

Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания

Алексеева Л.И.^{1,2}, Мазуров В.И.³, Зонова Е.В.⁴, Ершова О.Б.⁵, Решетько О.В.⁶

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁵ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ярославль; ⁶ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр.1;

³Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., 41; ⁴Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52;

⁵Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5; ⁶Россия, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность совместного внутримышечного введения Траумель® С и Цель® Т с последующей терапией таблетированным препаратом Цель® Т у пациентов с остеоартритом (ОА) коленного сустава (КС), имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания.

Материал и методы. В анализ включено 119 пациентов 45–79 лет (78,2% женщин и 21,8% мужчин) с подтвержденным диагнозом ОА КС по критериям Альтмана, II–III стадией по Kellgren–Lawrence и подтвержденным заболеванием сердечно-сосудистой системы.

Основным критерием эффективности было изменение интенсивности боли в целевом КС по субшкале «Боль» опросника WOMAC (А) на завершающем визите по сравнению с исходным уровнем, а дополнительными – динамика отдельных симптомов ОА КС по опроснику WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, суммарный индекс) при каждом визите, интенсивность боли в целевом КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), время прохождения 15 м и общая оценка заболевания пациентом по ВАШ. Кроме того, оценивались продолжительность приема и доза парацетамола (если он использовался), а также качество жизни по EuroQoL и нежелательные явления (НЯ). Проведен также анализ безопасности терапии у пациентов, получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата.

Результаты и обсуждение. Интенсивность боли по WOMAC снизилась в среднем на 3,8 балла: с 7,6 до 3,8 балла (95% доверительный интервал, ДИ от -4,3 до -3,3). Данные об изменении симптомов ОА КС (боль, скованность и функциональная недостаточность) по каждой подшкале WOMAC и суммарный индекс свидетельствовали о значимом улучшении ($p < 0,0001$) при каждом последующем визите.

Уровень боли по ВАШ уменьшился на 52%. Отмечено улучшение функциональной способности суставов: изменение времени прохождения 15 м ($p < 0,0001$) с 19,5 до 16,4 с. Оценка качества жизни по EuroQoL также улучшилась с $57,1 \pm 16,2$ балла исходно до $71,1 \pm 14,8$ балла на 84-й день терапии.

У 30 (25,2%) пациентов возникли НЯ, в основном со стороны нервной системы: головная боль (7,6%) и гипестезия (1,7%). Серьезных НЯ не зарегистрировано. Связь НЯ с приемом исследуемого препарата выявлена у 4 пациентов (головная боль, гипестезия, мышечные спазмы и боль в месте инъекции).

Заключение. Результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность применения препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. На фоне терапии отмечено значимое уменьшение боли и других клинических признаков ОА (скованности, ограничения физической активности), что позволяет рекомендовать данную схему лечения для пациентов с коморбидной патологией, а также с риском развития НЯ при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов.

Ключевые слова: остеоартрит коленного сустава; сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания; лечение; лекарственные средства с многоцелевым действием.

Контакты: Елена Владимировна Зонова; elena_zonova@list.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Мазуров ВИ, Зонова ЕВ, Ершова ОБ, Решетько ОВ. Результаты клинического исследования препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с остеоартритом коленного сустава, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. Современная ревматология. 2023;17(5):79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease

Alekseeva L.I.^{1,2}, Mazurov V.I.³, Zonova E.V.⁴, Ershova O.B.⁵, Reshetko O.V.⁶

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia, St. Petersburg; ⁴Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁵Yaroslavl State Medical University, Ministry of Health of Russia, Yaroslavl; ⁶Saratov State Medical University named after V.I. Razumovsky, Ministry of Health of Russia, Saratov

¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

³41, Kirochnaya Street, St. Petersburg 191015, Russia; ⁴52, Krasny Prospect, Novosibirsk 630091, Russia;

⁵5, Revolutzionnaya Street, Yaroslavl 150000, Russia; ⁶112, Bolshaya Kazachia Street, Saratov 410012, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of simultaneous intramuscular administration of Traumeel® S and Zeel® T followed by therapy with the tablet medication Zeel® T in patients with knee osteoarthritis (OA) and concomitant cardiovascular diseases.

Material and methods. The analysis included 119 patients aged 45–79 years (78.2% women and 21.8% men) with confirmed diagnosis of knee OA according to Altman criteria, stage II–III according to Kellgren–Lawrence and confirmed cardiovascular disease.

The main indicator of efficacy was the change in pain intensity in the target knee joint according to the “Pain” subscale of the WOMAC questionnaire (A) at the final examination compared to the baseline. Other criteria were the dynamics of each symptom of knee OA according to the WOMAC questionnaire (pain, stiffness, and functional impairment, total score) on each visit, pain intensity in the target joint on a visual analogue scale (VAS), time it takes to travel 15 m, and the patient’s overall disease assessment on the VAS. In addition, duration of use and dose of paracetamol (if used) were assessed, as well as quality of life by EuroQol and adverse events (AEs). Treatment safety was also analyzed in patients who had received at least one dose of the study drug.

Results and discussion. WOMAC pain intensity decreased by on average of 3.8 points: from 7.6 to 3.8 points (95% confidence interval, CI from -4.3 to -3.3). Data on changes in knee OA symptoms (pain, stiffness, and functional impairment) for each WOMAC subscale and the total score showed significant improvement at each follow-up visit ($p < 0.0001$).

The VAS pain level decreased by 52%. An improvement in joint function was noted: the time it takes to travel 15 m fell from 19.5 to 16.4 s ($p < 0.0001$). The EuroQol quality of life score also improved from 57.1 ± 16.2 points at baseline to 71.1 ± 14.8 points on the 84th day of therapy. Thirty (25.2%) patients had AEs, mainly neurological: headache (7.6%) and hypoesthesia (1.7%). No serious AEs were recorded. An association between AEs and study drug use was noted in 4 patients (headache, hypoesthesia, muscle cramps, and injection site pain).

Conclusion. The results of the study confirm the efficacy and safety of the use of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee OA who have concomitant cardiovascular disease. During therapy, a significant decrease in pain and other clinical signs of OA (stiffness, limitation of physical activity) was observed, which allows us to recommend this treatment regimen for patients with comorbid pathology, as well as with the risk of developing of AEs during non-steroidal anti-inflammatory drugs therapy.

Keywords: osteoarthritis of the knee; concomitant cardiovascular disease; treatment; multipurpose drugs.

Contact: Elena Vladimirovna Zonova; elena_zonova@list.ru

For reference: Alekseeva LI, Mazurov VI, Zonova EV, Ershova OB, Reshetko OV. Results of a clinical study of Traumeel® S and Zeel® T in patients with knee osteoarthritis and concomitant cardiovascular disease. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2023; 17(5):79–86. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-5-79-86

Остеоартрит (ОА) периферических суставов и суставов позвоночника занимает первое место по частоте среди заболеваний опорно-двигательной системы [1, 2], при этом отмечается неуклонный рост его распространенности. Так, если в 1990 г. ОА был диагностирован у 248 млн жителей Земли, то в 2019 г. — уже у 528 млн, т. е. примерно за 30 лет его частота увеличилась на 113,25%. Кроме того, ранее ОА рассматривался как болезнь второй половины жизни, но в последние годы отмечается его омоложение, и ОА все чаще диагностируется у более молодых пациентов [1]. Полагают, что это связано прежде всего с пандемией ожирения, и последние популяционные исследования подтвердили, что избыточная масса тела является одним из главных факторов риска развития ОА [3]. К тому же увеличение продолжи-

тельности жизни привело к старению населения, что также способствовало увеличению частоты ОА.

Высокая распространенность ОА диктует необходимость его правильной диагностики и лечения врачами разных специальностей, поэтому многие профессиональные сообщества предлагают свои рекомендации для ведения больных ОА. Все клинические рекомендации основаны на комплексном подходе к лечению, включающем комбинацию немедикаментозных, медикаментозных и хирургических методов. При этом целью лечения является не только уменьшение боли, но и повышение физической, профессиональной и социальной активности больного, а также замедление прогрессирования ОА. Вместе с тем в реальной клинической практике рекомендованные методы лечения ОА используются недо-

статочено полно, и около 40% больных не удовлетворены результатами терапии [4].

Для медикаментозной терапии применяются пероральные (нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, – симптоматические средства замедленного действия) и парентеральные (внутриуставные – в/с – инъекции глюкокортикоидов – ГК, – препаратов гиалуроновой кислоты) средства [5, 6].

Накоплен большой практический опыт стандартной терапии ОА, но большинство назначаемых анальгетических средств ассоциируется с повышением риска нежелательных явлений (НЯ) и ограничениями длительности применения, вместе с тем качество жизни пациентов остается неудовлетворительным. В ряде ретроспективных аналитических исследований отмечено, что НПВП обуславливают повышение риска НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы (ССС) [7, 8]. В/с инъекции ГК дают краткосрочный эффект (от 1 до 4 нед) и показаны только при синовите коленного сустава (КС). Кроме того, существует мнение, что повторное в/с введение ГК способствует увеличению деструкции хряща и возникновению НЯ [9, 10]. Таким образом, поиск новых подходов к терапии остается одной из актуальных задач лечения ОА. Особенно важен подбор эффективных и безопасных схем лечения ОА для пациентов с коморбидной сердечно-сосудистой патологией. Так, в исследовании, посвященном влиянию терапии на состояние ССС, указано, что применение ряда НПВП, прежде всего высокоселективных, сопровождается увеличением риска развития инсульта, причем не только ишемического, но и геморрагического. Регулярный прием НПВП может привести к повышению риска декомпенсации хронической сердечной недостаточности у пациентов с исходной патологией ССС [11].

Во многих странах для лечения воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата и ОА длительное время применяются многокомпонентные препараты с низкой концентрацией действующих веществ Траумель® С и Цель® Т, которые в России используются с 1995 г. Траумель® С содержит 14 природных компонентов, воздействующих на различные звенья воспалительного процесса. Препарат оказывает комплексное влияние на систему цитокинов, регулируя воспалительный ответ, увеличивает синтез медиаторов, снижающих активность воспаления. При этом, в отличие от НПВП, он не подавляет активность циклооксигеназы (ЦОГ) 2 и лишен свойственных НПВП НЯ и противопоказаний к назначению [12, 13].

Механизм действия многокомпонентного препарата Траумель® С был подробно изучен в экспериментальном исследовании G. St. Laurent и соавт. [14] на модели воспаления *in vivo* посредством скрининга транскриптома. Было установлено влияние препарата на экспрессию генов, отвечающих за ответ на повреждение, стягивание краев раны (мышечное сокращение), синтез факторов роста, белков тканевой регенерации в воспалительном каскаде, цитокинов и факторов заживления раны. В целом Траумель® С воздействовал на многие звенья воспаления, при этом не подавляя ЦОГ2 [14–16], тогда как диклофенак продемонстрировал противоположный эффект, особенно в отношении защитной реакции и подвижности клеток [16].

Траумель® С усиливает биосинтез производных 12/15-липоксигеназы и проразрешающих медиаторов (липоксин LXA4,

резолвины RvD2 и RvD5, марезин MaR1 и протектин PD1) *in vivo* в рандомизированном параллельном плацебо-контролируемом исследовании на модели зимозан-индуцированного перитонита у мышей [15] и *in vitro* на макрофагах, полученных из моноцитов человека, инфицированных *Staphylococcus aureus*. Важно отметить, что в модели зимозан-индуцированного перитонита Траумель® С ускорял кинетику нейтрофилов и индекс разрешения нейтрофилов почти на 6 ч. Эти исследования подтверждают его терапевтический потенциал в разрешении воспаления.

Эффективность и безопасность препарата Траумель® С были изучены в ряде клинических исследований, в которых выявлены более быстрое уменьшение выраженности симптомов гонартроза по сравнению с плацебо [17], а также сопоставимая эффективность с традиционными методами лечения (анальгетические, противовоспалительные препараты и др.) при лучшем профиле безопасности Траумеля® С [18].

Комплексный и разнонаправленный механизм действия препарата Цель® Т основан на активности его компонентов, включающих как субстрат хрящевой ткани, так и растительные субстанции, антиоксиданты, коферменты, регулирующие метаболизм хондроцитов.

Механизм действия препарата *ex vivo* изучался на хондроцитах человека при ОА. Методом РНК-секвенирования анализировались экспрессия генов и типы синтезируемых белковых молекул, участвующих в хондрогенезе и процессе воспаления. Наблюдались снижение продукции белков CCN1, MMP13, ADAMTS4, значимое повышение продукции коллагеновых пропептидов II типа в среднем на 27%, а также увеличение синтеза агрекана и коллагена II типа [19]. В культуре хондроцитов значительно подавлялся синтез pro-MMP13, что потенциально замедляло деградацию хряща.

Эффективность и безопасность Цель® Т оценивались в ряде клинических исследований, в которых отмечено значимое уменьшение выраженности клинических симптомов ОА после курса из 10 инъекций препарата [20]. При использовании таблетированной формы Цель® Т у пациентов с ОА КС выявлены сопоставимая с таковой селективных ингибиторов ЦОГ2 (целекоксиб капсулы по 100 или 200 мг и рофекоксиб таблетки 12,5 или 25 мг) эффективность [21], а также улучшение функции сустава и качества жизни пациентов [22] при хорошей переносимости и благоприятном профиле безопасности.

Схема совместного в/с применения препаратов Цель® Т и Траумель® С у больных ОА КС с болевым синдромом средней степени тяжести была изучена в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании MOZArT [23]. Данные препараты по всем клиническим параметрам оказались эффективнее плацебо и не различались по безопасности. Авторы считают, что такую комбинацию можно рассматривать как один из вариантов терапии при ОА КС, особенно у пациентов с коморбидной патологией и высоким риском развития НЯ. Траумель® С и Цель® Т можно безопасно сочетать с другими методами терапии ОА.

Цель настоящего проспективного несравнительного открытого многоцентрового клинического исследования IV фазы – оценка эффективности и безопасности совместного внутримышечного (в/м) введения Траумель® С и Цель® Т с последующей терапией таблетированной формой Цель® Т у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-со-

судистые заболевания. Траумель® С и Цель® Т являются многокомпонентными гомеопатическими лекарственными препаратами, зарегистрированными на территории Российской Федерации по показаниям, которые включают ОА КС с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Материал и методы. Исследование проводилось в пяти клинических центрах Российской Федерации: ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва), ООО «Медицинский центр «Здоровая семья» (Новосибирск), ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» (Санкт-Петербург), ООО «Центр медицинских консультаций и исследований ПРАКТИКА» (Ярославль), ГУЗ «Областная клиническая больница» (Саратов).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [GCP, ICH E6 (R2) от 09.11.2016] и регламентируется действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации.

Планировалось включить в исследование 120 пациентов. Размер выборки был рассчитан исходя из того, что основная конечная точка представляет собой разность между средними показателями. Максимум для визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) – 100 мм. Стандартное отклонение для верхней дельты имеет предел: $100/(12) \wedge 0,5=30$. Доверительный интервал для оценки дельты составляет <10 . Таким образом, погрешность в оценке дельты должна равняться $\sim 2,5$, из чего можно сделать вывод, что выборка составит $(30/2,74) \wedge 2=119,88 \sim 120$.

Критерии включения: диагноз ОА КС по критериям Альтмана; II–III стадия ОА по Kellgren–Lawrence; подтвержденное заболевание ССС; уровень боли после прохождения 15 м (15-метровый прогулочный тест) без посторонней помощи в целевом КС – от 40 до 90 мм, в нецелевом КС – ≤ 30 мм по ВАШ, регулярный прием НПВП в течение предыдущих 2 нед с уменьшением интенсивности боли.

Критерии не включения: противопоказания для назначения исследуемых препаратов; беременность и кормление грудью; любые серьезные травмы или хирургическое вмешательство на целевом КС в предшествующие 12 мес; показания к хирургическому лечению ОА КС; наличие воспаления синовиальной оболочки КС, требующего в/с инъекций; в/с инъекции за 3 мес до включения в исследование; наличие сопутствующей боли любой другой локализации, оцениваемой по ВАШ выше, чем в целевом КС (например, боль в пояснице, фибромиалгия, анкилозирующий спондилит); индекс массы тела (ИМТ) >38 кг/м²; нестабильность мениска или значительная вальгусная/варусная деформация, требующая корректирующей остеотомии; системные или в/с инъекции ГК в любой сустав в течение 3 мес до включения в исследование; в/с инъекции гиалуроновой кислоты в целевой КС; пероральный прием средств, содержащих глюкозамин, и/или хондроитина сульфат, и/или диасереин за 1 мес до включения в исследование.

Лечение проводилось по следующей схеме: в/м инъекции Траумель® С 2,2 мл с 1-го по 11-й день и Цель® Т 2,2 мл в 1-й, на 4-й, 8-й и 11-й дни, затем до 84-го дня – Цель® Т по 1 таблетке 3 раза в день. Дозы препаратов были выбраны в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препаратов Траумель® С и Цель® Т.

В случае отсутствия достаточного обезболивающего эффекта пациенты могли принимать парацетамол в таблетках по 500 мг в качестве «препарата поддержки». Доза парацетамола – ≤ 3 г/сут, длительность приема – ≤ 4 последовательных дней, или суммарно – ≤ 12 г за 7 дней. Пациенты могли принимать любые лекарственные препараты, назначенные врачом для лечения сопутствующих заболеваний, за исключением препаратов, запрещенных в данном исследовании: НПВП (кроме ацетилсалициловой кислоты в качестве профилактики сердечно-сосудистых заболеваний), в том числе для наружного применения, любые анальгетические препараты, ГК, предназначенные для перорального приема и инъекций, в том числе в/с, психотропные препараты, которые могли повлиять на оценку боли пациентом или на результаты исследования (например, антидепрессанты).

Основным показателем эффективности было изменение интенсивности боли в целевом КС по субшкале «Боль» опросника WOMAC (А) на завершающем визите по сравнению с исходным. Дополнительными критериями оценки эффективности служили: динамика отдельных симптомов ОА КС по опроснику WOMAC (боль, скованность и функциональная недостаточность, суммарный индекс) при каждом визите, интенсивность боли в целевом КС по ВАШ, время прохождения 15 м и общая оценка заболевания пациентом по ВАШ (ОЗП). Кроме того, анализировались продолжительность приема и доза парацетамола (если он использовался), а также качество жизни по EuroQoL и НЯ.

Статистический анализ проводился с помощью специализированного программного обеспечения R-Project. Для сравнения качественных и последовательных данных применялись точный критерий Фишера и критерий χ^2 , а количественных данных – t-критерий или критерий Манна–Уитни (в зависимости от характера распределения данных). Для сравнения показателей между визитами использовался Q-критерий Кохрена или критерий Фридмана. Оценка нормальности распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка.

Сопутствующие заболевания и НЯ указывались в виде кодов с использованием терминов MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities – Словарь по нормативно-правовой деятельности в области медицины).

Результаты. Из 120 включенных в настоящую работу пациентов у 1 было отозвано информированное согласие до приема первой дозы исследуемого препарата. Таким образом, в исследование было включено 119 пациентов, составивших ИТТ-популяцию (Intention to Treat – популяция с назначенным лечением). Один пациент принимал запрещенные препараты и был исключен из набора РР (Per Protocol – данные субъектов, завершивших исследование без нарушений протокола).

В исследование вошли пациенты с ОА КС в возрасте 45–79 лет (средний возраст – $63,4 \pm 8,0$ лет), среди них было 78,2% женщин и 21,8% мужчин. Средний ИМТ составлял $29,55 \pm 4,50$ кг/м². У большинства больных (78%) на момент скрининга имелась II, у остальных – III стадия ОА.

Самой частой сопутствующей патологией у участников исследования были сердечно-сосудистые заболевания и нарушения обмена веществ (см. таблицу). Для терапии сопутствующих заболеваний наиболее часто использовались бисопролол и периндоприл (соответственно в 23,5 и 19,3% случаев).

Коморбидная патология у пациентов с ОА КС (n=119)
Comorbid pathology in patients with knee OA (n=119)

Сопутствующие заболевания	n (%)
Сердечно-сосудистые заболевания (ГБ, ИБС)	84 (70,6)
Сосудистые расстройства	61 (51,3)
Нарушения обмена веществ (ожирение, дислипидемия, СД)	65 (54,6)
Постменопауза, менопауза	41 (34,5)
Желудочно-кишечные расстройства (хронический гастрит)	39 (32,8)
Эндокринные расстройства	16 (13,4)
Гепатобилиарные нарушения (хронический холецистит)	14 (11,8)
Заболевания почек (нефролитиаз, киста почки, нефроптоз)	14 (11,8)
Заболевания органов дыхания (хронический бронхит, бронхиальная астма)	13 (10,9)
Инфекции (цистит, хронический пиелонефрит, хронический тонзиллит)	10 (8,4)
Неврологические нарушения (церебральный атеросклероз, сосудистая энцефалопатия)	10 (8,4)

Примечание. ГБ – гипертоническая болезнь; ИБС – ишемическая болезнь сердца; СД – сахарный диабет.

Интенсивность боли по ВАШ после 15-метровой ходьбы для целевого КС по сравнению с исходной на момент последнего визита также значительно уменьшилась – в среднем на 29,9 мм (с 57,4 до 27,4 мм, т. е. на 52%; $p < 0,0001$). Также значимым для каждого визита было изменение времени прохождения 15 м, которое сократилось в среднем с 19,5 до 16,4 с ($p < 0,0001$), что говорит об уменьшении функциональной недостаточности.

Общая оценка заболевания пациентом к визиту 5 (день 84) по сравнению с исходным уровнем рассматривалась как упорядоченная категориальная переменная и анализировалась с помощью теста симметрии. Статистически значимое улучшение было выявлено у большинства пациентов ($p < 0,0001$), и только в 1 случае отмечено ухудшение данного показателя (с хорошего до удовлетворительного).

В качестве дополнительного параметра оценки эффективности исследуемых препаратов учитывались коли-

Приверженность лечению в среднем была высокой – $98,47 \pm 1,83\%$. Ее рассчитывали по формуле:

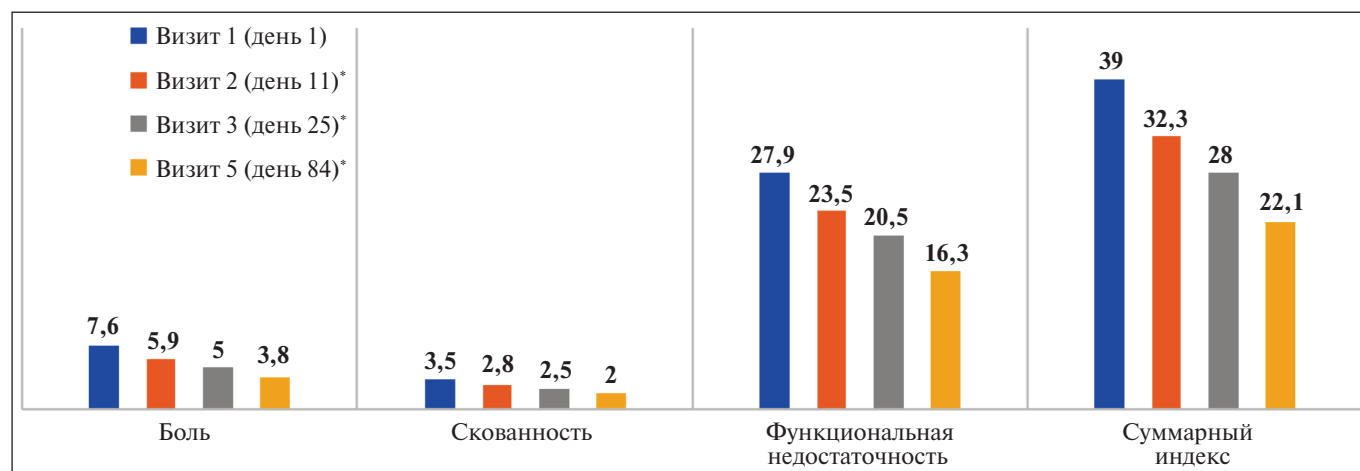
(фактически принятое количество препарата) / (количество назначенного препарата) $\times 100\%$.

Анализ эффективности терапии проведен у 118 пациентов. Интенсивность боли по соответствующей подшкале WOMAC (основной показатель эффективности) уменьшилась в среднем на 3,8 балла: с 7,6 до 3,8 балла (95% доверительный интервал, ДИ от -4,3 до -3,3). Данные об изменении симптомов ОА КС (боль, скованность и функциональная недостаточность) по каждой подшкале WOMAC и суммарный индекс существенно улучшались ($p < 0,0001$) при каждом последующем визите пациентов (см. рисунок). Таким образом, динамика основных проявлений заболевания подтверждает эффективность исследуемой схемы лечения ОА КС.

чество и продолжительность применения парацетамола. Общая продолжительность его приема составила в среднем $15,6 \pm 14,9$ дня, суммарная доза – $23,3 \pm 26,1$ таблетки. При этом 18% всех включенных в исследование пациентов не приняли ни одной таблетки парацетамола за весь период наблюдения, а 25% больных потребовалось менее 3 таблеток на протяжении менее 2 дней за весь период терапии. Количество парацетамола, принятое между визитами 3 и 5, составило в среднем 13 таблеток за 9,7 дней приема в течение 60 дней терапии.

Оценка качества жизни (по EuroQol) улучшилась с $57,1 \pm 16,2$ балла в 1-й день до $71,1 \pm 14,8$ балла на 84-й день терапии.

Анализ безопасности проведен у всех 119 пациентов, получивших хотя бы одну дозу препарата. За время исследования



Динамика симптомов ОА (боль, скованность, функциональные нарушения). * – статистически значимое уменьшение показателя на момент визитов 1, 2, 3 и 5 по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,0001$)

Dynamics of OA symptoms (pain, stiffness, functional impairment). * – statistically significant decrease in the indicator at visits 1, 2, 3 and 5 compared to the baseline level ($p < 0,0001$)

у 30 (25,2%) пациентов возникли НЯ. Наиболее частыми были НЯ со стороны нервной системы: головная боль (7,6%) и гипестезия (1,7%). Серьезных НЯ в ходе исследования не наблюдалось. Большинство НЯ (95,4%) разрешились. В 35 (53,9%) случаях НЯ не требовали лечения, а в 26 назначалась дополнительная терапия. Связь НЯ с приемом исследуемого препарата отмечена у 4 пациентов (головная боль, гипестезия, мышечные спазмы и боль в месте инъекции). Анализ основных показателей жизнедеятельности во время визитов выявил клинически незначимое снижение систолического артериального давления на 25-й день (визит 3) и на 84-й день (визит 5) по сравнению с исходными данными (визит 1). Другие жизненно важные показатели, такие как артериальное давление, пульс, частота дыхания, температура тела, существенно не менялись.

Обсуждение. Проблема ОА обусловлена его высокой распространенностью [2], гетерогенностью клинических проявлений, высокой коморбидностью [24–33], ухудшением качества жизни и последующей инвалидизацией. Основными целями терапии ОА являются: уменьшение боли; сохранение или улучшение функции суставов; повышение качества жизни; предупреждение НЯ, связанных с фармакотерапией [34].

Клинические наблюдения показали разный характер манифестации, течения и прогрессирования ОА. Обычно заболевание начинается постепенно, с боли в суставах, чаще при движении, со временем развиваются структурные изменения, определяемые при рентгенографии (остеофиты, значительное сужение суставной щели). При ОА нередко отсутствует корреляция между симптомами болезни и структурными изменениями. Иногда интенсивная боль наблюдается при отсутствии явных рентгенологических проявлений. По мере прогрессирования ОА снижаются функциональные возможности больного, появляется более интенсивная боль в суставах, особенно ночью в покое, что свидетельствует о развитии синовита [35, 36]. Для купирования боли необходимо применять анальгетические и противовоспалительные препараты, поскольку интенсивная боль в суставе – фактор риска более быстрого прогрессирования ОА.

Настоящее исследование доказало эффективность и безопасность применения комбинации препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС. На фоне лечения отмечено значимое уменьшение боли и других клинических признаков ОА (скованности, ограничения физической активности).

Часто ОА сопровождается сердечно-сосудистыми заболеваниями (инфаркт миокарда, ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака, ИБС, СД 2-го типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность \geq II функционального класса), при которых следует максимально снижать дозу или избегать назначения любых НПВП. В нашем исследовании продемонстрировано, что на фоне применения Траумель® С и Цель® Т использование НПВП можно сократить до минимального уровня.

Представляется важным показать клиническую значимость полученных изменений, сопоставив данные настоящей работы с клиническими рекомендациями и результатами исследований релевантности показателей при ОА. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России по гонартрозу [37], при определении эффективности лечения значение индекса WOMAC от 15 до 28 считается хорошим результатом. В ходе настоящего исследования этот показатель снизился с 39 до 22,1, т. е. на 43%, что является хорошим эффектом.

Для оценки клинической релевантности результатов лечения важное значение имеет также показатель минимального клинически значимого улучшения – МКЗУ (clinically important improvement). F. Tubach и соавт. [38] определяли связь между МКЗУ и функциональными нарушениями у пациентов с ОА КС и тазобедренного сустава. При ОА КС МКЗУ считается снижение боли по ВАШ на 40,8% и уменьшение счета по подшкале функциональной недостаточности WOMAC на 26%. Авторы показали, что на достижение МКЗУ влияет исходная степень тяжести симптомов, но не возраст, продолжительность заболевания или пол. При сопоставлении этих данных с результатами настоящего исследования можно видеть, что интенсивность боли по ВАШ уменьшилась на 52%, а счет по подшкале функциональной недостаточности – на 41,6%, что значимо превышает МКЗУ для пациентов с гонартрозом.

Таким образом полученные нами результаты оценки эффективности препаратов Траумель® С и Цель® Т у пациентов с ОА КС можно считать значимыми для реальной клинической практики.

Вопрос о взаимоотношении коморбидности и ОА остается открытым. Неоднородность заболевания отмечена во многих исследованиях [27, 28]. Показана взаимосвязь патогенетических механизмов ОА и сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения, метаболического синдрома, СД 2-го типа [26, 39–46]. В настоящее исследование было включено 120 пациентов с подтвержденным сопутствующим заболеванием ССС, для лечения которого они принимали соответствующие препараты. Мы не оценивали влияние коморбидности на эффективность лечения и особенности ОА. Поэтому значительный интерес может представлять дальнейший анализ полученных данных. Например, оценка клинического эффекта лечения у больных разного возраста, пола, его зависимость от стадии заболевания, ИМТ. Представляется важным также оценить эффективность лечения отдельных групп пациентов с ОА в зависимости от наличия того или иного коморбидного заболевания (патология ССС, СД, ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта). Эти задачи могут быть решены при последующем анализе полученных результатов.

Заключение. Многокомпонентные препараты с низким содержанием действующих веществ Траумель® С и Цель® Т широко применяются в терапии ОА. Данные настоящего исследования подтвердили эффективность и безопасность комбинированной многоэтапной схемы терапии этими препаратами у пациентов с ОА КС, имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания. При оценке результатов лечения отмечались статистически значимое улучшение всех показателей и низкая потребность в применении парацетамола, что говорит о достаточном противовоспалительном и обезболивающем эффекте использованной комбинации. Была продемонстрирована хорошая приверженность пациентов терапии Траумель® С и Цель® Т. Оценка безопасности показала отсутствие серьезных НЯ, значимых изменений лабораторных показателей.

Таким образом, в настоящем исследовании были подтверждены благоприятные переносимость и профиль безопасности исследуемых препаратов. Полученные результаты значимы для клинической практики, что позволяет рекомендовать данную схему для лечения пациентов с сопутствующей патологией, а также больных с повышенным риском развития НЯ при использовании НПВП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Martel-Pelletier J, Barr AJ, Cicuttini FM, et al. Osteoarthritis. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Oct 13;2:16072. doi: 10.1038/nrdp.2016.72.
2. Johnson V, Hunter D. The epidemiology of osteoarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2014 Feb;28(1):5-15. doi: 10.1016/j.berh.2014.01.004.
3. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):184-195. doi: 10.1016/j.joca.2021.04.020. Epub 2021 Sep 14.
4. Conaghan PG, Abraham L, Graham-Clarke P, et al. Understanding current prescription drug treatment paradigms for patients with osteoarthritis in Europe. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79(Suppl 1):118. doi:10.1136/annrheumdis-2020-eular.4776
5. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675. doi: 10.1136/bmj.c4675.
6. Мазуров ВИ, редактор. Клиническая ревматология. Руководство для врачей. 3-е издание. Москва: Е-нот; 2021. 696 с. [Mazurov VI, editor. *Klinicheskaya revmatologiya. Rukovodstvo dlya vrachei. 3-e izdanie* [Clinical rheumatology. A guide for doctors. 3rd edition]. Moscow: E-noto; 2021. 696 p.]
7. Laine L, Smith R, Min K, et al. Systematic review: the lower gastrointestinal adverse effects of non-steroidal antiinflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Sep 1;24(5): 751-67. doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03043.x.
8. Rostom A, Muir K, Dube C, et al. Gastrointestinal safety of cyclooxygenase-2 inhibitors: a Cochrane Collaboration systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jul; 5(7):818-28, 828.e1-5; quiz 768. doi: 10.1016/j.cgh.2007.03.011. Epub 2007 Jun 6.
9. Leong R, Chan F. Drug-induced side effects affecting the gastrointestinal tract. *Expert Opin Drug Saf*. 2006 Jul;5(4):585-92. doi: 10.1517/14740338.5.4.585.
10. Arroll B, Goodyear-Smith F. Corticosteroid injections for osteoarthritis of the knee: meta-analysis. *BMJ*. 2004 Apr 10;328(7444): 869. doi: 10.1136/bmj.38039.573970.7C. Epub 2004 Mar 23.
11. Пырикова НВ, Антропова ОН, Осипова ИВ. Нежелательные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов и пути их снижения. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2019;1 5(5):750-758. [Pyrikova NV, Antropova ON, Osipova IV. Adverse reactions from the cardiovascular system when taking nonsteroidal anti-inflammatory drugs and ways to reduce them. *Ratsional'naya Farmakoterapiya v Kardiologii*. 2019;1 5(5):750-758. (In Russ.)].
12. Общая терапия. Каталог препаратов фирмы «Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ». 2016. [General therapy. Catalog of drugs of "Biologische Heilmittel Heel GmbH". 2016].
13. Fernandes JC, Martel-Pelletier J, Pelletier JP. The role of cytokines in osteoarthritis pathophysiology. *Biorheology*. 2002; 39(1-2):237-46.
14. St Laurent G^{3rd}, Seilheimer B, Tackett M, et al. Deep Sequencing Transcriptome Analysis of Murine Wound Healing: Effects of a Multicomponent, Multitarget Natural Product Therapy-Tr14. *Front Mol Biosci*. 2017 Aug 17;4:57. doi: 10.3389/fmolb.2017.00057. eCollection 2017.
15. Jordan PM, van Goethem E, Müller AM, et al. The Natural Combination Medicine Traumeel (Tr14) Improves Resolution of Inflammation by Promoting the Biosynthesis of Specialized Pro-Resolving Mediators. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Nov 3;14(11):1123. doi: 10.3390/ph14111123.
16. St Laurent G^{3rd}, Toma I, Seilheimer B, et al. RNAseq Analysis of Treatment-dependent Signaling Changes During Inflammation in a Mouse Cutaneous Wound Healing Model. *BMC Genomics*. 2021 Nov 25;22(11):854. doi: 10.1186/s12864-021-08083-2.
17. Thiel W, Borho B. Posttraumatische Kniegelenksergüsse und intraartikuläre Traumeel-N-Injektion. *Orthop Prax*. 1991;11:721-725.
18. Schneider C, Schneider B, Hanisch J, van Haselen R. The role of a homeopathic preparation compared with conventional therapy in the treatment of injuries: An observational cohort study. *Complement Ther Med*. 2008 Feb;16(1):22-7. doi: 10.1016/j.ctim.2007.04.004. Epub 2007 Jul 12.
19. Sanchez C, Hemmer K, Krömmelbein N, et al. Reduction of Matrix Metalloproteinase 13 and Promotion of Chondrogenesis by Zeel T in Primary Human Osteoarthritic Chondrocytes. *Front Pharmacol*. 2021 May 11;12: 635034. doi: 10.3389/fphar.2021.635034. eCollection 2021.
20. Gottwald R, Weiser M. Treatment of Osteoarthritis of the Knee with Zeel T. *Med Biol*. 2000;13(4):109-113
21. Birnesser H, Klein P, Weiser M. A Modern Homeopathic Medication Works as well as COX 2 Inhibitors for Treating Osteoarthritis of the Knee. *Der Allgemeinarzt*. 2003;25(4):261-4.
22. Wolfgang S, Weiser M. Osteoarthritis Patients Regain Mobility. *Biologische Medizin*. 2000;29(6):295-299.
23. Lozada CJ, del Rio E, Reitberg DP, et al. A double-blind, randomized, saline-controlled study of the efficacy and safety of co-administered intra-articular injections of Tr14 and Ze14 for treatment of painful osteoarthritis of the knee: The MOZArT trial. *European Journal of Integrative Medicine*. 2017;13:54-63.
24. Kadam UT, Jordan K, Croft PR. Clinical comorbidity in patients with osteoarthritis: a case-control study of general practice consultants in England and Wales. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):408-14. doi: 10.1136/ard.2003.007526.
25. Fernandes GS, Valdes AM. Cardiovascular disease, and osteoarthritis: common pathways and patient outcomes. *Eur J Clin Invest*. 2015 Apr;45(4):405-14. doi: 10.1111/eci.12413. Epub 2015 Feb 20.
26. Li H. Vascular pathology in osteoarthritis. *Orthoped J China*. 2010;1:18.
27. Наумов АВ, Верткин АЛ, Алексеева ЛИ и др. Остеоартроз и сердечно-сосудистые заболевания. Общие факторы риска и клинико-патогенетические взаимосвязи. Оптимизация терапии. Профилактическая медицина. 2010;(3):35-41. [Naumov AV, Vertkin AL, Alekseeva LI, et al. Osteoarthritis and cardiovascular diseases. Common risk factors and clinical and pathogenetic relationships. Optimization of therapy. *Profilakticheskaya meditsina*. 2010;(3):35-41. (In Russ.)].
28. Насонова ВА. Остеоартроз – проблема полиморбидности. *Consilium medicum*. 2009;(1):5-8. [Nasonova VA. Osteoarthritis – the problem of polymorbidity. *Consilium medicum*. 2009;(1):5-8. (In Russ.)].
29. Wieland HA, Michaelis M, Kirschbaum BJ, Rudolph KA. Osteoarthritis – an untreatable disease? *Nat Rev Drug Discov*. 2005 Apr; 4(4):331-44. doi: 10.1038/nrd1693.
30. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Sep; 99(9):3177-83. doi: 10.1210/jc.2014-1043. Epub 2014 Apr 29.
31. Zhuo Q, Yang W, Chen J, Wang Y. Metabolic syndrome meets osteoarthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2012 Dec;8(12):729-37. doi: 10.1038/nrrheum.2012.135. Epub 2012 Aug 21.
32. Красивина ИГ, Долгова ЛН, Носкова АС. Влияние сахарного диабета 2-го типа на проявления гонартроза. Сахарный диабет. 2007;(3):24-26. [Krasivina IG, Dolgova LN, Noskova AS. The effect of type 2 diabetes mellitus on the manifestations of gonarthrosis. *Sakharnyi diabetes*. 2007;(3):24-26. (In Russ.)].
33. Лаврухина АА. Особенности поражения коленных суставов при сахарном диабете. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Ярославль; 2004. 25 с. [Lavrukina AA. Features of knee joint damage in diabetes mellitus. Autoref. diss. cand. med. sci. Yaroslavl; 2004. 25 p.]
34. Лиля АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-53.

- [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis, taking into account updated international recommendations. *Meditinskoe obozrenie*. 2019;3(11-2):48-53. (In Russ.)].
35. Case R, Thomas E, Clarke E, Peat G. Prodromal symptoms in knee osteoarthritis: a nested case-control study using data from the Osteoarthritis Initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Jul;23(7):1083-9. doi: 10.1016/j.joca.2014.12.026. Epub 2015 Apr 3.
36. Roemer FW, Guermazi A. Osteoarthritis year in review 2014: imaging. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Dec;22(12):2003-12. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.012. Epub 2014 Nov 22.
37. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/667_1
38. Tubach F, Ravaud P, Baron G, et al. Evaluation of clinically relevant changes in patient reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: the minimal clinically important improvement. *Ann Rheum Dis*. 2005 Jan;64(1):29-33. doi: 10.1136/ard.2004.022905. Epub 2004 Jun 18.
39. Conde J, Gomez R, Bianco G, et al. Expanding the adipokine network in cartilage: identification and regulation of novel factors in human and murine chondrocytes. *Ann Rheum Dis*. 2011 Mar;70(3):551-9. doi: 10.1136/ard.2010.132399. Epub 2011 Jan 7.
40. Zhang P, Zhong ZH, Yu HT, Liu B. Significance of increased leptin expression in osteoarthritis patients. *PLoS One*. 2015 Apr 20;10(4):e0123224. doi: 10.1371/journal.pone.0123224. eCollection 2015.
41. Griffin TM, Fermor B, Huebner JL, et al. Diet-induced obesity differentially regulates behavioral, biomechanical, and molecular risk factors for osteoarthritis in mice. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R130. doi: 10.1186/ar3068. Epub 2010 Jul 6.
42. Vuolteenaho K, Koskinen A, Moilanen E. Leptin — a link between obesity and osteoarthritis. Applications for prevention and treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014 Jan;114(1):103-8. doi: 10.1111/bcpt.12160. Epub 2013 Nov 20.
43. Scotece M, Mobasheri A. Leptin in osteoarthritis: Focus on articular cartilage and chondrocytes. *Life Sci*. 2015 Nov 1;140:75-8. doi: 10.1016/j.lfs.2015.05.025. Epub 2015 Jun 19.
44. Berenbaum F, Eymard F, Houard X. Osteoarthritis, inflammation and obesity. *Curr Opin Rheumatol*. 2013 Jan;25(1):114-8. doi: 10.1097/BOR.0b013e32835a9414.
45. Romeo GR, Lee J, Shoelson SE. Metabolic syndrome, insulin resistance, and roles of inflammation — mechanisms and therapeutic targets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2012 Aug;32(8):1771-6. doi: 10.1161/ATVBAHA.111.241869.
46. Fernandez-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome. *Endocr Rev*. 2003 Jun;24(3):278-301. doi: 10.1210/er.2002-0010.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.08.2023/24.09.2023/27.09.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется ООО «Хеель Рус». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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 article is sponsored by Heel. The conflict of interests did not affect the results of the study. The authors are fully responsible for submitting the final version of the manuscript to the press. All the authors took part in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>

Мазуров В.И. <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>

Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0001-8529-4105>

Ершова О.Б. <https://orcid.org/0000-0002-4120-6836>

Решетько О.В. <https://orcid.org/0000-0003-3107-7636>