

Некислотні НПЗП у лікуванні післятравматичного персистуючого синовіту колінного суглоба: безпека та ефективність

О. А. Бур'янов¹, Л. В. Хіміон², Т. М. Омельченко¹, О. А. Турчин³

¹Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

²Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ

Персистуюче запалення – це тривалий запальний процес, який зберігається навіть за відсутності явних клінічних симптомів. Таке запалення може виникати та персистувати в суглобі при пошкодженнях різного характеру, особливо у пацієнтів із супутнім остеоартритом із запальним фенотипом / ендотипом.

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки застосування набуметону при лікуванні пацієнтів із персистуючим синовітом (тривалістю понад 3 тиж.) на тлі гострих і дегенеративних пошкоджень менісків колінного суглоба, які були ліковані хірургічно.

Матеріали та методи. За дизайном клінічне дослідження побудоване як рандомізоване, проспективне, порівняльне з розподілом хворих за двома групами: основна група – ОГ (n = 30 осіб), група порівняння – ГП (n = 30 учасників). Середній вік пацієнтів становив $44,3 \pm 2,7$ року. Хворих жіночої статі – 41 (68%), чоловічої – 19 (32%). При рентгенологічному обстеженні з функціональним навантаженням в обох групах визначали ознаки ранніх стадій остеоартрозу 1–2-го ступеня за класифікацією Kellgren – Lawtence. У дослідження включали пацієнтів із дегенеративними та гострими пошкодженнями менісків колінного суглоба, які були ліковані хірургічно (артроскопічно) та в яких у післяопераційний період, після стандартного курсу медикаментозної терапії та реабілітації, спостерігався персистуючий тривалий синовіт, що визначався клінічно й за даними ультразвукового дослідження упродовж 3 тиж. після операції. В ОГ з метою усунення запального процесу пацієнтам призначався набуметон у добовій дозі 1000 мг (500 мг 2 рази на добу) упродовж 10 діб. Надалі, з метою оцінки ефективності лікування та стійкості клінічного ефекту, хворим призначався цей самий нестероїдний протизапальний препарат (НПЗП) у дозі 500 мг 1 раз на добу «на вимогу» терміном до 1 місяця. У ГП пацієнтам призначався класичний безрецептурний НПЗП ібупрофен у дозі 400 мг 2 рази на добу упродовж аналогічного періоду (10 діб). Надалі, як і в ОГ, впродовж 1 місяця пацієнтам призначали аналогічний НПЗП у дозі 400 мг 1 раз на добу «на вимогу». Аналіз ефективності та безпеки проводили до лікування, через 10 діб і через 1 місяць після його початку на підставі оцінки наступних критеріїв та параметрів: інтенсивність болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ), функціональний стан за шкалою Лісхольма, наявність навколосуглобового набряку за індексом Дойла, середньотижнева потреба у НПЗП після 10-денного курсу лікування, оцінка безпеки та переносимості призначених НПЗП.

Результати. Через 10 діб за ВАШ в обох групах був досягнутий добрий знеболювальний ефект, що становив $19,4 \pm 0,7$ проти $22,9 \pm 0,4$, різниці між групами не виявлено ($p = 0,089$). Протягом наступних 3 тиж. у пацієнтів ОГ спостерігався стійкий знеболювальний ефект і відсутність потреби в прийомі набуметону «на вимогу». Водночас у ГП навпаки відзначалася тенденція до поступового посилення болю: $15,1 \pm 0,1$ проти $23,7 \pm 0,3$, різниця між групами стала достовірною ($p = 0,012$), а необхідність прийому ібупрофену «на вимогу» становила $844,6 \pm 15,2$ мг на тиж. (≈ 400 мг – 2 рази на тиж.). Оцінка за шкалою Лісхольма продемонструвала кращий функціональний результат в ОГ як через 10 діб: $86,9 \pm 0,8$ проти $77,1 \pm 0,3$ ($p = 0,029$), так і через 1 місяць: $94,8 \pm 0,8$ проти $78,9 \pm 0,3$ ($p = 0,034$). Оцінка за індексом Дойла також продемонструвала статистичну різницю між групами як через 10 діб: $12,8 \pm 0,6$ проти $15,1 \pm 0,4$ ($p = 0,048$), так і через 1 місяць: $8,6 \pm 0,7$ проти $16,3 \pm 0,4$ ($p = 0,016$). При цьому пацієнти ГП продовжували прийом НПЗП (ібупрофену) в середньотижневій дозі $844,6 \pm 15,2$ мг (щонайменше 400 мг – 2 рази на тиж.), тоді як у пацієнтів ОГ не було потреби у прийомі НПЗП «на вимогу». За кількістю пацієнтів із небажаними побічними ефектами різниці між групами не виявлено: 5 (16%) проти 7 (23%) ($p > 0,05$). Однак за частотою виникнення окремих побічних явищ встановлено, що біль і дискомфорт в епігастрії та нудота рідше виникали в ОГ: 6% проти 23% та 6% проти 20% ($p < 0,05$).

Висновки. Важливим елементом лікування пацієнтів із післятравматичним персистуючим синовітом на тлі остеоартриту із запальним ендотипом / фенотипом є раціональний вибір тропного до синовіальної оболонки, безпечного протизапального препарату в адекватній дозі та з ефективним курсом, який може бути тривалішим за стандартний. Таким вимогам відповідає некислотний НПЗП набуметон.

Ключові слова: післятравматичний персистуючий синовіт, остеоартрит, запальний фенотип, запальний ендотип, некислотні НПЗП, набуметон.

Non-acidic NSAIDs in the treatment of post-traumatic persistent synovitis of the knee joint: safety and efficacy

О. А. Burianov, L. V. Khimion, T. M. Omelchenko, O. A. Turchin

Persistent inflammation is a long-term inflammatory process that persists even in the absence of overt clinical symptoms. Such inflammation can occur and persist in a joint with various types of injuries and especially in patients who have concomitant osteoarthritis with an inflammatory phenotype / endotype.

The objective: to evaluate the efficacy and safety of nabumetone in the treatment of patients with persistent synovitis (lasting more than 3 weeks) in the setting of acute and degenerative knee meniscal injuries which were treated surgically.

Materials and methods. The clinical study was designed as a randomized, prospective, comparative study. Two groups were formed: the main group – MG (n = 30 patients) and the comparison group – CG (n = 30 patients). The average age of the patients was 44.3 ± 2.7 years. There were 41 female patients (68%), 19 male (32%) patients. During the X-ray examination with functional load, signs of early stages of osteoarthritis from 1st to 2nd stages according to the Kellgren–Lawrence classification were determined in both groups. The study included patients with degenerative and acute injuries of the meniscus of the knee joint, which were treated surgically (arthroscopically), in whom persistent long-term synovitis was observed in the postoperative period after a standard course of postoperative drug therapy and rehabilitation, which was determined during clinical and ultrasound examinations within 3 weeks after surgery.

In the MG, in order to eliminate inflammation, patients were prescribed nabumetone in a daily dose of 1000 mg (500 mg 2 times a day) for 10 days. Subsequently, in order to assess the effectiveness of treatment and the stability of the clinical effect, patients were prescribed the same nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID) in a dose of 500 mg 1 time per day only “on demand” for a period of up to 1 month. In the CG, patients were prescribed the classic non-prescription NSAID ibuprofen in a dose of 400 mg 2 times a day for a similar period of time (10 days). Subsequently, similarly to the MG, the patients were prescribed the same NSAID in a dose of 400 mg 1 time per day “on demand” for 1 month. The analysis of efficacy and safety was performed before treatment, in 10 days and 1 month after its start based on the assessment of the following criteria and parameters: pain intensity according to visual analogue scale (VAS), functional status according to the Lisholm scale, periarticular edema according to the Doyle index, average weekly need for NSAIDs after a 10-day course of treatment, assessment of the safety and tolerability of the NSAIDs.

Results. After 10 days in both groups a good analgesic effect was found, which was according to VAS 19.4 ± 0.7 vs 22.9 ± 0.4 , with no difference between the groups ($p = 0.089$). In the next 3 weeks, patients in the MG had a stable analgesic effect and no need for nabumetone “on demand”. At the same time, in the CG, on the contrary, a tendency to a gradual increased pain intensity was determined 15.1 ± 0.1 vs 23.7 ± 0.3 , the difference between the groups was significant ($p = 0.012$), and the need for ibuprofen “on demand” was 844.6 ± 15.2 mg per week (≈ 400 mg – 2 times a week). The Lisholm score showed a better functional outcome in the MG both after 10 days: 86.9 ± 0.8 vs 77.1 ± 0.3 ($p = 0.029$) and after 1 month: 94.8 ± 0.8 vs 78.9 ± 0.3 ($p = 0.034$). The Doyle index score also showed a statistical difference between the groups both after 10 days: 12.8 ± 0.6 vs 15.1 ± 0.4 ($p = 0.048$) and after 1 month: 8.6 ± 0.7 vs 16.3 ± 0.4 ($p = 0.016$). At the same time, patients in the CG continued to use NSAIDs (ibuprofen) in an average weekly dose of 844.6 ± 15.2 mg (at least 400 mg – 2 times a week), while the patients in the MG did not need to take NSAIDs “on demand”. There was no difference in the number of patients with undesirable side effects in the groups: 5 (16%) vs 7 (23%) ($p > 0.05$). However, in terms of the frequency of individual side effects, it was found that pain and discomfort in the epigastrium, as well as a feeling of nausea, occurred less often in the MG: 6% vs 23% and 6% vs 20% ($p < 0.05$).

Conclusions. An important element of the treatment of patients with post-traumatic persistent synovitis on the background of osteoarthritis with an inflammatory endotype / phenotype is the rational choice of a synovial membrane-tropic, safe anti-inflammatory drug in an adequate dose and an effective course, which may be longer than the standard one. The non-acidic NSAID nabumetone meets these requirements.

Keywords: post-traumatic persistent synovitis, osteoarthritis, inflammatory phenotype, inflammatory endotype, non-acidic NSAID, nabumetone.

Персистуюче запалення – це тривалий запальний процес, який зберігається навіть за відсутності виражених клінічних симптомів. Таке запалення може виникати в різних органах і системах, зокрема в суглобах на тлі різноманітних пошкоджень, як-от післятравматичного артрити, синовіту тощо [1, 6]. Персистуюче запалення триває впродовж значного періоду, потребує тривалого протизапального лікування, а в разі його неефективності призводить до розвитку незворотних дегенеративно-дистрофічних або аутоімунних процесів, що суттєво впливають на функціональну здатність пацієнтів, їхню працездатність та якість життя [4, 5, 7]. Синовіт, що є типовою ознакою післятравматичного артрити, характеризується збільшенням об'єму синовіальної рідини в суглобі, посиленням больового синдрому, локальною гіпертермією, периартикулярним набряком, обмеженням активних і пасивних рухів у суглобі, що обумовлює прогресування дегенеративно-дистрофічного процесу, особливо на тлі первинної травми. Багатьма дослідженнями доведено значущість запального процесу в пошкодженні суглобового хряща та прогресуванні остеоартрити [8, 18, 21]. Вибір ефективної та водночас безпечної протизапальної терапії, що прогнозовано буде застосовуватись упродовж порівняно тривалого періоду, залишається актуальним питанням для цієї категорії пацієнтів [23, 25, 26]. До рутинних і найбільш широко

застосовуваних у світі протизапальних препаратів для лікування післятравматичного запалення належать нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП). Серед них перевагу надають НПЗП із помірною селективністю щодо ЦОГ (циклооксигенази)-2, які ефективно зменшують інтенсивність суглобового запального процесу та больового синдрому [25, 26]. Такі препарати характеризуються відносно незначним впливом на «фізіологічну» ЦОГ-1, ніж неселективні НПЗП, що дозволяє знизити ризик розвитку гастроінтестинальних ускладнень. Крім того, вони забезпечують кращий профіль кардіоваскулярної безпеки, ніж високоселективні інгібітори ЦОГ-2 (наприклад, коксиби) [26]. Окрім ефективності, важливим аспектом впливу будь-яких фармакологічних засобів (особливо НПЗП) із потенційним тривалим періодом застосування є їхня безпека – вплив на процеси метаболізму в печінці, а також мінімізація ризику розвитку ускладнень із боку серцево-судинної, травної та сечовидільної систем.

НПЗП вибору в лікуванні пацієнтів із післятравматичним персистуючим синовітом на тлі остеоартрити є набуметон. Він є одним із небагатьох НПЗП, що мають некіслотне походження, та характеризується відносно високим профілем гастро- та кардіобезпеки, низькою гепатотоксичністю та здатністю накопичуватися в синовіальній оболонці суглобів. Саме завдяки цим влас-

тивостям він дозволений для тривалого застосування в ортопедичних і ревматологічних пацієнтів при призначенні off-label, за умови відсутності ризиків декомпенсації з боку внутрішніх органів та належної індивідуальної переносимості [19].

Набуметон не вступає в конкурентну взаємодію з цитохромом P450, тому може безпечно поєднуватися з деякими іншими фармакологічними засобами, що підвищує комплаєнс при його застосуванні пацієнтами [10].

Особливою фармакологічною характеристикою набуметону є його лужний рН, що знижує абсорбцію препарату в слизовій оболонці верхніх відділів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Ця властивість забезпечує зниження ризику розвитку гастропатій при його застосуванні порівняно з іншими НПЗП. Ще однією причиною меншої частоти уражень ШКТ та печінки при застосуванні набуметону є те, що препарат являє собою «проліки», оскільки лише після всмоктування з ШКТ він перетворюється на активний метаболіт 6-MNA (6-метокси-2-нафтилацетат), який не має здатності накопичуватися на слизовій оболонці шлунка, а це сприяє зниженню ризику розвитку нестероїдної гастропатії [10, 12].

Набуметон широко застосовується як протизапальний препарат для тривалого лікування ревматологічних захворювань, зокрема при ревматоїдному артриті, спонділоартриті та остеоартриті [19]. При застосуванні препарату спостерігається менша кількість побічних ефектів, зокрема з боку травної, а також серцево-судинної та сечовидільної систем [16, 19]. Як зазначалося, набуметон незначною мірою взаємодіє з іншими лікарськими засобами, оскільки не бере участі в конкурентній взаємодії з цитохромом P450 [9, 16].

Набуметон добре та швидко всмоктується при пероральному прийомі, досягаючи максимальної концентрації в крові за 2,5–4 год після застосування. Біодоступність набуметону становить 80%, при цьому він практично повністю (до 99%) зв'язується з білками плазми крові. Набуметон проникає через плацентарний бар'єр та виділяється в грудне молоко. Препарат швидко метаболізується до свого активного метаболіта 6-MNA в печінці. Виводиться з організму переважно із сечею у формі метаболітів. Період напіввиведення препарату становить 24 год [19].

Низка досліджень, присвячених вивченню впливу набуметону на суглобовий хрящ у пацієнтів із запальними ураженнями кістково-суглобової системи, засвідчили відсутність негативного впливу набуметону на його метаболізм [14, 16, 17]. Таким чином, набуметон може розглядатися як препарат вибору для пацієнтів із післятравматичним персистуючим синовітом або артритом на тлі внутрішньосуглобових пошкоджень.

Мета дослідження: аналіз ефективності та безпеки застосування набуметону при лікуванні пацієнтів із персистуючим синовітом (тривалістю понад 3 тиж.) на тлі гострих і дегенеративних пошкоджень менісків колінного суглоба, які були ліковані хірургічно.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Популяція. При включенні в дослідження всі пацієнти підписували інформовану згоду, а дизайн і протокол дослідження були схвалені комісією з біоетичної

експертизи при НМУ імені О. О. Богомольця (протокол № 8 від 20 лютого 2025 р.).

Комплексне лікування та обстеження проведено у 60 пацієнтів із дегенеративними та гострими пошкодженнями менісків колінного суглоба, в яких у післяопераційний період після стандартного курсу медикаментозної післяопераційної терапії та реабілітації спостерігали персистуючий тривалий синовіт, що визначався при клінічному та ультразвуковому (УЗ) обстеженнях упродовж 3 тиж. після операції. При рентгенологічному обстеженні колінних суглобів із функціональним навантаженням у пацієнтів виявляли ознаки ранніх стадій остеоартриту (1–2-й ступінь за класифікацією Kellgren – Lawrence). Середній вік хворих становив $44,3 \pm 2,7$ року. Серед них жінок – 41 (68%), чоловіків – 19 (32%).

Дизайн дослідження. За дизайном клінічне дослідження побудоване як рандомізоване, проспективне, порівняльне. В основну групу (ОГ) увійшли 30 пацієнтів після артроскопічного лікування гострого або дегенеративного пошкодження менісків, в яких через 3 тиж. після оперативного втручання спостерігалось персистуюче запалення з наявністю ексудативного синовіту, підтвердженого при клінічному та УЗ-обстеженні. У цій групі з метою усунення явищ запалення хворим призначався набуметон у добовій дозі 1000 мг (500 мг 2 рази на добу) упродовж 10 діб. Надалі, з метою оцінки ефективності лікування та стійкості клінічного ефекту, пацієнтам призначали цей самий НПЗП у дозі 500 мг 1 раз на добу лише «на вимогу» терміном до 1 місяця, що дозволило визначити середньотижневу потребу в НПЗП та ступінь її зменшення після курсу протизапальної терапії.

До групи порівняння (ГП) увійшли 30 пацієнтів з аналогічним травматологічним і хірургічним анамнезом. При цьому у хворих також фіксували ранні стадії остеоартрозу (1–2-й ступінь за класифікацією Kellgren – Lawrence). У ГП пацієнтам призначався класичний безрецептурний неселективний НПЗП ібупрофен у дозі 400 мг 2 рази на добу впродовж аналогічного періоду (10 діб). Подібно до ОГ, впродовж 1 місяця пацієнтам призначали цей самий НПЗП у дозі 400 мг 1 раз на добу лише «на вимогу», з подальшою оцінкою середньотижневої потреби у НПЗП.

Під час застосування НПЗП хворим обох клінічних груп призначали інгібітор протонної помпи пантопразол у дозі 20 мг 1 раз на добу.

Згідно з критеріями включення, пацієнти в групах спостереження не мали інших ревматичних захворювань, гострих патологічних процесів чи декомпенсованих станів із боку нирок, печінки, серцево-судинної та ендокринної систем.

Як зазначалося раніше, клінічне обстеження пацієнтів здійснювали перед початком лікування, через 10 діб, а також через 1 місяць після початку лікування. Для встановлення діагнозу й відбору пацієнтів у групи клінічного спостереження проводилися загальноклінічні, лабораторні (загальний аналіз крові, сечі, глюкоза крові тощо) та інструментальні (рентгенографія, УЗ-дослідження) обстеження. Клінічне обстеження включало збір анамнезу, огляд, пальпацію суглоба, визначення клінічних симптомів ексудативного синовіту або артрити.

Критерії оцінки результату. Для клінічного оцінювання результатів лікування використовували такі критерії та параметри:

1. Оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).
2. Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма.
3. Оцінка навколосуглобового місцевого набряку за індексом Дойла.
4. Рівень середньотижневої потреби у НПЗП після 10-денного курсу лікування.
5. Оцінка безпечності й переносимості застосованих НПЗП на основі обліку та аналізу небажаних побічних ефектів і станів.

Шкала бальної оцінки функції колінного суглоба Лісхольма (The Lysholm knee scoring scale), наведена в табл. 1, була запропонована Дж. Лісхольмом та Я. Гіллквістом у 1982 р. [2, 24]. Вона заповнюється пацієнтом за участі лікаря. У 1985 р. була видана остання версія шкали, яка застосовується у теперішній час. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний», «задовільний», «хоро-

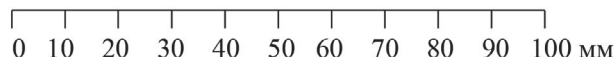


Рис. 1. Оцінка інтенсивності больового синдрому за шкалою ВАШ Гаскисона [20]

ший» або «відмінний». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник у 100 балів. Показник 84 бали вважається нижньою межею відмінних / хороших результатів [2, 24].

Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) (Visual analogue scale – VAS), запропонована Е. Гаскисоном у 1974 році, є загальноприйнятим інструментом оцінки ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах [20]. Вона являє собою горизонтальну лінію з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, а закінчення – максимальному болю (рис. 1). Для відповіді на питання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується відмітити точку на шкалі [20].

Оцінка індексу Дойла є адаптованою версією індексу Річі, розробленого для пацієнтів із ревматоїд-

Таблиця 1

Шкала клінічної оцінки функції колінного суглоба (J. Lysholm, 1985 р.) [24]

Показник	Бали	Показник	Бали
Кульгавість		Набряклість суглоба	
Немає	5	Немає	10
Періодична або незначна	3	Виникає при значних фізичних навантаженнях	6
Значна або постійна	0	Виникає при повсякденних навантаженнях	2
Опороздатність		Є постійно	0
Повна	5	Біль	
Тростина або милиці	3	Немає	25
Навантаження масою тіла неможливе	0	Іноді при значних фізичних навантаженнях	20
Ходьба вгору по сходах		Часто при великих фізичних навантаженнях	15
Без проблем	10	Після довготривалої ходьби	10
Незначно утруднена	6	Після ходьби менш ніж 2 км	5
Можлива по одній сходинці	2	Постійний	0
Неможлива або можлива зі значним зусиллям	0	Блокада суглоба	
Здатність повністю присісти		Немає	15
Без проблем	5	Псевдоблокада «чіплення»	10
Незначно утруднена	4	Рідко	6
Можливо до 90°	2	Часто	2
Неможливо	0	Блок на момент обстеження	0
Нестійкість			
Немає нестійкості	25		
Зрідка нестійкість при атлетичних чи інших значних фізичних навантаженнях	20	ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СУМИ БАЛІВ	
Часто нестійкість при атлетичних або інших значних фізичних навантаженнях	15	Незадовільно	0–64
Нестійкість подеколи при звичайній руховій активності	10	Задовільно	65–83
Нестійкість часто при повсякденній руховій активності	5	Добре	84–94
Нестійкість при кожному кроці	0	Відмінно	95–100

Оцінка больового синдрому та потреби в НПЗП

Групи спостереження та параметри оцінки	До лікування		Через 10 діб		Через 1 місяць	
	ОГ	ГП	ОГ	ГП	ОГ	ГП
Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Huskisson	74,6 ± 1,4	75,2 ± 1,7	19,4 ± 0,7	22,9 ± 0,4	15,1 ± 0,1	23,7 ± 0,3
	p = 0,57		p = 0,089		p = 0,012*	
Середньотижнева потреба в НПЗП при призначенні «на вимогу»	–	–	7000 мг на тиж. / 1000 мг на добу	5600 мг на тиж. / 800 мг на добу	–	844,6 ± 15,2 мг на тиж. / ≈ 400 мг – 2 рази на тиж.

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні результатів між групами спостереження (за критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні).

ним артритом та остеоартритом (D. V. Doyle et al., 1981) [15]. Методика тесту включає оцінку за бальною системою чутливості суглобів при їхній пальпації, під час рухів, а також оцінку припухлості суглоба (місцевого набряку). Вимірювання окружності колінного суглоба здійснювалося за допомогою стандартної сантиметрової стрічки. При цьому, за даними рентгенографії, пересвідчувалися, що навколосуглобова припухлість зумовлена саме набряком м'яких тканин, що виникає на тлі реактивного запалення, а не розростанням кісткової тканини [15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як зазначалося раніше, спостереження за пацієнтами обох груп здійснювалося в динаміці: перед початком лікування, через 10 діб після курсу протизапального лікування, а також через 1 місяць після початку лікування. Після 10-ї доби застосування НПЗП їх прийом припиняли, однак пацієнтам обох груп дозволяли застосування протизапального засобу «на вимогу». Функціональний результат оцінювався як кращий за таких умов: чим меншою була вираженість больового синдрому при оцінюванні за ВАШ, чим вищою була сума балів за шкалою Лісхольма (наближалася до 100), чим нижчим був індекс Дойла та чим меншою була середньотижнева потреба у НПЗП після завершення 10-денного курсу лікування. Оцінка результатів лікування наведена в табл. 1–4.

Оцінка результатів лікування за ВАШ продемонструвала, що після проходження курсу протизапаль-

ної терапії в обох групах клінічного спостереження рівень больового синдрому суттєво знизився. Водночас статистично значущої різниці між групами не виявлено ($p = 0,089$). Упродовж наступних 3 тиж. у пацієнтів ОГ відзначався стійкий знеболювальний ефект, відсутність потреби в застосуванні НПЗП «на вимогу», а також тенденція до подальшого зменшення вираженості болю в суглобі в процесі реабілітації (табл. 2, рис. 2).

Цей ефект суттєво ($p = 0,012$) відрізнявся в ГП, де спостерігали збереження інтенсивності болю на рівні, що був отриманий після завершення 10-денного курсу лікування, при цьому пацієнти в цій групі продовжували прийом НПЗП «на вимогу» – щонайменше 400 мг ібупрофену 2 рази на тиж. (табл. 2).

Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою Лісхольма в ОГ засвідчила кращий функціональний результат, що достовірно ($p = 0,029$) відрізнявся від ГП вже після 10-денного курсу лікування (табл. 3, рис. 3). Хоча рівень болю в цей термін спостереження істотно не відрізнявся, функціональна активність була різною, що імовірно було пов'язано з більш потужним впливом набуметону на ексудативне запалення / синовіт і, як наслідок, зникненням надлишкової рідини в суглобі, усуненням набряку внутрішньосуглобових і парартикулярних структур, нормалізацією внутрішньосуглобового тиску, відновленням амплітуди рухів у суглобі та його функціональної здатності. Це підтверджується результатами вимірювання індексу Дойла, який після 10-денного курсу лікування продемонстрував достовірно ($p = 0,048$) менший набряк та локальну паль-

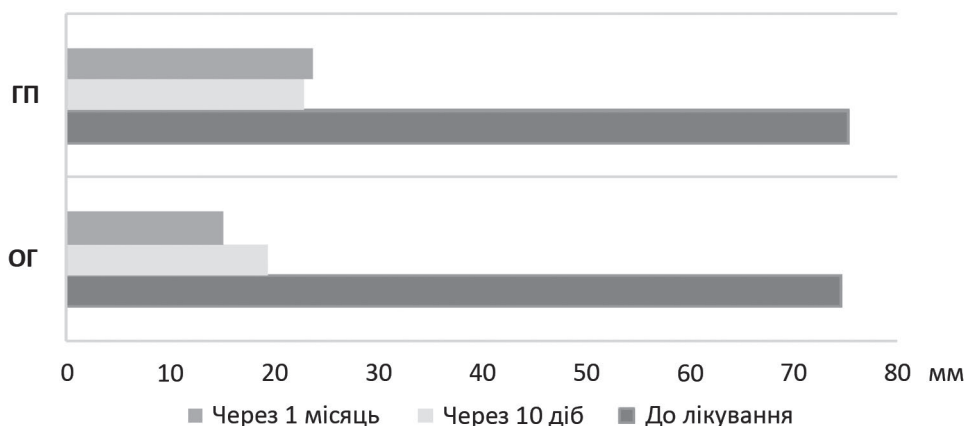


Рис. 2. Динаміка больового синдрому за ВАШ, мм

Таблиця 3

Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою Lysholm

Групи спостереження та параметри оцінки		До лікування		Через 10 діб		Через 1 місяць	
		ОГ	ГП	ОГ	ГП	ОГ	ГП
Середній показник за шкалою Lysholm (у балах)		26,9 ± 0,4	27,8 ± 0,5	86,9 ± 0,8	77,1 ± 0,3	94,8 ± 0,8	78,9 ± 0,3
		p = 0,21		p = 0,029*		p = 0,034*	
Оцінка за шкалою Lysholm	Відмінно	0%	0%	5,0%	6,5%	11,0%	5,5%
		–		p = 0,047		p = 0,017*	
	Добре	0%	0%	76,7%	59,3%	85,5%	73,2%
		–		p = 0,024*		p = 0,043*	
	Задовільно	64,3%	67,9%	18,3%	34,2%	3,5%	21,3%
		p = 0,43		p = 0,042*		p = 0,0029**	
	Незадовільно	35,7%	32,1%	0%	0%	0%	0%
		p = 0,29		–		–	

Примітки: * – p < 0,05; ** – p < 0,01 при порівнянні результатів між групами спостереження (за критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні).

Таблиця 4

Результати визначення індексу Дойла в групах спостереження

Групи спостереження та параметри оцінки		До лікування		Через 10 діб		Через 1 місяць	
		ОГ	ГП	ОГ	ГП	ОГ	ГП
Індекс Дойла		29,9 ± 0,4	28,7 ± 0,2	12,8 ± 0,6	15,1 ± 0,4	8,6 ± 0,7	16,3 ± 0,4
		p = 0,22		p = 0,048*		p = 0,016*	

Примітка: * – p < 0,05 при порівнянні результатів між групами спостереження (за критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні).

паторну чутливість суглоба у пацієнтів ОГ (табл. 4). Крім того, вказані результати узгоджуються з даними T. Hedner, O. Samulesson et al. (2004) про здатність набуметону накопичуватися в синовіальному середовищі суглобів (синовіальна оболонка, рідина), що забезпечує потужний протизапальний та протиексудативний ефект [19].

Через 1 місяць після початку лікування оцінка функціонального стану ураженого колінного суглоба в ОГ засвідчила достовірно кращі показники (p = 0,034),

ніж у ГП. Такі результати виявилися як при загальній бальній оцінці між групами (94,8 ± 0,8 в ОГ проти 78,9 ± 0,3 у ГП), так і при аналізі розподілу за співвідношенням результатів – відмінні: p = 0,017; добрі: p = 0,043; задовільні: p = 0,0029 (табл. 3, рис. 2).

Визначення індексу Дойла упродовж клінічного спостереження також продемонструвало достовірну (p = 0,048) різницю між групами як через 10 діб після курсу протизапального лікування, так і через 1 місяць після початку лікування (p = 0,016) (табл. 4).

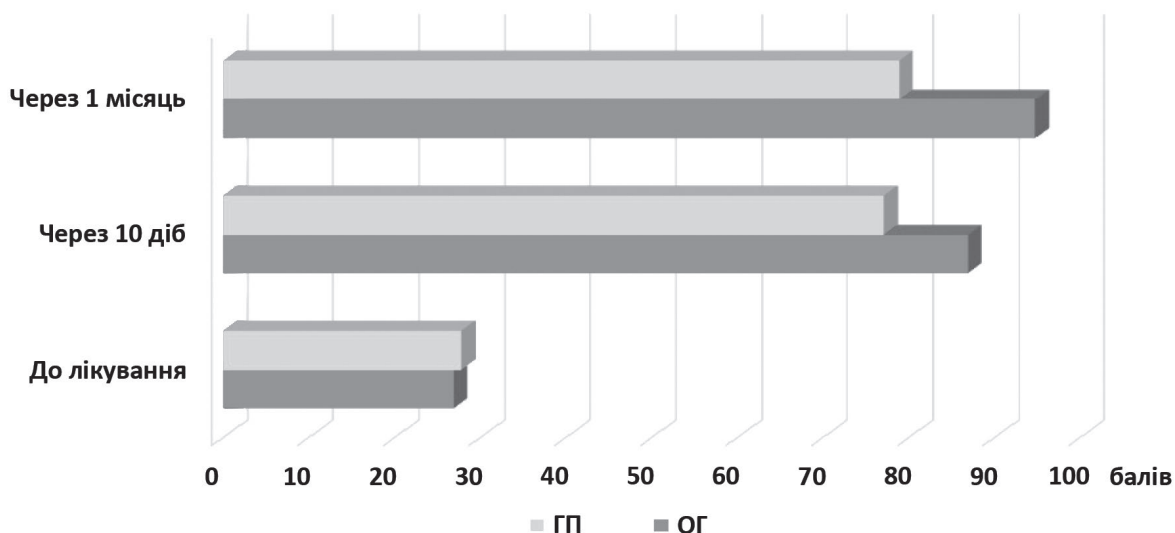


Рис. 3. Динаміка функціонального стану суглоба за шкалою Lysholm, бали

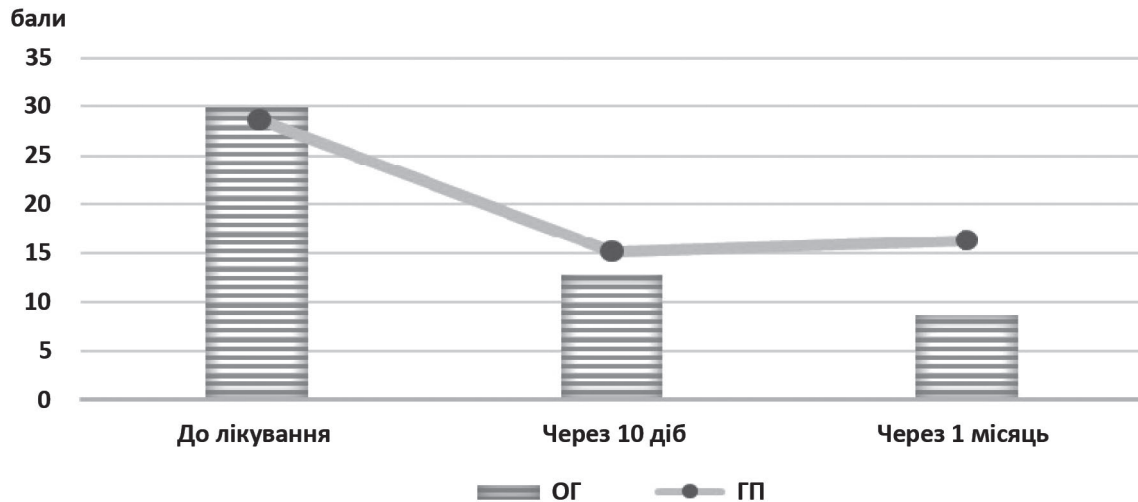


Рис. 4. Динаміка індексу Дойла в досліджуваних групах, бали

Вищі показники індексу Дойла у пацієнтів ГП спостерігалися навіть попри те, що вони продовжували прийом НПЗП (ібупрофену) в середньотижневій дозі $844,6 \pm 15,2$ мг (щонайменше 400 мг – 2 рази на тиждень), тоді як в ОГ прийом НПЗП «на вимогу» пацієнтам був не потрібен (табл. 2). Динаміка зменшення вираженості болю та місцевого набряку за індексом Дойла в ОГ засвідчує ефективність набуметону при післятравматичному персистуючому синовіті (табл. 4, рис. 4).

У межах дослідження проведено оцінку переносимості набуметону порівняно з ібупрофеном у відповідних терапевтичних дозах (табл. 4). Небажані побічні ефекти виникли у 5 (16%) хворих ОГ та 7 (23%) пацієнтів ГП. Попри дещо меншу кількість пацієнтів із небажаними проявами в ОГ, за кількістю пацієнтів статистичної різниці між групами не було виявлено ($p > 0,05$). При цьому за частотою виникнення окремих реакцій та проявів у пацієнтів зафіксували різницю (табл. 5). Хоча усім хворим призначали інгібітор протонної помпи, пацієнти обох груп відзначали відчуття нудоти, біль і дискомфорт в епігастральній ділянці. Однак частота цих ефектів була

достовірно нижчою в ОГ ($p < 0,05$). Вказані небажані ефекти в усіх випадках були пов'язані з порушеннями дієти упродовж лікування та усувалися після її корекції. При цьому, прийом препарату впродовж курсу лікування та спостереження не припинив жоден із пацієнтів.

Отримані результати узгоджуються з даними, опублікованими в дослідженнях Т. Grosser, E. M. Smyth (2011), С. Соорег (2004) й інших авторів, де підкреслюється важливість вибору НПЗП із селективністю відносно ЦОГ-2 в аспекті зменшення кількості гастроінтестинальних і кардіоваскулярних небажаних проявів та ускладнень при лікуванні цієї категорії пацієнтів [7, 18].

Слід зазначити, що проведене клінічне дослідження було одноцентровим, порівняльним, когортним та рандомізованим. Пацієнти при отриманні дегенеративних або гострих пошкоджень менісків мали ранні стадії остеоартриту (1–2-й ступінь за класифікацією Kellgren – Lawrence). Артроскопічне лікування здійснювалося за стандартною методикою в умовах однієї клініки, при цьому кількість пацієнтів, що мали персистуючий післятравматичний та післяопераційний синовіт, становила

Таблиця 5

Частота небажаних побічних реакцій у досліджуваних групах

№	Побічна реакція	ОГ (n = 30)		ГП (n = 30)		p
		абс. ч.	%	абс. ч.	%	
1	Головний біль	0	0	0	0	–
2	Порушення сну, сонливість	0	0	0	0	–
3	Запаморочення	0	0	0	0	–
4	Відчуття нудоти	2	6	6	20	$< 0,05^*$
5	Біль та дискомфорт в епігастральній ділянці	2	6	7	23	$< 0,05^*$
6	Метеоризм	1	3	0	0	$> 0,05$
7	Діарея	0	0	1	3	$< 0,05$
8	Закреп	2	6	1	3	$> 0,05$
9	Алергічні реакції	0	0	1	3	$> 0,05$

Примітка: * – при порівнянні ОГ та ГП через 10 діб після початку лікування із застосуванням НПЗП (різниця статистично значуща, якщо $p < 0,05$) (за критерієм Вілкоксона – Манна – Уїтні).

близько 20–25% усіх оперованих хворих із приводу аналогічного діагнозу. Персистенція запального процесу у пацієнтів, включених у дослідження, найімовірніше пов'язана з так званим запальним ендотипом або фенотипом остеоартриту. Саме у таких пацієнтів, з даними A. Dell'Isola, R. Allan, S. L. Smith et al. (2016), перебіг остеоартриту будь-яких стадій часто супроводжується тривалими загостреннями та ускладнюється персистенцією запалення з поганою відповіддю на стандартне протизапальне лікування [11]. Аналогічних висновків дійшли M. J. Benito, D. J. Veale et al., а також A. J. Kittelson, J. E. Stevens-Lapsley & S. J. Schmiede, вказуючи на необхідність підбору НПЗП, що мають тропність до синовіальної оболонки суглоба, а також на необхідність моніторингу клінічної відповіді та лабораторних тестів при застосуванні НПЗП [3, 22]. Згідно з дослідженням L. A. Deveza, A. E. Nelson & R. F. Loeser (2019), пацієнти із запальним фенотипом / ендотипом остеоартриту мають гірший прогноз щодо прогресування остеоартриту на тлі травми, навіть за умови адекватного й коректного лікування останньої, що пов'язано з тривалим персистуванням запалення та поганою відповіддю на протизапальне лікування. Це обумовлює необхідність індивідуального підбору та корекції протизапальної терапії, а також контролю її ефективності [13].

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів із пошкодженнями суглобів на тлі остеоартриту із запальним ендотипом / фенотипом часто

виникає персистуюча запальна реакція з боку синовіальної оболонки або суглоба в цілому (синовіт / артрит), що вимагає адекватного вибору тропного до суглобових структур і безпечного протизапального засобу з доведеною ефективністю.

2. Важливим елементом лікування вказаної категорії пацієнтів є моніторинг ефективності протизапального ефекту, адекватний вибір дози препарату та тривалості курсу лікування. При цьому ефективний курс такого лікування може тривати довше, ніж стандартний, що потребує індивідуального вибору засобу, безпечного при тривалому застосуванні.

3. Вищевказаним вимогам відповідає некіслотний НПЗП набуметон. Його висока ефективність і безпечність при застосуванні у пацієнтів ортопедо-травматологічного та ревматологічного профілю були доведені в межах цього дослідження.

Конфлікт інтересів. Автори повідомляють про відсутність конфлікту інтересів.

Внесок авторів у написання статті. О. А. Бур'янов – концептуалізація дослідження, редагування; Т. М. Омельченко – підготовка актуальності, методології дослідження та обговорення результатів, обробка й підрахунок даних результатів оцінки функції суглобів, написання та корекція статті; Л. В. Хіміон – підготовка карт пацієнтів, валідація даних, корекція та редагування; О. А. Турчин – аналіз результатів дослідження, статистична обробка даних, оформлення посилань.

Відомості про авторів

Бур'янов Олександр Анатолійович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* kaftraum@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2174-1882

Омельченко Тарас Миколайович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ. *E-mail:* tnomelchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1722-0803

Хіміон Людмила Вікторівна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ. *E-mail:* ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Турчин Олена Андріївна – ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України», м. Київ. *E-mail:* olenaturch@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8668-7063

Information about the authors

Burianov Oleksandr A. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* kaftraum@ukr.net

ORCID: 0000-0002-2174-1882

Omelchenko Taras M. – Bogomolets National Medical University, Kyiv. *E-mail:* tnomelchenko@gmail.com

ORCID: 0000-0003-1722-0803

Khimion Liudmyla V. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv. *E-mail:* ludmilahimion@hotmail.com

ORCID: 0000-0001-7699-8725

Turchin Olena A. – SI "Institute of Traumatology and Orthopedics of NAMS of Ukraine", Kyiv. *E-mail:* olenaturch@gmail.com

ORCID: 0000-0002-8668-7063

ПОСИЛАННЯ

1. Bacon PA. Etodolac: efficacy in osteoarthritis and effects on chondrocyte function. *Rheumatol Int.* 1990;10:3-7. doi: 10.1007/BF02274749.
2. Bengtsson J, Möllborg J, Werner S. A study for testing the sensitivity and reliability of the Lysholm knee scoring scale. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 1996;4(1):27-31. doi: 10.1007/BF01565994.
3. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, van den Berg WB, Bresnihan B. Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1263-7. doi: 10.1136/ard.2004.025270.
4. Bolognese JA, Schnitzer TJ, Ehrlich EW. Response relationship of VAS and Likert scales in osteoarthritis efficacy measurement. *Osteoarthritis Cartilage.* 2003;11(7):499-507. doi: 10.1016/S1063-4584(03)00082-7.
5. Buckwalter JA, Mankin HJ, Grodzinsky AJ. Articular cartilage and osteoarthritis. *Instr Course Lect.* 2005;54:465-80.
6. Burianov AA, Omelchenko TM, Mikhnevich OE, editors. *Osteoarthritis: Genesis, diagnosis, treatment.* Kyiv: Lenvit; 2009. 203 p.
7. Cooper C, Jordan KM. Topical NSAIDs in osteoarthritis. *BMJ.* 2004;329(7461):304-5. doi: 10.1136/bmj.329.7461.304.
8. Creamer P, Hochberg MC. Osteoarthritis. *Lancet.* 1997;350(9076):503-8. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07226-7.
9. Dahl SL. Nabumetone: a "nonacidic" nonsteroidal antiinflammatory drug. *Ann Pharmacother.* 1993;27(4):456-63. doi: 10.1177/106002809302700413.

10. Davies NM, McLachlan AJ. Properties and features of nabumetone. *Drugs*. 2000;59(1):25-33.
11. Dell'Isola A, Allan R, Smith SL, Marreiros SS, Steultjens M. Identification of clinical phenotypes in knee osteoarthritis: a systematic review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2016;17(1):425. doi: 10.1186/s12891-016-1286-2.
12. Derimedvid LV. Non-acidic non-steroidal anti-inflammatory drugs: Nabumetone is in focus. *Praktykuyuchy Likar*. 2016;5(4):21-4.
13. Deveza LA, Nelson AE, Loeser RF. Phenotypes of osteoarthritis: Current state and future implications. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5):64-72.
14. Dingle JT. The effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs on human articular cartilage glycosaminoglycan synthesis. *Osteoarthritis Cartilage*. 1999;7(3):313-4. doi: 10.1053/joca.1998.0176.
15. Doyle DV, Dieppe PA, Scott J, Huskisson EC. An articular index for the assessment of osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 1981;40(1):75-8. doi: 10.1136/ard.40.1.75.
16. Friedel HA, Langtry HD, Buckley MM. Nabumetone. A reappraisal of its pharmacology and therapeutic use in rheumatic diseases. *Drugs*. 1993;45(1):131-56. doi: 10.2165/00003495-199345010-00009.
17. Gentry C, Blower P, Spangler R. Effect of 6-Methoxy-2-Naphthylacetic Acid (6MNA), the active metabolite of nabumetone, on the glycosaminoglycan synthesis of canine articular cartilage in vitro: comparison with other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Drug Investig*. 1995;10(6):355-64. doi: 10.2165/00044011-199510060-00006.
18. Grosser T, Smyth EM. Antiinflammatory, antipyretic and analgesic agents. In: Bruton L, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics*. 12th edition. New York: McGraw-Hill; 2011. 985 p.
19. Hedner T, Samulesson O, Währborg P, Wadenvik H, Ung KA, Ekblom A. Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Drugs*. 2004;64(20):2315-43. doi: 10.2165/00003495-200464200-00004.
20. Huskisson EC. Measurement of pain. *J Rheumatol*. 1982;9(5):768-9.
21. Inoue K, Motonaga A, Dainaka J, Nishimura T, Hashii H, Yamate K, et al. Effect of etodolac on prostaglandin E2 biosynthesis, active oxygen generation and bradykinin formation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1994;51(6):457-62. doi: 10.1016/0952-3278(94)90065-5.
22. Kittelson AJ, Stevens-Lapsley JE, Schmiede SJ. Determination of pain phenotypes in knee osteoarthritis: a latent class analysis using data from the osteoarthritis initiative. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(5):612-20. doi: 10.1002/acr.22734.
23. Lützner J, Kasten P, Günther KP, Kirschner S. Surgical options for patients with osteoarthritis of the knee. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(6):309-16. doi: 10.1038/nrrheum.2009.88.
24. Lysholm J, Gillquist J. Evaluation of knee ligament surgery results with special emphasis on use of a scoring scale. *Am J Sports Med*. 1982;10(3):150-4. doi: 10.1177/036354658201000306.
25. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: A prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *J Rheumatol*. 2001;28(1):173-81.
26. Perpignano G, Bogliolo A, Puccetti L. Double-blind comparison of the efficacy and safety of etodolac SR 600 mg u.i.d. and of tenoxicam 20 mg u.i.d. in elderly patients with osteoarthritis of the hip and of the knee. *Int J Clin Pharmacol Res*. 1994;14(5-6):203-16.

Стаття надійшла до редакції 03.07.2025. – Дата першого рішення 07.07.2025. – Стаття подана до друку 11.08.2025