

Сравнительная эффективность и безопасность длительного и кратковременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартрита коленного сустава

Б.В. Заводовский, Е.В. Папичев, Л.Е. Сивордова, Ю.В. Полякова, Ю.Р. Ахвердян

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского» Министерства науки и высшего образования России, г. Волгоград, Россия

Реферат

Цель исследования — сравнить эффективность и переносимость длительного и кратковременного постоянного приема нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных остеоартритом коленного сустава с недостаточной эффективностью НПВП «по требованию» и медленнодействующих симптоматических средств для лечения остеоартрита (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — SYSADOA). **Материал и методы.** Дизайн исследования: 12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое. Обследовано 180 больных с первичным гонартрозом в возрасте от 40 до 85 лет с недостаточной эффективностью НПВП «по требованию» и SYSADOA. Всем пациентам были назначены НПВП в режиме постоянного приема с разной продолжительностью: напроксен — 56 (31,11%) человек, эторикоксиб — 63 (35,00%), кетопрофен — 61 (33,89%). Больные были рандомизированы на две группы: первая группа с 8-недельным постоянным приемом НПВП, вторая группа с 2-недельным курсом НПВП. **Результаты.** В обеих группах через 2 нед. терапии отмечалась положительная динамика болевого синдрома и индексов WOMAC. Через 8 нед. после начала терапии уровень боли по ВАШ и индексы WOMAC значительно отличались от уровня, достигнутого через 2 нед. лечения (динамика ВАШ -10,93±2,43 мм, $t = 42,64$; $p < 0,001$). После отмены НПВП в обеих группах происходило постепенное значимое увеличение среднего уровня боли по ВАШ и индексов WOMAC. Однако в группе пациентов с 8-недельным приемом НПВП на фоне более продолжительного применения отмечался лучший контроль болевого синдрома. В обеих группах отмечался схожий профиль безопасности лекарственной терапии. **Заключение.** Длительный 8-недельный постоянный прием НПВП у больных гонартрозом с недостаточной эффективностью НПВП в режиме «по требованию» и SYSADOA приводит к более выраженной динамике регресса болевого синдрома, чем 2-недельная терапия. После отмены лечения более длительная предшествующая терапия НПВП способствует лучшему контролю болевого синдрома. Постоянный прием НПВП продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность, не требовал снижения дозы и/или отмены терапии. Таким образом, противовоспалительная терапия остеоартрита в этой группе больных может назначаться на более длительный срок с постоянным приемом.

Ключевые слова: остеоартрит, гонартроз, нестероидные противовоспалительные препараты, НПВП.

Заводовский Б.В., Папичев Е.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Сравнительная эффективность и безопасность длительного и кратковременного приема нестероидных противовоспалительных препаратов для лечения остеоартрита коленного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2020;26(2):120-127. doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127.

Cite as: Zavodovskiy B.V., Papichev E.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Akhverdyan Yu.R. [The Comparative Efficacy and Safety of Long- and Short-Term Continuous Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Knee Osteoarthritis]. *Travmatologiya i ortopediya Rossii* [Traumatology and Orthopedics of Russia]. 2020;26(2):120-127. (In Russian). doi: 10.21823/2311-2905-2020-26-2-120-127.

Сивордова Лариса Евгеньевна / Larisa E. Sivordova; e-mail: e-mail: seeword@mail.ru

Рукопись поступила/Received: 20.04.2020. Принята в печать/Accepted for publication: 15.05.2020.

The Comparative Efficacy and Safety of Long- and Short-Term Continuous Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Treatment of Knee Osteoarthritis

B.V. Zavodovskiy, E.V. Papichev, L.E. Sivordova, Yu.V. Polyakova, Yu.R. Akhverdyan

Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology,
Volgograd, Russian Federation

Abstract

Objective. To compare the efficacy and tolerability of long-term and short-term continuous NSAIDs in patients with knee osteoarthritis with insufficient efficacy “on demand” NSAIDs and SYSADOA. **Study design.** 12-week, prospective, comparative, randomized, single-center study. **Materials and Methods.** 180 patients with primary knee osteoarthritis aged 40 to 85 years with insufficient efficacy of “on demand” NSAIDs and SYSADOA were examined. Anti-inflammatory drugs were recommended for everyone: 56 people took Naproxen (31.11%), 63 — Etoricoxib (35%), 61 — Ketoprofen (33.89%). Patients were randomized into two groups: 1st group — with 8-week continuous intake of NSAIDs, 2nd group — with a 2-week continuous course of NSAIDs. **Results.** There was a positive dynamics of pain syndrome according to VAS and decrease in the level of the WOMAC index in both groups after 2 weeks of therapy. The pain level (VAS) and WOMAC indices in 1st group achieved after 8 weeks significantly differed from the ones after 2 weeks of therapy (VAS dynamics — 10.93 ± 2.43 mm, $t = 42.64$; $p < 0.001$). In both groups we noted gradual significant increase in the average pain level according to VAS and WOMAC indices after NSAIDs cancellation. However, there was better control of pain in 1st group with long-term NSAID than in 2nd one. Safety profile of drug therapy was similar in both groups. **Conclusion.** The long-term 8-week use of NSAIDs in patients with knee osteoarthritis with insufficient efficacy “on demand” NSAIDs and SYSADOA provides better dynamics of the pain syndrome than with 2-week therapy. After treatment is canceled longer prior NSAID therapy contributes to better control of the pain syndrome. Continuous use of NSAIDs demonstrated good tolerance and safety, did not require dose reduction and/or discontinuation of therapy. Thus, anti-inflammatory therapy of osteoarthritis in this group of patients may be prescribed for a longer period with continuous use of NSAIDs.

Keywords: knee osteoarthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs.

Введение

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний костно-мышечной системы. По разным данным, им страдают до 10% всего населения Земли. Ожидается, что с увеличением продолжительности жизни населения в ближайшие годы ОА может стать четвертой по значимости причиной временной нетрудоспособности [1, 2]. В Российской Федерации, по официальным данным, ежегодно этот диагноз впервые устанавливается у 600 000 пациентов [3]. Учитывая, что в патологический процесс вовлекаются все компоненты и ткани суставов, ОА приводит к развитию болевого синдрома, ограничению их подвижности, ухудшению качества жизни пациентов и нередко к инвалидизации. Материальные затраты на оказание медицинской помощи, включая эндопротезирование суставов, являются значительным социальным и экономическим бременем для системы здравоохранения страны [4]. Распространенность ОА коленных и (или) тазобедренных суставов различается в разных популяциях, зависит от выбора метода исследования и, по данным разных авторов, составляет от 2 до 42% при использовании

только клинических; 16–33% — только рентгенологических критериев; 1,5–15,0% — при применении комбинации этих методов [5]. По данным эпидемиологических исследований, ОА страдает до 13% населения старше 18 лет [6]. В связи с этим разработка методов повышения эффективности терапии ОА не теряет своей актуальности.

Одними из наиболее эффективных лекарственных средств в лечении ОА являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [7]. Они оказывают противовоспалительное, анальгетическое действие и являются наиболее доступным классом лекарственных средств. На современном этапе считается доказанным, что ведущим патогенетическим механизмом в развитии ОА является хроническое низкоинтенсивное (low-grade) воспаление, поддерживаемое тканевыми цитокинами [7, 8, 9], и класс-специфическое подавление воспаления препаратами этой группы весьма оправдано. Однако потенциальные риски развития серьезных побочных эффектов ограничивают возможность долгосрочного применения НПВП. Тем не менее на сегодняшний день в ряде клинических исследований было показано, что

длительный непрерывный прием НПВП позволяет добиться несколько большего контроля болевого синдрома, чем кратковременные курсы [1, 10, 11]. В реальной клинической практике встречаются пациенты, у которых кратковременные курсы НПВП-терапии приводят к раннему возобновлению или усилению болевого синдрома [12].

Можно предположить, что для повышения эффективности противовоспалительной терапии ОА у этих пациентов лечение должно проводиться более длительными курсами НПВП. Однако остается много вопросов, и требуются дополнительные исследования различных режимов назначения препаратов этого класса с целью оптимизации соотношения пользы и риска.

Цель исследования — сравнить эффективность и переносимость длительного и кратковременного постоянного приема НПВП у больных ОА коленного сустава с недостаточной эффективностью препаратов групп НПВП, назначаемых в режиме «по требованию», и медленнодействующих симптоматических средств для лечения ОА (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis — SYSADOA).

Дизайн исследования

12-недельное проспективное сравнительное рандомизированное одноцентровое исследование для оценки эффективности и безопасности длительного постоянного приема НПВП в качестве основного средства для лечения ОА коленного сустава.

Материал и методы

Планирование исследования

Был проведен анализ амбулаторных карт 500 больных ОА с целью контроля назначаемых препаратов группы НПВП в реальной клинической практике. Выявлено, что чаще всего больным ОА с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ назначался эторикокиб, с высоким кардиоваскулярным риском — напроксен, при отсутствии сопутствующей патологии — кетопрофен. На основании этих данных для максимального приближения исследования к реальной клинической практике именно эторикокиб, напроксен и кетопрофен были включены в схему терапии планируемого исследования.

Выполнение исследования

Участие в исследовании было предложено 200 пациентам с ОА. Письменное согласие на участие в исследовании подписали 180 пациентов. Отвечаемость выборки составила 90,9%.

Больные, включенные в исследование, наблюдались амбулаторно у специалистов-ревматологов. До начала исследования пациенты получали НПВП по потребности и препараты группы SYSADOA

не менее 3 мес. без выраженного клинического эффекта. Пациенты были рандомизированы (методом компьютерной генерации простой случайной выборки) на две группы: первая группа — с 8-недельным постоянным приемом НПВП, вторая группа — с приемом НПВП в течение стандартного 2-недельного курса. Выбор НПВП определялся наличием сопутствующей патологии у испытуемых, но с условием сохранения однородности групп. Напроксен был рекомендован 56 (31,11%) пациентам, эторикокиб — 63 (35,00%), кетопрофен — 61 (33,89%). Количественные данные с нормальным распределением представлены в формате $M \pm SD$, с ненормальным — $Me (Q1-Q3)$.

Критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) установленный диагноз первичного гонартроза согласно критериям ACR от 1986 г. по Altman;
- 2) возраст больных от 40 до 85 лет;
- 3) отсутствие или низкая эффективность приема НПВП в режиме «по требованию» и препаратов группы SYSADOA;
- 4) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

- 1) вторичный гонартроз: инфекционный артрит, системные воспалительные заболевания суставов, подагра, псевдоподагра, болезнь Педжета, внутрисуставные переломы, охроноз, акромегалия, гемохроматоз, болезнь Вильсона, первичный хондроматоз;
- 2) асептический некроз мыщелков бедренной и большеберцовой костей;
- 3) оперативные вмешательства на коленном суставе;
- 4) сопутствующие тяжелые заболевания (неконтролируемая артериальная гипертензия, нестабильная стенокардия, сердечно-сосудистая недостаточность, сахарный диабет первого типа, тяжелые заболевания печени и почек);
- 5) наличие острой или обострение хронической язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последнего месяца.

Исследование проведено в три этапа.

Первый этап (14–16 дней): отбор пациентов и период «отмывки» от предыдущей терапии (не менее 14 дней). Визит 1 — подтверждение диагноза, исключение из терапии НПВП на 14 дней.

Второй этап (визит 2): рандомизация пациентов на группу с 8-недельным постоянным приемом НПВП ($n = 90$) и группу с 2-недельным курсом терапии ($n = 90$). Оценка уровня боли по ВАШ, клинико-функционального индекса WOMAC, лабораторных показателей функции печени и почек, динамики АД, потребности в изменении антигипертензивной терапии.

Третий этап (визиты 3, 4 и 5) на 2-й, 8-й и 14-й нед. с момента начала терапии соответ-

ственно, когда повторно определялись уровень боли по ВАШ, клинико-функциональный индекс WOMAC, лабораторные показатели функции печени и почек, динамика АД и потребность в изменении антигипертензивной терапии.

Критерии оценки эффективности проводимой терапии:

- динамика интенсивности боли в суставах по шкале ВАШ в мм на фоне терапии;
- динамика индекса WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность) в баллах на фоне терапии.

Оценка безопасности терапии:

- 1) учет жалоб на диспепсические расстройства;
- 2) контроль уровня печеночных аминотрансфераз, общего билирубина;
- 3) контроль уровня креатинина и мочевины крови;
- 4) учет жалоб на повышение АД и ЧСС;
- 5) контроль уровня АД и ЧСС в динамике, потребовавшего усиления антигипертензивной терапии.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью программного пакета STATISTICA 10.0 для Windows. Рандомизация пациентов на две группы проводилась с использованием компьютерного генератора рандомизации. Нормальность распределения результатов оценивалась с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Все количественные показатели, за исключением возраста и таких подшкал индекса WOMAC, как болевой синдром и скованность, были подвержены нормальному распределению. Для межгруппового анализа использовался *t*-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения) и *U*-критерий Манна–Уитни (в случае ненормального распределения). Для оценки динамики изучаемых показателей применялся *t*-критерий Стьюдента.

Результаты

Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, длительности заболевания, исходному уровню болевого синдрома по ВАШ и суммарному индексу WOMAC. Клиническая характеристика пациентов представлена в таблице.

Таблица

Клиническая характеристика пациентов на момент включения в исследование

Показатель	Группа с 8-недельным курсом НПВП (n = 90)	Группа с 2-недельным курсом НПВП (n = 90)	<i>p</i>
Возраст, лет	61 (54–73)	60,5 (54–69)	0,76
Пол (М / Ж), <i>n</i>	17 / 73	18 / 72	0,85
Длительность заболевания, лет	6,98±5,42	7,11±5,71	0,87
Исходный уровень болевого синдрома по ВАШ, мм	46,9±10,43	47,35±10,44	0,78
Исходный уровень суммарного индекса WOMAC total, баллы	34,03±7,63	34,51±7,78	0,49
<i>Подшкалы WOMAC, баллы</i>			
Боль	11 (9–13)	10 (8–13)	0,34
Скованность	4 (2–5)	4,5 (2–6)	0,11
Нарушение функции	25,55±10,31	26,45±10,93	0,6
<i>Наличие коморбидности, <i>n</i> (%)</i>			
Артериальная гипертензия	52 (57,7)	53 (58,8)	0,88
Ишемическая болезнь сердца	19 (21,1)	18 (20)	0,85
Атеросклероз	63 (70)	60 (66,6)	0,62
Сахарный диабет 2-го типа	14 (15,5)	12 (13,3)	0,67
Хроническая болезнь почек	3 (3,3)	2 (2,2)	0,65
ХОБЛ	12 (13,3)	13 (14,4)	0,83
Заболевания ЖКТ	4 (4,4)	4 (4,4)	1
Ожирение	49 (54,4)	53 (58,8)	0,55

Из таблицы видно, что сравниваемые группы пациентов с 8- и 2-недельным курсом НПВП до начала терапии не имели статистически значимых отличий по полу, возрасту, характеристикам ОА и коморбидности ($p > 0,05$).

Всем пациентам были назначены НПВП. В группе с постоянным 8-недельным приемом НПВП напроксен принимали 27 (30,0%) человек, эторикоксиб — 31 (34,5%), кетопрофен — 32 (35,5%). В группе с 2-недельным курсом НПВП напроксен принимали 29 (32,2%) человек, эторикоксиб — 32 (35,5%), кетопрофен — 29 (32,2%).

Для выбора метода статистического анализа была оценена нормальность распределения показателей через 8 и 14 нед. Динамика уровня болевого синдрома по ВАШ представлена на рисунке 1.

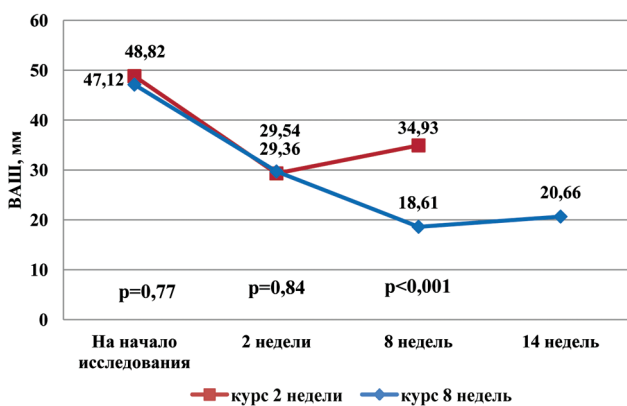


Рис. 1. Динамика среднего уровня болевого синдрома по индексу ВАШ за весь период наблюдения и статистическая значимость межгрупповых различий

Fig. 1. The dynamics of the pain average according to the VAS index for the entire observation period and the statistical significance of intergroup differences

Как видно из рисунка 1, в обеих группах через 2 нед. терапии отмечалась положительная динамика болевого синдрома. В группе с 2-недельным приемом после отмены НПВП происходило постепенное значимое увеличение среднего уровня боли по ВАШ (через 6 нед. после начала исследования динамика ВАШ составила $-5,57 \pm 1,23$ мм; $t = -43,02$; $p < 0,001$). В группе пациентов с 8-недельным приемом на фоне более продолжительного применения НПВП отмечался лучший контроль болевого синдрома. Уровень боли по ВАШ через 8 нед. после начала терапии значимо отличался от уровня, достигнутого через 2 нед. лечения (динамика ВАШ $-10,93 \pm 2,43$ мм; $t = 42,64$; $p < 0,001$). После отмены НПВП в первой группе через 6 нед. также отмечалось некоторое увеличение среднего уровня боли по ВАШ (динамика $-2,04 \pm 0,45$; $t = -42,63$; $p < 0,001$), однако изменения были значимо менее

выраженными, чем во второй группе ($t = 25,53$; $p < 0,001$).

Для выбора метода статистического анализа была оценена нормальность распределения показателей индекса WOMAC. Как указывалось выше, исходный уровень WOMAC в группах с непрерывным приемом НПВП и приемом «по требованию» был сопоставим. Динамика индекса WOMAC в ходе исследования представлена на рисунке 2.

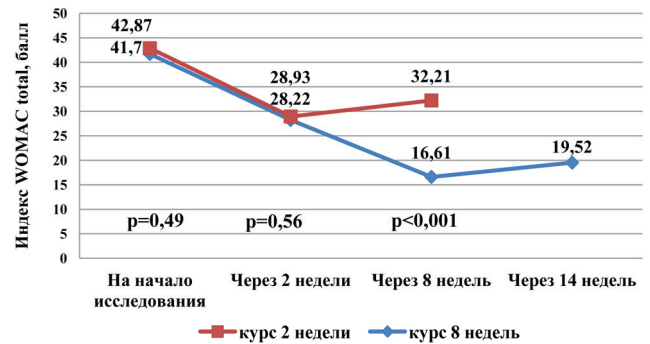


Рис. 2. Динамика среднего уровня индекса WOMAC total за весь период наблюдения и статистическая значимость межгрупповых различий

Fig. 2. The dynamics of the WOMAC average for the entire observation period and the statistical significance of intergroup differences

Как видно из рисунка 2, в обеих группах через 2 нед. терапии отмечалось снижение среднего уровня индекса WOMAC total. Средние величины подшкал индекса WOMAC total в обеих группах были сопоставимы на второй неделе терапии:

- боль: в первой группе $6,5 \pm 1,89$ против $6,31 \pm 1,87$ во второй группе ($p = 0,35$);
- скованность: $2,11 \pm 1,18$ против $2,43 \pm 1,23$ соответственно ($p = 0,09$);
- нарушение функции: $18,47 \pm 7,61$ против $19,03 \pm 7,87$ соответственно ($p = 0,64$).

В группе пациентов с 2-недельным приемом НПВП после отмены терапии происходило постепенное статистически значимое ухудшение состояния (через 6 нед. динамика индекса WOMAC $-3,27 \pm 0,75$; $t = -41,72$; $p < 0,001$). В группе больных с 8-недельным непрерывным приемом НПВП отмечалось дальнейшее снижение среднего уровня индекса WOMAC total. Индекс WOMAC total через 8 нед. после начала терапии значимо отличался от уровня, достигнутого через 2 нед. лечения (динамика WOMAC total $11,61 \pm 3,14$ мм; $t = 35,07$; $p < 0,001$).

После отмены НПВП в первой группе через 6 нед. также отмечалось некоторое повышение среднего уровня WOMAC total (динамика индекса $-2,91 \pm 0,84$; $t = -32,51$; $p < 0,001$), однако оно было значимо менее выраженным, чем во второй группе ($t = 3,08$; $p = 0,0023$).

Оценка безопасности

В обеих группах отмечался схожий профиль переносимости лекарственной терапии. Превышение верхней границы нормы АЛАТ, АсАТ и общего билирубина крови было клинически незначимым (не более двух верхних границ нормы) и сопоставимым в обеих группах: 6 (6,6%) пациентов в группе с 2-недельным приемом НПВП и 7 (7,7%) пациентов — с 8-недельным. Превышение верхней границы нормы уровня мочевины и креатинина крови отмечено не было.

У 12 пациентов — 7 (7,7%) в первой группе и 5 (5,5%) во второй группе — на фоне терапии возникли диспепсические жалобы, 5 пациентов предъявили жалобы на дискомфорт в эпигастрии, 3 — на тошноту, 3 — на изжогу, один пациент — жидкий стул. Во всех случаях нормализация режима питания приводила либо к исчезновению этих жалоб, либо к значительному улучшению самочувствия, в связи с чем нельзя утверждать о непосредственной роли терапии в возникновении этих состояний.

У 5 пациентов были эпизоды артериальной гипертензии, 3 (3,3%) в первой группе и 2 (2,2%) во второй, которые были купированы дополнительным приемом короткодействующих антигипертензивных препаратов. Во второй группе был выявлен один эпизод диспноэ (1,1%).

Обсуждение

Согласно официальным данным, за 2000–2010 гг. в Российской Федерации число больных ОА увеличилось почти 2,5 раза [2]. Ведущей причиной обращения к специалистам-ревматологам нашего учреждения является боль в суставах при ОА.

Учитывая, что ведущую роль в патогенезе ОА играет хроническое низкоинтенсивное системное воспаление, противовоспалительная терапия должна быть ключевым элементом его терапии [7, 8, 9]. Доказано, что все НПВП имеют равный обезболивающий потенциал, их эффективность зависит от дозы, при этом более высокие дозы обеспечивают более выраженное действие [13, 14]. НПВП рекомендуется назначать в минимальной дозе на минимально короткий срок с учетом коморбидных состояний пациента и профиля безопасности данных лекарственных препаратов [15, 16]. Так, по рекомендациям EСCEO, при наличии риска развития кардиоваскулярных осложнений следует отдать предпочтение напроксену и ибупрофену, а не диклофенаку; или низкой дозе целекоксиба (200 мг/сут). При наличии риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ рекомендуются коксибы [17]. Есть также данные, показавшие высокую эффективность и безопасность эторикоксиба по сравнению с мелоксикамом при лечении гонартроза [15].

Предварительный анализ амбулаторных карт 500 пациентов с ОА, проведенный нами в ФГБНУ «НИИ КИЭР им. А.Б. Зборовского», показал, что в реальной клинической практике больным с высоким риском осложнений со стороны ЖКТ чаще всего назначался эторикоксиб, с высоким кардиоваскулярным риском — напроксен, при отсутствии сопутствующей патологии — кетопрофен. Эти данные определили спектр включенных в данное исследование лекарственных препаратов.

В последние годы все чаще появляются данные о том, что длительное непрерывное использование НПВП при ОА в ряде случаев способно уменьшить частоту рецидивов обострения заболевания, а также обеспечивает лучший контроль симптомов, чем их прием в режиме «по требованию» [6]. При этом оценку эффективности НПВП проводят через 7–14 дней терапии [10]. Однако в реальной клинической практике нередко встречаются пациенты, у которых кратковременные курсы НПВП приводят к раннему возобновлению или усилению болевого синдрома [12].

По данным нашего исследования, длительное применение НПВП у больных гонартрозом с недостаточной эффективностью препаратов групп НПВП, назначаемых в режиме «по требованию», и SYSADOA приводило к более выраженному и стойкому снижению болевого синдрома. Даже после отмены терапии у пациентов, получавших непрерывные курсы НПВП, обезболивающий эффект сохранялся на больший срок. Так, в группе с 2-недельной терапией через 4 нед. после отмены НПВП наблюдалось значимое увеличение уровня боли по ВАШ на $-5,57 \pm 1,23$ мм ($t = -43,02$; $p < 0,001$), по индексу WOMAC total $-3,27 \pm 0,75$ ($t = -41,72$; $p < 0,001$). У пациентов с 8-недельным приемом НПВП отмечался лучший контроль болевого синдрома, и только через 6 нед. после отмены терапии отмечалось некоторое усиление боли по ВАШ $-2,04 \pm 0,45$ ($t = -2,63$; $p < 0,001$), но дальнейшее снижение среднего уровня индекса WOMAC total $11,61 \pm 3,14$ мм ($t = 35,07$; $p < 0,001$). Кроме того, постоянный прием НПВП продемонстрировал хорошую переносимость и безопасность в отношении как ЖКТ, так и кардиоваскулярной системы и почек, не требовал снижения дозы и/или отмены терапии. Данные, полученные в результате нашего исследования, позволяют предположить, что противовоспалительная терапия у пациентов с остеоартритом коленных суставов должна назначаться на более длительный срок (не менее нескольких недель) с постоянным приемом НПВП.

Этика публикации

Пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Конфликт интересов: не заявлен.

Источник финансирования: государственное бюджетное финансирование.

Вклад авторов

Заводовский Б.В. — разработка проекта исследования и концепции публикации, непосредственное руководство коллективом, выполняющим проект.

Папичев Е.В. — статистический анализ полученных результатов, составление таблиц и диаграмм.

Сивордова Л.Е. — анализ научной литературы по теме исследования, написание текста статьи.

Полякова Ю.В. — написание текста статьи.

Ахвердян Ю.Р. — ведение амбулаторных карт пациентов, внесение данных в базу данных, статистический анализ полученных результатов.

Литература [References]

- Hochberg M.C., Martel-Pelletier J., Monfort J., Möller I., Castillo J.R., Arden N. et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.
- Балабанова Р.М., Эрдес Ш.Ф. Динамика распространенности ревматических заболеваний, входящих в XIII класс МКБ-10, в популяции взрослого населения Российской Федерации за 2000-2010 гг. *Научно-практическая ревматология.* 2012;50(3):10-12. Balabanova R.M., Erdes Sh.F. [Trends in the prevalence of rheumatic diseases in ICD-10 in the adult population of the Russian Federation over 2000-2010]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2012;50(3):10-12. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2012-702.
- Галушко Е.А., Большакова Т.В., Виноградова И.Б., Иванова О.Н., Лесняк О.М., Menshikova L.V. и др. Структура ревматических заболеваний среди взрослого населения России по данным эпидемиологического исследования. *Научно-практическая ревматология.* 2009;47(1):11-17. doi: 10.14412/1995-4484-2009-136. Galushko E.A., Bol'shakova T.V., Vinogradova I.B., Ivanova O.N., Lesnjak O.M., Menshikova L.V. et al. [Structure of rheumatic diseases among adult population of Russia according to data of an epidemiological study]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2009;47(1):11-17. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2009-136.
- Murray C.J., Vos T., Lozano R., Naghavi M., Flaxman A.D., Michaud C. et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2197-2223. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61689-4.
- Comas M., Sala M., Roman R., Hoffmeister L., Castells X. Impact of the distinct diagnostic criteria used in population-based studies on estimation of the prevalence of knee osteoarthritis. *Gac Sanit.* 2010;24(1):28-32. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.06.002.
- Алексеева Л.И., Таскина Н.Г., Кашеварова Е.А. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика лечение. *Современная ревматология.* 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21. Alekseeva L.I., Taskina N.G., Kashevarova E.A. [Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment]. *Sovremennaya Revmatologiya* [Modern Rheumatology Journal]. 2019;13(2):9-21. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21.
- Каратеев А.Е., Лиля А.М. Остеоартрит: современная клиническая концепция и некоторые перспективные терапевтические подходы. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56(1):70-81. doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81. Karateev A.E., Lila A.M. [Osteoarthritis: a modern clinical concept and some promising therapeutic approaches]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* [Rheumatology Science and Practice]. 2018;56(1):70-81. (In Russian). doi: 10.14412/1995-4484-2018-70-81.
- Ахвердян Ю.Р., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Зборовская И.А. Никотинамид-фосфорибозилтрансфераза как маркер системного воспаления при остеоартрозе. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017;62(10):606-610. doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610. Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Polyakova Ju.V., Sivordova L.E., Zborovskaya I.A. [Nicotinamide-phosphoribosyltransferase as a marker of systemic inflammation under osteoarthritis]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika* [Clinical Laboratory Diagnostics]. 2017;62(10):606-610. (In Russian). doi: 10.18821/0869-2084-2017-62-10-606-610.
- Симакова Е.С., Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Кравцов В.И., Зборовский А.Б. Прогностическое значение нарушений липидного обмена в патогенезе остеоартроза. *Вестник Российской военно-медицинской академии.* 2013;42(2):29-32. Simakova E.S., Zavadovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Yu.V., Kravtsov V.I., Zborovskiy A.B. [Prognostic significance of lipid disorders markers determination in pathogenesis of osteoarthritis]. *Vestnik Rossijskoi voenno-meditsinskoi akademii* [Bulletin of the Russian Military Medical Academy]. 2013;42(2):29-32. (In Russian).
- Reginster J.Y., Dudler J., Blicharski T., Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CELEcoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis.* 2017;76(9):1537-1543. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210860.
- Scott D.L., Berry H., Capell H., Coppock J., Daymond T., Doyle D.V. et al. The long-term effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs in osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford).* 2000;39(10):1095-1101.
- Гайдукова И.З., Ребров А.П. Эффективность и безопасность различных режимов назначения этиорикоксиба у пациентов с аксиальным спондилоартритом, включая анкилозирующий спондилит. *Терапевтический архив.* 2015;87(3):77-82. doi: 10.17116/terarkh201587377-82. Gaydukova I.Z., Rebrov A.P. [Efficiency and safety of different etoricoxib regimens in patients with axial spondyloarthritis, including ankylosing spondylitis]. *Terapevticheskie arhiv* [Therapeutic Archive]. 2015;87(3):77-82. doi: 10.17116/terarkh201587377-82.
- Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Papichev E.V., Akhverdyan Yu.R., Zavadovsky B.V., Korolik O.D. Application of avocado/soybean unsaponifiables in osteoarthritis in real clinical practice. *Osteoporosis Int.*

- 2018;29(S1):305.
14. Полякова Ю.В., Сивордова Л.Е., Симакова Е.С., Кравцов В.И., Кравцова Е.Г., Заводовский Б.В. Опыт применения препарата Немулес в лечении суставного синдрома при остеоартрозе. *РМЖ*. 2013;21(6):310-312.
Polyakova Yu.V., Sivordova L.E., Simakova E.S., Kravtsov V.I., Kravtcova E.G., Zavodovsky B.V. [The experience of using the drug Nemulex in the treatment of articular syndrome in osteoarthritis]. *Russkii medicinskii zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2013;21(6):310-312. (In Russian).
 15. Заводовский Б.В., Сивордова Л.Е., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р., Кузнецова М.И., Зборовская И.А. Сравнительная эффективность и безопасность эторикоксиба и мелоксикама в лечении больных гонартрозом. *Терапевтический архив*. 2016;88(12):78-81. doi: 10.17116/terarkh2016881278-81.
Zavodovsky B.V., Sivordova L.E., Polyakova Ju.V., Ahverdyan Ju.R., Kuznecova M.I., Zborovskaya I.A. [The efficacy and safety of etoricoxib versus meloxicam in the treatment of patients with gonarthrosis]. *Terapevticheskii arhiv* [Therapeutic Archive] 2016;88(12):78-81. (In Russian). doi: 10.17116/terarkh2016881278-81.
 16. Сивордова Л.Е., Заводовский Б.В., Полякова Ю.В., Ахвердян Ю.Р. Доказательства целесообразности применения эторикоксиба в терапии остеоартроза у пациентов старших возрастных групп. *Успехи геронтологии*. 2016;29(2):286-290.
Sivordova L.E., Zavodovsky B.V., Polyakova J.V., Akhverdyan Yu.R. [Evidence of feasibility etoricoxib therapy in osteoarthritis in elderly patients]. *Uspekhi gerontologii* [Advanced Gerontology]. 2016;29(2):286-290. (In Russian).
 17. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J., Rannou F., Cooper C. Efficacy and safety of oral NSAIDs and analgesics in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(4 Suppl):S22-27. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.009.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заводовский Борис Валерьевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград

Папичев Евгений Васильевич — младший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград

Сивордова Лариса Евгеньевна — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград

Полякова Юлия Васильевна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград

Ахвердян Юрий Рубенович — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории методов лечения и профилактики заболеваний суставов, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», г. Волгоград

AUTHORS' INFORMATION:

Boris V. Zavodovsky — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Laboratory, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Eugene V. Papichev — Researcher, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Larisa E. Sivordova — Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Julia V. Polyakova — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation

Yuri R. Akhverdyan — Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Zborovsky Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd, Russian Federation