

А.И. Дядык
И.И. Здиховская
И.А. Боева
А.Л. Христуленко

Донецкий национальный
медицинский университет
им. Максима Горького

ПУТИ ОПТИМИЗАЦИИ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА КОЛЕННЫХ СУСТАВОВ С УЧЕТОМ СТЕПЕНИ АКТИВНОСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ключевые слова:

остеоартрит, степень активности, лечение, парацетамол, нестероидные противовоспалительные препараты.

Резюме. *Цель.* Разработать методику индивидуальной лечебной тактики у больных с остеоартритом (ОА) коленных суставов.

Методы. У 157 больных с ОА коленных суставов изучена динамика клинических, лабораторных, рентгенологических и ультразвуковых показателей под влиянием терапии парацетамолом и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Результаты. Продемонстрирована различная эффективность терапии парацетамолом и НПВП в группах пациентов с минимальной, умеренной и высокой активностью ОА. Отобраны наиболее значимые признаки, позволяющие прогнозировать результаты лечения.

Выводы. Парацетамол эффективен в отношении боли, скованности и ограничения физической активности пациентов при минимальной степени активности ОА коленных суставов. При умеренной и высокой степени активности ОА применение парацетамола в качестве монотерапии оказалось малоэффективным, в то же время применение НПВП сопровождалось существенным улучшением клинической картины, а также лабораторных и ультразвуковых показателей. Для прогнозирования эффективности терапии предлагается математическая модель с использованием трех факторных признаков, включающих показатель скованности в суставах по WOMAC >50 мм, фактор некроза опухоли- α >2 пг/мл и утолщение синовиальной оболочки.

ВВЕДЕНИЕ

Остеоартрит (ОА) является одним из самых распространенных заболеваний суставов, особенно среди лиц старших возрастных групп (Поворознюк О.Б. и співавт., 2003; Mannoni A. et al., 2003; Bijlsma J.W.J., 2005; Казимирко В.К. и соавт., 2006).

На протяжении десятилетий ОА рассматривался как заболевание, связанное со старением суставов и повреждением их под влиянием метаболических и биомеханических факторов на фоне наследственной предрасположенности (Neame R.L. et al., 2004). Недавние исследования продемонстрировали роль локальных факторов, таких как кристаллы и воспаление в развитии ОА (Bob H. et al., 2007). Современное определение ОА характеризует его, как гетерогенное заболевание с многочисленными факторами прогрессирования, деградацией и потерей суставного хряща, сопровождающихся ремоделированием субхондральной кости с формированием остеофитов и воспалением синовиальной оболочки (Iannone F. et al., 2003).

Прогноз при ОА, в первую очередь при вовлечении в патологический процесс коленных и тазобедренных суставов, оценивается как неблагоприятный. ОА коленных суставов приводит к инвалидизации 10% лиц в возрасте старше 50 лет. Ограничение физических возможностей пациентов связано, прежде всего, с болью и нарушением функции суставов, наличие и персистенция кото-

рых, в свою очередь, обуславливают дальнейшее прогрессирование заболевания.

Современные кардинальные лечебные мероприятия направлены на уменьшение или устранение боли при ОА и замедление прогрессирования функциональных нарушений. Эти подходы могут быть разделены на три категории: нефармакологические, фармакологические и хирургические.

В 2003, 2005 и 2007 г. были опубликованы Европейские рекомендации (European League Against Rheumatism (EULAR)) по ведению больных с ОА коленных, тазобедренных суставов и суставов кистей, соответственно базирующиеся на анализе исследований, посвященных проблемам лечения ОА, авторы которых представляют десять основных немедикаментозных, медикаментозных и хирургических подходов к ведению больных с ОА, имеющих различную доказательную базу (Jordan K.M. et al., 2003; Zang W. et al., 2005). Следует отметить различную оценку степени приемлемости этих рекомендаций. Неоднозначны взгляды, касающиеся стартовой терапии болевого синдрома, использования топических нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и внутрисуставных введений глюкокортикоидов (ГК), немедикаментозных и хирургических методов лечения (Depoed L. et al., 2005; Mazieres B. et al., 2005). На наш взгляд, обсуждаемые рекомендации не могут быть жестким руководством для врачей-практиков, поскольку не содержат четких указаний на страте-

гию индивидуального подхода к выбору того или иного метода лечения в зависимости от особенностей клинической картины ОА.

Бесспорно, оптимальным лечебным подходом является использование нефармакологических методов лечения в сочетании с медикаментозными. В ряде работ продемонстрирована эффективность при ОА таких нефармакологических подходов, как снижение избыточной массы тела, адекватная физическая активность и лечебная физкультура, уменьшение механической нагрузки на суставы за счет использования наколенников, стелек, тростей и пр., а также ряда физиотерапевтических подходов (магнитотерапия, ударно-волновая терапия, гальванотерапия, грязелечение, массаж, ионофорез, гидротерапия) (Хитров Н.А. и соавт., 2002; Benpel K.L. et al., 2005; Bob H. et al., 2007). Однако эффективность этих методов лечения требует подтверждения в контролируемых рандомизированных исследованиях (КРИ).

Фармакологические лечебные режимы у больных с ОА включают применение анальгетиков, НПВП (как системное, так и топическое), ГК интраартикулярно (Jordan K.M. et al., 2003; Zang W. et al., 2005; 2007; 2008).

Согласно рекомендациям EULAR при ОА коленных и тазобедренных суставов в качестве препарата первого шага рекомендуется парацетамол в суточной дозе до 4000 мг (Jordan K.M. et al., 2003; Zang W. et al., 2005). Подобная позиция была и в ранее опубликованных Рекомендациях Американской коллегии ревматологов (АКР) (Реман К. и соавт., 1999). Вместе с тем, результаты исследований, посвященных сравнительной оценке эффективности применения парацетамола с НПВП у больных с ОА, довольно противоречивы. В одних из них отмечено, что эффективность парацетамола не уступает таковой НПВП; в других — низкая эффективность парацетамола у многих больных (Voureau F. et al., 2004).

По данным метаанализа 10 КРИ, посвященных оценке эффективности парацетамола в лечении ОА различной локализации, парацетамол является эффективным лекарственным агентом для уменьшения выраженности боли при ОА, однако его эффективность уступает НПВП (Neam R. et al., 2004; Zang W. et al., 2004). В то же время в недавно опубликованных результатах двойного слепого плацебо-КРИ, посвященного оценке эффективности парацетамола у 779 больных с ОА коленных суставов, нет подтверждения преимущества парацетамола над плацебо (Miceli-Richard C. et al., 2004).

Парацетамол некоторые авторы относят к группе НПВП (Spott H. et al., 2005), другие — к ненаркотическим анальгетикам (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003; Bob H. et al., 2007). Механизм действия препарата связывают со снижением активности окислительных форм циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2) в центральной нервной системе и спинном мозгу (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003; Spott H. et al., 2005). Парацетамол всасыва-

ется в желудочно-кишечном тракте и выводится частично в неизменном виде почками, а 90% его метаболизируется в печени с участием цитохрома P450, в результате чего образуется гепатотоксичный метаболит, который конъюгируется в гепатоцитах с глутатионом, формируя нетоксичный продукт, выводящийся в последующем с мочой (Douglas D.R. et al., 1996; Kuffner E.K. et al., 2001). Однако при применении препарата в высоких дозах и/или длительном его приеме, а также у больных с нарушением функции почек, при патологии печени, синдрома P450, несбалансированном питании, приеме некоторых лекарственных средств (антиконвульсантов, противотуберкулезных средств) токсический метаболит накапливается в гепатоцитах, что ведет к их повреждению и развитию гепатита (Tighe T.V., Walter F.G., 1994; Whithomb D.C. Block G.D., 1994; Schiodt F.V. et al., 1997). В высоких дозах парацетамол способен вызвать поражение почек в виде интерстициального нефрита или острой почечной недостаточности. При длительном применении препарата также возможно развитие анемии, тромбоцитопении, агранулоцитоза (Bessemes J.G., Vtrmeulen N.P., 2001; Schiodt F.V. et al., 2002).

Представленные нами данные о серьезных побочных эффектах, присущих парацетамолу, подчеркивают необходимость строго взвешенного индивидуального подхода к его назначению больным с ОА. Нами изучена эффективность парацетамола и НПВП у больных с различной степенью активности ОА коленных суставов с целью разработки индивидуальных подходов к выбору стартовой терапии.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под нашим наблюдением находились 157 пациентов с ОА коленных суставов, среди которых 116 женщин и 41 мужчина (средний возраст — 59,2±8,7 года). Диагноз устанавливали в соответствии с клинико-рентгенологическими критериями АКР (Коваленко В.Н., Шуба Н.М., 2004). В исследование не вошли пациенты с тяжелыми поражениями внутренних органов, способными повлиять на результаты исследования, а также с выраженными деформациями суставов.

Всем больным до начала терапии и в ходе лечения (через 15 и 30 дней) было проведено комплексное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование.

Для оценки выраженности боли в суставах нами была использована визуальная аналоговая шкала (ВАШ), а для более углубленного изучения особенностей симптомов ОА, связи их с определенными видами деятельности пациента, характеристики функциональных нарушений — анкета для определения альгофункционального индекса Lequesne и опросник Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC) (Алешкевич А.И., 2000; Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003). У всех больных рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Наличие и выраженность синовита коленных суставов оценивали с использованием индекса Ричи (ИР) по бальной шкале. Для оценки функционального состояния суставов

определяли функциональный класс (ФК) по классификации O. Steinbrocker. Рентгенография коленных суставов осуществлялась по стандартной методике в переднезадней и боковой проекциях. Рентгенологическую стадию OA устанавливали по классификации, предложенной J.H. Kellgren и J.S. Lawrence. Всем больным было проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов с использованием конвексного и секторного датчиков по стандартной методике (Алешкевич А.И., 2002; Цветкова Е.С. и соавт., 2008). При этом оценивали наличие и выраженность выпота в полость сустава, изменения синовиальной оболочки, особенности поверхности и структуры суставного хряща, свойства капсулы и связочного аппарата сустава.

Лабораторное обследование пациентов включало общеклинические анализы крови и мочи, биохимические исследования крови, включавшие уровень общего белка и его фракций, фибриноген, креатинин, билирубин и его фракции, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, мочевого кислоты, общий холестерин, глюкоза. У всех больных также изучены уровни в крови С-реактивного белка (СРБ) и провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ)-1 и фактора некроза опухоли (ФНО)-α (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003; Казимирко В.К. и соавт., 2006).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием непараметрических методов при помощи компьютерных программ Statistica (Statsoft. Inc., 1999) и MedStat (Лях Ю.Е. и соавт., 2006).

Оценку степени активности OA производили с использованием разработанной нами балльной шкалы (Дядык А.И. и соавт., 2008). По степени активности OA, выраженной в баллах, все обследованные нами пациенты были распределены на три группы. Первую группу составил 41 пациент (26,1±3,5%) с минимальной степенью активности. Средний балл в этой группе составил 6,1±0,32. Умеренная активность (средний балл — 16,2±0,33) наблюдалась у 66 (42,0±3,9%) больных, вошедших во вторую группу. В третьей группе, состоящей из 50 пациентов (31,9±3,7%), отмечали высокую активность OA (средний балл — 25,4±0,42). Отчетливых различий между группами по возрасту, полу, длительности заболевания, ИМТ, рентгенологической стадии процесса не было (p>0,05).

В соответствии с рекомендациями EULAR по лечению OA коленных суставов (Jordan K.M. et al., 2003; Zang W. et al., 2007; 2008) в качестве терапии первого шага всем больным назначали парацетамол в суточной дозе от 2,0 до 4,0 г.

Согласно данным литературы, посвященным изучению эффективности различных лечебных режимов при OA, клинически значимым считается уменьшение показателей боли в суставах по ВАШ и WOMAC на ≥20% от исходных величин (Clegg O. et al., 2006; Bob H. et al., 2007; Haynes S., Gemmell H., 2007). На основании этих критериев на 15-й день терапии оценивали эффективность парацетамола. Пациентам, ответившим на те-

рапию этим препаратом, был рекомендован его дальнейший прием. Больным, не ответившим на лечение парацетамолом, после отмены препарата назначали НПВП. Применяли диклофенак, нимесулид, мелоксикам или целекоксиб в рекомендуемых дозах (Deeks J.J. et al., 2002; Jordan K.M. et al., 2003; Zang W. et al., 2007; 2008). Эффективность НПВП оценивали на 15-й день приема. Больным с наличием факторов риска развития НПВП-гастропатии назначали ингибиторы протонного насоса.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 39 (95,1±3,4%) больных с минимальной активностью OA через 15 дней терапии парацетамолом отмечено уменьшение выраженности боли в суставах на ≥20% исходной величины. Динамика средних показателей клинических и ультразвуковых параметров показана в табл. 1.

Таблица 1

Динамика клинических и ультразвуковых параметров у больных с минимальной степенью активности OA при применении парацетамола

Показатель	До лечения (M±m) n=39	Через 15 дней терапии (M±m) n=39
Боль в суставах по ВАШ (мм)	59,2±1,4	33,9±2,1
Боль в суставах по WOMAC (мм)	60,3±1,5	36,0±2,1
Продолжительность утренней скованности (мин)	1,3±0,4	0,2±0,1
Показатель скованности в суставах по WOMAC (мм)	8,5±1,1	3,8±0,7
ИР	0,098±0,05	0*
Индекс Lequesne (баллы)	5,9±0,3	3,7±0,2*
Показатель ограничения повседневной активности пациентов по WOMAC	38,4±1,5	20,4±1,5*
Выпот в полость сустава	0,15±0,06	0*
Утолщение синовиальной оболочки	0,098±0,05	0,098±0,05
Неоднородность суставного хряща	0,95±0,04	0,95±0,04
Разволокнение связочного аппарата сустава	0,95±0,08	0,12±0,05*
Паракапсулярный отек хряща	0,05±0,04	0

*Различие статистически достоверно (p<0,05).

Как видно из табл. 1, в группе с минимальной степенью активности OA, прием парацетамола в дозировке 2,0–4,0 г/сут привел к уменьшению выраженности боли и скованности в суставах, повышению функциональной активности пациентов, а также к уменьшению таких проявлений воспаления, как разволокнение связочного аппарата и умеренный выпот в полости сустава. При этом динамики лабораторных показателей не наблюдалось.

В группе с умеренной активностью OA у 3 (4,6±2,6%) больных применение парацетамола привело к уменьшению выраженности боли в суставах по ВАШ и WOMAC в среднем на 23,1±1,2 и 23,3±1,3 мм соответственно, продолжительности утренней скованности — на 8,7±0,4 мин, а также показателя скованности в суставах по WOMAC — на 6,9±1,2 мм (p<0,05). У 63 пациентов второй группы (95,5±2,6%) отчетливого эффекта при приеме парацетамола не наблюдалось. Динамика клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров этих пациентов при применении НПВП приведена в табл. 2.

Таблица 2

Динамика клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров у больных с умеренной степенью активности ОА при применении НПВП

Показатель	До лечения (M±m) n=63	Через 15 дней терапии НПВП (M±m) n=63
Боль в суставах по ВАШ (мм)	69,6±0,9	42,4±1,3*
Боль в суставах по WOMAC (мм)	71,2±0,9	41,7±1,2*
Продолжительность утренней скованности (мин)	11,2±0,5	2,9±0,5*
Показатель скованности в суставах по WOMAC	42,2±1,4	20, 8±1,3*
ИР (баллы)	0,773±0,07	0,064±0,02*
Индекс Lequesne (баллы)	9,4±0,3	6,2±0,2 *
Ограничение повседневной активности пациентов по WOMAC (мм)	52,7±1,1	28,6±1,4 *
СОЭ (мм/ч)	14,4±0,6	9,3±0,3*
СРБ (мг/л)	5,9±0,09	4,4±0,1*
ИЛ-1 (пг/мл)	19,5±0,3	18,7±0,4*
ФНО-α (пг/мл)	2,1±0,09	1,7±0,09*
Выпот в полость сустава	0,97±0,04	0,06±0,03 *
Утолщение синовиальной оболочки	0,62±0,06	0,18±0,04 *
Васкуляризация хряща	0,19±0,05	0,19±0,05
Неоднородность структуры хряща	0,96±0,03	0,96±0,03
Разволоknение связочного аппарата сустава	0,86±0,04	0,38±0,06 *
Паракапсулярный отек хряща	0,23±0,05	0 *

*Различия статистически достоверны (p<0,01).

На фоне терапии НПВП у 61 больного (92,4±3,3%) с умеренной степенью активности ОА был достигнут положительный эффект в отношении боли, скованности, ограничения функциональной активности, а также улучшение лабораторных и ультразвуковых показателей.

В третьей группе на 15-й день приема парацетамола у 44 пациентов (88±4,6%) клинический эффект не был достигнут. Лишь 6 (12±4,6%) больных отметили уменьшение выраженности боли в суставах. Однако у них не наблюдалось существенной динамики других показателей, на основании чего была констатирована недостаточная эффективность парацетамола. У 5 (10±4,3%) пациентов с высокой активностью ОА при приеме НПВП не был достигнут значимый клинический эффект. Динамика клинико-лабораторных и инструментальных показателей у 45 (90±4,3%) больных, ответивших на терапию НПВП, приведена в табл. 3.

Таким образом, в группе с высокой степенью активности ОА применение НПВП у 45 (90±4,3%) больных привело к клиническому улучшению в виде уменьшения выраженности болевого синдрома, скованности в суставах и повышения функциональной активности больных, а также к положительной динамике лабораторных тестов и ультразвуковых показателей.

По результатам сравнения эффективности парацетамола и НПВП у больных с различной степенью активности ОА можно сделать вывод, что в отношении боли, скованности, ограничения физической активности парацетамол был более эффективен при минимальной, чем при умеренной и высокой активности ОА. В то же время у больных с умеренной и высокой активностью ОА при применении НПВП наблюдалась отчетливая положительная динамика клинических и лабораторно-инструментальных параметров.

Таблица 3

Динамика клинических, лабораторных и ультразвуковых параметров у больных с высокой степенью активности ОА при применении НПВП

Показатель	До лечения (M±m) n=45	Через 15 дней терапии НПВП (M±m) n=45
Боль в суставах по ВАШ (мм)	79,5±1,2	50,9±1,3*
Боль в суставах по WOMAC (мм)	80,2±1,2	50,5±1,1*
Продолжительность утренней скованности (мин)	18,5±0,8	8,9±0,7*
Показатель скованности в суставах по WOMAC (мм)	58,7±1,2	35,9±1,7*
ИР (баллы)	1,92±0,09	0,68±0,09*
Индекс Lequesne (баллы)	12,22±0,3	8,4±0,3 *
Ограничение повседневной активности пациентов по WOMAC (мм)	59,1±1,06	38,7±1,7 *
СОЭ (мм/ч)	20,9±0,6	13,2±0,5*
СРБ (мг/л)	7,0±0,2	4,9±0,1*
ИЛ-1 (пг/мл)	21,5±0,2	19,6±0,2*
ФНО-α (пг/мл)	2,7±0,1	2,1±0,07*
Выпот в полость сустава	1,72±0,07	0,72±0,08*
Киста Бейкера	0,12±0,05	0,12±0,05
Утолщение синовиальной оболочки	0,98±0,02	0,78±0,06*
Васкуляризация хряща	0,74±0,06	0,74±0,06
Неоднородность суставного хряща	1	1
Разволоknение связочного аппарата сустава	0,98±0,02	0,78±0,06*
Паракапсулярный отек хряща	0,9±0,04	0,06±0,03*

*Различия статистически достоверны (p<0,05).

Показатель активности ОА, оцениваемый в баллах, изменялся на фоне проводимой терапии. Так, применение парацетамола привело к снижению показателя активности с 6,1±0,3 до 2,6±0,2 балла (p<0,05) в группе с минимальной активностью ОА. В то же время во второй и третьей группах показатель активности не претерпел существенных изменений, составляя соответственно 16,2±0,3 и 25,34±0,4 балла до лечения, и 16,1±0,4 и 25,27±0,3 балла — после 15-дневной терапии парацетамолом (p>0,05). Применение НПВП в группах с умеренной и высокой активностью ОА привело к достоверному (p<0,05) уменьшению показателя активности, соответственно до 6,1±0,4 балла (минимальная степень) и 13,76±0,7 балла (умеренная степень). Таким образом, терапия парацетамолом и НПВП оказывала различное влияние на показатель активности ОА, определяемый по предложенной нами балльной шкале, следовательно, он может быть использован как для выбора индивидуальной программы лечения, так и для прогнозирования эффективности терапии. При этом, если показатель степени активности ОА, составляет >10 баллов (что соответствует минимальной активности), предполагается низкая вероятность достижения эффекта при применении парацетамола в качестве стартовой терапии.

Для более точного прогнозирования эффективности лечебных подходов при ОА коленных суставов нами предложено использование математической модели прогнозирования, при создании которой был использован метод построения нейросетевых моделей (Лях Ю.Е. и соавт., 2006). На первом этапе исследования была построена линейная нейросетевая модель прогнозирования эффективности лечения (Model_All), которая включала 24 факторных признака (клинические, лабораторные и инструмен-

тальные параметры больных с ОА коленных суставов). Чувствительность ее на тестовом множестве составила 92,3%, специфичность — 97,3%.

На втором этапе анализа путем привлечения методов генетического алгоритма отбора были выделены факторы, которые в наибольшей степени определяли эффективность лечения. К ним были отнесены 3 переменных: скованность в суставах по WOMAC >50 мм, уровень ФНО- α >2 пг/мл и утолщение синовиальной оболочки.

На выделенном наборе трех наиболее значимых факторных признаков была построена модель прогнозирования эффективности лечения (Model_3). Чувствительность этой модели на тестовом множестве составила 92,3%, специфичность — 91,9%.

Чувствительность и специфичность моделей прогнозирования результатов лечения Model_3 и Model_All статистически значимо не отличаются ($p > 0,9$, при сравнении по критерию χ^2 во всех случаях). Таким образом, уменьшение количества прогнозирующих факторных признаков от 24 до 3 не привело к снижению качества прогнозирования, что указывает на значимость отобранных факторных признаков для прогнозирования эффективности терапии. Полученная модель Model_3 была реализована для практического использования в среде табличного процессора Excel.

ВЫВОДЫ

1. Парацетамол эффективен в отношении боли, скованности и ограничения физической активности пациентов при минимальной степени активности ОА коленных суставов. При умеренной и высокой степени активности ОА применение парацетамола в качестве монотерапии оказалось малоэффективным.

2. Применение НПВП сопровождалось существенным улучшением клинической картины, а также лабораторных и ультразвуковых параметров при умеренной и высокой степени активности ОА.

3. Индивидуальная стартовая терапия при ОА коленных суставов должна базироваться на определении показателя степени активности ОА.

4. Для прогнозирования эффективности терапии предлагается использовать математическую модель, включающую три факторных признака: показатель скованности в суставах по WOMAC >50 мм, уровень ФНО- α >2 пг/мл и утолщение синовиальной оболочки.

ЛИТЕРАТУРА

Алешкевич А.И. (2000) Дифференциальная рентгендиагностика стадий деформирующего остеоартроза коленного сустава. Новости лучевой диагностики, 2: 3–4.

Алешкевич А.И. (2002) Ультразвуковая диагностика поражений коленного сустава. Новости лучевой диагностики, 1(2): 48–51.

Дядык А.И., Боева И.А., Здиговская И.И. (2008) Клинические и лабораторно-инструментальные сопоставления и степень активности воспаления у больных с остеоартрозом коленных суставов. Укр. ревматол. журн., 3(33): 75–80.

Казимирко В.К., Коваленко В.Н., Мальцев В.И. (2006) Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз. МОРИОН, Киев, 176 с.

Квейзер Реман, Ненси Лейн (1999) Как контролировать боль при остеоартрите. Варианты лечения. Междунар. мед. журн., 1: 22–26.

Коваленко В. Н., Борткевич О.П. (2003) Остеоартроз. Практическое руководство. МОРИОН, Киев, 448 с.

Коваленко В.М., Шуба Н.М. (ред.) (2004) Номенклатура, класифікація, критерії діагностики та програми лікування ревматичних хвороб. Київ, 156 с.

Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г. Хоменко В.Н., Панченко О.А. (2006) Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. Папакица Е.К., Донецк, 214с.

Поворознюк О.Б., Шеремет Н.В., Григор'єва В.В. та ін. (2003) Остеоартроз великих суглобів у людей старших вікових груп (Ч. 1). Журн. практ. лікаря, 3: 20–26.

Поворознюк О.Б., Шеремет Н.В., Григор'єва В.В. та ін. (2003) Остеоартроз великих суглобів у людей старших вікових груп (Ч. 2). Журн. практ. лікаря, 4: 35–42.

Хитров Н.А., Цурко В.В., Семочкина Е.Н. (2002) Локальная терапия остеоартроза. Леч. врач, 3: 48–55.

Цветкова Е.С., Иониченко Н.Г., Карусинов П.С. и др. (2008) Клинико-инструментальная оценка влияния фармакотерапии на течение остеоартроза коленных суставов. Укр. ревматол. журн., 1(31): 40–45.

Чичасова Н.В. (2006) Лечение остеоартроза: влияние на хрящевую ткань различных противовоспалительных препаратов. Здоров'я України, 7(8): 2–6.

Bennell K.L., Hinman R.S., Metcalf B.R. et al. (2005) Efficacy of physiotherapy management of knee osteoarthritis: a randomized, double blind, placebo controlled trail. Ann. Rheum. Dis., 64: 906–912.

Bessemis J.G., Vtrmeulen N.P. (2001) Paracetamol (acetaminophen)-induced toxicity: molecular and biochemical mechanisms, analogues and protective approaches. Clin. Rev. Toxicol., 31: 55–58.

Bijlsma J.W.J. (2005) Patient centred outcomes in osteoarthritis. Ann. Rheum. Dis., 64: 1–2.

Bob H., Sun M.D., Christopher W. et al. (2007) New developments in osteoarthritis. Rheum. Dis. Clin. N. Am., 33: 135–148.

Boureau F., Schneid H., Zeghari N. et al. (2004) The IPSCO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomized comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. Ann. Rheum. Dis., 63: 1028–1034.

Clegg O., Reda D., Harris C. et al. (2006) Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. N. Engl. J. Med., 354: 795–808.

Deeks J.J., Smith L.A., Bradley M.D. (2002) Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomized controlled trials. BMJ, 325: 619–623.

Denoeud L., Mazieres B., Payen-Chapenois C. et al. (2005) First line treatment of knee osteoarthritis in outpatients in France: adherence to the EULAR 2000 recommendations and factors influencing adherence. Ann. Rheum. Dis., 64: 70–74.

Douglas D.R., Sholar J.B., Smilkstein M.J. (1996) A pharmacokinetic comparison of acetaminophen products. Acad. Emerg. Med., 3: 740–745.

Forrest J.A., Clements J.A., Prescott L.F. (1982) Clinical pharmacokinetics of paracetamol. Clin. Pharmacokinet., 7: 93–98.

Haynes S., Gemmell H. (2007) Topical treatment for osteoarthritis of the knee. Osteoarthritis and Cartilage., 10: 126–138.

Hedbom E., Hauselmann H.J. (2002) Molecular aspects of pathogenesis in osteoarthritis: the role of inflammation. Cell. Mol. Life Sci., 59: 45–53.

Iannone F., Lapadula G. (2003) The pathophysiology of osteoarthritis. Aging Clin. Exp. Res., 15: 364–372.

Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. (2003) 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 Trails (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 1145–1155.

Kuffner E.K., Dart R.C., Bogdan G.M. et al. (2001) Effect of maximal daily doses of acetaminophen on the liver of alcoholic patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch. Intern. Med.*, 161: 2247–2250.

Mannoni A., Briganti V.P., Di Bari M. et al. (2003) Epidemiological profile of symptomatic osteoarthritis in older adult: a population based study in Dicomano, Italy. *Ann. Rheum. Dis.*, 62: 576–578.

Mazieres B., Schmidely N., Hauselmann H. J. et al. (2005) Level of acceptability of EULAR recommendations for the management of knee osteoarthritis by practitioners in different European countries. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1158–1164.

Miceli-Richard C., Le Bars M., Schmidely N. et al. (2004) Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 923–930.

Neame R., Zhang W., Doherty M. (2004) A historic issue of the annals: three papers examine paracetamol in osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 897–900.

Neame R.L., Muir K., Doherty S. et al. (2004) Genetic risk of knee osteoarthritis: a sibling study. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 1022–1027.

Schiodt F.V., Rochling F.A., Lee D.L. et al. (1997) Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N. Engl. J. Med.*, 337: 1112–1115.

Schiodt F.V., Ott P., Christensen E. et al. (2002) The value of plasma acetaminophen half-life in antidote-treated acetaminophen overdose. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 71: 221–223.

Sprott H., Shen H., Gay S. et al. (2005) Acetaminophen may act through β endorphin. *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 1522.

Tighe T.V., Walter F.G. (1994) Delayed toxic acetaminophen level after initial 4-hour nontoxic level. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, 32: 431–436.

Whitcomb D.C., Block G.D. (1994) Association of acetaminophen hepatotoxicity with fasting and ethanol use. *JAMA*, 272: 1845–1847.

Zhang W., Jones A., Doherty M. (2004) Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis?: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Rheum. Dis.*, 63: 901–907.

Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. (2005) 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 (ESCSIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 64: 669–681.

Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. (2007) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part I: Critical appraisal of existing treatment guidelines and systematic review of current research evidence. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15: 981–1000.

Zhang W., Moskowitz R.W., Nuki G. et al. (2008) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16: 137–162.

ШЛЯХИ ОПТИМІЗАЦІЇ ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРИТУ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ З УРАХУВАННЯМ СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ

**О.І. Дядик, І.І. Здиховська, І.А. Боєва,
А.Л. Христуленко**

Резюме. *Мета.* Розробити методику індивідуальної лікувальної тактики у хворих з остеоартритом (ОА) колінних суглобів.

Методи. У 157 хворих з ОА колінних суглобів вивчена динаміка клінічних, лабораторних, рентгенологічних і ультразвукових показників під впливом терапії парацетамолом і нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП).

Результати. Продемонстрована різна ефективність терапії парацетамолом і НПЗП у групах пацієнтів із мінімальною, помірною й високою активністю ОА. Відібрані найбільш значущі ознаки, що дозволяють прогнозувати результати лікування.

Висновки. Парацетамол ефективний щодо болю, скутості й обмеження фізичної активності пацієнтів при мінімальному ступені активності ОА колінних суглобів. При помірно й високому ступені активності ОА застосування парацетамолу в якості монотерапії виявлялося малоефективним, тоді як застосування НПЗП супроводжувалося істотним поліпшенням клінічної картини, а також лабораторних і ультразвукових показників. Для прогнозування ефективності терапії пропонується математична модель із використанням трьох факторних ознак, що включають показник скутості в суглобах за WOMAC >50 мм, рівень ФНП- α >2 пг/мл і стовщення синовіальної оболонки.

Ключові слова: остеоартрит, ступінь активності, лікування, парацетамол, нестероїдні протизапальні препарати.

WAYS OF OPTIMIZATION OF KNEE JOINT OSTEOARTHRITIS THERAPY WITH REGARD TO DEGREE OF DISEASE ACTIVITY

**A.I. Dyadyk, I.I. Zdykhovskaya, I.A. Boyeva,
A.L. Khristulenko**

Summary. *Purpose.* To work out methods of individual medical tactics for patients with knee joint osteoarthritis (OA).

Methods. Dynamics of clinical, laboratory, roentgenologic and ultrasonic indices under influence of paracetamol and nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAID) therapy has been studied with 157 patients with knee joint OA.

Results. Diverse efficiency of paracetamol and NSAID therapy in groups of patients with minimum, moderate and high activity OA has been shown. The most meaningful signs enabling to forecast the results of treatment have been selected.

Conclusions. Paracetamol is effective in regard to pain, stiffness and restriction of physical activity of patients with minimum degree of activity of knee joint OA. Use of paracetamol as monotherapy in case of moderate and high degree of activity of OA has proved to be ineffective. At the same time, NSAID use was attended by substantial improvement of clinical presentation as well as laboratory and ultrasonic. For prognostication of therapy efficiency the mathematical model with use of three factor signs including index of constraint in joints by WOMAC more than 50 mm, the TNF- α level more than 2 pg/ml and synovial membrane thickening is offered.

Keywords: osteoarthritis, degree of activity, treatment, paracetamol, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

Адрес для переписки:

Здиховская Ирина Игоревна
83055, Донецк-01,
ул. Университетская, 27, кв. 1
E-mail: irynazdykh@gmail.com