рейтинговой шкалы боли в домашних условиях на 1-й (а) и последней (б) неделях лечения при использовании схемы комбинированной терапии А (диклофенак, глюкозамина сульфат внутримышечно и per os).

пример распространенные опросники для оценки интенсивности боли, высокие показатели могут получить дополнительное объяснение.

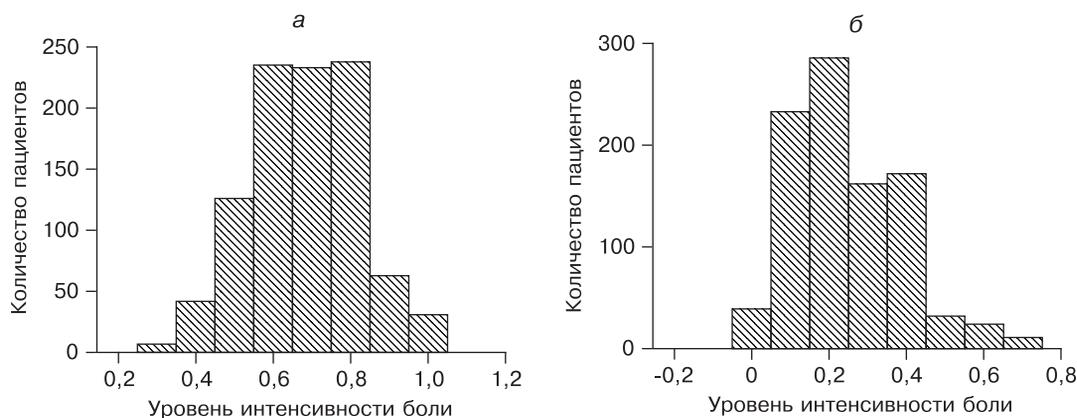
У части пациентов, однако, уменьшения интенсивности боли не отмечено. Из-за отсутствия данных о локализации, тяжести, длительности заболевания и сопутствующих заболеваниях невозможно было провести анализ в подгруппах. Этот вопрос может быть более предметно изучен в последующих исследованиях.

Исследование было проведено с использованием числовой рейтинговой шкалы боли. Числовая рейтинговая шкала боли наряду с ВАШ — широко используемый метод для оценки интенсивности боли. Числовая рейтинговая шкала боли является модификацией ВАШ с сегментацией возможных показателей интенсивности боли [10]. Важным отличием числовой рейтинговой шкалы от ВАШ является возможность ее заполнения по телефону со слов пациента. Более того, числовая рейтинговая шкала боли по сравнению с ВАШ является более предпочтительным методом благодаря простоте использования и оценки результатов. Общим ограничением числовой рейтинговой шкалы и ВАШ является измерение только одного показателя — интенсивности боли без оценки других показателей, связанных с болевым синдромом. Более комплексную оценку уровня боли предлагают многомерные шкалы — опросник боли МакГилла (McGill Pain Questionnaire), короткий опросник боли МакГилла (Short-Form McGill Pain

Questionnaire), градуированная шкала хронической боли (Chronic Pain Grade Scale), шкала боли короткой формы 36 (Short Form-36 Bodily Pain Scale) и измерение перемежающейся и постоянной боли при остеоартрите (Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain) [10].

Еще одним преимуществом исследования является его проведение в условиях реальной клинической практики. Исследования, выполненные в указанных условиях, как правило, не имеют ограничений по включению пациентов в исследование (по тяжести заболевания, наличию сопутствующих заболеваний и др.), что облегчает перенос результатов исследования на общую популяцию [11]. В тщательно спланированных рандомизированных контролируемых исследованиях часто имеются жесткие критерии включения и исключения, исследование проводится в условиях, отличных от реальной клинической практики, что в ряде случаев может затруднять перенос результатов исследования на общую популяцию.

Наше исследование имеет несколько недостатков. Так, исследование было проведено с использованием дизайна «до и после» без выделения контрольной группы пациентов. Несравнительный дизайн исследования подвержен нескольким серьезным систематическим ошибкам, которые могут повлиять на достоверность результатов [12—15], например, невозможно оценить, связано ли значительное влияние на интенсивность боли с применяемым лечением или это связано с обращением за медицинской помощью, волнообразным течением за-



**Рис. 7.** Распределение участников исследования по показателю интенсивности боли, оцененному с помощью числовой рейтинговой шкалы боли в домашних условиях на 1-й (а) и последней (б) неделях лечения при использовании схемы комбинированной терапии Б (эсцин, глюкозамина сульфат внутримышечно и per os).

болевания или другими факторами. Стандартом изучения эффективности лечебных методов является рандомизированное контролируемое исследование, в котором участники распределяются на основную и контрольную группы случайным образом.

Дневники с отмеченным показателем интенсивности боли, заполненные пациентами в домашних условиях, были собраны врачами и переданы организаторам исследования, а не собраны напрямую от пациентов. По этическим (взаимодействие напрямую с пациентом) и юридическим (защита персональных данных) причинам сбор данных напрямую от пациентов был невозможен. В последующем при участии в исследовании академических или независимых организаций это ограничение может быть преодолено.

Данные о пациентах были ограничены только полом, возрастом и местом проживания, что затрудняет интерпретацию результатов исследования и их востребованность в конкретной клинической ситуации. Лечебный эффект был оценен с использованием только одного инструмента — числовой рейтинговой шкалы боли. Для полноценной интерпретации результатов исследования необходима более широкая оценка показателей качества жизни, связанных со здоровьем, которая позволит свя-

зать эффект, продемонстрированный с использованием числовой рейтинговой шкалы боли, и изменения в физическом или психологическом аспектах качества жизни. Последние два ограничения обусловлены концепцией исследования (краткосрочное постмаркетинговое изучение влияния комбинированной терапии на уровень боли при остеоартрите).

## Заключение

Проспективное несравнительное исследование влияния двух схем комбинированной терапии (диклофенак и глюкозамина сульфат внутримышечно и *per os*; эсцин и глюкозамина сульфат внутримышечно и *per os*) на показатели интенсивности боли, оцененные с помощью числовой рейтинговой шкалы боли, при остеоартрите показало значительное снижение уровня боли через 8 нед после начала лечения. Результаты постмаркетингового исследования дополняют имеющуюся доказательную базу для используемых препаратов и должны быть приняты во внимание при назначении комбинированного лечения пациентам с остеоартрозом. Необходимо дальнейшее изучение влияния комбинированной терапии на интенсивность боли при остеоартрите в сравнительных рандомизированных исследованиях.

## Сведения об авторах:

Борисенко Олег Васильевич — канд. мед. наук, ст. экономист здравоохранения, Synergus AB, Стокгольм, Швеция.  
Беленький Дмитрий Андреевич — врач-ревматолог городской поликлиники № 144 филиал №3 ГП № 107, Москва.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация ревматологов России. Ревматология. Клинические рекомендации. Под ред. Е.Л.Насонова: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
2. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M., Bannwarth B., Bijlsma J.W., Dieppe P. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2003; 62(12): 1145—55.
3. Zhang W., Doherty M., Arden N., Bannwarth B., Bijlsma J., Gunther K.P. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2005; 64(5): 669—81.
4. Zhang W., Doherty M., Leeb B.F., Alekseeva L., Arden N.K., Bijlsma J.W. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). Ann. Rheum. Dis. 2007; 66(3): 377—88.
5. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P., Shea B., Houpt J., Robinson V. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. Cochrane Database Syst. Rev. 2005; 18(2).
6. Цветкова Е.С., Иониченок Н.Г. Глюкозамина сульфат (Дона) в терапии гонартроза: возможности и перспективы. Научно-практическая ревматология 2004; 2.
7. Фоломеева О.М. Ревматические заболевания у взрослого населения в федеральных округах Российской Федерации. Научно-практическая ревматология. 2006; 2: 4—9.
8. Кошечкина Е.Г. Фармакоэпидемиология применения нестероидных противовоспалительных препаратов в амбулаторно-поликлинических условиях г. Хабаровска. Фармакоэкономика. 2012; 1: 56—7.
9. Барбакадзе Л.А. Клинико-экономические факторы эффективности терапии больных остеоартрозом в условиях больницы восстановительного лечения. Дис. ... канд. мед. наук. 2009: 120 с.
10. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res. 2011; 63(11): 20543.
11. Garrison L.P., Neumann P.J., Erickson P., Marshall D., Mullins C.D. Using real-world data for coverage and payment decisions: the ISPOR Real-World Data Task Force report. Value Health. 2007; 10(5): 326—35.
12. Путеводитель читателя медицинской литературы. Принципы клинической практики, основанной на доказанном. Под ред. Г. Гайатта и Д. Ренни: М.: Медиа Сфера; 2003.
13. Власов В.В. Введение в доказательную медицину: М.: Медиа Сфера; 2001.
14. Власов В.В. Эпидемиология: Москва, Гэотар-Мед; 2004.
15. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины: М.: Медиа Сфера; 1998.

Поступила 26.12.12