

Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике

О.А. Каплунов^{1,2}, К.О. Каплунов¹, Е.Ю. Некрасов¹

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград
²Центр ортопедии и травматологии ФГБУЗ Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России, Волгоград

Для корреспонденции:
О.А. Каплунов.
Волгоградский медицинский клинический центр ФМБА России, 400001, Волгоград, ул. Ким, 24.
volortho@mail.ru

Для цитирования:
Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Исследование эффективности комплексной консервативной терапии при остеоартрозе голеностопного сустава в амбулаторной практике. Клин фармакол тер 2019;28(2):39-43.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-39-43.

Цель. Изучение эффективности сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора у пациентов с остеоартрозом (ОА) голеностопного сустава II-III стадии.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование были включены 63 пациента с ОА голеностопного сустава, которые были распределены на две сопоставимые группы. Пациенты основной группы (n=32) получали терапию ацеклофенаком, толперизоном и пероральным хондропротектором, контрольной группы (n=31) — диклофенаком и триамцинолон внутрисуставно.

Результаты. Через 4 недели в обеих группах амплитуда движений в пораженном суставе увеличилась, а индекс боли, который оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы, достоверно снизился (различия между группами были недостоверными). При ультразвуковом исследовании в обеих группах выявлено достоверное уменьшение признаков синовита, которое было более выраженным в основной группе. Доля пациентов, у которых отсутствовали признаки синовита, в двух группах увеличилась с 9,4% до 43,8% (p<0,01) и с 12,9% до 29,0% (p<0,05), соответственно, в то время как доля пациентов с выраженным синовитом уменьшилась с 31,2% до 3,1% (p<0,01) и с 29,0% до 6,5% (p<0,01). Переносимость лечения в обеих группах была хорошей.

Заключение. Применение ацеклофенака и толперизона в комбинации с хондропротектором позволяет добиться более выраженного клинического эффекта у больных с ОА голеностопного сустава по сравнению с таковым неселективного нестероидного противовоспалительного препарата и внутрисуставного введения глюкокортикостероида.

Ключевые слова. *Остеоартроз, голеностопный сустав, НПВП, ацеклофенак, толперизон.*

Остеоартроз (ОА) — неоднородная группа заболеваний различной этиологии со сходными биологическими,

морфологическими, клиническими проявлениями и исходом, в основе которых лежит поражение всех компонентов сустава, в первую очередь гиалинового хряща, а также субхондральной кости, синовиальной оболочки, связок, капсулы, околоуставных мышц [1]. Заболевание представляет собой одну из наиболее значимых медико-социальных и экономических проблем в связи с широким распространением (6,4% в популяции), которое зависит от возраста и достигает максимальных значений (13,6%) у лиц старше 45 лет. ОА вызывает значительное ухудшение качества жизни больных из-за постоянного болевого синдрома и сопровождается высокой инвалидизацией [2].

Несмотря на высокую актуальность реабилитации больных с данной патологией, современных и исчерпывающих регламентирующих документов по оказанию медицинской помощи при ОА не разработано [3]. Более того, стандартов оказания помощи при поражении голеностопного сустава вовсе не существует. Действующий регламент оказания помощи больным артрозами от 2005 года предписывает использование лишь симптоматических препаратов, в том числе нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС), в то время как патогенетическая терапия не обсуждается [4]. Имеющиеся федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ОА (2016 г.) не нашли широкого применения в клинической практике. Кроме того, на современном этапе развития отечественного здравоохранения рекомендательные документы необязательны для исполнения. Зачастую практикующие врачи используют в своей работе различные зарубежные клинические рекомендации и протоколы лечения больных ОА. Наиболее востребованные рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и ОА (ESCEO) от 2016 года используются при

коксартрозе и гонартрозе. Рекомендации Национального института здоровья (NICE, Великобритания) по ведению пациентов, страдающих остеоартритом, применимы топографически ко всем суставам, в том числе голеностопным [5]. Согласно данному документу, лечение следует начинать с немедикаментозных мер:

- Физическая нагрузка, соответствующая возрасту, коморбидной патологии, особенностям клинического синдрома, мотивации пациента и возможностям инфраструктуры по месту жительства пациента.
- Использование ортопедической обуви и специальных стелек при поражении суставов нижних конечностей.
- Снижение массы тела при увеличении индекса массы тела (ИМТ) и ожирении.
- В качестве вспомогательной терапии для облегчения боли можно использовать:
 - тепловые или холодовые аппликации, самомассаж, теплые ванночки для рук и ног;
 - мануальную терапию и массаж, направленный на растяжение мышц;
 - метод чрескожной электрической стимуляции нервов (противопоказан пациентам с имплантированными электрическими устройствами, например, кардиостимулятором, и в первые месяцы беременности). В то же время в рекомендациях отмечается, что в исследованиях не подтверждена клиническая эффективность таких методов лечения, как ультразвук, лазеротерапия и электромагнитная терапия;
- Нецелесообразно применение акупунктуры (игло-рефлексотерапии).

При неэффективности немедикаментозной реабилитации в качестве начального этапа фармакотерапии целесообразным считается местное применение НПВП, хотя максимальная концентрация НПВП, используемых в виде мазей и геля, составляет всего 15% от таковой после перорального назначения аналогичной дозы НПВП. Рекомендуется также использование парацетамола, при неэффективности которого предлагается назначать НПВП внутрь, в том числе ингибиторы циклооксигеназы-2 (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, ацеклофенак и др.) или опиоидные анальгетики (трамадол) в течение короткого периода времени в дополнение к парацетамолу или вместо него.

Относительно внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (глюкозамина сульфата, хондроитина сульфата) группа экспертов из Великобритании не пришла к однозначному выводу о нецелесообразности такого лечения и рекомендовала продолжить исследования по оценке эффективности данных препаратов [6]. При интенсивном болевом синдроме возможно внутрисуставное введение глюкокортикостероидов (метилпреднизолон или триамцинолон). При неэффективности терапевтических мер рекомендуется хирургическое лечение — эндопротезирование.

Первые симптомы ОА (боль, ограничение объема движений) появляются еще при отсутствии рентгеноло-

гических изменений сустава и обусловлены, вероятнее всего, мышечным спазмом. Однако в большинстве отечественных клинических рекомендаций по лечению ОА миорелаксанты центрального действия не указаны. Включение их в схему консервативной терапии ОА крупных суставов заслуживает специального изучения, поскольку представляется патогенетически оправданным и целесообразным дополнением к общепринятой схеме лечения [7].

Целью исследования было определить эффективность сочетанного применения ацеклофенака, толперизона и хондропротектора в отношении боли и функционального состояния пораженного голеностопного сустава.

Материал и методы

В проспективное открытое исследование включали амбулаторных пациентов в возрасте от 30 до 59 лет с подтвержденным идиопатическим ОА голеностопного сустава II-III стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса (как минимум одно рентгенографическое подтверждение диагноза в течение 3-х месяцев до включения в исследование), протекавшим с периодами, чаще сезонными, выраженного обострения, стойким синовитом, умеренными воспалительными изменениями (лейкоцитоз до $11 \cdot 10^9/\text{л}$ без сдвига лейкоцитарной формулы, увеличение СОЭ до 20-35 мм/ч, повышение уровня С-реактивного белка на 1-3 мг/л выше нормы). Исследование проводилось в соответствии с принципами хельсинкской декларации [8]. Все пациенты дали информированное согласие. Протокол был утвержден локальным этическим комитетом.

Критерии исключения: вторичный ОА; ОА I и IV стадии по классификации Келлгрена-Лоуренса, слабость связок; применение местных глюкокортикостероидов и/или хондропротекторов в течение до 3 месяцев перед началом исследования; хирургическое вмешательство на пораженном суставе в течение 6 месяцев перед началом исследования; физиотерапия во время исследования и/или в течение трех месяцев перед его началом; сопутствующий тяжелый ОА коленного и/или тазобедренного суставов или других суставов, который мог помешать участию в исследовании; боль в голеностопном суставе, обусловленная другими причинами помимо ОА (например, в результате болезни Педжета); противопоказания к назначению изучаемых препаратов (НПВП-гастропатия, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки в анамнезе) или их непереносимость; беременность или лактация. При разработке критериев включения/исключения учитывали зарубежный опыт проведения подобных исследований [9].

Пациентам основной группы проводили терапию ацеклофенаком (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут в два приема, пероральным миорелаксантом центрального действия толперизоном (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема и пероральными хондропротекторами (кристаллический глюкозамина сульфат 1500 мг/сут и хондроитина сульфат 1200 мг/сут в 3 приема в течение 3-х недель с последующим снижением доз препаратов, соответственно, до 1000 мг/сут и 800 мг/сут в 2 приема в течение 3-х месяцев). Пациенты контрольной группы получали диклофенак (150 мг/сут в 2 приема внутримышечно в течение 2-х суток с переходом на пероральный прием в дозе 150 мг/сут в 3 приема в течение 2-х недель) и инъекционные ГКС (триамцинолон внутрисуставно 40 мг каждые 2 недели — двукратно). С целью гастропротекции все больные принимали перорально омепразол по 20 мг 2 раза в сутки в течение всего курса тера-

ТАБЛИЦА 1. Общая характеристика пациентов с ОА голеностопного сустава (n=63)

Показатели	Основная группа (n=32)	Группа сравнения (n=31)
Женщины, n (%)	18 (56,3)	19 (61,3)
Возраст, n (%)		
30-39 лет	3 (9,4)	4 (12,9)
40-49 лет	11 (34,4)	12 (38,7)
50-59 лет	18 (56,3)	15 (48,4)
Стадия ОА, n (%)		
II	18 (56,3)	16 (51,6)
III	14 (43,7)	15 (48,4)
Давность болезни, n (%)		
1-4 года	8 (25,0)	9 (29,0)
5-10 лет	17 (53,1)	16 (51,6)
>10 лет	7 (21,9)	6 (19,4)
Амплитуда движений (градусы)		
Сгибание	8±1,7	9±2,2
Разгибание	30±5,2	31±5,8
Пронация	27±1,3	29±1,6
Супинация	23±2,9	26±3,1
Синовит, n (%)		
Нет	3 (9,4)	4 (12,9)
Умеренный	19 (59,4)	18 (58,1)
Выраженный	10 (31,2)	9 (29,0)
Боль по ВАШ, мм	88±13	84±12
СОЭ, мм/ч	28±5	25±7
СРБ, мг/л	7±1	6±1

Примечание: все различия между двумя группами недостоверные.

пии. Длительность приема ацеклофенака и толперизона составила 14 дней.

Эффективность терапии оценивали через 4 недели по клиническим, параклиническим и лабораторным критериям. Клинически констатировали изменение объема движений большого сустава (амплитуду в градусах) и динамику синовита по данным ультразвукового исследования. Динамику болевого синдрома определяли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), воспаления – на основании СОЭ и уровня С-реактивного белка (СРБ).

Для описания количественных переменных использованы методы описательной статистики с вычислением средних величин. При нормальном распределении данные представлены в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD); данные, не имеющие нормального распределения, – в виде медианы. Для проверки статистических гипотез применялись параметрические и непараметрические критерии (t-тест Стьюдента).

Результаты

В исследование были включены 63 пациента с ОА голеностопного сустава, среди которых преобладали женщины в возрасте 50-59 лет с давностью заболевания 5-10 лет и II стадией дегенеративного процесса (табл. 1). В основную группу были включены 32 пациента, в группу сравнения – 31. По демографическим и исходным клиническим показателям две группы были сопоставимыми. Все больные завершили исследование.

В основной группе амплитуды сгибания, разгибания, а также пронации и супинации увеличились на 8°, 16°, 11° и 14°, соответственно, хотя различия не достигли статистической значимости (рис. 1). В группе сравнения указанные показатели увеличились несколько в меньшей степени – на 5°, 10°, 6° и 13°, соответственно, однако различия между группами были недостоверными. Более выраженная динамика амплитуды движения в голеностопном суставе в целом наблюдалась у пациентов со II стадией ОА. Индекс боли по ВАШ в двух группах достоверно ($p < 0,05$) снизился на 52 и 47 мм, соответственно (рис. 2). Через 4 недели в обеих группах была отмечена положительная динамика синовита (рис. 3), в том числе достоверное увеличение доли пациентов без синовита и статистически значимое снижение доли пациентов с выраженным синовитом. В основной группе достигнутый эффект был более выраженным, чем в группе сравнения. Например, доля пациентов, у которых отсутствовали признаки синовита при ультразвуковом исследовании, в двух группах увеличилась с 9,4% до 43,8% ($p < 0,01$) и с 12,9% до 29,0% ($p < 0,05$), соответственно, в то время как доля пациентов с выраженным синовитом уменьшилась с 31,2% до 3,1% ($p < 0,01$) и с 29,0% до 6,5% ($p < 0,01$). Достоверных изменений СОЭ и уровня СРБ выявлено не было.

Переносимость лечения в обеих группах была хорошей. Нежелательных явлений не зарегистрировали.

Обсуждение

В качестве представителя НПВП мы использовали ацеклофенак (Аэргал®) в таблетках по 200 мг/сут в два приема. Препарат является производным фенилуксус-

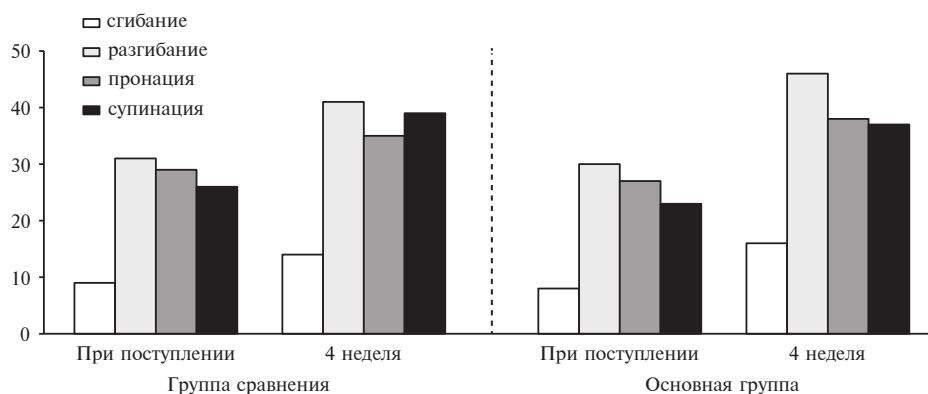


Рис. 1. Динамика амплитуды движений (в градусах) в голеностопном суставе в двух группах

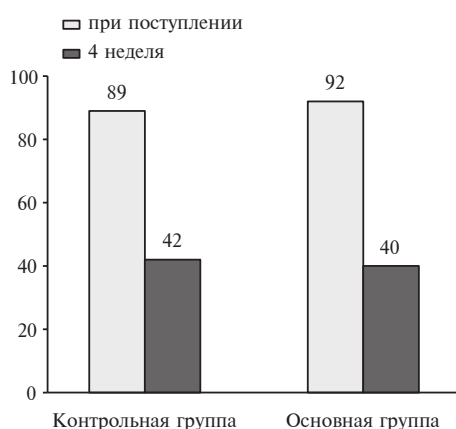


Рис. 2. Снижение индекса боли по ВАШ (мм) в двух группах

ной кислоты и показан для лечения боли и воспаления при ОА. Он ингибирует обе изоформы циклооксигеназы (ЦОГ), но оказывает преимущественное действие на экспрессию ЦОГ-2. Ацеклофенак обладает улучшенной переносимостью по сравнению с другими НПВП из-за слабого угнетения простагландинов слизистой оболочки желудка [10]. После приема внутрь быстро и хорошо всасывается, на 99% связывается с белками плазмы и выводится с мочой в виде гидроксированных метаболитов. Пик концентрации в плазме достигается через 1–3 ч, а период полувыведения препарата составляет 4 ч.

Мы применяли ацеклофенак в комбинации с миорелаксантом центрального действия толперизоном (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема. Толперизон оказывает мембраностабилизирующее и местное анестезирующее действие, тормозит проводимость импульсов в первичных афферентных волокнах и двигательных нейронах, что приводит к блокаде спинномозговых моно- и полисинаптических рефлексов. Также вторично тормозит выделение медиаторов путем подавления поступления Ca^{2+} по каналам в синапсы. В стволе мозга ингибирует проведение возбуждения по ретикулоспинальному пути. Усиливает периферический кровоток независимо от влияния ЦНС. В развитии этого

эффекта играет роль слабое спазмолитическое и адreno-блокирующее действие [7]. Среди показаний к применению Мидокалма фигурирует лечение повышенного тонуса и мышечных спазмов, сопровождающих заболевания органов движения, в том числе артроза крупных суставов.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что при выборе тактики консервативного лечения пациентов с клинически выраженными стадиями ОА голеностопного сустава на амбулаторном этапе следует выделять категорию больных с преобладанием в клинической картине фазы обострения по типу артрита, характеризующегося стойким синовитом и воспалительными лабораторными изменениями. Полученные результаты согласуются с данными зарубежных авторов [11–13].

Применение ацеклофенака (Аэртал®) в дозе 200 мг/сут в два приема и толперизона (Мидокалм®) в дозе 150 мг/сут в три приема в комбинации с хондропротектором для лечения ОА голеностопного сустава, особенно у больных упомянутой категории, позволяет добиться более выраженного клинического эффекта по сравнению с таковым при назначении неселективных НПВП в комбинации с инъекционными ГКС. При амбулаторном лечении ОА голеностопного сустава II–III стадии определение изменений амплитуды движений стопы и лабораторных показателей воспаления не всегда позволяет подтвердить эффективность терапии. Рекомендуется включение предложенной схемы терапии (ацеклофенак + толперизон + хондропротектор) в регламентирующие документы по лечению больных с ОА голеностопных суставов.

Конфликт интересов: нет.

1. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Эффективность сочетанного применения ацеклофенака и толперизона у пациентов с остеоартрозом коленного сустава. Эффективная фармакотерапия 2018;4:10-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The efficacy of aceclofenac with tolperizone in patients with knee osteoarthritis. *Effektivnaya farmakoterapiya* 2018;4:10-5 (in Russ.).]
2. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Опыт применения толперизона в комплексной консервативной терапии остеоартроза тазобедренного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;11:51-5. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. Tolperizone in the treatment of hip osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2017;11:51-55 (in Russ.).]
3. Каплунов О.А., Каплунов К.О., Некрасов Е.Ю. Применение ацеклофенака (аэртала) в амбулаторной практике травматолога-ортопеда. Хирургия

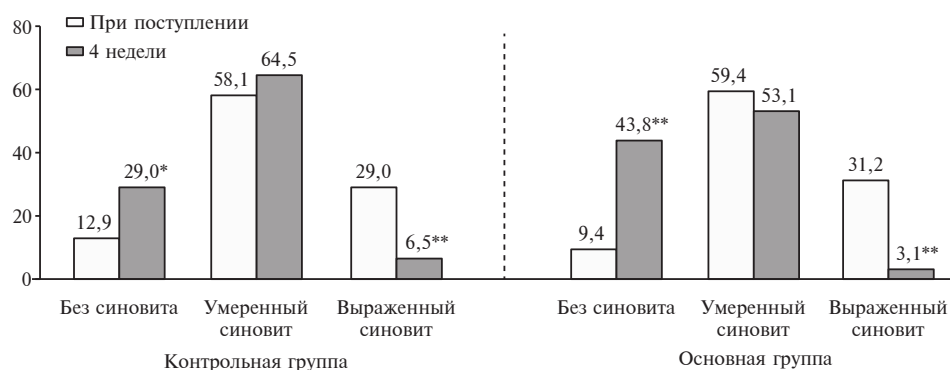


Рис. 3. Динамика доли пациентов без синовита и с умеренным и выраженным синовитом (%) в двух группах. * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$.

- Журнал им. Н.И. Пирогова 2017;12:103-6. [Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov EYu. The use of aceclofenac (Aertal) in the outpatient practice of traumatologist. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2017;12:103-6. (in Russ.)].
4. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 11 февраля 2005 года N 123 "Об утверждении стандарта медицинской помощи больным артрозами" (дата обращения 10.11.2018). <http://docs.cntd.ru/document/901925106>.
 5. Самородская И.В. Ведение пациентов с остеоартритом в соответствии с новыми рекомендациями NICE (Великобритания). РМЖ. Медицинское обозрение 2014;22(31):2170-4. [Samorodskaya IV. Management of patients with osteoarthritis according to the new NICE guidelines. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye* 2014;22(31):2170-4. (in Russ.)].
 6. Каплунов О.А., Бирюков С.Н., Берсанов В.Х. Тактика применения пролонгированных кортикостероидов и солей гиалуроновой кислоты в лечении артроза коленного сустава. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова 2015;1:58-62. [Kaplunov OA, Biryukov SN, Bersanov VKh. The use of long-acting corticosteroids for the treatment of knee osteoarthritis. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova* 2015;1:58-62. (in Russ.)].
 7. Калягин А.Н. Мидокалм при болезненном мышечном спазме у больных остеоартрозом. Российский журнал боли 2006;11(2):25-8. [Kaljagin AN. Midokalm for the treatment of painful muscle spasm. *Rossijskij zhurnal boli* 2006;11(2):25-8. (in Russ.)].
 8. Каплунов К.О. Частные вопросы социологии медицины. Saarbrücken: LAP Lambert 2017, 153 с. [Kaplunov KO. Issues of sociology in medicine. Saarbrücken: LAP Lambert 2017, 153 s. (in Russ.)].
 9. Russ O, Feier AM, Pop TS, et al. Changes in knee joint space width in treatment with a new hyaluronic-based hydrogel. *Acta Medica Marisensis* 2017;63(3):125-8.
 10. Цурко В.В., Иванова Т.Б. Ацеклофенак (аэртал): данные экспериментальных и клинических исследований при суставном синдроме. Клиническая геронтология 2009;15(2):50-4. [Tsurko VV, Ivanova TB. Aceclofenac (Aertal): the results of experimental and clinical studies in patients with joint pain. *Klinicheskaja gerontologija* 2009;15(2):50-4 (in Russ.)].
 11. Korsanoff D, Frericck H, Bowdler J, et al. Aceclofenac is well-tolerated alternative to naproxen in the treatment osteoarthritis. *Clin Rheumatol Inflamm* 1997;16:32-8.
 12. Peris F, Bird HA, Serni U, et al. Treatment compliance and safety of aceclofenac versus standard NSAIDs in patients with common arthritic disorders: a meta-analysis. *Europ J Rheumatol Inflamm* 1996;16:37-45.
 13. Ward DE, Veys EM, et al. Comparison of aceclofenac with diclofenac the treatment of osteoarthritis. *Clin Rheum* 1995;14:656-62.

Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint

O.A. Kaplunov^{1,2}, K.O. Kaplunov¹, E.Yu. Nekrasov¹

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, ²Center for Orthopedy and Traumatology, Volgograd Medical Clinical Center, Volgograd, Russia

Aim. To evaluate the efficacy of aceclofenac, tolperisone and chondroprotective agent in patients with osteoarthritis (OA)

of ankle joint.

Material and methods. We conducted an open-label prospective study in 63 patients with OA of ankle joint who were distributed in two groups and were treated with aceclofenac, tolperisone and chondroprotective agents (group 1; n=32) or diclofenac in combination with intraarticular injections of triamcinolone (group 2; n=31).

Results. At 4 weeks, treatment in both groups resulted in a significant increase in ankle joint range of motion and a reduction in intensity of pain as measured by the visual analogue scale (the differences between the two groups were insignificant). Ultrasound examination showed a decrease in intensity of synovitis that was more prominent in group 1. The percentages of patients without synovitis in groups 1 and 2 increased from 9.4% to 43.8% ($p < 0,01$) and from 12.9% to 29.0% ($p < 0,05$), respectively, whereas the percentages of patients with severe synovitis decreased from 31.2% to 3.1% ($p < 0,01$) and from 29.0% to 6.5% ($p < 0,01$). Treatment was well-tolerated in both groups.

Conclusion. Treatment with aceclofenac and tolperisone in combination with chondroprotective drugs in patients with OA of ankle joint was more effective compared with nonselective NSAID in combination with intraarticular injections of corticosteroid.

Key words. *Osteoarthritis, ankle joint, NSAID, aceclofenac, tolperisone.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.A. Kaplunov. Volgograd Medical Clinical Center. Kim, 24, Volgograd, 400001, Russia. volortho@mail.ru.

To cite: Kaplunov OA, Kaplunov KO, Nekrasov E.Yu. Efficacy of combination drug treatment in patients with osteoarthritis of ankle joint. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):39-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-39-43.