

Л. И. Алексеева, А. Н. Карякин, А. В. Смирнов, Л. И. Беневоленская

**ПРИМЕНЕНИЕ РУМАЛОНА ПРИ ГОНАРТРОЗЕ**

Институт ревматологии РАМН, Москва

Патогенез остеоартроза (ОА) характеризуется несоответствием анаболических и катаболических процессов в матриксе хряща, что ведет к изменению синтеза матрикса. Патология при ОА обусловлена нарушением функции хондроцитов. Однако это только один из аспектов ОА, в патологический процесс вовлекается вся синовиальная система [1]. Нормализация измененного метаболизма хряща очень важна для успешного лечения ОА. Современные сведения о патологических механизмах ОА указывают на то, что базисный терапевтический препарат должен оказывать регулирующее действие на метаболизм хряща. Как показано во многих исследованиях *in vitro* и на моделях животных, хондропротективными свойствами обладает румалон. Он поддерживает жизнеспособность хондроцитов [2—4], оказывает влияние на метаболизм протеогликанов и коллагена [5—9], ингибирует действие хондролитических ферментов и увеличивает содержание ингибиторов хондролитических ферментов [9—12], а также нормализует ингибирующее действие интерлейкина-1 на синтез протеогликанов [13].

Немногочисленные клинические данные свидетельствуют о хондропротективном действии румалона. Так, применение румалона для лечения ОА коленных и тазобедренных суставов в длительном двойном слепом испытании показало его способность замедлять дегенеративные процессы в суставах [14]. Румалон оказывал влияние на субъективные параметры: уменьшал выраженность болевого синдрома, количество потребляемых противовоспалительных препаратов [14—17].

Целью настоящей работы было изучение влияния румалона на функцию коленных суставов, болевой синдром и нетрудоспособность у индустриальных рабочих в проспективном длительном наблюдении.

**Материалы и методы**

Работа проводилась на выборке больных ОА, выявленных при эпидемиологическом обследовании рабочих и служащих двух заводов: завода "Знамя революции" (Москва) и завода химического машиностроения (Электросталь, Московская область). Проведено открытое проспективное наблюдение в течение 3 лет за 100 рабочими, страдающими артрозом коленных суставов: 80 больных получали румалон и 20 — наблюдались в качестве контрольной группы. Больным контрольной группы и больным, получавшим румалон, при необходимости назначали ибупрофен в суточной дозе 200—1800 мг, им разрешались все виды физиотерапевтического лечения. В исследовании включали рабочих обоих полов, в возрасте 35—55 лет, страдающих артрозом коленных суставов, удовлетворяющих диагностическим критериям ОА Института ревматологии РАМН и АРА [18], имеющих рентгенологически I—III стадии по Kellgren-Lawrence. Критериями исключения были наличие у больных других ревматических заболеваний, микрокристаллических и инфекционных артритов, тяжелых заболеваний внутренних органов, включая инсулинзависимый сахарный диабет, посттравматического артроза.

Румалон вводили по 2,0 мл внутримышечно 2 раза в неделю в течение 7,5 нед (15 инъекций, 30,0 мл). Больные получали по 2 курса лечения румалоном в год с интервалом между курсами в 16,5 нед. За 3 года больные получили 6 курсов лечения. Клиническое исследование проводилось 4 раза в год, до и после каждого курса введения румалона, и состояло из оценки общего состояния больного, переносимости препарата и числа дней нетрудоспособности из-за артроза по больничным листам.

Параметры, описывающие состояние коленных суставов, включали кожную температуру над суставами, боль при пассивном движении, крепитацию, припухлость суставов, мышечную атрофию и оценивались по 3-балльной шкале (0 — отсутствие признака, 1 — легкая степень, 2 — тяжелая), объем движений в коленных суставах — в градусах.

Функцию коленных суставов анализировали по суммарному индексу Лекена, состоящего из следующих параметров: 1) боль в течение ночи (0 — нет, 1 — только при движении, 2 — без движения); 2) боль при ходьбе (0 — нет, 1 — при прохождении определенного расстояния, 2 — в начале движения); 3) боль в положении сидя после 2 ч (0 — нет, 1 — да); 4) утренняя скованность (0 — нет, 1 — меньше 15 мин, 2 — больше 15 мин); 5) усиление боли в положении стоя в течение 30 мин (0 — нет, 1 — да); 6) ограничение при прохождении определенного расстояния (0 — нет, 1 — больше 1 км, но затруднено, 2 — 1 км, 3 — 500—900 м, 4 — 300—500 м, 5 — 100—300 м, 6 — меньше 100 м).

Рентгенологическое исследование коленных суставов проводили в прямой и боковой проекциях в начале и конце лечения. Рентгенограммы оценивали слепым методом по следующим параметрам: сужение суставной щели в медиальной и латеральной отделах, наличие и размер остеофитов на бедренной, большеберцовой костях, надколеннике, межмышечковых возвышениях (в мм), наличие или отсутствие кистовидных просветлений костной ткани, краевых дефектов и костных некрозов. Общая оценка эффективности препарата определялась следующим образом: 1) улучшение: достоверное уменьшение болевого синдрома, функционального индекса, сохранение или увеличение объема движений в коленных суставах, отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования процесса; 2) без эффекта: сохранение болевого синдрома, отсутствие уменьшения суммарного функционального индекса, уменьшение объема движений в коленных суставах, отсутствие рентгенологических признаков прогрессирования процесса; 3) ухудшение: сохранение или усиление болевого синдрома, увеличение суммарного функционального индекса, уменьшение объема движений в коленных суставах, отсутствие или наличие прогрессирования при рентгенологическом исследовании.

Клиническая характеристика больных представлена в таблице. По основным клиническим параметрам обе группы больных были сопоставимы между собой. Практически у всех больных отмечалось двустороннее поражение коленных суставов, при рентгенологическом исследовании только у 1/4 больных обеих групп диагностирована III стадия ОА, у всех остальных — I—II стадии.

**Результаты и обсуждение**

За 3 года наблюдения из исследования выбыли 10 больных основной группы, 8 из которых были уволены с заводов по сокращению штатов, у 1 больного румалон был отменен из-за развития аллергической реакции в течение 3-го курса лечения, 1 больная выбыла из исследования после сложного перелома нижней конечности. В контрольной группе выбыли 5 человек: 3 — уволены с заводов, 2 — умерли (1 — от злокачественной опухоли горла, 1 — от несчастного случая).

Клиническая характеристика больных

Параметр	Число больных		p
	леченные румалоном (n = 80)	контроль (n = 20)	
Пол:			
женский	65	19	0,907
мужской	15	1	
Возраст, годы			
< 40	8	3	0,93
40—44	17	3	
45—49	13	4	
50—54	33	8	
> 55	9	2	
Характер труда:			
умственный	21	8	0,887
физический	59	12	
Индекс массы тела:			
< 24,35	11	2	0,513
24,35 < 25,96	7	3	
25,96 < 27,73	16	1	
> 27,73	46	14	
Длительность ОА, годы:			
< 5	30	10	0,249
5—10	32	4	
> 10	18	6	
Стадия ОА:			
I—II	59	16	0,564
III	21	4	

Как уже отмечалось, болевой синдром изучали по нескольким показателям. Анализ результатов показал, что в течение первых 3 мес наблюдения отмечалось снижение интенсивности боли в обеих группах больных, что, возможно, связано с применением ибупрофена. Далее у больных, леченных румалоном, все показатели боли продолжали снижаться, а у лиц контрольной группы, как правило, возвращались к исходному уровню. Самая быстрая динамика отмечена в интенсивности ночной боли, когда уже через 6 мес от начала лечения были получены статистически значимые различия между больными, леченными румалоном, и больными контрольной группы (рис. 1). Различия в динамике боли при пассивном движе-

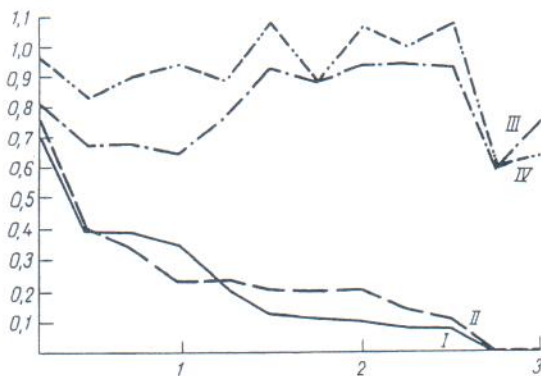


Рис. 1. Боль в течение ночи у больных ОА.

По оси абсцисс (здесь и на рис. 2, 3) — время наблюдения (в годах); по оси ординат — боль (в баллах).  
 I — румалон, левый коленный сустав, II — румалон, правый коленный сустав, III — контроль, левый коленный сустав, IV — контроль, правый коленный сустав.

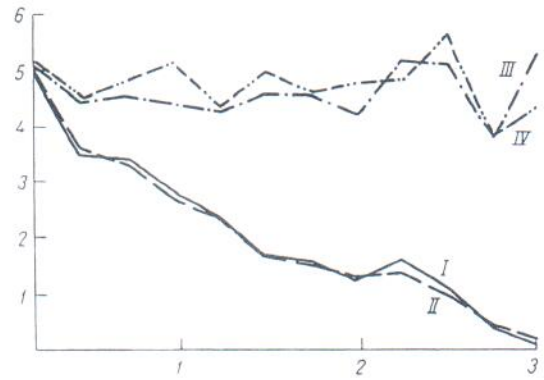


Рис. 2. Функциональный индекс Лекена у больных ОА.

По оси ординат — индекс Лекена (в баллах).

нии между двумя группами больных наблюдались к началу 3-го курса терапии, т. е. в начале 2-го года лечения (0,06 балла в основной группе и 0,29 — в контрольной;  $p < 0,017$ ). Аналогичные результаты получены при изучении боли при ходьбе (0,69 и 1,41;  $p < 0,01$ ). Через 1,5 года от начала лечения снижалась боль в положении сидя (0,12 и 0,46;  $p < 0,01$ ). Дольше всего сохранялась боль в положении стоя, различия между больными, леченными румалоном, и больными контрольной группы наблюдались только через 2 года от начала лечения (0,21 и 0,59;  $p < 0,01$ ). Аналогичные результаты приводил V. Rejholes [14], в группе больных гонартрозом, получавших румалон, уменьшение боли при пассивном движении в коленных суставах и интенсивности ночных болей отмечалось через 6 мес от начала лечения по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить о четком влиянии румалона на различные показатели боли у больных ОА.

Функцию суставов оценивали с помощью суммарного индекса Лекена и измерения объема движений в коленных суставах (в градусах). Изменения этих показателей были аналогичны изменениям показателей боли. Достоверные различия суммарного индекса Лекена отмечены через 1,5 года от начала лечения (рис. 2) ( $p < 0,05$ ). Показано значимое увеличение объема движений в коленных суставах у больных, получавших румалон, по сравнению с больными контрольной группы ( $p < 0,04$ ) (рис. 3).

Ибупрофен в начале исследования назначали всем больным, но не все больные дома принимали препарат. Тем не менее создается впечатление, что в группе пациентов, леченных румалоном, доза ибупрофена уменьшалась. Так, в начале исследования ибупрофен получали 59 больных основной группы, 35 из которых в конце исследования полностью отказались от приема препарата, а из 14 больных контрольной группы 10 — продолжали принимать препарат.

При анализе рентгенологических данных по признакам, приведенным выше, не выявлено статистически значимых различий между двумя группами больных, что связано, по-видимому, учитывая медленно прогрессирующее течение ОА,

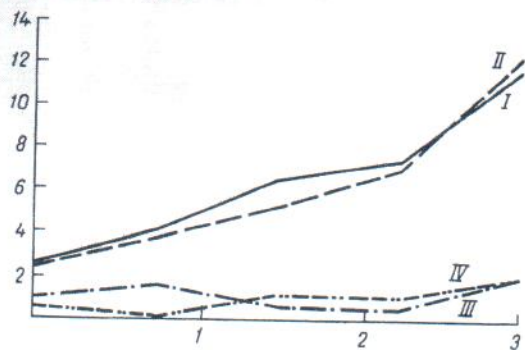


Рис. 3. Увеличение объема движений в коленных суставах у больных ОА.

По оси ординат — увеличение объема движений (в градусах).  
 I — румалон, правый коленный сустав, II — румалон, левый коленный сустав, III — контроль, правый коленный сустав, IV — контроль, левый коленный сустав.

с недостаточно длительным периодом наблюдения.

В основной группе улучшение отмечено у 87% больных, отсутствие эффекта — у 8, ухудшение — у 5%; в контрольной группе — у 0, 49 и 51% больных соответственно.

За время наблюдения временная нетрудоспособность по поводу гонартроза (21 рабочий день) зарегистрирована только у 1 больной, хотя болевой синдром наблюдался у многих больных. Нельзя исключить, что отсутствие больничных листов было связано с социальными факторами (тяжелое финансовое положение заводов, увольнение сотрудников).

Переносимость румалона в нашем исследовании была очень хорошей, побочные эффекты наблюдались лишь у 1 (0,01%) больного в виде аллергической сыпи, появившейся в начале 3-го курса введения препарата. Сыпь прошла после отмены румалона и без назначения дополнительной терапии.

Таким образом, проведенное исследование показало, что румалон эффективно влияет на болевой синдром при ОА, сохраняет и улучшает функцию суставов, хорошо переносится больными, редко вызывает побочные реакции; применение его должно быть длительным.

Известно, что деградация суставного хряща при ОА — процесс длительный и зависит от генетических и многочисленных средовых факторов. Экспериментальные данные, подтверждающие хондропротективное действие румалона на хрящ, а также немногочисленные клинические данные дают основание полагать, что румалон оказывает хондропротективное действие и может препятствовать прогрессированию ОА-процесса. Однако для более обоснованного суждения об этом целесообразно более длительное наблюдение и лече-

ние, которые диктуют необходимость продолжения лечения на общий срок до 5 лет, что совпадает с рекомендациями EULAR и ARA для лекарств, применяемых для лечения ОА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Wagenhauser F. J. // Fortbild.-Kurs Rheumatol. — 1987. — Bd 5. — S. 57—86.
2. Annefeld M., Kalbhen D. A. // Aktuelle Rheumatol. — 1983. — Bd 8. — S. 180—185.
3. Mazieres B., Herou A., Dambreville J. M., Thiechart M. // Ibid. — 1984. — Bd 9, N 2. — S. 133—138.
4. Annefeld M., Erne B. // Clin. Rheumatol. — 1987. — Vol. 6. — P. 340—349.
5. Kalbhen D. A. // Z. Rheumatol. — 1982. — Bd 41. — S. 202—211.
6. Bassleer C., Gysen P., Bassleer R., Franchimont P. // Biochem. Pharmacol. — 1988. — Vol. 37, N 10. — P. 1939—1945.
7. Annefeld M. // Z. Rheumatol. — 1989. — Bd 48. — S. 188—193.
8. Moskowitz R. W., Reese J. H., Young R. G. et al. // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18, N 26. — P. 205—209.
9. Baici A., Salgam P., Fehr K., Boni A. // Z. Rheumatol. — 1981. — Bd 40. — S. 44—46.
10. Vignon E., Martin A., Mathieu P. et al. // Clin. Pharmacol. — 1990. — Vol. 9, N 3. — P. 383—389.
11. Steinmeyer J., Kalbhen D. A. // Arzneimittel-Forsch. — 1991. — Bd 41, N 7. — S. 77—80.
12. Dean D. D., Muniz O. E., Rodriguez I. et al. // Arthr. Rheum. — 1991. — Vol. 34, N 3. — P. 304—313.
13. Bouakka M., Loyau G., Bocquet J. // Curr. Ther. Res. — 1988. — Vol. 43, N 4. — P. 588—599.
14. Rejholec V. // Semin. Arthr. Rheum. — 1987. — Vol. 17, N 2. — Suppl. 1. — P. 35—53.
15. Adler E., Wolf E., Taustein I. // Acta rheum. scand. — 1970. — Vol. 16. — P. 6—11.
16. Dorn R., Kluge F. // Drug Dev. — 1988. — Vol. 1, N 3. — P. 145—155.
17. Wagenhauser F. J., Hauser E., Fellmann N. // Schweiz. Med. Wochenschr. — 1960. — Bd 90. — S. 1164—1169.
20. Altman R. D. // J. Rheumatol. — 1991. — Vol. 18, Suppl. 27. — P. 10—12.

Поступила 08.10.96

#### ADMINISTRATION OF RUMALON IN GONARTHROSIS

L. I. Alekseeva, A. N. Karyakin, A. V. Smirnov, L. I. Benevolenskaya

#### Summary

An open prospective study in 100 industrial workers suffering from gonarthrosis has been performed. 80 patients were treated with rumalon, 30 ml injections, twice/year, for 3 years in combination with ibuprofen filmtabs, max daily dose (when required) 1800 mg. 20 patients have received ibuprofen only, the same dose. The control group was matched by sex, age, profession and duration of service. Significant differences for functional index of Lequesne between the two groups were detected after 1.5 years of the treatment ( $p < 0.05$ ). An increase in the range of movements in knee joints in rumalon group was detected in comparison with the control group ( $p < 0.04$ ). The improvement of joint function was achieved in 87% of the rumalon group patients while in the control group half of the patients got aggravation. The analysis of x-ray data has revealed no significant differences between the two groups. Rumalon is an effective agent against pain syndrome in gonarthrosis patients, preserves and improves joint function. Rumalon should be administered for long-term periods.