

«Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях

Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С.,
Нестеренко В.А.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

Анализ результатов клинических исследований должен базироваться на использовании объективных параметров, позволяющих оценить значимость полученных данных для реальной медицинской практики. К таким параметрам относятся минимальное клинически значимое улучшение (МКЗУ) и состояние симптомов, приемлемое для пациента (ССПП).

Цель исследования – определить приблизительное значение показателей МКЗУ и ССПП на основании данных исследования ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артозилен Регулярный прием при остеоАртрите: Целесообразность Единой Лечебной Схемы).

Пациенты и методы. Исследуемую группу составили 6448 больных остеоартритом коленного сустава (70,9% женщин и 29,1% мужчин, средний возраст $57,8 \pm 10,2$ года) с умеренной или выраженной болью (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ 100 мм). Все больные в течение 12 нед получали препарат неомыляемых соединений авокадо и сои по 300 мг/сут, а также нестероидный противовоспалительный препарат (кетопрофена лизиновая соль) по 320 мг/сут, который назначался в дебюте лечения на 10–14 дней, а затем мог использоваться в режиме «по требованию» при усилении боли. Выраженность боли оценивали по ВАШ 100 мм. Также изучали удовлетворенность пациентов результатами лечения по балльной шкале, где 0 – ухудшение или отсутствие эффекта, а 5 – превосходный эффект. Было проведено сопоставление динамики боли и оценки пациентами результатов лечения.

Результаты и обсуждение. Через 12 нед у большинства пациентов отмечалось существенное улучшение: снижение интенсивности боли в среднем на $77,7 \pm 29,6\%$. Удовлетворительная оценка результатов лечения (которую можно рассматривать как суррогатный показатель МКЗУ) соответствовала среднему снижению боли на $32,0 \pm 11,7$ мм по ВАШ (улучшение на 47,3% по сравнению с исходным уровнем). Хорошая оценка результатов лечения (которую можно рассматривать как суррогатный показатель ССПП) соответствовала среднему снижению боли на $41,0 \pm 13,3$ мм по ВАШ (улучшение на 62,9% относительно исходного уровня).

Заключение. Как показали результаты исследования ПАРАЦЕЛЬС, для российских пациентов, получающих анальгетическую терапию, МКЗУ может соответствовать снижению боли >30 мм по ВАШ ($>40\%$ исходного уровня), ССПП – ее уменьшению >40 мм по ВАШ ($>60\%$ исходного уровня).

Ключевые слова: остеоартрит; ревматоидный артрит; боль; оценка; минимальное клинически значимое улучшение; состояние симптома, приемлемое для пациента.

Контакты: Андрей Евгеньевич Каратеев; aekarat@yandex.ru

Для ссылки: Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ, Амирджанова ВН и др. «Мне стало лучше» и «мне стало хорошо»: поиск объективного критерия клинического ответа на анальгетическую терапию при ревматических заболеваниях. Современная ревматология. 2020;14(2):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96

«I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases

Karateev A.E., Pogozheva E.Yu., Amirdzanova V.N., Filatova E.S., Nesterenko V.A.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Analysis of the results of clinical trials should be based on the use of objective parameters that allow for assessing the significance of the data obtained for real medical practice. These parameters include Minimal Clinically Important Improvement (MCII) and Patient Acceptable Symptom State (PASS).

Objective: to determine the approximate value of the parameters MCII and PASS on the basis of data from the PARACELS (Regular Piасclеdine and Artrosilene Administration for osteoarthritis (OA): Expediency of the Unified Treatment Regimen) study.

Patients and methods. A study group consisted of 6,448 patients (70.9% female, 29.1% male) (mean age, 57.8 ± 10.2 years) with knee OA and moderate or severe pain of ≥ 40 mm on a 100-mm visual analogue scale (VAS). All the patients took during 12 weeks avocado/soybean unsaponifiables 300 mg/day and a nonsteroidal anti-inflammatory drug (ketoprofen lysine salt) 320 mg/day, which was prescribed at the beginning of treatment for 10–14 days and then could be used on demand with more pain to come. Pain intensity was measured using the

100-mm VAS. Patient satisfaction with treatment results was also studied with a point scale, where 0 is worsening or no effect, while 5 is an excellent effect. The dynamics of pain was compared and treatment results were assessed by patients.

Results and discussion. After 12 weeks, most patients showed a substantial improvement: a mean pain intensity reduction of $77.7 \pm 29.6\%$. A satisfactory treatment result estimate (that can be considered as a surrogate measure of MCII) corresponded to an average pain reduction of 32.0 ± 11.7 mm on VAS (a 47.3% improvement compared to the baseline level). A good treatment result estimate (that can be considered as a surrogate measure of PASS) corresponded to an average pain reduction of 41.0 ± 13.3 mm on VAS (a 62.9% improvement compared to the baseline level).

Conclusion. The PARCELS study has shown that in Russian patients receiving analgesic therapy, MCII can correspond to a pain reduction of >30 mm on VAS ($>40\%$ of the baseline level), PASS can do its reduction of >40 mm on VAS ($>60\%$ of the baseline level).

Keywords: osteoarthritis; rheumatoid arthritis; pain; estimate; minimal clinically important improvement; patient acceptable symptom state.

Contact: Andrey Evgenyevich Karateev; aeokrat@yandex.ru

For reference: Karateev AE, Pogožheva EYu, Amirdzanova VN, et al. «I am getting better» and «I feel good»: searching for an objective criterion for a clinical response to analgesic therapy for rheumatic diseases. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2020;14(2):90–96. DOI: 10.14412/1996-7012-2020-2-90-96

Выбор конкретного лекарственного препарата или метода лечения основывается на представлении об их эффективности – способности обеспечить полное или частичное (но значимое для данного клинического случая) улучшение состояния пациента. При этом основным критерием эффекта терапии будет положительная динамика основных показателей, отражающих патогенез болезни, и/или симптомов, определяющих ее тяжесть. Например, при артериальной гипертензии это уровень артериального давления; при сахарном диабете – уровень гликемии и гликозилированного гемоглобина; при хроническом вирусном гепатите В или С – вирусная нагрузка и уровень аланиновой трансаминазы. При проведении анальгетической терапии критерием эффекта лечения является, соответственно, уменьшение интенсивности боли. Этот показатель представляется особенно важным для пациентов с ревматическими заболеваниями (РЗ), поскольку скелетно-мышечная боль – не только основное проявление поражения суставов и позвоночника, но и интегральный показатель болезни, во многом определяющий тяжесть ее течения, темпы прогрессирования и развитие тяжелых функциональных нарушений [1].

Эксперты Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) так определили значение боли при РЗ: «Боль – вероятно, самый важный оцениваемый пациентом результат в ревматологии» [2]. Близкое мнение высказывают эксперты Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism, EULAR): «Боль – преобладающий симптом у людей с воспалительными артритом и остеоартритом» [3].

Однако боль – весьма субъективный показатель, ее выраженность для каждого индивида различна, поскольку определяется не только тяжестью повреждения, но и особенностями ноцицептивной системы, психологическими и социальными факторами. Поэтому с целью объективизации оценки интенсивности и динамики боли в ходе клинических исследований и в реальной медицинской практике был предложен ряд инструментов. Простейшим из них (но и наиболее удачным с точки зрения многих экспертов) является визуальная аналоговая шкала (ВАШ), а также ее модификации – числовая рейтинговая шкала (ЧРШ), вербальная описательная шкала и «шкала лиц», которая популярна в педиатрической практике. При использовании этих шкал пациенту предлагается определить выраженность боли, изменения общего самочувствия или нарушения функции в

цифровом значении в диапазоне от 0 (отсутствие симптома) до 100 мм (10 см, 10 пунктов), что соответствует максимальной возможной выраженности симптома («настолько плохо, насколько можно представить») [4–6].

Конечно, для оценки активности или тяжести конкретных РЗ используются более специфичные индексы, такие как WOMAC и AUSCAN (Australian/Canadian Hand Osteoarthritis Index) при остеоартрите (OA), DAS28, SDAI (Simplified Disease Activity Index) и CDAI (Clinical Disease Activity Index). RAPID3 (Routine Assessment of Patient Index Data 3) и HAQ (Health Assessment Questionnaire) при ревматоидном артрите (РА), BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) и BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) при анкилозирующем спондилите (АС), опросник Роланда–Морриса при неспецифической боли в спине (НБС) и др. Тем не менее все стандартные индексы включают числовую оценку имеющихся нарушений [6–8].

В результате использования стандартных шкал или индексов исследователь получает числовое значение, отражающее состояние пациента в конкретный момент. Это весьма упрощает работу: сопоставив полученные цифры, характеризующие выраженность того или иного проявления болезни (например, боли до и после лечения), мы можем объективно оценить ее динамику. Это особенно важно при проведении клинических исследований, когда рассчитываются средние значения выраженности симптомов и проводится математический анализ для определения *статистической значимости* выявленных изменений.

Однако при этом возникает серьезный вопрос. Насколько изменения самочувствия, представленные в цифровом эквиваленте, значимы для самого пациента? Например, если в ходе исследования было показано, что среднее различие в динамике боли при использовании препарата и плацебо составляет 5 мм по ВАШ 100 мм, насколько это ценно для реальной клинической практики? Проще говоря, будет ли пациент ощущать это различие в 5 мм?

Для решения данного вопроса экспертами было предложено использовать два показателя: «минимальное клинически значимое улучшение» – МКЗУ (minimal clinically important improvement, МСИ) и «состояние симптомов, приемлемое для пациента» – ССПП (patient acceptable symptom state, PASS). МКЗУ отражает уровень улучшения (уменьшение боли и улучшение нарушенной функции), которое может

быть зафиксировано пациентом и вербально определяться как «стало лучше, чем было раньше». ССПП отражает понятие «частичная ремиссия» и описывается пациентом как «чувствую себя хорошо». Между этими понятиями существует глубокая разница. К примеру, пациент, испытывающий очень сильную боль в спине и определяющий ее интенсивность по ЧРШ 0–10 как 8, после приема анальгетика снижает оценку боли до 6. Он ощущает разницу в своем состоянии и отмечает небольшое, но значимое для него улучшение, однако все равно его самочувствие оставляет желать лучшего. Это различие может быть описано как МКЗУ. Если же боль снижается до оценки 3, то пациент может считать свое самочувствие хорошим, но, разумеется, в сравнении с тем состоянием, которое было исходно. Эта динамика будет соответствовать понятию ССПП [9–11].

Выделение показателей МКЗУ и ССПП имеет принципиальное значение для оценки эффективности терапии. Ведь если применение лекарств или метода лечения не позволяет достичь МКЗУ, даже притом, что среднее различие исходной и конечной выраженности симптома статистически значимо (а так бывает достаточно часто при большом размере выборки), их использование в реальной клинической практике едва ли будет целесообразным. Например, по данным метаанализа 13 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сравнивалось лечебное действие парацетамола и плацебо при ОА, эффект первого препарата был выше в среднем (взвешенная разность средних) лишь на 3,7 (95% доверительный интервал, ДИ 1,9–5,5) мм по ВАШ 100 мм. Хотя это отличие было *статистически значимым*, очевидно, что оно является *клинически незначимым*. Это позволило экспертам говорить о том, что парацетамол в виде монотерапии малоэффективен при ОА [12].

Аналогичный подход продемонстрировали D. Jevsevar и соавт. [13], проанализировавшие 14 качественно организованных РКИ длительностью от 4 до 52 нед, в которых сравнивалась эффективность внутрисуставного введения препаратов гиалуроновой кислоты (ГнК) и плацебо (физиологический раствор) при ОА коленного сустава. Исследователи сопоставили результаты применения ГнК с показателем *минимально важного отличия* – MBO (minimal important difference, MID), который по сути близок к МКЗУ и также отражает наименьшее значимое изменение состояния, которое способен ощущать пациент. Ориентируясь на результаты предшествующих исследований, авторы приняли значение MBO равным уменьшению выраженности боли на 19,9 мм по ВАШ 100 мм. Согласно данным проведенного метаанализа, ГнК превосходила контроль, но это различие достигло лишь 29% MBO. На основании расчетов авторы сделали вывод, что, хотя ГнК и превосходит по эффективности плацебо, различия не достигают клинически значимого уровня.

В отечественной медицинской литературе вопросы объективизации клинических проявлений обсуждаются редко. Практически нет российских работ, в которых оценивается значимость ответа на анальгетическую терапию с использованием материала собственных клинических исследований. Поэтому нам представлялось интересным сопоставить мнение пациентов об эффективности лечения и динамику интенсивности боли на основе данных, полученных в ходе масштабного многоцентрового российского исследования при ОА.

Цель исследования – сопоставить мнение больных о результатах анальгетической терапии и динамику выраженности боли для приблизительной оценки показателей МКЗУ и ССПП.

Пациенты и методы. Материалом для анализа послужили результаты многоцентрового наблюдательного исследования ПАРАЦЕЛЬС (Пиаскледин и Артозилен Регулярный прием при остеоАртрит: Целесообразность Единой Лечебной Схемы) [14]. Исследуемую группу составили 6448 больных ОА коленного сустава (70,9% женщин и 29,1% мужчин, средний возраст $57,8 \pm 10,2$ года), которые исходно имели умеренную или выраженную суставную боль (≥ 40 мм по ВАШ 100 мм). Медиана длительности заболевания – 4,0 [2,0–7,0] года, средний индекс массы тела – $28,7 \pm 5,7$ кг/м². I рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence отмечалась в 29,7%, II – в 66,6%, III – в 3,7% случаев. Многие пациенты имели коморбидные заболевания; например, у 41,7% из них отмечалась артериальная гипертензия, у 10,3% – сахарный диабет 2-го типа.

Все пациенты в течение 12 нед получали препарат неомыляемых соединений авокадо и сои по 300 мг/сут. Они также принимали нестероидный противовоспалительный препарат – НПВП (кетопрофена лизиновая соль, КЛС) по 320 мг/сут, который назначался для купирования обострения ОА в дебюте лечения на 10–14 дней, а затем мог использоваться в режиме «по требованию» при усилении боли в последующие 12 нед. Кроме того, при сохранении интенсивной боли в суставе и/или признаков синовита, не купировавшихся КЛС, рекомендовалась внутрисуставная инъекция глюкокортикоида (ГК).

Выраженность боли и общую оценку состояния здоровья (ООСЗ) определяли по ВАШ 0–100 мм. Также оценивали удовлетворенность пациентов результатами терапии с использованием балльной шкалы, где за 0 принимали ухудшение или отсутствие эффекта, за 5 – превосходный эффект. Было проведено сопоставление динамики боли, ООСЗ и оценки пациентами результатов лечения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную оценку личных данных.

Для математической обработки данных была использована программа SPSS 17.0. Количественные показатели представлены в виде $M \pm \sigma$, при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения.

Результаты. Через 12 нед терапии у подавляющего большинства пациентов отмечалось существенное улучшение состояния. Боль в среднем уменьшилась на $77,7 \pm 29,6\%$, ООСЗ – на $80,1 \pm 28,5\%$. Средняя выраженность боли снизилась с $63,7 \pm 12,0$ до $14,2 \pm 11,9$ мм, ООСЗ – с $56,9 \pm 13,8$ до $11,3 \pm 12,6$ мм.

Подавляющее большинство пациентов были удовлетворены результатом терапии. Так, отличный (5 баллов) результат лечения был отмечен у 46,6%, хороший (4 балла) – у 35,1%, удовлетворительный (3 балла) – у 16,1%, неудовлетворительный (≤ 2) – у 2,2% пациентов. При этом внутрисуставное введение ГК из-за сохраняющегося синовита потребовалось лишь 4,3% пациентов.

Зависимость оценки результата лечения от динамики показателей интенсивности боли и ООСЗ представлена на

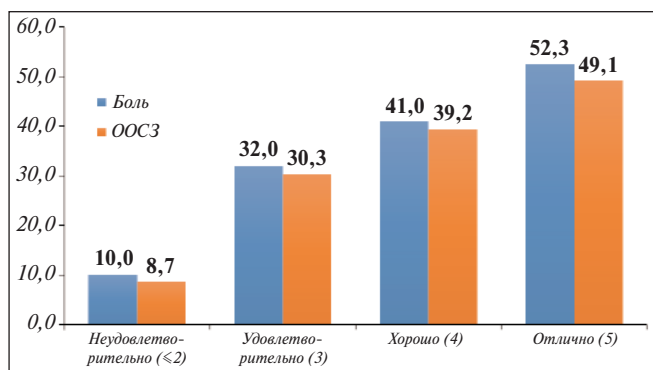


Рис. 1. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли и ООСЗ, абсолютное значение по ВАШ, мм (ПАРАЦЕЛЬС, n=6448, 12 нед)
Fig. 1. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity and general health status assessment (GHSA); absolute VAS value, mm (PARACELLS, n=6,448, 12 weeks)

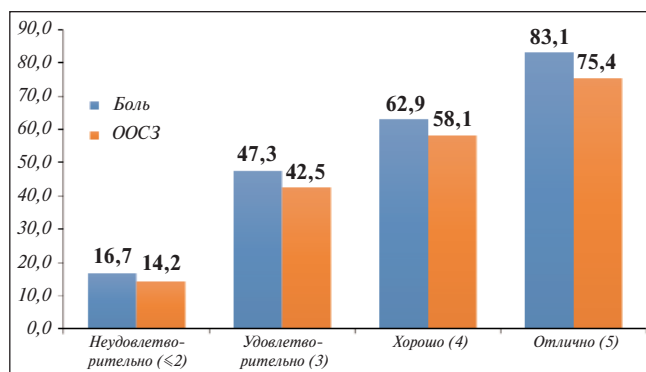


Рис. 2. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли и ООСЗ, относительное значение по сравнению с исходным уровнем, % (ПАРАЦЕЛЬС, n=6448, 12 нед)
Fig. 2. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity and GHSA; relative value compared to the baseline level, % (PARACELLS, n=6,448, 12 weeks)

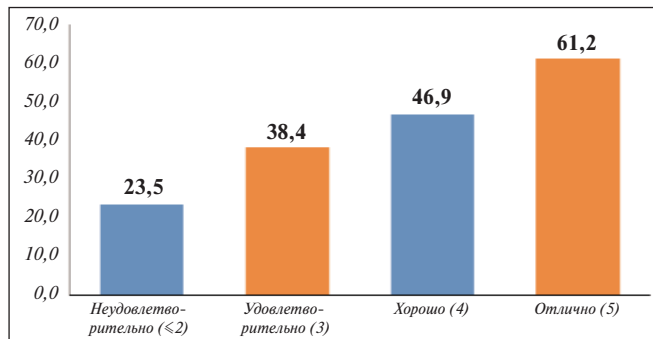


Рис. 3. Зависимость субъективной оценки результата лечения пациентами от динамики интенсивности боли, абсолютное значение по ВАШ, мм (КУЛОН, n=4609, 2 нед)
Fig. 3. The relationship of patient subjective assessment of a treatment result to the dynamics of pain intensity; absolute VAS value, mm (COULOMB, n=4,609, 2 weeks)

рис. 1 и 2. Пациенты воспринимали результат лечения как удовлетворительный (т. е. приемлемый, но недостаточный) при уменьшении показателей боли и ООСЗ >30 мм по ВАШ и >40% по сравнению с исходным уровнем. Хороший и отличный ответ на лечение зарегистрирован при уменьшении данных показателей на 40 мм по ВАШ или на 60% относительно исходного уровня. Любопытно, что различные категории оценки результата лечения (удовлетворительный, хороший и отличный) различались между собой примерно на 10 мм по ВАШ, или на 15,6–20,2%. В то же время различие между удовлетворительным и неудовлетворительными результатами было существенно выше: на 22 мм по ВАШ, или на 30,6%.

Обсуждение. Полученные данные позволяют в определенной степени объективизировать ответ на анальгетическую терапию и приблизиться к определению показателей МКЗУ и ССПП для российской популяции пациентов, страдающих ОА. Так, если пациент оценивает результат лечения как удовлетворительный, мы можем рассматривать этот уровень клинического эффекта как примерно равный МКЗУ. В этом случае пациент ощущает существенное облегчение боли (по сравнению с исходным состоянием), но,

тем не менее, этого улучшения (на 40%) явно недостаточно, чтобы считать свое самочувствие хорошим. Хорошая оценка результата лечения приближается к понятию ССПП: боль еще сохраняется, но интенсивность ее относительно мала, и пациент чувствует себя хорошо (улучшение на 60%).

Близкие данные были получены в российском многоцентровом наблюдательном исследовании КУЛОН (Кето-профен: Удовлетворенность Лечением и Оценка Нежелательных явлений) [15]. В этой работе изучались действие и переносимость различных лекарственных форм НПВП (КЛС) у 4609 амбулаторных пациентов с заболеваниями или травмами опорно-двигательного аппарата, испытывающих выраженную скелетно-мышечную боль. Через 2 нед терапии средний уровень боли снизился с $67,9 \pm 15,6$ до $15,9 \pm 13,5$ мм, а ООСЗ – с $57,4 \pm 22,1$ до $11,9 \pm 11,9$ мм по ВАШ; средний уровень снижения боли составил $52,2 \pm 18,5$ мм по ВАШ. Как и в исследовании ПАРАЦЕЛЬС, пациентам было предложено оценить эффективность лечения по 5-балльной шкале (рис. 3). При этом удовлетворительный результат лечения ассоциировался со снижением интенсивности боли в среднем на $38,4 \pm 15,7$ мм по ВАШ, а хороший – с ее уменьшением на $46,9 \pm 15,0$ мм, т. е. с улучшением на 56,2 и 71,6% соответственно.

Конечно, данные нашего исследования следует воспринимать с определенными ограничениями. ПАРАЦЕЛЬС – открытое наблюдательное исследование, а в работах такого рода всегда отмечаются более высокие показатели эффективности изучаемых препаратов, чем в выполненных по стандартам доказательной медицины двойных слепых РКИ. Кроме того, в нашем исследовании перед больными не ставили конкретные вопросы об их удовлетворенности своим состоянием. Как было отмечено выше, соотносить МКЗУ и ССПП с оценкой эффективности лечения можно лишь приблизительно. Вероятно, реальные значения этих показателей при более жестком сценарии исследования оказались бы несколько ниже.

Однозначного представления о цифровом значении МКЗУ и ССПП все же нет. Так, для объективизации этих показателей международная группа экспертов провела специальное многоцентровое 4-недельное исследование REFLECT (The Rheumatological Evaluation of Facts Leading to

Excellent treatment) [10]. В этой работе изучалась эффективность НПВП у 1532 пациентов с различными РЗ (АС, РА, ОА коленного, тазобедренного суставов и суставов кистей), а также с НБС в 7 разных странах (Австралия, Франция, Италия, Ливан, Марокко, Испания и Нидерланды). О динамике клинических параметров судили по данным стандартных инструментов оценки состояния пациентов – ВАШ и ЧРШ.

МКЗУ было определено в пределах 75% распределения в динамике счета по стандартным шкалам для пациентов, которые отметили на фоне приема НПВП хотя бы небольшое или умеренное улучшение. Для оценки ССПП пациентам задавали вопрос: «Если вам придется остаться всю оставшуюся жизнь в состоянии, в котором вы находились в течение последних 48 ч, было бы это для вас приемлемо?». Числовое значение ССПП также рассчитывали в пределах 75% распределения динамики стандартных показателей у пациентов, давших положительный ответ на поставленный вопрос.

Любопытно, что независимо от заболевания пациенты одинаково оценили эффект терапии. Так, достижение МКЗУ зафиксировано у 44% пациентов с АС, 43% с РА, 49% с ОА коленного или тазобедренного сустава, 43% с ОА кисти и 43% с НБС. ССПП было достигнуто у 64; 70; 75; 64 и 75% пациентов соответственно. Согласно проведенным расчетам, для боли абсолютное значение МКЗУ составило 17 (95% ДИ 15–18) мм по ВАШ, а относительное – снижение на 21% (95% ДИ 19–24%) по сравнению с исходным уровнем. Абсолютное значение ССПП было равно 42 (95% ДИ 40–44) мм по ВАШ, относительное – 44,6%. Авторы сделали выводы, что при лечении скелетно-мышечной боли МКЗУ по ВАШ следует принимать равным 15 мм, или 2 пунктам по ЧРШ 0–10, что соответствует улучшению на 20%. ССПП может быть достигнуто при абсолютном улучшении не менее чем на 40 мм по сравнению с исходным уровнем по ВАШ 100 мм.

В более позднем исследовании N. Bellamy и соавт. [16], основанном на наблюдении 609 больных ОА коленного сустава и суставов кистей в 7 странах, было определено МКЗУ и ССПП для более сложных комплексных индексов, используемых при ОА, – WOMAC и AUSCAN. МКЗУ по этим индексам составило 6–9 (от 10 до 17%) и 4–9 (от 8 до 15%) соответственно. ССПП было достигнуто при динамике показателей 39–48 для WOMAC и 38–45 для AUSCAN.

Конечно, значения МКЗУ и ССПП могут различаться в зависимости от популяции и характера исследования (РКИ, наблюдательное, когортное). Так, S. Rejtó и P. Vertin [11], оценив результаты лечения (не менее 7 дней) 2414 больных ОА коленного или тазобедренного сустава, определили ССПП как 5 пунктов при движении и 4 пункта в покое (по ЧРШ 0–10). МКЗУ, описываемое пациентами как «чувствовать себя лучше», составило всего 1 пункт по ЧРШ.

Недавно M.F. Olsen и соавт. [17] оценили МКЗУ в ходе метаанализа 66 исследований (n=31 254), в которых изучалась эффективность терапии хронической боли. Согласно проведенным расчетам, абсолютное МКЗУ в среднем равнялось 23 мм (95% ДИ 12–39) по ВАШ 100 мм; этому соответствовало относительное улучшение на 34% (95% ДИ 22–45%). При этом была отмечена четкая зависимость оценки результатов лечения пациентами от исходной выраженности боли.

Таким образом, по данным разных авторов, значение МКЗУ для боли колеблется от 15 до 20 мм по ВАШ в абсолютных и 20–34% в относительных цифрах. Полученные нами значения для удовлетворительного ответа на лечение выше, чем описанные в литературе, в абсолютных цифрах (30 мм) и близки в относительных (40%). Абсолютное значение хорошего ответа на лечение в нашем исследовании совпадает с ССПП, приведенным в работе F. Tubach и соавт. [10]: 40 и 42 мм, но выше в относительных цифрах: 60 и 44,6% соответственно.

Как было отмечено, определение МКЗУ принципиально важно для оценки эффективности лечения. С этим показателем тесно связан ряд других параметров, используемых в англоязычной литературе: «наименьшая определяемая разница» (smallest detectable difference, SDD), «минимальное обнаруживаемое изменение» (minimal detectable change, MDC), «минимальное клинически важное отличие» (minimal clinically important difference, MCID) или упомянутое выше МВО (MID). Хотя методология расчета этих параметров различается, они близки по сути: это наименьшее отличие в цифровых значениях выраженности симптома, которое ощущается пациентом при определении качественных показателей: например, среднее различие в интенсивности боли по ВАШ у пациентов, оценивающих свое самочувствие как плохое и удовлетворительное [18–20]. M.E. Stauffer и соавт. [20] проанализировали 5 РКИ при РА и 7 РКИ при ОА, в которых изучались результаты анальгетической терапии. Согласно расчетам, медиана МВО составила 25,4 мм по ВАШ 100 мм. МВО, по мнению этих авторов, варьируется в зависимости от исходной выраженности боли. Так, если ее интенсивность составляет 30–49 мм, то МВО будет 7–11 мм, если 50–65 мм, то МВО должно равняться 19–27 мм, если >65 мм, то МВО превысит 29 мм. Соответственно, если снижение боли не достигает уровня МВО, то можно говорить об отсутствии ответа на терапию.

Исходя из этого, при организации клинических исследований следует использовать в качестве одного из основных показателей эффективности число пациентов, ответивших на терапию (у которых уровень снижения боли превышает МВО и как минимум соответствует МКЗУ). Именно так поступали авторы ряда крупных РКИ, когда в качестве основного показателя эффективности выбирали уменьшение интенсивности боли на 30% (приблизительно соответствующее или превышающее МКЗУ в большинстве работ). В качестве примера можно привести два РКИ, выполненные J.V. O'Donnell и соавт. [21], в которых проводилось 6-недельное сравнение целекоксиба и трамадола у 1598 больных с хронической НБС, работу H.Y. Lin и соавт. [22], оценивавших действие эторикоксиба у 500 больных ОА с предшествующей неэффективностью НПВП, а также три 12-недельных РКИ, выполненных B. Lange и соавт. [23], в которых сравнивалась эффективность тапентадола, оксикодона и плацебо у 2986 больных ОА и НБС.

Заключение. Таким образом, объективизация оценки результатов анальгетической терапии с определением показателей МКЗУ, ССПП и МВО является важным аспектом унификации клинических исследований. Использование этих параметров позволяет более точно и достоверно определить значимость и *полезность* полученных данных для реальной врачебной практики. Это особенно ценно для ОА: с

помощью таких показателей можно получить представление не только о боли, но и о функциональных возможностях пациента. Как продемонстрировал анализ данных исследования ПАРАЦЕЛЬС, МКЗУ составляет 30 мм по ВАШ

(или 40%), ССПП – 40 мм по ВАШ (или 60%). Несомненно, требуются масштабные многоцентровые исследования для более точного определения этих показателей для российской популяции.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Насонов ЕЛ, Яхно НН, Каратеев АЕ и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. Научно-практическая ревматология. 2016;54(3):247-65. doi: 10.14412/1995-4484-2016-247-265
- Borenstein D, Altman R, Bello A, et al. American College of Rheumatology Pain Management Task Force. Report of the American College of Rheumatology Pain Management Task Force. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):590-9.
- Geenen R, Overman CL, Christensen R, et al. EULAR recommendations for the health professional's approach to pain management in inflammatory arthritis and osteoarthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018 Jun;77(6):797-807. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212662
- Karcioglu O, Topacoglu H, Dikme O, Dikme O. A systematic review of the pain scales in adults: Which to use? *Am J Emerg Med*. 2018 Apr;36(4):707-714. doi: 10.1016/j.ajem.2018.01.008. Epub 2018 Jan 6.
- Bailly F, Fautrel B, Gossec L. Pain assessment in rheumatology – How can we do better? A literature review. *Joint Bone Spine*. 2016 Jul;83(4):384-8. doi: 10.1016/j.jbspin.2016.01.001. Epub 2016 Feb 15.
- Englbrecht M, Tarner IH, van der Heijde DM, et al. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl*. 2012 Sep;90:3-10. doi: 10.3899/jrheum.120335
- Doganay Erdogan B, Leung YY, Pohl C, et al. Minimal Clinically Important Difference as Applied in Rheumatology: An OMERACT Rasch Working Group Systematic Review and Critique. *J Rheumatol*. 2016 Jan;43(1):194-202. doi: 10.3899/jrheum.141150. Epub 2015 Jun 1.
- Ostelo R, de Vet H. Clinically important outcomes in low back pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2005 Aug;19(4):593-607.
- Tubach F, Ravaud P, Beaton D, et al. Minimal clinically important improvement and patient acceptable symptom state for subjective outcome measures in rheumatic disorders. *J Rheumatol*. 2007 May;34(5):1188-93.
- Tubach F, Ravaud P, Martin-Mola E, et al. Minimum clinically important improvement and patient acceptable symptom state in pain and function in rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, chronic back pain, hand osteoarthritis, and hip and knee osteoarthritis: Results from a prospective multinational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Nov;64(11):1699-707. doi: 10.1002/acr.21747
- Perrot S, Bertin P. «Feeling better» or «feeling well» in usual care of hip and knee osteoarthritis pain: determination of cutoff points for patient acceptable symptom state (PASS) and minimal clinically important improvement (MCII) at rest and on movement in a national multicenter cohort study of 2414 patients with painful osteoarthritis. *Pain*. 2013 Feb;154(2):248-56. doi: 10.1016/j.pain.2012.10.017. Epub 2012 Oct 30.
- Machado G, Maher C, Ferreira P, et al. Efficacy and safety of paracetamol for spinal pain and osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ*. 2015 Mar 31;350:h1225. doi: 10.1136/bmj.h1225
- Jevsevar D, Donnelly P, Brown GA, Cummins DS. Viscosupplementation for Osteoarthritis of the Knee: A Systematic Review of the Evidence. *J Bone Joint Surg Am*. 2015 Dec 16;97(24):2047-60. doi: 10.2106/JBJS.N.00743
- Каратеев АЕ, Лила АМ, Погожева ЕЮ и др. Какие факторы влияют на эффективность длительной анальгетической терапии при остеоартрите? Анализ данных многоцентрового 3-месячного исследования ПАРАЦЕЛЬС. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):68-75. [Karateev AE, Lila AM, Pogozheva EYu, et al. What factors influence the effectiveness of long-term analgesic therapy for osteoarthritis? Analysis of data from a multicenter 3-month PARACELUS study. *Terapevticheskiei arkhiv*. 2019;91(5):68-75. (In Russ.)].
- Каратеев АЕ. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. 2013;(5):46-53. [Karateev AE. Factors that affect the effectiveness of analgesic therapy. *Nevrologiya i psikhiiatriya*. 2013;(5):46-53. (In Russ.)].
- Bellamy N, Hochberg M, Tubach F, et al. Development of multinational definitions of minimal clinically important improvement and patient acceptable symptomatic state in osteoarthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015 Jul;67(7):972-80. doi: 10.1002/acr.22538
- Olsen MF, Bjerre E, Hansen MD, et al. Minimum clinically important differences in chronic pain vary considerably by baseline pain and methodological factors: systematic review of empirical studies. *J Clin Epidemiol*. 2018 Sep;101:87-106.e2. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.05.007. Epub 2018 May 21.
- Angst F, Aeschlimann A, Stucki G. Smallest detectable and minimal clinically important differences of rehabilitation intervention with their implications for required sample sizes using WOMAC and SF-36 quality of life measurement instruments in patients with osteoarthritis of the lower extremities. *Arthritis Rheum*. 2001 Aug;45(4):384-91.
- Salaffi F, Stancati A, Silvestri C, et al. Minimal clinically important changes in chronic musculoskeletal pain intensity measured on a numerical rating scale. *Eur J Pain*. 2004 Aug;8(4):283-91.
- Stauffer ME, Taylor SD, Watson DJ, et al. Definition of nonresponse to analgesic treatment of arthritic pain: an analytical literature review of the smallest detectable difference, the minimal detectable change, and the minimal clinically important difference on the pain visual analog scale. *Int J Inflam*. 2011;2011:231926. doi: 10.4061/2011/231926. Epub 2011 May 5.
- O'Donnell JB, Ekman EF, Spalding WM, et al. The effectiveness of a weak opioid medication versus a cyclo-oxygenase-2 (COX-2) selective non-steroidal anti-inflammatory drug in treating flare-up of chronic low-back pain: results from two randomized, double-blind, 6-week studies. *J Int Med Res*. 2009 Nov-Dec;37(6):1789-802.
- Lin HY, Cheng TT, Wang JH, et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a real-world effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010 May;13(2):144-50. doi: 10.1111/j.1756.185X.2010.01468.x
- Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A, et al. Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther*. 2010 Jun;27(6):381-99. doi: 10.1007/s12325-010-0036-3. Epub 2010 Jun 11.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
5.03.2020/29.03.2020/1.04.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Каратеев А.Е. <https://orcid.org/0000-0002-1391-0711>
Погожева Е.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-5103-5447>.
Амирджанова В.Н. <https://orcid.org/0000-0001-5382-6357>
Филатова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-2475-8620>
Нестеренко В.А. <https://orcid.org/0000-0002-7179-8174>