

Эффективность и безопасность использования фенилбутаона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава

В.А. Нестеренко, д.м.н. А.Е. Каратеев, В.А. Зеленов, д.м.н. Е.Г. Зоткин

ФГБНУ НИИР им В.А. Насоновой, Москва

РЕЗЮМЕ

Введение: остеоартрит (ОА) является самым распространенным заболеванием среди суставных заболеваний человека. При ОА развивается хроническая боль в пораженных суставах и снижается качество жизни пациентов, приводя к значительным ограничениям в повседневной деятельности и потере трудоспособности. Один из ведущих методов лечения заключается в применении нестероидных противовоспалительных препаратов.

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутримышечных инъекций фенилбутаона при ОА коленного сустава.

Материал и методы: в проспективное исследование включено 30 пациентов, из них 21 (70%) женщина (медиана возраста всех пациентов 48 [35; 62] лет), с подтвержденным диагнозом ОА по данным рентгенологического обследования и с наличием активного синовита по результатам УЗИ. Все пациенты получали внутримышечные инъекции препарата АМБЕНИУМ® парентерал 2 мл с интервалом 7 дней. Критериями эффективности были динамика боли при движении (по 100 мм визуальной аналоговой шкале, ВАШ), функциональная способность (по опросникам HAQ-DI и KOOS), динамика ультразвуковых признаков воспаления в коленном суставе. Результаты лечения оценивали в ходе 5 последовательных визитов: до начала курса, после 2-го и 3-го введения (через 7 ± 2 и 14 ± 2 дня), через 28 ± 2 и 56 ± 2 дня после начала исследования.

Результаты исследования: на фоне лечения отмечалось значительное улучшение всех показателей боли и функции коленного сустава. Средняя выраженность боли по ВАШ исходно и к концу наблюдения составила 40 [30; 60] и 20 [0; 30] мм ($p=0,000008$), средние значения показателя по KOOS составили 59,6 [32,5; 73,6] и 72,7 [54,9; 87,4] балла ($p=0,009469$), по HAQ-DI — 1,1 [0,88; 1,75] и 1,0 [0,84; 1,3] балла ($p=0,07$). В результате проведенного лечения избыточное количество жидкости сохранилось только у 30% больных. Отмечено достоверное ($p<0,05$) уменьшение толщины синовиальной оболочки и количества жидкости в сумке. Серьезных нежелательных явлений не отмечено.

Заключение: инъекционная терапия препаратом АМБЕНИУМ® парентерал является эффективным методом купирования болевого синдрома при ОА коленного сустава и сопряжена с низким риском нежелательных явлений.

Ключевые слова: остеоартрит, коленный сустав, синовит, боль, нестероидные противовоспалительные препараты, фенилбутаон, парентеральное введение.

Для цитирования: Нестеренко В.А., Каратеев А.Е., Зеленов В.А., Зоткин Е.Г. Эффективность и безопасность использования фенилбутаона для внутримышечного введения при остеоартрите коленного сустава. РМЖ. 2021;1(*):1–7.

ABSTRACT

Efficacy and safety of phenylbutazone use intramuscularly in knee osteoarthritis

V.A. Nesterenko, A.E. Karateev, V.A. Zelenov, E.G. Zotkin

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow

Background: osteoarthritis (OA) is the most common disease among joint diseases. In OA, there is developing chronic pain that decreases the life quality of patients, leading to significant limitations in daily activities and disability. One of the leading treatment methods is the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

Aim: to evaluate the efficacy and safety of phenylbutazone intramuscular injections in knee OA.

Patients and Methods: 30 patients participated in the prospective study, including 21 (70%) women (the median age of all patients was 48 [35; 62] years) with a confirmed diagnosis of OA according to X-ray examination data and the presence of active synovitis according to ultrasound results. All patients received intramuscular injections of AMBENIUM® parenteral 2 ml with an interval of 7 days. The efficacy criteria were the pain dynamics during movement (according to the 100 mm VAS) and functional status (according to the HAQ-DI and KOOS questionnaires), and the dynamics of ultrasound inflammatory indicators in the knee joint. The treatment results were assessed during 5 consecutive visits: before the start of the course, after the 2nd and 3rd administration (after 7 ± 2 and 14 ± 2 days), after 28 ± 2 and 56 ± 2 days after the start of the study.

Results: during treatment, there was a significant improvement in all indicators of pain and knee joint function. The average pain severity according to VAS at baseline and by the end of the follow-up was 40 [30; 60] and 20 [0; 30] mm ($p=0.000008$), respectively; the average values of the KOOS indicator were 59.6 [32.5; 73.6] and 72.7 [54.9; 87.4] points ($p=0.009469$), for HAQ-DI — 1.1 [0.88; 1.75] and 1.0 [0.84; 1.3] points ($p=0.07$). As a result of the treatment, the excess amount of fluid was preserved only in 30% of patients. There was a significant ($p<0.05$) decrease in the thickness of the synovial membrane and the amount of fluid in the bursa. No serious adverse events were observed.

Conclusion: injection therapy with AMBENIUM® parenteral is an effective method of relieving pain in knee OA and is associated with a low risk of adverse events.

Keywords: *osteoarthritis, knee joint, synovitis, pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, phenylbutazone, parenteral administration.*

For citation: *Nesterenko V.A., Karateev A.E., Zelenov V.A., Zotkin E.G. Efficacy and safety of phenylbutazone use intramuscularly in knee osteoarthritis. RMJ. 2021;1(*):2–7 (in Russ.).*

ВВЕДЕНИЕ

Остеoarthritis (OA) — одно из наиболее часто встречающихся заболеваний опорно-двигательного аппарата, которое является ведущей причиной инвалидизации людей старшего возраста. Вместе с тем в последние десятилетия наблюдается рост заболеваемости среди взрослого трудоспособного населения. На фоне длительно текущего болевого синдрома снижается качество жизни пациентов, может развиваться депрессия, другие коморбидные состояния [1–3]. Как показывают крупные эпидемиологические исследования, в Российской Федерации распространенность OA составляет 11–13% среди взрослого населения [4, 5]. Частота симптоматического OA коленного сустава достигает 25% в когорте лиц старше 65 лет [6].

Симптоматика OA в дебюте ограничивается болью, иногда припуханием и тугоподвижностью пораженных суставов, на поздних стадиях формируется стойкое нарушение функции, что приводит к утрате работоспособности. Рентгенологически OA проявляется уменьшением толщины суставного хряща, формированием субхондрального склероза и остеофитов по краям суставных поверхностей, при объективном обследовании выявляются признаки синовита, а на фоне длительно текущего воспалительного процесса развиваются гипертрофия синовиальной оболочки и деформация [7].

Современная концепция лечения OA основывается на использовании лекарственной терапии, целью которой является подавление локального воспаления и замедление дегенерации суставного хряща. Также в комплексном лечении применяются немедикаментозные методы: физиотерапия, лечебная физкультура, снижение избыточной массы тела, предпринимаются попытки коррекции биомеханических нарушений [8].

В амбулаторной практике наиболее часто назначаются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), способные за короткий промежуток времени снизить интенсивность боли и повысить качество жизни пациента. Однако для достижения максимального анальгетического эффекта требуется применение НПВП в максимальных терапевтических дозировках. При длительном использовании НПВП повышается риск возникновения нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы, кровотечения), сердечно-сосудистой системы (включая сосудистые катастрофы), системы гемостаза и др. [9].

В настоящее время наблюдается тенденция к более частому использованию парентеральных форм НПВП в связи с их более высокой биодоступностью, обеспечивающей ускоренное наступление анальгетического эффекта в сравнении с пероральными формами [10]. При этом сохраняется актуальность вопрос о безопасности применения НПВП в разных лекарственных формах [9].

Цель исследования: оценить эффективность и безопасность внутримышечных инъекций препарата АМБЕНИУМ® парентерал (ООО «ТРИВИУМ–XXI») при OA коленного сустава.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В проспективное исследование включено 30 пациентов с OA коленного сустава, из них 21 (70%) женщина. Медиана возраста пациентов составила 48 [35; 62] лет, медиана длительности заболевания — 5 [2; 10] лет. У 9 (30%) больных имелась коморбидная патология: артериальная гипертензия (55,5%), инфаркт миокарда в анамнезе (11,1%), аутоиммунный тиреоидит (11,1%), сахарный диабет (11,1%), язвенный анамнез (11,1%). До исследования 43,3% пациентов принимали НПВП с недостаточным анальгетическим эффектом.

Критерии включения в исследование:

- ♦ возраст от 25 до 75 лет;
- ♦ рентгенологически установленный диагноз OA коленного сустава;
- ♦ воспалительный фенотип OA коленного сустава, подтвержденный наличием выпота и/или утолщением синовиальной оболочки при УЗИ;
- ♦ выраженная боль в суставах (≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале, ВАШ) и/или необходимость в регулярном приеме НПВП;
- ♦ подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- ♦ операции на исследуемом суставе;
- ♦ внутрисуставное введение глюкокортикостероидов или гиалуроновой кислоты в течение 6 нед. до начала исследования;
- ♦ инфекционный артрит или боли в коленном суставе, вызванные другими причинами (внутрисуставная опухоль, villonodular synovitis);
- ♦ тяжелые заболевания печени, почек, крови, сердечно-сосудистой системы, злокачественное новообразование, в т. ч. в анамнезе (давностью менее 5 лет), язва желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения;
- ♦ участие в другом клиническом исследовании;
- ♦ плохое общее состояние или другие причины, по которым пациенту будет трудно совершать регулярные визиты в исследовательский центр;
- ♦ беременность или лактация;
- ♦ гиперчувствительность к компонентам препарата.

Для локального внутримышечного введения использовали препарат АМБЕНИУМ® парентерал (раствор для внутримышечного введения, содержащий фенилбутазон натрия 400 мг, в пересчете на фенилбутазон — 373,4 мг; лидокаина гидрохлорида моногидрат 4 мг, в пересчете на лидокаина гидрохлорид — 3,75 мг; вспомогательные вещества: пропиленгликоль, натрия гидроксид, вода для инъекций). Препарат вводили внутримышечно трижды с интервалом в 7 ± 2 дня.

Результаты лечения оценивали в ходе 5 последовательных визитов: до начала курса, после 2-го и 3-го введения (через 7 ± 2 и 14 ± 2 дня), через 28 ± 2 и 56 ± 2 дня после начала исследования. Критериями эффективности были уменьшение интенсивности боли по ВАШ, положительная динамика функциональной активности по опросникам HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index) и KOOS

(Knee injury and Osteoarthritis Outcome Score), вербальная оценка эффекта от проводимой терапии пациентом (плохой, слабый, удовлетворительный, хороший, отличный), суточная потребность в приеме других НПВП. В день проведения процедуры пациенту запрещали прием НПВП.

Для математической обработки данных использовали программу Statistica 15.0 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели представлены в виде медианы, 25-го и 75-го перцентилей (Me [25p; 75p]), качественные параметры — в виде абсолютного и относительного (%) показателей. Для сравнения показателей использовали непараметрические критерии Манна — Уитни, χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

На фоне терапии препаратом АМБЕНИУМ® парентерал интенсивность боли в целом по группе достоверно снизилась с 40 [30; 60] до 20 [0; 30] баллов ($p < 0,0001$), к концу исследования наблюдалось увеличение функциональных показателей по KOOS (табл. 1).

У всех пациентов к концу наблюдения отмечено уменьшение интенсивности боли. Полное купирование боли произошло у 33,3% (рис. 1) — эта категория пациентов представлена людьми моложе 45 лет, а классификационно ОА у них был вторичный (связанный с предшествующей травмой). Незначительная положительная динамика интенсивности боли (не более 10% от исходного уровня) наблюдалась у 4 пациентов с первичным ОА, эти пациенты были старше 65 лет (65, 71, 75 и 81 год).

В обследованной группе пациентов функциональные нарушения в повседневной жизни в среднем можно оценить как умеренные. При этом у 18% индекс HAQ-DI был более 1,1 балла, а у 12 пациентов зарегистрированы минимальные нарушения (менее 1,1 балла). В ходе исследования наблюдалась тенденция к восстановлению функций, обеспечивающих повседневную жизнедеятельность. У 13 (43,33%) пациентов отмечено полное восстановление основных функций жизнедеятельности согласно опроснику HAQ-DI.

Таблица 1. Динамика основных клинических показателей

Показатель	До лечения	После лечения	p
Боль в целевом коленном суставе по ВАШ, мм	40 [30; 60]	20 [0; 30]	0,001
KOOS, баллов	59,6 [32,5; 73,6]	72,7 [54,9; 87,4]	0,009
HAQ-DI, баллов	1,1 [0,88; 1,75]	1,0 [0,84; 1,3]	0,076

Таблица 2. Динамика ультразвуковых признаков воспаления при ОА коленного сустава

Показатель	До лечения	После лечения	p
Жидкость в коленном суставе по данным УЗИ, человек	30 (100%)	9 (30%)	0,001
Размер бурсита (верхний заворот), мм	7 [6; 8]	6 [5; 6]	0,009
Толщина синови, мм	3,5 [3; 4]	2 [2; 3]	0,001

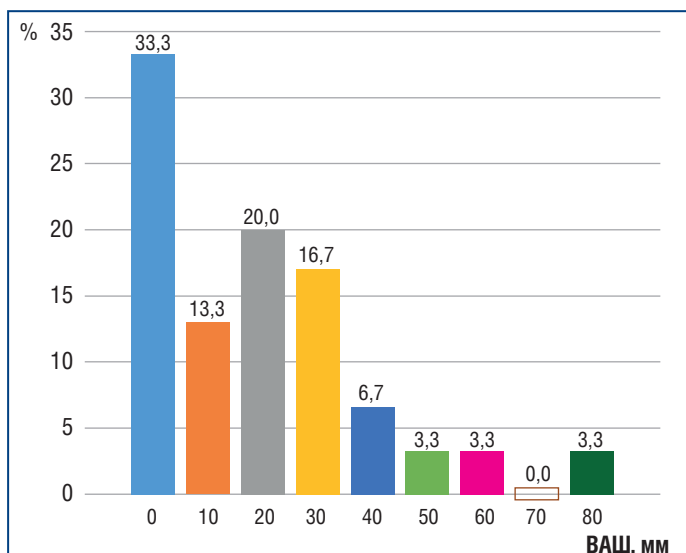


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от интенсивности боли к концу наблюдения

По данным УЗИ коленного сустава в динамике, внутримышечное введение исследуемого препарата оказало влияние на все признаки воспаления (табл. 2).

При включении в исследование у всех пациентов имелось утолщение синовиальной оболочки до 3 мм и более и/или наличие жидкости в супрапателлярной сумке. В результате проведенного лечения избыточное количество жидкости сохранилось только у 30% больных. Толщина синовиальной оболочки, а также количество жидкости в сумке достоверно уменьшились.

Все пациенты показали ответ на проводимую терапию. В совокупности остались удовлетворены результатами лечения 26 (86,6%) пациентов. Вербальную оценку «отлично», которая соответствовала полному восстановлению функции и купированию боли в целевом суставе, дали 7 (23,3%) пациентов, оценили эффект как хороший и удовлетворительный 10 (33,3%) и 9 (30%) пациентов соответственно. И только у 4 (13,3%) пациентов эффект от лечения оказался слабым.

Переносимость препарата АМБЕНИУМ® парентерал была хорошей. Не зафиксировано случаев серьезных нежелательных явлений (НЯ), потребовавших отмены дальнейших введений препарата. В зависимости от степени повышения уровня аланинаминотрансферазы (АлАТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) лекарственное повреждение печени классифицировали как гепатоцеллюлярное (цитолитическое), холестатическое или смешанное. У 3 (10%) пациентов на фоне терапии отмечено повышение уровня АлАТ не более чем в 2 раза от верхней границы нормы, и у 2 (6,7%) пациентов — повышение уровня ЩФ. Во всех случаях лекарственное поражение печени расценено как легкое, не требовавшее исключения пациентов из исследования.

Не было зарегистрировано ни одного случая гиперчувствительности, не наблюдалось покраснения или уплотнения мягких тканей в местах инъекций. На фоне снижения интенсивности болевого синдрома пациенты не нуждались в дополнительном приеме другого НПВП.

Обсуждение

Полученные нами данные свидетельствуют об эффективности внутримышечных инъекций препарата АМБЕНИУМ® парентерал при боли в области коленного сустава, связан-

ной с ОА. К концу наблюдения выраженность боли по ВАШ снизилась почти в 2 раза. При этом значительное улучшение отмечено уже через 2 нед. после начала терапии, а затем выраженность эффекта нарастала. Этот результат представляется особенно важным, поскольку ранее все больные уже получали консервативное лечение НПВП, которое не позволило добиться существенного улучшения состояния.

Наши данные подтверждают результаты серии исследований эффективности применения парентеральных форм НПВП, проведенных в нашей стране и за рубежом. В.Б. Василюк и соавт. [10] сравнили эффективность внутримышечного введения фенилбутазона и диклофенака у пациентов с острой болью в нижней части спины. Среднее изменение интенсивности боли по ВАШ в группе фенилбутазона было статистически значимо ($p < 0,001$). В этой же группе отмечено меньшее (на 29%) число НЯ. В работе Р.М. Brooks et al. [11] был проведен анализ эффективности различных доз фенилбутазона (300 и 50 мг). До начала исследования артикулярный индекс (АИ) составил $11,8 \pm 1,5$ в первой группе и $17,5 \pm 2,8$ — во второй ($p = 0,05$). Через 2 нед. наблюдения в обеих группах отмечено значительное снижение АИ до $2,3 \pm 0,1$ и $3,8 \pm 0,6$ соответственно, $p = 0,01$).

В 2018 г. М. Worboys et al. [12] указали на избыточные опасения в отношении НЯ при применении фенилбутазона. Высокая частота НЯ, включая тяжелые, больше зависела не от самого препарата, а от дозы и длительности его использования. В случае адекватного подбора дозировки и кратности введения фенилбутазон в качестве анальгетика, обеспечивающего кратковременный эффект, представляется вполне безопасным лекарственным средством, в т. ч. при наличии коморбидной патологии. Его применение не несет в себе чрезмерных рисков и может дать хорошие результаты.

В проведенном исследовании не было зафиксировано серьезных НЯ, которые могли бы стать причиной желудочно-кишечных кровотечений, нарушения функции печени и почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно полученным данным применение инъекционной терапии препаратом АМБЕНИУМ® парентерал для купирования боли и воспаления при воспалительном фенотипе ОА коленного сустава оказало существенное положительное влияние на основные клинические показатели заболевания. АМБЕНИУМ® парентерал достоверно снижал выраженность боли и способствовал улучшению функции, а также хорошо переносился и крайне редко вызывал НЯ. Серьезных осложнений на фоне проводимой терапии не отмечалось. Для более детальной оценки и уточнения безопасности использования данного препарата необходимы более масштабные исследования.

Исследование проведено при поддержке компании ООО «ТРИВИУМ-XXI».

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов: все авторы в одинаковом объеме принимали участие в анализе и интерпретации данных, редактировании черновых вариантов рукописи и утверждали окончательную версию статьи для публикации.

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации. Насонов Е.Л., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Rheumatology. Clinical guidelines. Nasonov E.L., ed. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.)].
2. Grassel S., Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. F1000Res. 2020;9. F1000FacultyRev-325. DOI: 10.12688/f1000research.22115.1.
3. Hawker G.A. Osteoarthritis is a serious disease. Clin Exp Rheumatol. 2019;37 Suppl 120 (5): S3–S6. PMID: 31621562.
4. Балабанова Р.М., Эрдеc Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в России в 2012–2013 гг. Научно-практическая ревматология. 2015;53(2):120–124. [Balabanova R.M., Erdes S.F. The incidence and prevalence of rheumatic diseases in Russia in 2012–2013. Rheumatology Science and Practice. 2015;53(2):120–124 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2015-120-124.
5. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля А.М. и др. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита). Научно-практическая ревматология. 2018;56(1):22–27. [Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M. et al. Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis). Rheumatology Science and Practice. 2018;56(1):22–27 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-22-27.
6. Pereira D., Peleteiro B., Araújo J. et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. Osteoarthritis Cartilage. 2011;19(11):1270–1285. DOI: 10.1016/j.joca.2011.08.009.
7. Derry S., Conaghan P., Da Silva J.A. et al. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2016;4(4): CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub3.
8. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Попкова Т.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения нимесулида у больных остеоартрозом: результаты 12-месячного открытого контролируемого исследования ДИНАМО (Длительное Использование Нимесулида при Артрозе Многофакторная Оценка). Научно-практическая ревматология. 2009;47(4):64–72. [Alekseeva L.I., Karateev A.E., Popkova T.V. et al. Efficacy and safety of nimesulide long term administration in patients with osteoarthritis: results of 12-months open controlled study DINAMO (long term administration of nimesulide in osteoarthritis multifactor assessment). Rheumatology Science and Practice. 2009;47(4):64–72 (in Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-1152.
9. Zhang S., Zhang Y., Liu P. et al. Efficacy and safety of etoricoxib compared with NSAIDs in acute gout: a systematic review and a meta-analysis. Clin Rheumatol. 2016;35(1):151–158. DOI: 10.1007/s10067-015-2991-1.
10. Василюк В.Б., Фарапонова М.В., Сыраева Г.И. Выбор НПВП для лечения острой и хронической боли у пациентов с ревматоидным артритом на амбулаторно-поликлиническом этапе. РМЖ. 2020;12:30–34. [Vasilyuk V.B., Farapontova M.V., Syraeva G.I. Selection of NSAIDs for the treatment of acute and chronic pain in patients with rheumatoid arthritis at the outpatient stage. RMJ. 2020;12:30–34 (in Russ.)].
11. Brooks P.M., Walker J.J., Dick W.C. Phenylbutazone: a clinico-pharmacological study in rheumatoid arthritis. Br J Clin Pharmacol. 1975;2(5):437–442. DOI: 10.1111/j.1365-2125.1975.tb00553.x.
12. Worboys M., Toon E. Phenylbutazone (Bute, PBZ, EPZ): one drug across two species. Hist Philos Life Sci. 2018 Mar 26;40 (2):27. DOI: 10.1007/s40656-018-0191-4.