

# Післятравматичний остеоартроз. Ефективна комбінація нестероїдних протизапальних препаратів та SYSADOA

О.А. Бур'янов, Т.М. Омельченко, Ю.Л. Соболевський

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, м. Київ

Остеоартроз (ОА) – найпоширеніше захворювання суглобів, що є провідною причиною втрати функціональної активності та інвалідності серед пацієнтів старшої вікової категорії. Гетерогенність ОА визначає відсутність 100% ефективної терапевтичної стратегії для всіх пацієнтів. Крім того, ця неоднорідність може бути головною причиною невдачі клінічних випробувань терапевтичних засобів, призначених для відновлення структури хряща або полегшення симптомів при ОА.

Препарати групи SYSADOA, зокрема сполуки глюкозаміну та хондроїтину, є одними з найбільш вивчених, мають високий профіль безпеки та проявляють доведену ефективність на ранніх стадіях ОА. Застосування цих препаратів у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) широко розповсюджено у світі та включено в рекомендації Європейського товариства з клінічних і економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу (ESCEO).

**Мета дослідження:** оцінювання клінічної ефективності і безпеки застосування комбінації калію диклофенаку 50 мг, хондроїтину сульфату натрію 400 мг і глюкозаміну сульфату 500 мг та хондроїтину сульфату натрію 400 мг і глюкозаміну сульфату 500 мг при лікуванні пацієнтів з післятравматичним ОА колінного та надп'яtkово-гомількового суглобів на ранніх стадіях (I–II за Келгрена та Лоуренса).

**Матеріали та методи.** Проведене клінічне дослідження за дизайном є рандомізованим порівняльним проспективним плацебо-контрольованим у паралельних групах. Рівень доказовості даного дослідження відповідає категорії II-B. Пацієнти основної групи  $N_1$  були прооперовані з приводу травми та мали рентгенологічно та клінічно підтверджений діагноз післятравматичного остеоартрозу I–II стадії (за Келгрена та Лоуренса) надп'яtkово-гомількового ( $N_{1,1}=15$ ) та колінного ( $N_{1,2}=15$ ) суглобів. Давність травми та операції становила  $14,3\pm 2,3$  міс.

З метою медикаментозного лікування хворим призначали комбінований препарат калію диклофенаку 50 мг, хондроїтину сульфату натрію 400 мг і глюкозаміну сульфату 500 мг протягом 10 діб та надалі комбінований препарат хондроїтину сульфату натрію 400 мг і глюкозаміну сульфату 500 мг протягом 3 міс. У групу порівняння увійшли пацієнти, зіставні за кількістю, статтю, віком та характером патології суглоба з хворими основної групи ( $N_{2,1}=15$ ;  $N_{2,2}=15$ ), яким було призначено диклофенак калію 50 мг 2 рази на добу (перші 10 діб) та препарат плацебо (3 міс). Крім того, всім пацієнтам основної та порівняльної груп призначали комплексне немедикаментозне лікування, що включало нормалізацію маси тіла, фізіотерапію, навчання, механотерапію, ЛФК, застосування ортопедичних засобів розвантаження та стабілізації уражених суглобів.

Результати лікування оцінювали клінічно через 3 та 6 міс від початку терапії за динамікою зменшення болювого синдрому за VAS, функціональним станом надп'яtkово-гомількового (шкала AOFAS) і колінного суглобів (шкала LYSHOLM) та шляхом обліку частоти небажаних проявів та побічних реакцій у групах спостереження.

**Результати.** Через 3 міс інтенсивність болювого синдрому за шкалою VAS у підгрупі  $N_{1,1}$  становила  $24,8\pm 2,1$  бала, у підгрупі  $N_{2,1}$  –  $29,2\pm 3,2$  ( $p<0,05$ ). Через 6 міс співвідношення між підгрупами  $N_{1,1}/N_{2,1}$  було  $15,1\pm 3,4$  проти  $26,7\pm 0,9$  ( $p<0,01$ ). Функціональний стан надп'яtkово-гомількового суглоба за шкалою AOFAS через 3 міс у підгрупі  $N_{1,1}$  становив  $81,7\pm 4,3$  проти  $68,4\pm 5,6$  бала у підгрупі  $N_{2,1}$  ( $p<0,01$ ). Через 6 міс оцінка за шкалою AOFAS між підгрупами  $N_{1,1}/N_{2,1}$  становила  $93,9\pm 3,8$  проти  $79,4\pm 4,1$  ( $p<0,05$ ). Результати оцінювання болю за шкалою VAS у пацієнтів з ранніми стадіями гонартрозу ( $N_{1,2}$  та  $N_{2,2}$ ) засвідчили, що через 3 міс лікування рівень болювого синдрому в підгрупі  $N_{1,2}$  становив  $21,2\pm 1,9$  проти  $28,3\pm 3,1$  ( $p<0,05$ ) у підгрупі  $N_{2,2}$ . Через 6 міс співвідношення між підгрупами  $N_{1,2}$  та  $N_{2,2}$  було  $14,7\pm 1,4$  проти  $23,9\pm 2,8$  ( $p<0,01$ ). Через 3 міс лікування рівень функціональної активності за шкалою LYSHOLM у пацієнтів підгрупи  $N_{1,2}$  становив  $86,8\pm 2,9$  проти  $68,4\pm 5,6$  бала ( $p<0,05$ ) у підгрупі  $N_{2,2}$ , а через 6 міс –  $97,4\pm 1,2$  проти  $86,2\pm 2,9$  відповідно ( $p<0,01$ ).

Аналіз небажаних побічних реакцій після застосування комбінації НПЗП та SYSADOA продемонстрував, що статистичної різниці у групах спостереження не було ( $p>0,5$ ).

**Заключення.** При ранніх стадіях післятравматичного остеоартрозу колінного та надп'яtkово-гомількового суглобів (I–II за Келгрена та Лоуренса) тримісячний курс лікування із застосуванням комбінованих препаратів, що містять НПЗП (калію диклофенак) та SYSADOA (диклофенак, хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат) і SYSADOA (хондроїтину сульфат і глюкозаміну сульфат) забезпечує ефективне зменшення болювого синдрому та відновлення функції, що переважає над плацебо. Аналіз щодо побічних реакцій на дані препарати засвідчив безпеку застосування та відсутність статистичної різниці з контрольною групою плацебо.

**Ключові слова:** післятравматичний остеоартроз, колінний суглоб, надп'яtkово-гомільковий суглоб, хондроїтину сульфат, глюкозаміну сульфат, диклофенак калію.

## Posttraumatic osteoarthritis. Effective combination of non-steroidal anti-inflammatory drugs and SYSADOA

O.A. Burianov, T.M. Omelchenko, Yu.L. Sobolevskiy

Osteoarthritis (OA) is the most frequent joint disease and is the leading cause of the functional loss and disability among older patients. The heterogeneity of OA determines the absence of a 100% effective therapeutic strategy for all patients. In addition, this heterogeneity may be the main reason for the failure of clinical trials of therapeutic agents designed to restore cartilage.

The SYSADOA group of drugs, in particular - glucosamine and chondroitin, is among the most studied compounds, have a good safety profile and showed proven efficacy in the early stages of osteoarthritis. The use of these drugs in combination with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is widespread in the world and is included in the recommendations of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis – ESCEO.

**The objective:** to assess the clinical efficacy and safety of the combination of diclofenac potassium 50mg, chondroitini sulfatis 400mg and glucosamini sulfatis 500mg; chondroitini sulfatis 400mg and glucosamini sulfatis 500mg in treatment of patients with knee and ankle post-traumatic osteoarthritis in the early stages (I–II according to Kelgren and Lawrence).

**Materials and methods.** The study was designed as a randomized comparative prospective placebo-controlled in parallel groups. The level of evidence for this study is II-B. Patients of the main group  $N_1$  underwent surgical treatment for joint trauma and had a radiographically and clinically confirmed diagnosis: post-traumatic osteoarthritis stage I-II (according to Kelgren and Lawrence) of the ankle ( $N_{1,1}=15$ ) and knee ( $N_{1,2}=15$ ) joints. Time from injury and surgery was  $14.3\pm 2.3$  months. Patients from main group received combination of diclofenac potassium, chondroitini sulfatis and glucosamini sulfatis for 10 days at the beginning of the treatment course, and followed with combination of chondroitin and glucosamin for 3 months further. The comparison group included similar patients in terms of the number, gender, age and the nature of OA ( $N_{2,1}=15$ ;  $N_{2,2}=15$ ), these patients were prescribed diclofenac potassium 50 mg 2 times a day (for the first 10 days of treatment), and further followed with placebo (for the next 3 months).

All enrolled patients also were prescribed basic non-pharmacological treatment, which included body weight control, physical therapy, mechanotherapy, exercises, together with orthopedic devices to unload and stabilize the affected joint.

The results of treatment were assessed clinically at 3 months and 6 months after the start of treatment using VAS, functional state of the ankle (according to AOFAS) and knee (according to Lysholm scale); on each visit information about adverse reactions was collected.

**Results.** After 3 months, the intensity of pain according to VAS in the  $N_{1,1}$  group was  $24.8\pm 2.1$  points, and in the  $N_{2,1}$  group  $29.2\pm 3.2$  ( $p<0.05$ ). After 6 months, the VAS results were accordingly  $15.1\pm 3.4$  vs  $26.7\pm 0.9$  ( $p<0.01$ ). The functional capacity of the ankle joint, evaluated by AOFAS, after 3 months in  $N_{1,1}$  group achieved  $81.7\pm 4.3$  and  $68.4\pm 5.6$  points in  $N_{2,1}$  group ( $p<0.01$ ). At 6 months, the AOFAS score was  $93.9\pm 3.8$  vs  $79.4\pm 4.1$  ( $p<0.05$ ). After 3 months VAS score in patients with early stages of knee OA (group  $N_{1,2}$  and  $N_{2,2}$ ) was  $21.2\pm 1.9$  vs  $28.3\pm 3.1$  mm ( $p<0.05$ ); after 6 months -  $14.7\pm 1.4$  vs  $23.9\pm 2.8$  mm ( $p<0.01$ ). The level of functional activity after 3 months of treatment according to the Lysholm scale achieved  $86.8\pm 2.9$  points versus  $68.4\pm 5.6$  points ( $p<0.05$ ) and after 6 months - continued to grow and got to  $97.4\pm 1.2$  vs  $86.2\pm 2.9$  points ( $p<0.01$ ). There were no statistical differences in number and intensity of the adverse events in the studied groups ( $p>0.5$ ).

**Conclusions.** In the early stages of post-traumatic osteoarthritis of the knee and ankle joints (I–II according to Kelgren and Lawrence), a 3-month course of treatment with combination of NSAID and SYSADOA (diclofenac with chondroitin and glucosamin), followed by further treatment with SYSADOA (chondroitin and glucosamine) demonstrated superior efficacy compared to the placebo/standard treatment with the same level of safety.

**Keywords:** post-traumatic osteoarthritis, knee joint, ankle joint, diclofenac, chondroitin, glucosamin.

## Посттравматический остеоартроз. Эффективная комбинация нестероидных противовоспалительных препаратов и SYSADOA

A.A. Бурьянов, Т.Н. Омельченко, Ю.Л. Соболевский

Остеоартроз (ОА) – широко распространенное заболевание суставов, которое является ведущей причиной потери функциональной активности и инвалидности среди пациентов старшей возрастной категории. Гетерогенность ОА определяет отсутствие 100% эффективной терапевтической стратегии для всех пациентов. Кроме того, эта неоднородность может быть главной причиной неудачи клинических испытаний терапевтических средств, предназначенных для восстановления структуры хряща или облегчения симптомов при ОА.

Препараты группы SYSADOA, в частности соединения глюкозамина и хондроитина, являются одними из наиболее изученных, имеют высокий профиль безопасности и проявляют доказанную эффективность на ранних стадиях ОА. Применение этих препаратов в сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) широко распространено в мире и включено в рекомендации Европейского общества клинических и экономических аспектов остеопороза и остеоартрита (ESCEO).

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности и безопасности применения комбинированных препаратов, содержащих диклофенак калия 50 мг, хондроитина сульфат натрия 400 мг и глюкозамина сульфат 500 мг; а также хондроитина сульфат натрия 400 мг и глюкозамина сульфат 500 мг при лечении пациентов с посттравматическим ОА коленного и голеностопного суставов на ранних стадиях (I–II по Келгрэн и Лоуренс).

**Материалы и методы.** Проведенное клиническое исследование по дизайну является рандомизированным сравнительным проспективным плацебо-контролируемым в параллельных группах. Уровень доказательности данного исследования соответствует категории II-B. Пациенты основной группы  $N_1$  были прооперированы по поводу травмы и имели рентгенологически и клинически подтвержденный диагноз посттравматического остеоартроза I–II стадии (по Келгрэн и Лоуренс) голеностопного ( $N_{1,1}=15$ ) и коленного ( $N_{1,2}=15$ ) суставов. Давность травмы и операции составляла  $14,3\pm 2,3$  мес.

С целью медикаментозного лечения больным назначали комбинированный препарат диклофенака, хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в течение 10 сут с последующим продолжением терапии комбинированным препаратом хондроитина сульфата и глюкозамина сульфата в течение 3 мес. В группу сравнения вошли пациенты, сопоставимые по количеству, полу, возрасту и характеру патологии сустава с больными основной группы ( $N_{2,1}=15$ ;  $N_{2,2}=15$ ), которым был назначен диклофенак калия 50 мг 2 раза в сутки (первые 10 дней) и препарат плацебо (3 мес). Кроме того, всем пациентам основной группы и группы сравнения назначали комплексное немедикаментозное лечение, включавшее нормализацию массы тела, физиотерапию, обучение, механотерапию, ЛФК, применение ортопедических средств разгрузки и стабилизации пораженных суставов.

Результаты лечения оценивали клинически через 3 и 6 мес от начала терапии по динамике уменьшения болевого синдрома по VAS, функциональному состоянию голеностопного (по AOFAS) и коленного суставов (по LYSHOLM), а также путем учета частоты нежелательных проявлений и побочных реакций в группах наблюдения.

**Результаты.** Через 3 мес интенсивность болевого синдрома по шкале VAS в подгруппе  $N_{1,1}$  составляла  $24,8 \pm 2,1$  балла, а в подгруппе  $N_{2,1}$  –  $29,2 \pm 3,2$  ( $p < 0,05$ ). Через 6 мес соотношение между подгруппами  $N_{1,1}/N_{2,1}$  было  $15,1 \pm 3,4$  против  $26,7 \pm 0,9$  ( $p < 0,01$ ). Функциональное состояние голеностопного сустава по шкале AOFAS через 3 мес. в подгруппе  $N_{1,1}$  составило  $81,7 \pm 4,3$  против  $68,4 \pm 5,6$  балла в подгруппе  $N_{2,1}$  ( $p < 0,01$ ). Через 6 мес. оценка по шкале AOFAS между подгруппами  $N_{1,1}/N_{2,1}$  составила  $93,9 \pm 3,8$  против  $79,4 \pm 4,1$  ( $p < 0,05$ ). Результаты оценивания боли по шкале VAS у пациентов с ранними стадиями гонартроза ( $N_{1,2}$  и  $N_{2,2}$ ) показали, что через 3 мес лечения уровень болевого синдрома в подгруппе  $N_{1,2}$  составил  $21,2 \pm 1,9$  против  $28,3 \pm 3,1$  ( $p < 0,05$ ) в подгруппе  $N_{2,2}$ . Через 6 мес соотношение между подгруппами  $N_{1,2}$  и  $N_{2,2}$  составило  $14,7 \pm 1,4$  против  $23,9 \pm 2,8$  ( $p < 0,01$ ). Через 3 мес лечения уровень функциональной активности по шкале LYSHOLM у пациентов подгруппы  $N_{1,2}$  составил  $86,8 \pm 2,9$  балла против  $68,4 \pm 5,6$  ( $p < 0,05$ ) в подгруппе  $N_{2,2}$ , а через 6 мес –  $97,4 \pm 1,2$  против  $86,2 \pm 2,9$  ( $p < 0,01$ ).

Анализ нежелательных побочных реакций после применения комбинации НПВП и SYSADOA продемонстрировал, что статистической разницы в группах наблюдения не было ( $p > 0,5$ ).

**Заключение.** При ранних стадиях посттравматического остеоартроза коленного и голеностопного суставов (I–II по Келгрэн и Лоуренс), трехмесячный курс лечения с применением комбинированных препаратов НПВП и SYSADOA (диклофенак, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат) и SYSADOA (хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат) обеспечивает эффективное уменьшение болевого синдрома и восстановление функции, которые преобладают над плацебо. Анализ побочных реакций на данные препараты подтвердил безопасность их применения и отсутствие статистической разницы с контрольной группой плацебо.

**Ключевые слова:** посттравматический остеоартроз, коленный сустав, голеностопный сустав, диклофенак, хондроитина сульфат, глюкозамина сульфат.

Остеоартроз або остеоартрит (ОА) можна розглядати як структурно-функціональну недостатність синовіального суглоба [16]. У переважній більшості випадків у даний патологічний процес залучені всі тканини суглоба, включаючи суглобовий хрящ, субхондральну кістку та синовію [8]. ОА є провідною причиною хронічного болю, втрати функціональної активності та інвалідності серед пацієнтів старшої вікової категорії [11]. Традиційно лікування ОА обмежується полегшенням симптомів [1]. При цьому нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) або анальгетики найчастіше застосовуються для полегшення болю, проте побічні ефекти часто обмежують їх використання [2,6,10,15]. Розвиток ОА є складним патофізіологічним процесом і результатом взаємодії багатьох механізмів.

Механічні перевантаження, генетичні зміни, дефіцит статевих гормонів, старіння, метаболічний дисбаланс і низькодиференційоване хронічне запалення – все це може сприяти дисбалансу між катаболізмом та анаболізмом тканин суглоба в бік посилення його руйнування, і насамперед це стосується суглобового хряща [5,20]. Етіологічна неоднорідність спричинює великі труднощі під час розроблення алгоритму ефективного лікування ОА.

В останні роки був досягнутий значний прогрес у розумінні патогенезу ОА, а спектр фармакологічних засобів для його лікування істотно доповнився новими перспективними засобами: інгібітори інтерлейкіну-1, інгібітори альфа-фактора некрозу пухлини, метотрексат, таргетування старих клітин суглобового хряща, куркуміноїди, інгібітори патологічних сигнала

лів хрящового метаболізму, інгібітори катепсину К, матриксних металопротеїназ, фактори росту, метформін, бісфосфонати, кальцитонін, стронцію ранелат, паратиреоїдні гормони, вітамін D, препарати колагену, опіоїди та ін. Проте всі вони поки що потребують додаткових експериментальних та клінічних досліджень і не рекомендовані до широкого системного застосування.

За даними багатьох досліджень, на сьогодні жоден ефективний препарат не здатний пригнічувати структурні пошкодження чи зменшувати інвалідність із прийнятним профілем співвідношення користь–ризик при ОА [13]. Саме гетерогенність ОА визначає відсутність 100% ефективної терапевтичної стратегії для всіх пацієнтів. Крім того, ця неоднорідність може бути головною причиною невдачі клінічних випробувань терапевтичних засобів, призначених для відновлення структури хряща або полегшення симптомів при ОА.

Для подолання цього бар'єра були виділені і досліджені різні фенотипи та ендотипи ОА, такі, як синовіальний запальний фенотип, остеопоротичний фенотип, фенотип деградації суглобового хряща, метаболічний фенотип тощо [7]. Однак поки що існує лише кілька клінічних досліджень зі стратифікацією пацієнтів на основі фенотипу. З часом фенотипування ОА буде корисним при виборі терапії та прискорить розробку спеціальних препаратів, призначених для дослідження окремих варіацій ОА. Дослідження метаболізму та інноваційні підходи у визначенні ключових змінних для диференціації конкретних підгруп ОА та фенотипів прогресування значно полегшать

вибір адекватного лікування [4,19]. Встановлення фенотипів ОА, а потім встановлення відмінних показників результатів для кожного фенотипу – це спосіб організації більш ефективних та стратифікованих клінічних випробувань при ОА у майбутньому [23]. Наприклад, ознаки синовіту, виявлені за допомогою МРТ або ультразвукового дослідження (УЗД), потенційно можуть стати корисним показником результату і бути використані в клінічних випробуваннях нових препаратів, спрямованих на лікування синовіту у пацієнтів з ОА із запальним фенотипом.

Очікується, що чутливі та дійсні біомаркери стануть корисними інструментами для прогнозування прогресування ОА та розуміння механізмів прогресування [23]. З іншого боку доведено, що ОА може бути загальмований лише на ранніх та середніх стадіях на відміну від пізніх або термінальних стадій ОА. Так само важливо встановити фенотип пацієнтів саме на ранніх та середніх стадіях захворювання. Новітні перспективні терапевтичні заходи, точкою прикладення яких є запалення, клітинне старіння, хрящовий метаболізм, ремоделювання субхондральної кістки, периферичні ноцицептивні шляхи та ін., протягом наступних кількох років можуть змінити підхід до лікування ОА. Однак сьогодні при лікуванні пацієнтів з ОА для контролю над запаленням та болем препаратами вибору залишаються парацетамол та НПЗП, а для тривалої базисної терапії ранніх стадій ОА найбільш вивченими, безпечними та широко застосованими в світі залишаються препарати групи SYSADOA (*Symptomatic Slow Acting Drugs in Osteo-Arthritis*), до яких належать сполуки глюкозаміну, хондроїтину, гіалуронової кислоти, діацереїн, сполуки на основі авокадо та сої.

Показано, що ці медикаментозні засоби справляють анагетичну, протизапальну та трофічну дію на суглобовий хрящ, зменшують необхідність застосування нестероїдних протизапальних засобів, що знижує ризик виникнення у даної категорії пацієнтів НПЗП-асоційованих ускладнень [18,22]. При лікуванні ОА у фазі загострення, за наявності реактивного синовіту або помірно вираженого артрозо-артриту на першому етапі застосовують курс протизапального лікування, що передбачає першочергове призначення переважно НПЗП різних груп, а в подальшому проводять курс базисного хондрометаболічного лікування. Незважаючи на неоднозначність та дискусійність сучасних поглядів на лікування ОА препаратами SYSADOA, багаточисельними дослідженнями було продемонстровано, що раннє призначення цих препаратів є безпечним та ефективним, а в поєднанні з протизапальним лікуванням дає кращий результат та дозволяє попередити дегенеративне і запальне пошкодження суглобового хряща [14, 25, 26, 17].

Актуальним питанням сьогодні є вибір ефективної та безпечної комбінації НПЗП та SYSADOA. Найбільш поширеними є комбінації глюкозаміну та хондроїтину з ібупрофеном або диклофенаком. Одним із таких комбінованих препаратів є Протекон Фаст (Protechon Fast), до складу якого входить глюкозаміну сульфат 500 мг, хондроїтину сульфат натрію

400 мг та диклофенак калію 50 мг. Для продовження терапії ОА застосовують Протекон (Protechon), що містить глюкозаміну сульфат 500 мг, хондроїтину сульфат натрію 400 мг. Ці препарати розроблені спеціально для лікування пацієнтів з ранніми стадіями ОА в період загострення та після його усунення.

Застосування калійної солі диклофенаку в препараті Протекон Фаст (Protechon Fast) забезпечило низку суттєвих переваг. Показано, що введення в молекулу диклофенаку іона калію сприяє підвищенню швидкості його абсорбції з травного тракту. Так, вже через 10 хв препарат наявний в крові та уповільнює вивільнення медіаторів запалення, усуваючи біль [27]. Отже, швидко досягається потужний знеболювальний ефект (через 20–40 хв після перорального прийому), який зберігається близько 6 год. Слід зазначити, що швидке досягнення максимальної концентрації в крові спостерігається навіть при застосуванні малих доз препарату [24]. Крім того, до переваг диклофенаку калію відносяться такі властивості, як короткий період напіввиведення (близько 4 год).

Отже, завдяки активному зв'язуванню з білками, короткому періоду напіврозпаду, малому обсягу розподілу, слабким властивостям молекули як кислоти і змінам гемодинаміки тканин на тлі розвитку запального процесу, диклофенак калію селективно розподіляється і затримується в осередках запалення, притримуючи на тривалій термін роботу ЦОГ і надаючи тим самим ефективну знеболювальну дію [24].

**Мета дослідження:** оцінювання клінічної ефективності та безпеки застосування препаратів Протекон Фаст (Protechon Fast) та Протекон (Protechon) при лікуванні пацієнтів з післятравматичним ОА колінного та над'яtkово-гомількового суглобів у ранніх стадіях (I–II за Келгрена та Лоуренса).

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене клінічне дослідження за дизайном є рандомізованим порівняльним проспективним плацебо-контрольованим у паралельних групах. Рівень доказовості даного дослідження відповідає категорії II-B.

Загальна кількість пацієнтів в обох групах становила 60, середній вік – 38,2+4,3 роки. Переважали молоді пацієнти чоловічої статі – 39 (65%), жіночої статі – 21 (35%).

В основну групу клінічного дослідження ( $N_1$ ) було включено 30 пацієнтів.

До першої підгрупи ( $N_{1,1}$ ) увійшли 15 пацієнтів, які були прооперовані з приводу нестабільного внутрішньосуглобового перелому кісточок гомілки зі зміщенням уламків. Усі пацієнти даної підгрупи мали подібний тип перелому – 44B2 за класифікацією АО/ОТА і були прооперовані за ідентичною методикою в одній клініці з виконанням відкритої репозиції та стабільно-функціонального остеосинтезу латеральної кісточки з фіксацією динамічною компресійною пластиною з обмеженим контактом LC-DCP (Limited Contact – Dynamic Compression Plate) та медіальної кісточки шпильками Кіршнера з напруженою дротяною петлею за Вебером.

До другої підгрупи ( $N_{1,2}$ ) було включено 15 пацієнтів після хірургічного артроскопічного лікування з приводу пошкодження медіального меніска колінного суглоба. Усім пацієнтам було виконано артроскопічну ревізію, дебрідмент та парціальну резекцію ураженої частини меніска.

Період від моменту травми та операції до включення в групу дослідження становив від 12 до 18 міс (у середньому –  $14,3 \pm 2,3$  міс). Перед початком лікування пацієнтів було обстежено клінічно, рентгенологічно та за допомогою УЗД, встановлено діагноз післятравматичного остеоартрозу I–II стадії (за Келгрена та Лоуренса). За даними УЗД виявили незначний синовіт без ознак проліферації з боку синовіальної оболонки.

Пацієнтам основної групи призначали препарат Протекон Фаст по 1 таблетці 2 рази на добу після вживання їжі протягом перших 10 днів для зменшення больового синдрому та усунення запалення. У подальшому пацієнтам призначали препарат Протекон по 1 таблетці 3 рази на добу протягом перших 3 тиж з подальшим переходом на 1 таблетку 2 рази на добу на період 3 міс (згідно з інструкцією). Всім пацієнтам основної групи клінічного спостереження призначали комплексне немедикаментозне лікування, яке включало рекомендації щодо нормалізації маси тіла, фізіотерапію, навчання та ерготерапію: механотерапія, ЛФК, застосування ортопедичних засобів розвантаження та стабілізації уражених суглобів (ортези, бандажі, ортопедичні засоби додаткової опори) та ін.

До групи порівняння ( $N_2$ ) було включено 30 пацієнтів зіставного статевого та вікового складу до основної групи.

Перша підгрупа ( $N_{2,1}$ ) даної групи налічувала 15 пацієнтів після ідентичних до основної групи операцій з приводу пошкодження над'яткового гомілкового суглоба (перелом кісточок гомілки 44B2 за АО/ОТА).

До другої підгрупи ( $N_{2,2}$ ) включено 15 пацієнтів після артроскопічного хірургічного лікування колінного суглоба (аналогічного до основної групи).

Період від моменту травми та операції до включення в групу дослідження був аналогічний до основної групи і становив від 12 до 18 міс (у середньому –  $14,6 \pm 2,5$  міс). Пацієнтам групи порівняння (за їхньою інформованою згодою) протягом перших 10 днів призначали диклофенак калію в дозі 50 мг 2 рази на добу після вживання їжі. Також на аналогічний до основної групи період медикаментозного лікування призначали препарат плацебо. Крім того, пацієнтам групи порівняння призначали немедикаментозне лікування, що було аналогічно основній групі. Воно включало дієтотерапію для нормалізації індексу маси тіла, фізіотерапію, навчання та ерготерапію: механотерапія, ЛФК, застосування ортопедичних засобів розвантаження та стабілізації уражених суглобів (ортези, бандажі, ортопедичні засоби додаткової опори) та ін.

Згідно з умовами дослідження, пацієнтам обох груп протягом перших 10 днів рекомендували застосу-

вання місцевого НПЗП (2,5% диклофенак-гель 2 рази на добу) з метою підвищення ефективності лікування синовіту.

Як зазначалося, всі пацієнти мали рентгенологічні ознаки ранніх стадій ОА (I–II стадії за класифікацією Келгрена та Лоуренса) та помірно виражений синовіт без ознак проліферації з боку синовіальної оболонки (за даними УЗД). Пацієнти не мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку шлунка, печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем, що було засвідчено результатами лабораторних тестів та інструментальних обстежень.

*Критерії включення до груп клінічного дослідження:*

- пацієнти, що увійшли до груп дослідження не мали інших травм суглоба, ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку травного тракту, печінки, нирок, серцево-судинної та ендокринної систем;
- наявність підписаної поінформованої згоди на участь у дослідженні.

*Критерії виключення з дослідження:*

- порушення пацієнтом рекомендацій щодо режиму, навантажень, реабілітації та прийому препаратів;
- порушення пацієнтом графіку контрольних оглядів та обстежень під час курсу лікування;
- наявність істотних негативних побічних ефектів від лікування з бажанням з боку пацієнта припинити лікування або необхідністю застосування інших фармакологічних або хірургічних методів лікування;
- втрата контакту з пацієнтом.

**Біоетичний аспект.** При включенні до груп клінічного спостереження всі пацієнти надавали поінформовану згоду. Дослідження було виконане з дотриманням вимог та принципів біоетики Гельсінської декларації. Протокол дослідження погоджений локальним етичним комітетом (ЛЕК) при НМУ імені О.О. Богомольця.

**Періоди спостереження та критерії оцінки результату.**

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів з метою контролю та оцінки результату проводили перед початком лікування, через 3 та 6 міс після початку застосування препаратів Протекон Фаст та Протекон, що забезпечило можливість оцінити як безпосередню ефективність лікування комбінацією НПЗП та SYSADOA протягом 3-місячного періоду, так і стійкість отриманого клінічного ефекту, оскільки з 3-го по 6-й місяць пацієнти не приймали даних препаратів.

При оцінюванні результату лікування використовували наступні критерії:

- оцінка інтенсивності больового синдрому за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (*Visual analog pain scale (VAS), Huskisson*);
- оцінка функціонального стану колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхольма (*The Lysholm knee scoring scale*);

- оцінка функціонального стану надп'яtkово-гомiлкового суглоба методом підрахунку балів за шкалою AOFAS (*American Orthopaedic Foot and Ankle Society*);
- облік побічних ефектів та небажаних проявів у групах спостереження.

*Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) (Visual analog pain scale (VAS), Huskisson)* є загальним інструментом оцінювання ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах. Це горизонтальна лінія з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, а закінчення – максимальному болю. Для відповіді на запитання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується позначити точку на шкалі [25].

*Шкала підрахунку балів колінного суглоба Лісхольма (The Lysholm knee scoring scale)* була запропонована Lysholm та Gillquist у 1982 році. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. У 1985 році була видана остання версія шкали, яка застосовується сьогодні. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний: 0–64 бали», «задовільний: 65–83 бали», «добрий: 84–94 бали» або «відмінний: 95–100 балів». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник у 100 балів. Показник 84 бали вважається нижньою межею відмінних/добрих результатів [25].

*Шкала рівня функціональної активності AOFAS (American Orthopaedic Foot and Ankle Society)*. При оцінюванні лікування за AOFAS для заднього відділу стопи та надп'яtkово-гомiлкового суглоба відмінний результат, що відповідає 100 балам, можливий у пацієнта без болю, з повним обсягом рухів заднього відділу стопи в сагітальній площині, відсутністю нестабільності в задньому відділі стопи і гомiлковостопному суглобі, доброї адаптації до поверхні, здатністю йти більше ніж шість блоків (сходових прольотів – 3 поверхні), здатністю ходити по нерівній поверхні, відсутністю явної кульгавості, відсутністю обмеження повсякденної активності та відсутністю допоміжних пристроїв, необхідних для ходьби. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний: 0–50 балів», «задовільний: 51–74 бали», «добрий: 75–94 бали», або «відмінний: 95–100 балів». У системі оцінювання передбачено 50 балів для оцінки функціонального стану, 40 балів для оцінки больо-

вого синдрому і 10 балів для оцінки опороздатності і адаптації [12].

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили з визначенням середніх значень і середньоквадратичного відхилення за відповідними критеріями оцінки, а достовірність різниці в групах спостереження оцінювали на підставі розрахунку значень  $p$  за критеріями Манна-Уїтні та Хі-квадрат.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Спостереження та контроль результатів лікування в клінічних групах та підгрупах проводили на підставі клінічного огляду, рентгенологічного обстеження та підрахунку балів за шкалами оцінки функціонального стану суглоба, які заповнювали пацієнти перед початком лікування та під час контрольних оглядів через 3 та 6 міс після початку терапії препаратами Протекон Фаст та Протекон.

Результати оцінки вихідного рівня порушення функції, активності та інтенсивності больового синдрому засвідчили відсутність статистичної різниці ( $p > 0,5$ ) у порівнюваних групах та відповідних підгрупах (табл. 1, табл. 2). Перед початком лікування больовий синдром пацієнти оцінювали як «середній» з інтенсивністю  $40,8 \pm 3,5$  за VAS. Функціональний стан ураженого суглоба перед початком лікування пацієнти оцінювали здебільшого як «задовільний». Водночас у групі з ОА надп'яtkово-гомiлкового суглоба біль був дещо інтенсивнішим, а порушення функціонального стану істотнішими, ніж у групі з ураженням колінного суглоба, що пов'язано з характером первинної травми, а також тяжкістю та травматичністю хірургічного лікування.

Через 3 міс лікування та реабілітації пацієнтів основної клінічної групи у підгрупі з ОА надп'яtkово-гомiлкового суглоба ( $N_{1,1}$ ) було визначено, що інтенсивність больового синдрому відповідає рівню «помірний» і становила в середньому  $24,8 \pm 2,1$  бала. В аналогічний термін спостереження в групі порівняння ( $N_{2,1}$ ) (плацебо-контроль) больовий синдром становив у середньому  $29,2 \pm 3,2$ , що відповідало інтенсивності болю від «помірного» до «середньо-сильного» (табл. 1, рис. 1). При цьому статистична різниця в порівнюваних групах мала достовірність на рівні 95% ( $p < 0,05$ ).

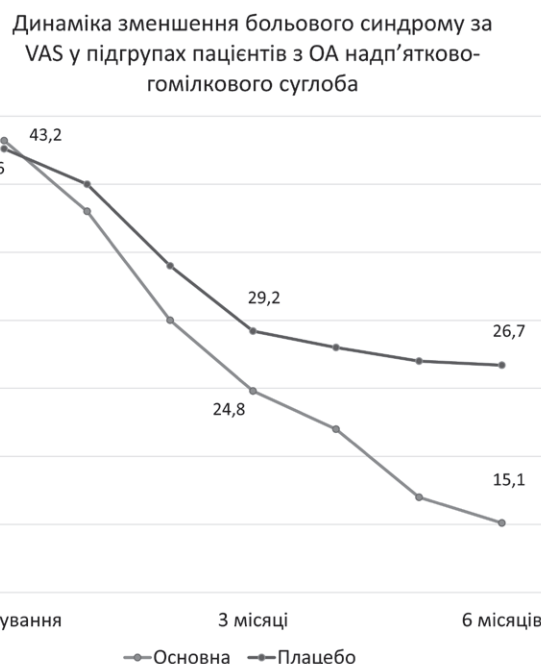
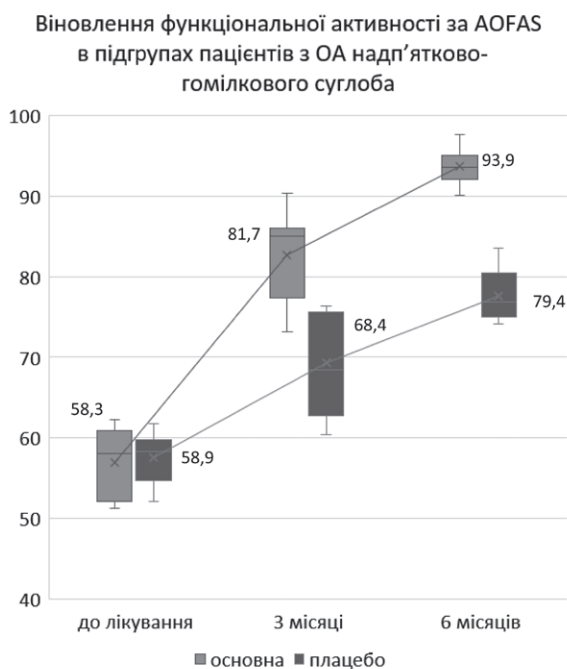
Таблиця 1

### Оцінка больового синдрому та функціонального стану у пацієнтів з ранніми стадіями ОА надп'яtkово-гомiлкового суглоба на тлі внутрішньо суглобових переломів кісточок гомiлки (44B2) у динаміці

Параметри оцінки	Групи спостереження, надп'яtkово-гомiлковий суглоб					
	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Основна N1.1	Контрольна N2.1	Основна N1.1	Контрольна N2.1	Основна N1.1	Контрольна N2.1
Візуальна аналогова шкала болю за VAS, Huskisson, мм	43,2±2,9	42,6±3,2	24,8±2,1	29,2±3,2	15,1±3,4	26,7±0,9
	p=0,67		p=0,037		p=0,0021	
Середній показник за шкалою AOFAS, бали	58,3±3,9	58,9±2,8	81,7±4,3	68,4±5,6	93,9±3,8	79,4±4,1
	p=0,92		p=0,0087		p=0,028	

**Оцінка больового синдрому та функціонального стану у пацієнтів з ранніми стадіями гонартрозу та дегенеративними пошкодженнями менісків у динаміці**

Параметри оцінки	Групи спостереження, колінний суглоб					
	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Основна N1.2	Контрольна N2.2	Основна N1.2	Контрольна N2.2	Основна N1.2	Контрольна N2.2
Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Huskisson, мм	38,6±3,8	39,1±3,6	21,2±1,9	28,3±3,1	14,7±1,4	23,9±2,8
	p=2,61		p=0,012		p=0,0082	
Середній показник за шкалою LYSHOLM, бали	69,3±4,1	70,3±3,4	86,8±2,9	81,4±3,2	97,4±1,2	86,2±2,9
	p=1,29		p=0,042		p=0,0068	



**Рисунк 1. Динаміка зменшення больового синдрому (VAS) та відновлення функціональної активності (AOFAS) у підгрупах пацієнтів з ранніми стадіями ОА над'яtkово-гомiлкового суглоба після перелому кісточок гомiлки (44В2)**

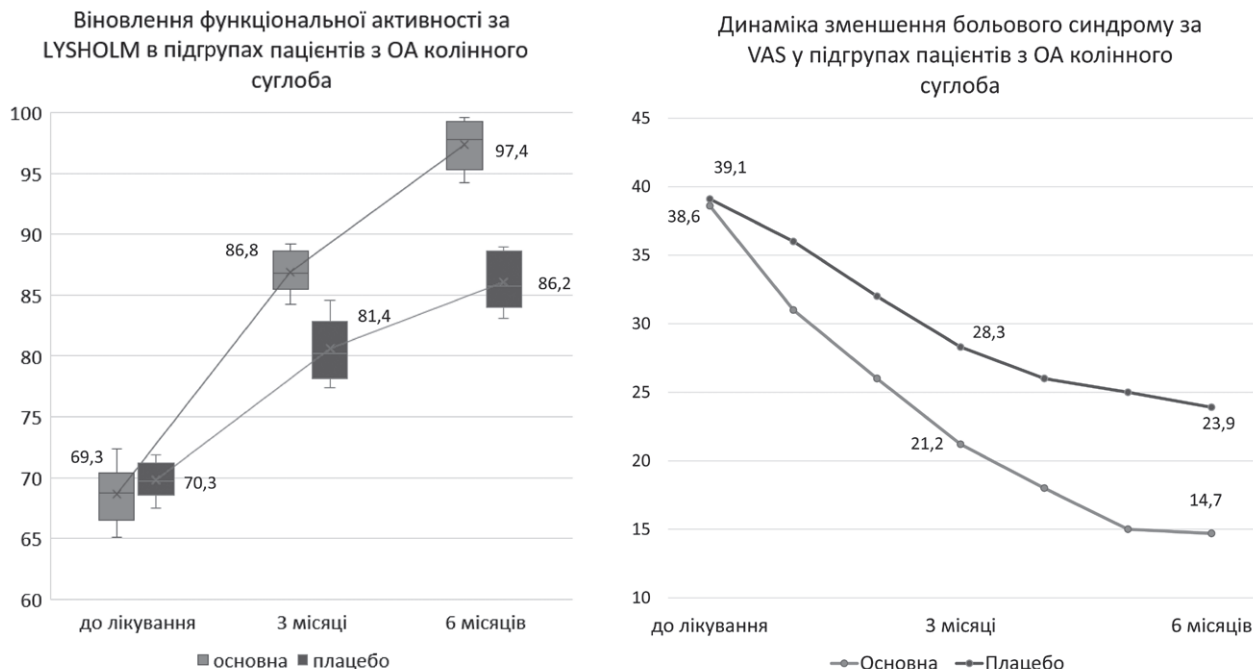
Протягом наступного триместра в обох порівнюваних підгрупах ( $N_{1,1}$  та  $N_{2,1}$ ) інтенсивність болю продовжувала зменшуватися. Так, через 6 міс у досліджуваній підгрупі пацієнтів ( $N_{1,1}$ ) середній показник болю за VAS становив  $15,1 \pm 3,4$ , що відповідало «незначному» болю. У групі порівняння ( $N_{2,1}$ ), незважаючи на тенденцію до зменшення, середній показник інтенсивності болю за VAS становив  $26,7 \pm 0,9$ , навіть не досягнувши показника основної групи у 3-місячному періоді. Статистична різниця в групах за показником болю через 6 міс лікування набула 99% достовірності ( $p < 0,01$ ) (див. табл. 1, рис. 1).

Оцінка функціонального стану над'яtkово-гомiлкового суглоба, проведена за шкалою AOFAS, засвідчила, що вже у тримісячний термін лікування пацієнти основної клінічної групи (підгрупа  $N_{1,1}$ ) досягли «доброго» функціонального результату із середнім показником  $81,7 \pm 4,3$  бала, тоді як у групі порівняння (підгрупа  $N_{2,1}$ ) даний показник становив  $68,4 \pm 5,6$  бала, що відповідало «задовільній» функції (див. табл. 1,

рис. 1). Різниця у групах була достовірною, рівень достовірності 99% ( $p < 0,01$ ).

Подібно до оцінки за VAS, функціональний стан суглоба в наступні 3 міс, коли прийом препаратів не проводився, продовжив покращуватися в обох групах (див. табл. 1, рис. 1). Через 6 міс, як видно з табл. 1, середній показник функціонального результату за AOFAS в основній групі майже досяг позначки «відмінно» –  $93,9 \pm 3,8$  бала (95 балів). При цьому аналогічний показник у контрольній групі лише перетнув позначку «добре» (75 балів) і становив  $79,4 \pm 4,1$  бала (див. табл. 1, рис. 1). Статистична різниця у групах за цей період мала 95% достовірності ( $p < 0,05$ ).

Отримані дані доводять перевагу та доцільність застосування комбінації НПЗП та SYSADOA у лікуванні больового синдрому та підвищенні функціональної активності при початкових стадіях післятравматичного ОА на тлі внутрішньосуглобових пошкоджень після відновлення конгруентності та стабільності суглоба.



**Рисунок 2. Динаміка зменшення больового синдрому (VAS) та відновлення функціональної активності (LYSHOLM) у підгрупах пацієнтів з ранніми стадіями гонартрозу після артроскопічної парціальної резекції дегенеративно пошкодженого м'якотища**

Оцінювання результатів лікування пацієнтів з ранніми стадіями гонартрозу, які оперовані з приводу пошкоджень м'якотищів, засвідчила, що в основній групі пацієнтів (підгрупа  $N_{1,2}$ ) через 3 міс лікування середній рівень больового синдрому за VAS становив  $21,2 \pm 1,9$ . Це відповідало інтенсивності болю від «легкого» до «помірного». Рівень функціональної активності за шкалою LYSHOLM у пацієнтів даної підгрупи відповідав рівню «добре» із середнім результатом  $86,8 \pm 2,9$  бала (табл. 2, рис. 2). У відповідній групі порівняння (плацебо-контроль, підгрупа  $N_{2,2}$ ) інтенсивність болю через 3 міс була істотно вищою, середній показник її становив  $28,3 \pm 3,1$ , що відповідало болю від «помірного» до «середньо-сильного». Різниця в досліджуваній (основній) та порівнюваній (плацебо) групах була статистично достовірною на рівні 95% ( $p < 0,05$ ).

Подальший аналіз демонструє, що через 6 міс від початку лікування статистична різниця в групах зросла ( $p < 0,01$ ). Больовий синдром в основній групі (підгрупа  $N_{1,2}$ ) продовжив зменшуватися, середній показник його становив  $14,7 \pm 1,4$ , що відповідало рівню «легкий» або «незначний». Щодо функціонального результату за шкалою LYSHOLM, то через 6 міс його середній показник у підгрупі досяг  $97,4 \pm 1,2$  бала, що відповідало «відмінному» результату (див. табл. 2, рис. 2).

У групі порівняння (плацебо-контроль, підгрупа  $N_{2,2}$ ) навіть через 6 міс больовий синдром зберігався на більш високому рівні порівняно з основною групою через 3 міс ( $23,9 \pm 2,8$ ), а функціональна здатність суглоба ледь досягла позначки «добре» із середнім показником  $86,2 \pm 2,9$  бала (див. табл. 2, рис. 2).

Отже, проведений аналіз засвідчив суттєву перевагу комплексного підходу до лікування пацієнтів обраної

категорії із застосуванням НПЗП та препаратів групи SYSADOA в аспекті зменшення болю, підвищення функціональної здатності ураженого суглоба, а також в аспекті стійкості отриманого клінічного ефекту.

Подібні результати були продемонстровані в дослідженнях T. McAlindon et al. (2000), J.Y. Reginster, O. Bruyerea et al. (2001), S. Persiani et al. (2007), I.A. Зупанець та ін. (2008), M. Fransen et al. (2015) [18,22,21,26,9]. Водночас в одній з останніх публікацій O. Bruyerea et al. (2019) вказують на ефективність застосування рецептурного кристалічного глюкозаміну за відсутності переконливих доказів щодо доцільності застосування комбінації хондроїтину та глюкозаміну. В цій публікації автори наголошують на високій ефективності та рекомендують застосовувати НПЗП у лікуванні пацієнтів з ранніми стадіями ОА для контролю болю та запалення [3].

Попри неоднозначність рекомендацій міжнародних організацій з вивчення ефективності лікування ОА, препарати групи SYSADOA є одними з найбільш вивчених, мають високий профіль безпеки та проявляють доведену ефективність у ранніх стадіях ОА за умови довготривалого застосування, що також було засвідчено результатами проведеного дослідження.

Оцінка переносимості та облік побічних ефектів і небажаних явищ у групах спостереження показали, що у 30 хворих досліджуваної (основної) клінічної групи ( $N_1=30$ ) небажані побічні ефекти були зареєстровані у 7 (23%) хворих, але прийом препарату протягом курсу лікування та спостереження не припинив жоден із пацієнтів. У 5 (16%) хворих даної групи небажані побічні ефекти виникали протягом першого тижня прийому препарату Протекон Фаст, що виражалося в диском-



форти та печії в епігастральній ділянці і було пов'язано з порушеннями режиму прийому препарату, а також порушеннями дієти упродовж лікування. Вони були швидко усунуті шляхом корекції дієти та режиму прийому без застосування додаткових медикаментозних засобів (блокатори протонної помпи тощо). У інших 2 (6%) пацієнтів небажані реакції (відчуття нудоти та закреп) виникали протягом першого місяця лікування на тлі прийому препарату Протекон. В обох пацієнтів ці явища тривали 1–3 доби та були усунуті корекцією дієти. Вираженість небажаних реакцій була оцінена в 1 бал у 4 (13%) та 2 бали у 3 (10%) пацієнтів.

У контрольній групі спостереження ( $N_2=30$ ) небажані побічні реакції зафіксовані у 5 (16%) пацієнтів. Дані реакції виражалися у дискомфорту з боку кишечника та закрепи, що виникали в перший місяць терапії плацебо та корегувалися лише зміною дієти.

### ВИСНОВКИ

1. Результати проведеного клінічного дослідження засвідчили достовірно вищу ефективність ( $p<0,05$ ) застосування комбінації НПЗП та SYSADOA (хондроїтин, глюкозамін та гіалуронат) порівняно з плацебо при лікуванні пацієнтів з початковими стадіями післятравматичного остеоартрозу (ОА) колінного та над'яtkово-гомількового суглобів.

2. При ранніх стадіях (I–II за Келгрена та Лоуренса) післятравматичного ОА колінного та над'яtkово-

гомількового суглобів 3-місячний курс лікування із застосуванням препаратів Протекон Фаст та Протекон забезпечує ефективне зменшення больового синдрому та відновлення функції, що достовірно переважають над плацебо. Водночас отриманий клінічний ефект зберігає стійкість і має тенденцією до посилення щонайменше до 6 міс після курсу лікування та суттєво переважає ефект плацебо ( $p<0,01$ ).

3. Аналіз побічних реакцій та небажаних проявів від застосування комбінації НПЗП та SYSADOA засвідчив, що статистичної різниці в групах спостереження не було ( $p>0,5$ ), їх вираженість оцінювалася як незначна і вони усувалися шляхом корекції дієти та режиму прийому препаратів. Таким чином показано безпечність застосування препаратів Протекон Фаст та Протекон Н при лікуванні пацієнтів з післятравматичним ОА ранніх стадій за умови дотримання рекомендованої дози, режиму застосування та дієти.

**Перспективи подальших досліджень.** Одним із перспективних напрямків подальших досліджень є оцінка стійкості ефекту у віддаленому періоді (1–3 роки та більше) при систематичному застосуванні SYSADOA у даної групи пацієнтів, а також проведення фенотипування пацієнтів при формуванні груп дослідження.

**Конфлікт інтересів.** Автори декларують відсутність конфлікту інтересів.

### Відомості про авторів

**Бур'янов Олександр Анатолійович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 796-68-76. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Омельченко Тарас Миколайович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 945-03-63. *E-mail: tnomelchenko@gmail.com*  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Соболєвський Юрій Леонтійович** – Кафедра травматології та ортопедії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, 01601, м. Київ, вул. Бульварно-Кудрявська, 27; тел.: (067) 945-03-63. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>

### Information about the authors

**Burianov Oleksandr A.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27, Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 796-68-76. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Omelchenko Taras M.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27, Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 945-03-63. *E-mail: tnomelchenko@gmail.com*  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Sobolevskiy Yuriy L.** – Department of Traumatology and Orthopedics, Bogomolets National Medical University, 01601, Kyiv, 27, Bulvarno-Kudriavska Str.; tel.: (067) 945-03-63. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>

### Сведения об авторах

**Бурьянов Александр Анатольевич** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 796-68-76. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-2174-1882>

**Омельченко Тарас Николаевич** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 945-03-63. *E-mail: tnomelchenko@gmail.com*  
<https://orcid.org/0000-0003-1722-0803>

**Соболевский Юрий Леонтьевич** – Кафедра травматологии и ортопедии Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, ул. Бульварно-Кудрявская, 27; тел.: (067) 945-03-63. *E-mail: kaftaum@ukr.net*  
<https://orcid.org/0000-0002-8690-8620>

## ПОСИЛАННЯ

- Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, Bruyere O, Cooper C, Haugen IK, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;17:59. doi: 10.1038/s41584-020-00523-9.
- Bally M, Dendukuri N, Rich B, Nadeau L, Helin-Salmivaara A, Garbe E, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909. doi: 10.1136/bmj.j1909.
- Bruyere O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-50. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008.
- Carlson AK, Rawle RA, Wallace CW, Brooks EG, Adams E, Greenwood MC, et al. Characterization of synovial fluid metabolomic phenotypes of cartilage morphological changes associated with osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(8):1174-84. doi:10.1016/j.joca.2019.04.007.
- Chen D, Shen J, Zhao W, Wang T, Han L, Hamilton JL, et al. Osteoarthritis: toward a comprehensive understanding of pathological mechanism. *Bone Res*. 2017;5:16044. doi: 10.1038/boneres.2016.44.
- Da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Jüni P, et al. Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet*. 2017;390(10090):e21-e33. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31744-0.
- Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37 Suppl 120(5):64-72.
- Felson DT. Osteoarthritis of the knee. *N Engl J Med*. 2006;354(8):841-8. doi: 10.1056/NEJMc051726.
- Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Steve S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(5):851-8. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203954.
- Fuggle N, Curtis E, Shaw S, Spooner L, Bruyere O, Ntani G, et al. Safety of opioids in osteoarthritis: outcomes of a systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging*. 2019;36(Suppl.1):129-43. doi: 10.1007/s40266-019-00666-9
- Hunter DJ, Bierma-Zeinstra S. Osteoarthritis. *Lancet*. 2019;393(10182):1745-59. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30417-9.
- Kitaoka HB, Alexander IJ, Adelaar RS, Nunley JA, Myerson MS, Sanders M. Clinical rating systems for the ankle-hindfoot, midfoot, hallux, and lesser toes. *Foot Ankle Int*. 1994;15:349-53. doi: 10.1177/107110079401500701.
- Latourte A, Kloppenburg M, Richette P. Emerging pharmaceutical therapies for osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(12):673-88. doi: 10.1038/s41584-020-00518-6.
- Leeb BA, Montag K, Smolen JS. Metaanalysis of chondroitinsulfate in the treatment of Osteoarthritis. *J Rheumatol*. 2000;27(1):205-11.
- Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2019;2:D13273. doi: 10.1002/14651858.CD013273.
- Loeser RF, Goldring SR, Scanzello CR, Goldring MB. Osteoarthritis: a disease of the joint as an organ. *Arthritis Rheum*. 2012;64(6):1697-707. doi: 10.1002/art.34453.
- Mazieres B, Combe B, Van AP, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis knee: a prospective, double – blind, placebo – controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001;28(1):173-81.
- McAlindon T, LaValley M, Guin JP, Felson DT. Glucosamin and Chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and metaanalysis. *JAMA*. 2000;283(11):1469-75. doi: 10.1001/jama.283.11.1469.
- Nelson AE, Fang F, Arbeeveva L, Cleveland RJ, Schwartz TA, Callahan LF, et al. A machine learning approach to knee osteoarthritis phenotyping: data from the FNIH Biomarkers Consortium. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(7):994-1001. doi: 10.1016/j.joca.2018.12.027.
- Oo WM, Yu SP-C, Daniel MS, Hunter DJ. Disease-modifying drugs in osteoarthritis: current understanding and future therapeutics. *Expert Opin Emerging Drugs*. 2018;23(4):331-47. doi: 10.1080/14728214.2018.1547706.
- Persiani S, Rotini R, Trisolino G, Rovati LC, Locatelli M, Paganini D, et al. Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthr Cartil*. 2007;15(7):764-72. doi: 10.1016/j.joca.2007.01.019.
- Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glu-cosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2001;357(9252):251-6. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03610-2.
- Roman-Blas JA, Mendoza-Torres LA, Largo R, Herrero-Beaumont G. Setting up distinctive outcome measures for each osteoarthritis phenotype. *Ther Adv Musculoskelet*. 2020;12:1759720X20937966. doi: 10.1177/1759720X20937966.
- Bilovol OM, Kniashkova II, Tveretinov OB. Suchasny aspekty vykorystannia nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ: metod. rekomend. Kyiv; 2008. 34 s.
- Bur'ianov OA, Omelchenko TM, Mikhnevich OE, redaktor. Osteoartroz: henezys, diahnozyka, liukuvannia. Kyiv: Lenvit; 2009. 203 s.
- Zupanets IA, Shebeko SK. Farmakologichne doslidzhennia analhetychnoi aktyvosti Terafleksu ta Terafleksu Advans. *Zdorovia Ukr*. 2008;21/1:70-1.
- Babak OI, Bilovol OM, Chekman IS. Klinichna farmakologhiia. Kyiv: Medytsyna; 2008. 768 s.

*Стаття надійшла до редакції 15.07.2021. – Дата першого рішення 22.07.2021. – Стаття подана до друку 21.09.2021*