

# МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ НЕВРОЛОГИЯ

научно-практический журнал им. А.М. Вейна

Эффективность и безопасность  
препаратов Румалон и Диафлекс  
при неспецифической боли  
в спине и остеоартрите.

Обзор международных и российских  
клинических исследований

Ан. Б. Данилов, Н. В. Григоренко



ИНСТИТУТ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ

ЛОГОС ПРЕСС  
ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ



АССОЦИАЦИЯ  
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ  
МЕДИЦИНЫ



# Эффективность и безопасность препаратов Румалон® и Диафлекс при неспецифической боли в спине и остеоартрите. Обзор международных и российских клинических исследований

Ан. Б. Данилов, д-р мед. наук, профессор кафедры нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Н. В. Григоренко, врач-невролог, ГКБ им. братьев Бахрушиных

## ВВЕДЕНИЕ

Боль, связанная с поражением суставов, как и неспецифическая боль в спине, являются одной из актуальнейших и распространенных медицинских и социально-экономических проблем, поскольку наличие хронической боли существенно ограничивает повседневную активность и снижает качество жизни пациентов, а также является частой причиной обращения за листком нетрудоспособности.

Как остеоартрит (ОА), так и неспецифическая боль в спине являются многофакторными сложными процессами, имеющими в основе много общих механизмов, что часто приводит к сочетанию данных патологий, а следовательно, проблема актуальна не только для неврологов, но и для врачей других специальностей. Сегодня в арсенале специалистов большой спектр препаратов, позволяющих успешно контролировать основные симптомы ОА и хронической боли в спине: парацетамол, НПВП, глюкокортикоиды, средства, влияющие на дисфункцию ноцицептивной системы (дулоксеин, прегабалин), протезы синовиальной жидкости и т. п. Однако особое место занимают симптоматические препараты замедленного действия для лечения ОА (SYSADOA — Symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis), такие как диацереин (Диафлекс), гликозаминогликан-пептидный комплекс (Румалон®), хондроитина сульфат и глюкозамина сульфат. Первым двум препаратам, данным о механизме их действия, эффективности и безопасности посвящен наш обзор.

## ЭВОЛЮЦИЯ ПРЕДСТАВЛЕНИЙ О ПАТОГЕНЕЗЕ И МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ

Препараты группы SYSADOA (гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК), диацереин и др.) известны еще с середины прошлого века и изначально рассматривались в качестве вспомогательной симптоматической терапии (отсюда и название) остеоартрита в связи с влиянием на трофику хряща и его структуру. Однако успешные исследования *in vivo* и *in vitro*, а также развитие технологий открывали новые точки приложения, а также новые аспекты механизма действия именно на патогенетическое звено.

В здоровом суставе гомеостаз хряща и кости поддерживается благодаря сбалансированности анаболических и катаболических процессов, которые регулируются про- и противовоспалительными медиаторами, в том числе интерлейкинами (ИЛ-1, -2, -6 и т. д.), фактором некроза опухоли альфа (ФНО-α) и др. [2]. При ОА гиперпродукция ИЛ-1 приводит к смещению баланса в сторону катаболических и антианаболических процессов, следствием чего являются снижение синтеза компонентов хрящевого матрикса и усиление его деградации.

### К основным эффектам ИЛ-1 можно отнести следующее.

Доказано, что ИЛ-1 опосредованно индуцирует апоптоз хондроцитов и синовиоцитов, а также играет ключевую роль в индукции воспалительных

реакций, следствием чего является нарушение функциональной активности хондроцитов и уменьшение объема хрящевой ткани при ОА [1].

Способность усиливать образование хондроцитами катаболических факторов — матриксных металлопротеиназ (ММП) и оксида азота (NO), а также снижать экспрессию специфических ферментов тканевых ингибиторов металлопротеиназ (tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMP)), ингибирующую активность ММП [2, 3].

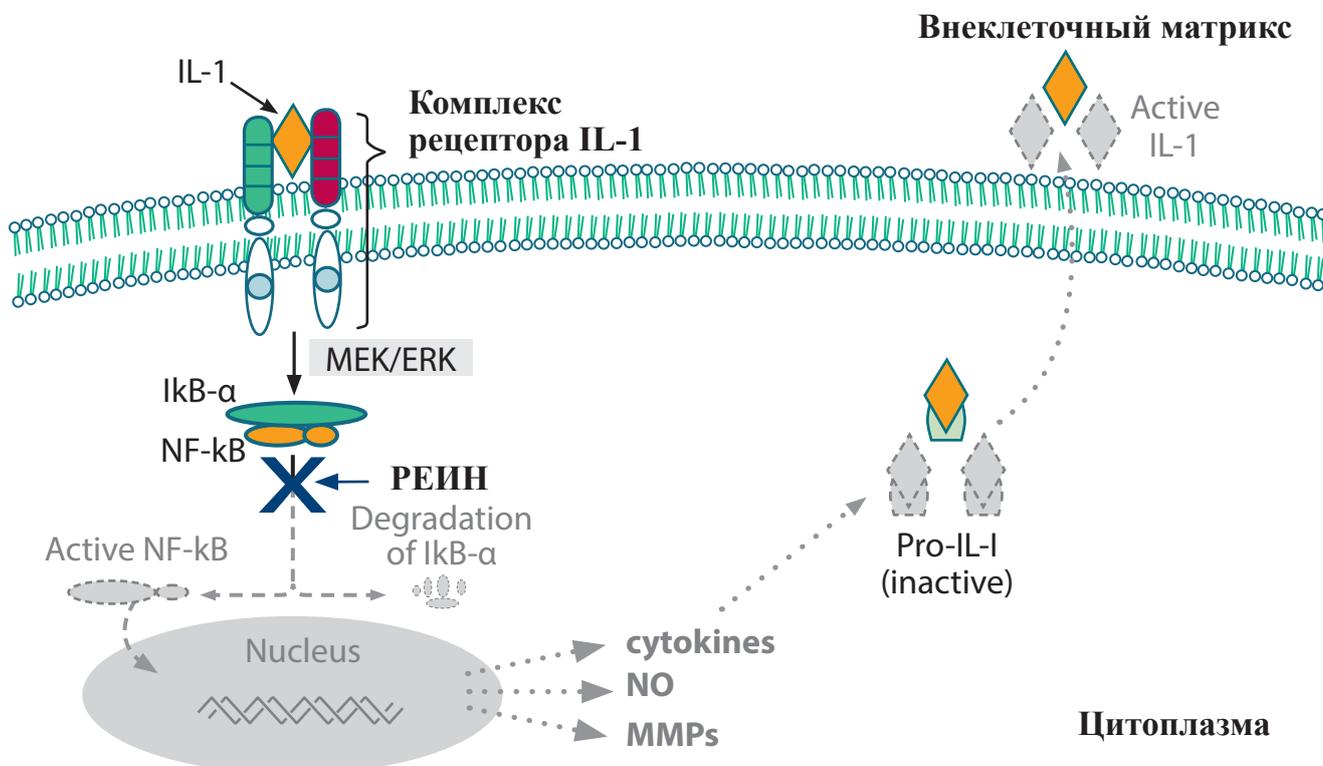
Наряду со стимуляцией продукции других провоспалительных цитокинов ИЛ-1 по механизму положительной обратной связи индуцирует повышенную собственную выработку клетками-продуцентами. Так, сигнал, передаваемый на рецептор ИЛ-1, вызывает активацию фактора транскрипции и ядерного фактора κВ (NF-κB), которые, в свою очередь, активируют экспрессию гена ИЛ-1, что ведет к дальнейшему образованию цитокина с развитием целого каскада патофизиологических реакций: деградации хряща, ремоделированию субхондральной кости и прогрессированию воспалительных изменений [4].

В свою очередь, ИЛ-1β тормозит экспрессию коллагена и протеогликанов, стимулирует синтез и высвобождение эйкозаноидов — простагландинов и лейкотриенов [5].

Дегенерация диска имеет место во время нормального процесса старения, а в пораженном диске этот ход событий ускоряется. Это многофакторный процесс, зависящий от механических нагрузок, давления, генетических факторов и изменений в клеточной биологии диска. Хондроцитоподобные клетки пульпозного ядра синтезируют как факторы роста (инсулиноподобный фактор роста и проч.), так и провоспалительные цитокины (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли). Факторы роста участвуют в регуляции, стимулируют продукцию протеинов межклеточной матрицы межпозвоночного диска. Цитокины, напротив, подавляют матричный синтез и стимулируют продукцию ферментов (металлопротеиназы и т. п.), которые нарушают баланс между синтезом и деградацией, разрушают межклеточный матрикс ядра диска, угнетают продукцию его компонентов — коллагена II типа и агрекана [6].

Суммируя вышесказанное, можно с уверенностью отметить, что и ОА, и дискогенная боль в спине имеют в своей основе общие патологические механизмы. А учитывая, что фасеточные суставы являются синовиальными, остеоартрит развивается в них так же, как в коленных или тазобедренных.

Диацереин является противовоспалительным препаратом, ингибитором интерлейкина 1-β (IL-1β).



**Рис. 1.** Механизм действия диацереина

Синим отмечено блокирующее действие реина на внутриклеточную активацию транскрипционного фактора NFκB, снижающее экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО-α, оксида азота (NO), металлопротеиназ (MMPs), а также собственную выработку ИЛ-1

При приеме *per os* он деацетируется и превращается в активный метаболит — реин, который практически полностью (> 90%) связывается с белками плазмы, достигая пиковой концентрации через 15–30 минут. Оптимальная доза препарата для взрослых составляет 100 мг в день. Долгое время было известно только о блокировании системы IL-1 $\beta$ , однако с развитием понимания механизмов развития ОА и неспецифической боли спине, сложных взаимосвязей провоспалительных цитокинов, матриксных металлопротеиназ (ММП) [7], транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B и т. п. изменились и представления о механизме действия диацереина, что сподвигло ученых на дальнейшее проведение многочисленных рандомизированных клинических исследований с целью оценки структурно-модифицирующего, симптом-модифицирующего эффекта, влияния на другие провоспалительные цитокины, антикатаболическое звено, факторы роста, а также воздействия на процессы ремоделирования субхондральной кости.

Что касается воздействия диацереина, то он обладает следующими эффектами:

- блокирует внутриклеточную активацию транскрипционного фактора NF $\kappa$ B, снижающего экспрессию генов, ответственных за продукцию провоспалительных цитокинов: ФНО- $\alpha$ , оксида азота (NO), металлопротеиназ (MMPs), способствующих разрушению хряща [8];

- уменьшает экспрессию рецепторов IL-1 на поверхности хондроцитов, следовательно, снижает чувствительность клеток к его действию [9];

- снижение экспрессии IL-6;

- уменьшает продукцию IL-1 конвертирующего фермента;

- блокирует собственную выработку IL-1 по механизму отрицательной обратной связи;

- увеличивает экспрессию трансформирующих факторов роста (TGF), что приводит к увеличению числа и активности клеток с повышением образования протеогликанов, коллагена [10].

С целью улучшения биодоступности и ускорения анальгетического действия SYSADOA могут применяться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К числу таких препаратов относится Румалон<sup>®</sup>, представляющий собой гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК). Это экстракт хрящей и костного мозга телят, содержащий хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (95%), дерматансульфат (3,4%), гиалурионовую кислоту (2,1%), кератансульфат (4,0%) и пептиды.

Механизм действия ГПК имеет несколько точек приложения: препарат уменьшает воспаление, противодействуя подавляющему действию провоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, -6) на синтез

протеогликанов в хрящевой ткани, повышая уровень тканевого ингибитора матриксных металлопротеиназ, снижая активность коллагеназы и гиалуронидазы, а также стимулирует синтез протеогликанов, коллагена II типа, гиалурионовой кислоты в хондроцитах [11–16].

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

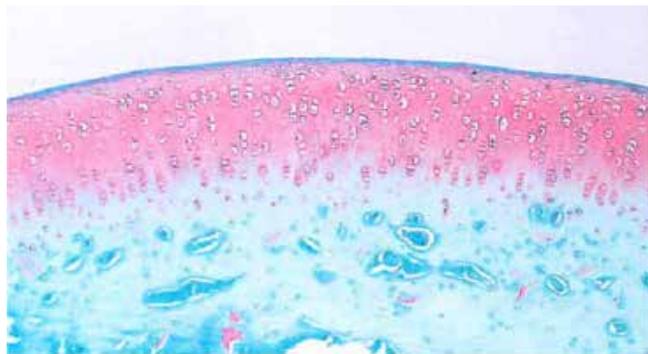
Применение Румалона<sup>®</sup> при моделировании ОА у кроликов путем удаления медиального мениска) при профилактическом внутримышечном применении в возрастающих дозах (0,05–0,5 мл/кг) привело к статистически значимому уменьшению площади очагов ОА по данным гистологии [17]. Результаты подтвердили тот факт, что Румалон<sup>®</sup> не только блокирует развитие очагов ОА при профилактическом назначении, но и восстанавливает сформировавшиеся ранее очаги при терапевтическом применении. Согласно полученным результатам Румалон<sup>®</sup> может оказывать такое действие путем снижения уровня протеиназы за счет селективного ингибирования ее синтеза, блокирования активации и усиления выработки ингибитора металлопротеиназы.

Благоприятное влияние диацереина на хрящевую ткань и субхондральную кость наблюдалось при моделировании ОА у различных видов животных. Диацереин последовательно демонстрировал снижение потери хрящевой ткани по сравнению с контрольными группами, не получавшими лечения [18–22], улучшение состояния участков повреждения хряща при экспериментальном моделировании хондролитизиса в тазобедренном суставе у собак [23], вызывал повышение минеральной плотности костной ткани, а также уменьшение толщины субхондральной костной пластины. Наконец, профилактическое применение диацереина при моделировании ОА у крыс характеризовалось замедлением развития артрита на фоне менискэктомии [24].

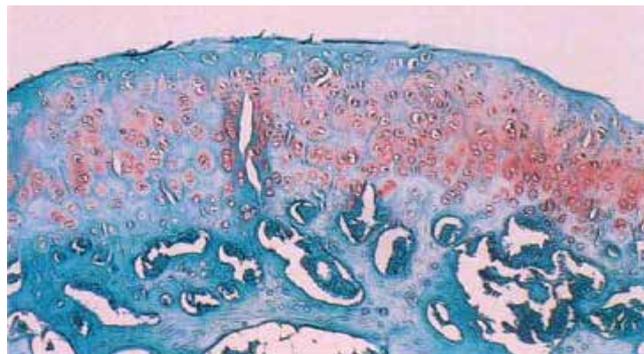
## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы приведем краткое изложение результатов исследований, демонстрирующих и подтверждающих различные эффекты Румалона и Диафлекса при остеоартрите и неспецифической боли в спине.

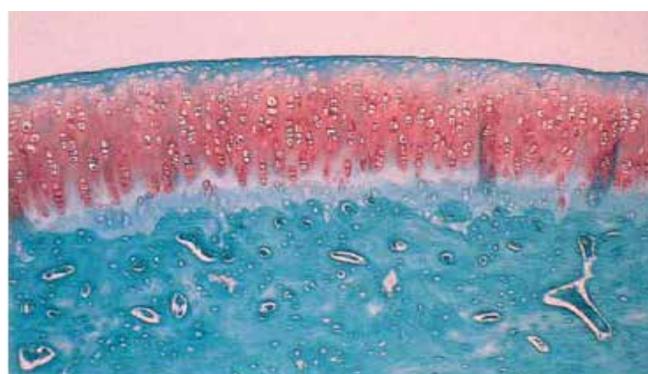
Структурно-модифицирующий эффект диацереина был изучен в трехлетнем рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании у 446 больных первичным коксартрозом. Измерение суставной щели осуществляли при ежегодной рентгенографии тазобедренного сустава. Результаты показали, что в группе пациентов, получавших диацереин, рентгенологическое прогрессирование (сужение суставной щели тазобедренного сустава не менее чем на 0,5 мм) составило 47,3% против 62,3% в группе плацебо,  $p = 0,007$  (рис. 3). Замедление прогрессирования ОА в те-



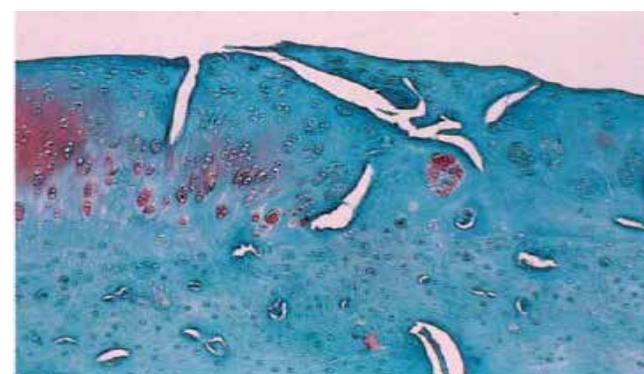
А — продольный срез медиального хряща бедренной кости кролика, которому не проводили операции



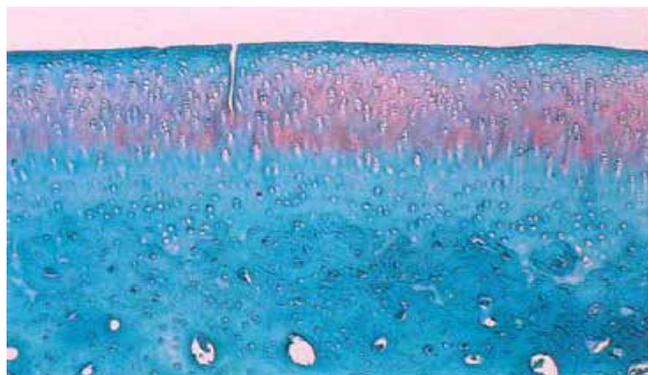
В — медиальный хрящ бедренной кости у кролика через 6 недель после частичной медиальной менискэктомии (контрольная группа кроликов с остеоартрозом (ОА), исследование по оценке профилактического применения)



С — медиальный хрящ бедренной кости кролика, которому провели частичную медиальную менискэктомию, а затем вводили гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) в дозе 0,25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 6 недель (исследование по оценке профилактического лечения)



Д — медиальный хрящ бедренной кости кролика через 20 недель после частичной медиальной менискэктомии (контрольная группа кроликов с ОА, исследование по оценке терапевтического применения)



Е — медиальный хрящ бедренной кости кролика, которому провели частичную медиальную менискэктомию на 20 недель раньше остальных и у которого к моменту начала лечения ГПК (в дозе 0,25 мг/кг 3 раза в неделю в течение 14 недель) очаг ОА развивался в течение 6 недель (исследование по оценке терапевтического применения). Увеличение в 100 раз

**Рис. 2.** Микрофотографии суставного хряща кроликов после окрашивания сафранином О

чение трехлетнего приема препарата: в среднем  $0,18 \pm 0,25$  мм в год против  $0,23 \pm 0,23$  мм в год в группе плацебо свидетельствует о структурно-модифицирующем действии диацереина [25].

Симптоматическое действие Диафлекса (диацереина) было рассмотрено и представлено нами на примере трех независимых исследований разных лет.

В 2015 г. Лиля и соавт. провели исследование клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата Диафлекс в сравнении с хондро-

итина сульфатом натрия у больных с ОА коленных суставов при непрерывном приеме в течение 12 месяцев, а также оценку эффекта «последствия» препаратов. Все пациенты были разделены на две группы по 15 больных в каждой: 1-я принимала Диафлекс (диацереин) в дозе 50 мг 2 р/сут в течение 12 месяцев, 2-я — хондроитина сульфат натрия в дозе 500 мг [26]. При наличии у пациента болевого синдрома в первые 7 дней терапии допускалось назначение парацетамола до 2 г/сут, а затем — по требованию.

**Таблица. Динамика индекса ВАШ боли у обследованных больных**

Группа	Начало терапии (В. 1)	Через 6 мес. (В. 5)	Через 12 мес. (В. 7)	Через 15 мес. (В. 8)
1-я	56,2 ± 13,5*	23,3 ± 16,9*	25,4 ± 17,7*	28,9 ± 25,6*
2-я	55,7 ± 12,3*	24,8 ± 20,2*	28,4 ± 19,3*	31,6 ± 16,3*

\*  $p > 0,05$ .

Результаты исследования свидетельствуют о том, что у больных на фоне приема исследуемых препаратов наблюдалось значимое уменьшение болевого синдрома, что выражалось в снижении индекса ВАШ (табл. 1) [26]. Следует обратить внимание на то, что, несмотря на отсутствие достоверных различий в группах, в зависимости от длительности терапии, показатель ВАШ (боли) сохранялся менее 30 на протяжении всего периода активного приема препаратов.

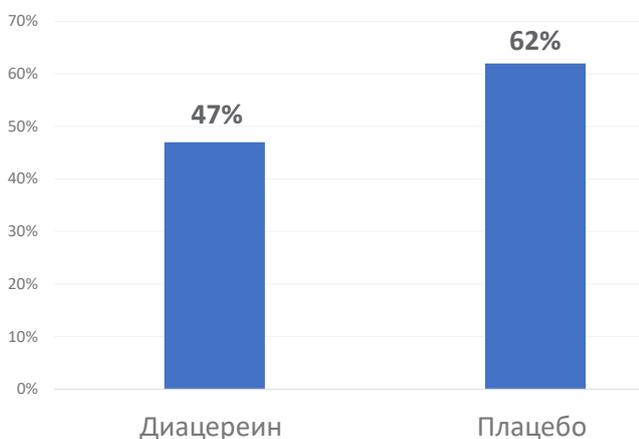
При анализе суммарного индекса WOMAC (боль, скованность, функциональная недостаточность суставов) у больных 2-й группы отмечалось практически линейное его снижение на протяжении всего периода наблюдения, в то время как у пациентов 1-й группы (принимавших Диафлекс) динамика этого показателя существенно отличалась (рис. 2). Так, в первые 6 месяцев терапии наблюдалось выраженное снижение индекса WOMAC с последующей его стабилизацией и формированием «плато» на достаточно низком уровне.

На фоне применения исследуемых препаратов у больных обеих групп снизилась общая потребность в приеме парацетамола, при этом анальгетик был полностью отменен у 7 (46,7%) пациентов, принимающих Диафлекс, и только у 3 (20%), принимавших хондроитина сульфат натрия.

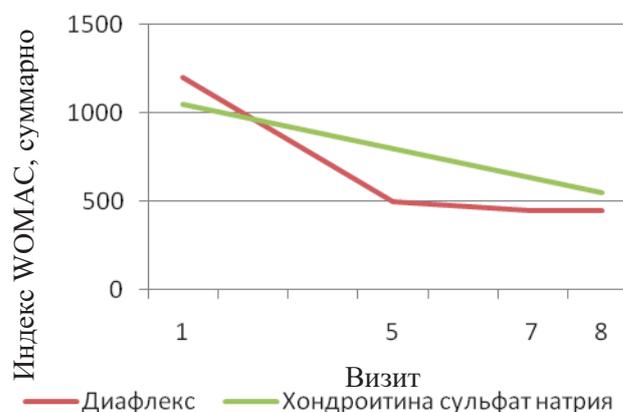
Второе исследование эффективности, безопасности и дополнительных преимуществ диацереина у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью при наличии абсолютных противопоказаний к назначению НПВП было проведено на клинической

базе кафедры клинической фармакологии, фармакотерапии и скорой медицинской помощи МГМСУ им. А. И. Евдокимова [35]. В исследование были включены 187 пациентов с ИБС и хронической болью вследствие ОА. В качестве обезболивания больным был рекомендован диацереин (Диафлекс) в дозе 100 мг в сутки (по 50 мг в 2 приема). При недостаточном обезболивании назначался дополнительный прием парацетамола в титруемой дозе от 1 до 4 г в сутки (2–8 таблеток). В контрольной группе применялся только парацетамол в титруемой дозе.

В ходе исследования были получены следующие результаты: назначение диацереина в комплексной терапии больных с сочетанием ССЗ и хронической болью при ОА позволяет снизить интенсивность боли на 80% за 90 дней терапии ( $p = 0,03$ ), а также снизить дозу и сроки приема парацетамола на 71,5% ( $p = 0,04$ ) за тот же период для достижения оптимального обезбоживания. Прием диацереина в течение 90 дней привел к снижению маркеров системного воспаления (СРБ на 76,7%,  $p = 0,04$ ; ИЛ-1 $\beta$  на 30%,  $p = 0,04$ ), в то время как в контрольной группе (без диацереина) отмечено недостоверное увеличение концентрации данных маркеров. Преимуществом диацереина был благоприятный профиль безопасности. Полученные данные позволяют рекомендовать диацереин в качестве базисной терапии ОА у больных с коморбидными состояниями, в том числе при противопоказаниях к назначению НПВП. В последнем случае диацереин (Диафлекс) является полной альтернативой традиционным НПВП [35].



**Рис. 3.** Процентное соотношение прогрессирования коксартроза по данным рентгенографии



**Рис. 4.** Динамика суммарного индекса WOMAC

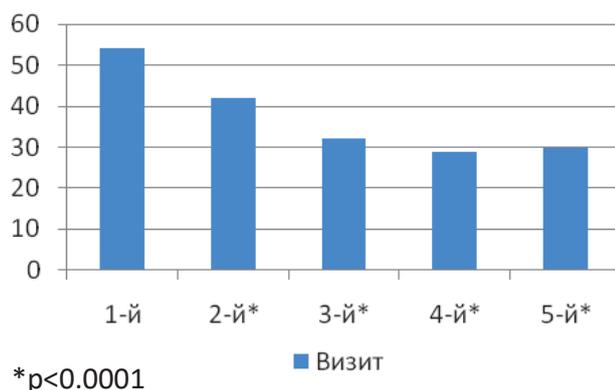


Рис. 5. Динамика интенсивности боли по шкале ВАШ

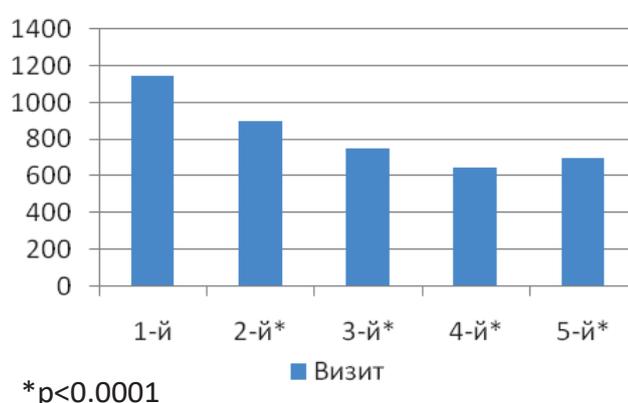


Рис. 6. Динамика суммарного индекса WOMAC

В третьем исследовании Алексеевой Л. И. и соавт. участвовали 80 пациентов возрасте 40–75 лет с первичным ОА коленных суставов, с болью при ходьбе более 40 мм (по ВАШ), со II или III рентгенологической стадией ОА по Kellgren-Lawrence. Диафлекс назначали по 1 капсуле (50 мг) в день в течение первого месяца с переходом на полную суточную дозу 50 мг 2 раза в день во время основных приемов пищи в течение последующих 5 месяцев. Все больные до включения в исследование принимали НПВП, в основном это были нимесулид или мелоксикам. Длительность приема варьировала от 1 до 4 месяцев [27, 28].

Данные исследования продемонстрировали статистически значимое уменьшение боли при ходьбе уже ко 2-му визиту, т. е. через месяц терапии ( $57,1 \pm 9,7$  и  $44,7 \pm 13,9$ ;  $p < 0,0001$ ). Дальнейшее достоверное улучшение показателей наблюдалось при каждом визите, на протяжении всей 6-месячной терапии (рис. 5). Суммарный индекс WOMAC —  $1227,9 \pm 355,2$ ,  $982,9 \pm 389,8$ ,  $819 \pm 391$  и  $723,2 \pm 407,7$ ;  $p < 0,0001$  (рис. 6).

После окончания периода лечения и трехмесячного наблюдения данные показатели практически не увеличивались, что демонстрирует наличие эффекта последствие препарата. В начале терапии Диафлексом почти все больные (98,8%) принимали НПВП постоянно или по потребности. Через месяц лечения

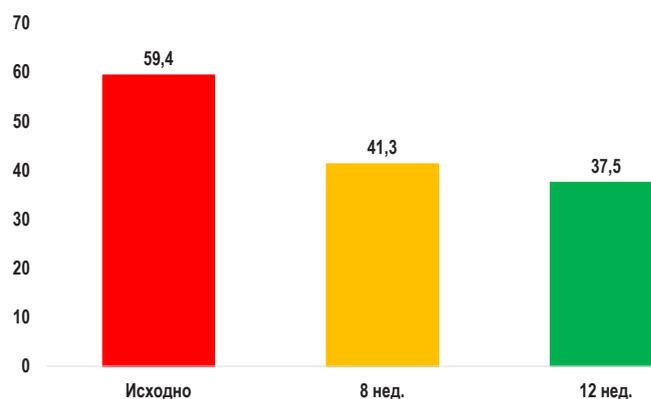


Рис. 7. Динамика боли по ВАШ (мм)

26 (32,5%) пациентов смогли полностью отказаться от приема НПВП, 54 (67,5%) продолжали их использовать ежедневно или по потребности. Таким образом, через месяц лечения почти в 1,5 раза уменьшилась необходимость в приеме НПВП. Через три месяца терапии от НПВП смогли отказаться уже 45 (56,3%) пациентов, продолжили их прием 35 (43,7%). Через 6 месяцев потребность в приеме НПВП уменьшилась в 3,43 раза: 71,2% больных отменили НПВП, 28,8% продолжили их принимать по потребности.

Разумеется, не все пациенты отвечают на лечение пероральными SYSADOA, практически в любом исследовании сохраняется небольшой процент больных, не отметивших улучшения и неудовлетворенных результатами терапии. Для оценки эффективности препарата для парентерального введения Румалона® проводилось наблюдательное исследование (ПРИМУЛА), ориентированное именно на таких пациентов ( $n = 115$ ), с критериями включения, описанными выше, принимавших ранее пероральные хондропротекторы три месяца и более. Всем больным был назначен ГПК (Румалон®) по схеме, представ-

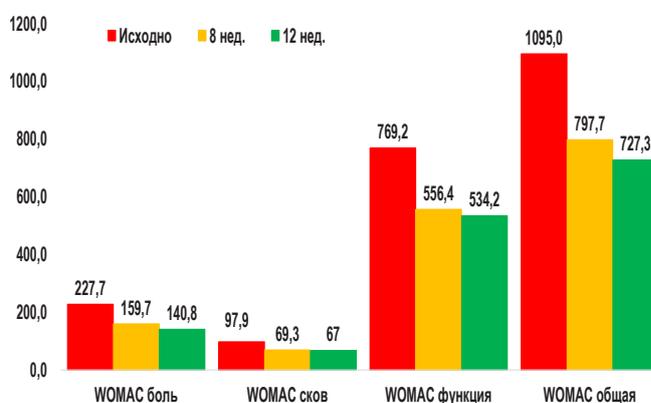


Рис. 8. Динамика индекса WOMAC

ленной в инструкции по применению: внутримышечные инъекции в 1-й день — 0,3 мл, 2-й день — 0,5 мл, затем по 1 мл 3 раза в неделю. Каждый больной получил 25 инъекций ГПК на курс [29]. Динамика состояния больных определялась спустя 8 и 12 недель после начала терапии — сразу после окончания курса ГПК и затем еще через месяц. Основным критерием оценки эффективности Румалона® было уменьшение выраженности боли в суставах по шкале ВАШ и значения индекса WOMAC.

Таким образом, результаты исследования ПРИМУЛА подтверждают хороший лечебный потенциал Румалона® при ОА коленного сустава. К моменту завершения терапевтического курса снижение выраженности суставной боли (ВАШ) и индекса WOMAC составляло  $\approx 30\%$  от исходного уровня. При этом улучшение состояния больных сохранялось и даже увеличивалось через месяц после прекращения инъекций ГПК, что подтверждает стойкое патогенетическое действие препарата. Почти у 1/3 больных удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 — существенно снизить их суммарную необходимую дозу. Большинство пациентов (75,6%) отметили хорошую или превосходную эффективность Румалона®.

Эффективность гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон®) при рецидиве хронической боли у коморбидных пациентов при остеоартрите коленных суставов также была продемонстрирована в наблюдательной программе ДАРТС [36]. В исследовании приняли участие 50 пациентов. Включенным в программу пациентам был назначен Румалон внутримышечно в дозе 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день и с 4-го по 50-й день (через день) по 1 мл, суммарно — 25 инъекций препарата, длительность наблюдения составила 180 дней. Результаты наблюдательной программы позволяют сделать следующие выводы: применение Румалона при обострении хронической боли у коморбидных больных позволяет уменьшить интенсивность боли на 43% к концу курса терапии, а к 90-му и 180-му дням наблюдения на 61,1% и 66,9% соответственно. Таким образом, клинический эффект после курса лечения Румалоном сохраняется в течение 180 дней, что значительно улучшает качество жизни пациентов [36].

Одним из достоинств SYSADOA считается хорошая переносимость и низкая частота серьезных неблагоприятных реакций. Это особенно важно, учитывая проблему мультикоморбидности ОА, так как пожилые люди, составляющие основной контингент пациентов с этим заболеванием, зачастую имеют сопутствующую патологию сердечно-сосудистой системы (ССС), желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), эндокринной и мочевыделительной систем.

Наличие коморбидных заболеваний существенно повышает риск осложнений и ограничивает использование НПВП и ГКС при ОА. Для Диафлекса, в отличие от этих препаратов, развитие системных осложнений не характерно, поэтому с точки зрения безопасности он представляется средством выбора для многих коморбидных пациентов. Приведенная ниже работа представляет анализ результатов терапии Диафлексом в течение 4 недель 3479 больных с заболеваниями опорно-двигательного аппарата (ОА и дорсалгии), которым препарат был назначен в дозе 100 мг/сут (РОКАДА) [30]. Результаты лечения оценивались по следующим параметрам: выраженность боли до и через 4 недели после начала терапии, оценка удовлетворенности результатом лечения, наличие симптомов со стороны ЖКТ, уровень АСТ, АЛТ. Самым частым осложнением оказалась диспепсия. Жалобы на неприятные ощущения со стороны ЖКТ (умеренные или слабые боли в эпигастрии, тошнота) предъявляли около 10% больных. Клинически выраженной патологии гепато-билиарной системы, за исключением одного случая обострения желчнокаменной болезни, отмечено не было. Значимое повышение трансаминаз было зафиксировано лишь у 20 пациентов (0,57%). Следует обратить внимание, что большинство больных принимали еще и НПВП, для которых характерны и явления диспепсии, и повышение трансаминаз. Кроме всего прочего, применение диацереина повышало частоту актов дефекации в то время как серьезная диарея имела место только у 2,3% пациентов. В остальном прием Диафлекса привел к нормализации стула у многих пациентов с запорами, что являлось серьезной проблемой для пожилых людей, страдающих ОА.

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИ БОЛИ В СПИНЕ**

Стоит обратить внимание, что эффективность и безопасность Румалона и Диафлекса оценивались не только у пациентов с ОА, но также и при боли в спине. Кроме того, интерес к их эффектам при неспецифической боли в спине стал поводом для ряда исследований последних лет, два из которых мы приводим ниже. Это близкие по дизайну исследования, проведенные с целью оценки эффективности и безопасности Диафлекса и Румалона при хронической неспецифической боли в спине.

В первом из них участвовали 100 пациентов с длительностью болевого синдрома не менее трех месяцев и интенсивностью боли по ВАШ 40 мм и более. Диафлекс назначался по схеме 50 мг 1 раз в сутки в течение первого месяца, далее — 50 мг 2 раза в сутки со 2-го по 4-й месяцы [31]. Длительность на-

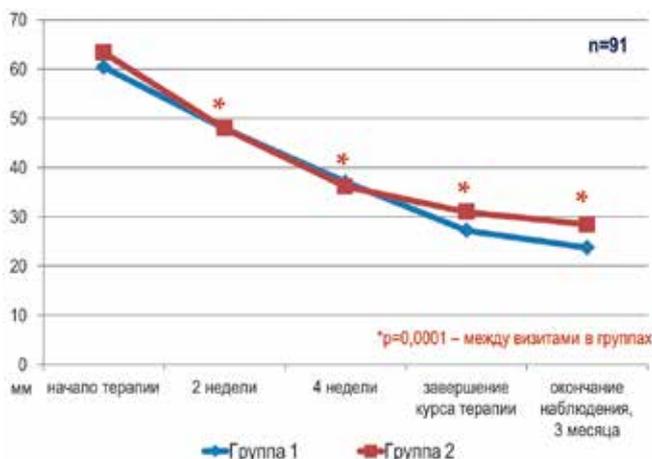


Рис. 9. Интенсивность боли по шкале ВАШ (Румалон®)

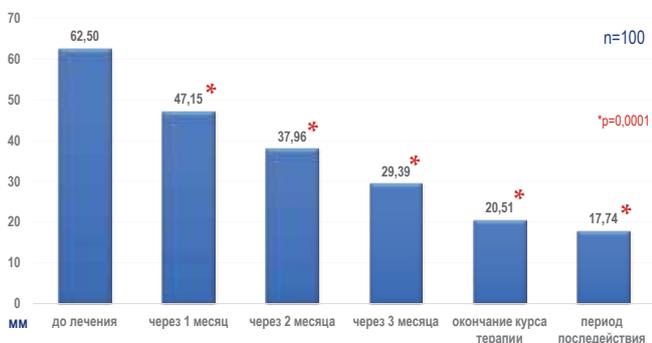
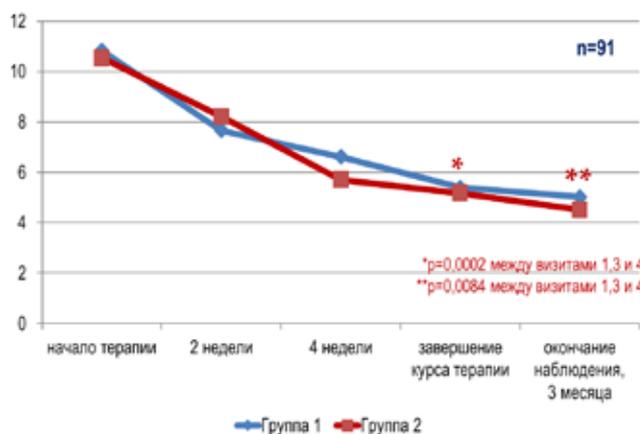


Рис. 10. Интенсивность боли в спине по ВАШ (Диафлекс)

блюдения составляла полгода, данные пациентов оценивались в течение 120 дней активной терапии и до 180 дней после. Разрешенная сопутствующая обезболивающая терапия включала лишь парацетамол в дозе до 2 г в сутки по требованию.

В другом исследовании участвовал 91 пациент с длительностью боли не менее трех месяцев и интенсивностью боли по ВАШ 40 мм и более. Для сравнения эффективности монотерапии Румалоном и его комби-



нации с НПВП пациенты были разделены на две группы. Группа 1 включала 61 пациента, которые получали терапию препаратом Румалон по следующей схеме: 1-й день — 0,3 мл в/м, 2-й день — 0,5 мл в/м, начиная с 3 дня — по 1 мл через день. Полный курс — 25 в/м инъекций. Группа 2 включала 30 пациентов, которые получали терапию препаратом Румалон по той же схеме + Мелоксикам 7,5 мг в течение 10 дней. Пациентам обеих групп было разрешено принимать парацетамол до 2 г в сутки при необходимости дополнительного купирования боли [32].

И в том и другом случае отмечалось снижение интенсивности боли по ВАШ (рис. 1, 2), увеличение функциональной активности по шкале Роланда-Морриса (рис. 3, 4).

Достоверных отличий между группами сравнения по вышеуказанным параметрам не выявлено, что говорит в пользу того, что Румалон успешно можно использовать в качестве монотерапии, отказавшись от сопутствующего приема НПВП, что весьма кстати у коморбидных пациентов. Так, через две недели терапии 39% пациентов уже смогли отказаться от приема НПВП, к концу курса — 69%, через 1,5 месяца после окончания курса терапии — уже 81%.

В исследовании препарата Диафлекс в назначении дополнительного обезболивания перед началом терапии нуждались 51% пациентов. К концу первого месяца лечения 78% из них смогли полностью отказаться от приема НПВП, а к окончанию исследования лишь три пациента (3%) нуждались в дополнительной терапии боли. 20% пациентов к моменту завершения терапии Диафлексом отмечали полное исчезновение болевых ощущений в области спины. К окончанию периода последствия 94% пациентов не использовали дополнительное обезболивание, что коррелирует с данными многочисленных исследований применения препарата Диафлекс у пациентов с остеоартритом [31].

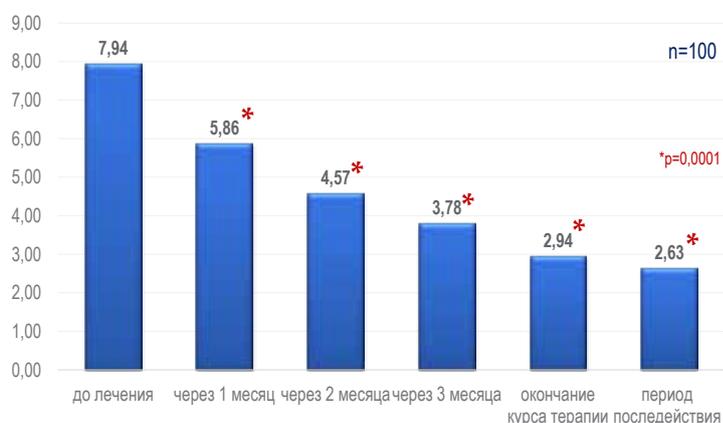


Рис. 11, 12. Динамика двигательной функциональной активности по шкале Роланда-Морриса (Румалон слева, Диафлекс справа)

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

SYSADOA в настоящее время являются обязательным компонентом комплексной терапии остеоартрита согласно рекомендациям Европейской антиревматической лиги (EULAR) [33] для уменьшения боли, улучшения функции суставов; эффект сохраняется в течение нескольких месяцев после их отмены, кроме того, они хорошо переносятся больными. Их применение замедляет прогрессирование дегенеративных изменений суставов и позвоночника, оказывает отсроченное противовоспалительное и обезболивающее действие. Европейское общество по клиническим и экономическим аспектам остеоартроза (ОП) и ОА (ESCEO) на основании заключения рабочей группы, состоящей из 11 экспертов по лечению заболеваний опорно-двигательного аппарата, рекомендует применять препараты этой группы в качестве базисной фармакологической терапии для длительного лечения ОА [34].

Учитывая вышеизложенное, становится ясно, что в настоящее время Румалон и Диафлекс переживают период возрастающего интереса, который усиливается вследствие открытых за последние годы новых механизмов воздействия на воспаление, дегенерацию хрящевой ткани, порочный круг формирования хронической боли. Препараты воздействуют на патогенетические механизмы таких актуальных проблем, как остеоартрит и неспецифическая боль в спине. Перспективным представляется совместное использование данных препаратов с учетом возможного потенцированного эффекта.

## Литература

- Pelletier J. P., Di Battista J. A., Roughley P. et al. Cytokines and inflammation in cartilage degradation // *Rheum. Dis. Clin. North. Am.* 1993; 3: 545–568.
- Dozin B., Malpeli M., Camardella L. et al. Response of young, aged and osteoarthritic human articular chondrocytes to inflammatory cytokines: molecular and cellular aspects // *Matrix Biol.* 2002; 21 (5): 449–459.
- Rediske J., Koehne C. F., Zhang B., Lotz M. The inducible production of nitric oxide synthase in human chondrocytes // *Osteoarthritis Cartilage* 1994; 2: 199–206.
- Barnes P. J., Karin M. Nuclear factor-kappa B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases // *N. Engl. J. Med.* 1991; 336 (15): 1066–1071.
- Zhong-Yuan Wan 1 et al. Downregulated interleukin 37 expression associated with aggravation of intervertebral disc degeneration // *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7 (2): 656–662.
- Yin-gang Zhang, Tuan-mao Guo, Xiong Guo, and Shixun Wu. Clinical diagnosis for discogenic low back pain // *J Biol Sci.* 2009; 5 (7): 647–658. Published online 2009 Oct 13.
- Da Silva et al. Diacerein reduces joint damage, pain behavior and inhibits transient receptor potential vanilloid 1, matrix metalloproteinase and glial cells in rat spinal cord // *International Journal of Rheumatic Diseases* 2015.
- Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP et al. Diacerein and Rhein prevent IL-1b-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B alpha // *Pharmacol Toxicol*, 2002, 91: 22–8.
- Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor-alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes // *J Rheumatol*, 1998, 25 (4): 753–62.
- Bibiane Steinecker-Frohnwieser. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes // *Biochemistry and Biophysics Reports* 2017; 11: 154–160.
- Bellare et al. Effect of a combination of glucosamine and chondroitin sulphate supplementation on the symptomatic relief observed in Indian patients with knee osteoarthritis // *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* 2013; 5 (4).
- Klein R, Becker EW, Berg PA, Bernau A. Immunomodulatory properties of rumalon, a glycosaminoglycan peptide complex, in patients with osteoarthritis: activation of T helper cell type 2 cytokines and antigen-specific IgG4 antigen-specific IgG4 antibodies // *J Rheumatol* 2000; 27 (2): 448–54.
- Dean D, Muniz O, Rodriguez I et al. Amelioration of lapine osteoarthritis by treatment with glycosaminoglycan-peptide association complex (Rumalon) // *Arthritis Rheum* 1991; 34: 304–13.
- Vignon E, Martin A, Mathieu P et al. Study of the effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the degradative enzyme activities in human osteoarthritic cartilage // *Clin Rheumatol* 1990; 9 (3): 383–8.
- Bouakka M, Loyau G, Bocquet J. Effect of a glycosaminoglycan-peptide complex on the biosynthesis of proteoglycans in articular chondrocytes treated with interleukin-1 // *Curr Ther Res* 1988; 43: 588–99.
- Annefeld M, Erne B. The mode of action of a glycosaminoglycan-peptide-complex (Rumalon) on articular cartilage of the rat in vivo // *Clin Rheumatol* 1987; 6 (3): 340–9.
- David D. Dean et al. Улучшение течения остеоартроза у кроликов благодаря применению гликозаминогликан-пептидного комплекса (Румалон). 09. 1991.
- Брандт К. Д., Смит Г., Канг С. Й., Майерс С., О'Коннор Б., Альбрехт М. Действие диацереина при ускоренном моделировании остеоартроза у собак // *Osteoarthr Cartil.* 1997; 5: 438–49.
- Смит Г. Н. Младший, Майерс С. Л., Брандт К. Д., Миклер Е. А., Альбрехт М. Е. Лечение диацереином характеризуется уменьшением выраженности остеоартроза при моделировании остеоартроза у собак с дефектом крестообразной связки // *Arthritis Rheum.* 1999; 42 (3): 545–54.
- Гош П., Сю А., Хава С. Й., Буххардт Д., Литтл К. Evaluation des effets de la diacerein dans un modele ovin d'arthrose [Оценка действия диацереина при моделировании остеоартроза у овец] // *Rev Prat.* 1998; 48 (Suppl 17): S24–30. На французском языке.
- Бенделе А. М., Бенделе Р. А., Ульман Ж. Ф., Суон Б. П. Effets benefiques d'un traitement par la diacerein chez des cobayes atteints d'arthrose [Благоприятное влияние лечения диацереином при моделировании остеоартроза у морских свинок] // *Rev Prat.* 1996; 46: S35–9.
- Мазьерс Б., Берда Л. Действие диацереина (ART 50) при экспериментальном моделировании ОА после контузии // *Osteoarthr Cartil.* 1993; 1 (1): 47.
- Киадай Х. К., Такахаши Х. К., Штраус А. Х., Ибанез Ж. Ф., Дукас Р., Китадай Ф. Т. и др. Действия диацереина в форме для приема внутрь (DAR) при экспериментальном моделировании хондролитизиса в тазобедренном суставе // *J Orthop Res.* 2006; 24 (6): 1240–8.
- де Резенде М. У., де Кампос Гуржел Х. М., Вилака младший П. Р., Курбоа Р. К., Лопес А. С., Филлипи Р. З. и др. Сравнение диацереина и глюкозамина при моделировании остеоартроза у крыс // *Clinics.* 2006; 61 (5): 461–6.
- Dougades M, Nguen M, Berdah L et al. Evaluation of the structure-modifying effects of Diacerein in hip osteoarthritis. ECHODIAN, a three-year-placebo-controlled trial // *Arthr Rheum*, 2001, 44 (11): 2539–47.
- Лиля А. М. и соавт. Диацереин в терапии остеоартрита коленных суставов: результаты сравнительного исследования // *РМЖ Ревматология* 2016; 2.
- Алексеева Л. И. и соавт. Эффективность и безопасность диацереина у пациентов с остеоартритом коленных суставов // *Современная Ревматология* 2017; 3.
- Алексеева Л. И., Кашеварова Н. Г. Диацереин при лечении остеоартрита // *Медицинский совет* 2016; 8.
- Каратеев А. Е. и соавт. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечение остеоартрита): дополненные данные // *Consilium medicum* 2018; 20 (9).
- Каратеев А. Е., Алексеева Л. И. Оценка переносимости диацереина в реальной клинической практике. Результаты исследования РОКАДА (Ретроспективная Оценка Клинических Аспектов применения Диафлекса при остеоартрозе) // *Научно-практическая ревматология* 2015; 53 (2): 169–174.
- Данилов Ан. Б. Хроническая неспецифическая боль в спине: многоцентровое исследование препарата Диафлекс // *Manage pain* 2018; 3.
- Алексеева Л. И. и соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине // *Manage pain* 2018; 2.
- Olivier Bruyère et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in European internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO); Seminars in Arthritis and Rheumatism (2014).
- Павелка К. и соавт. Диацереин: преимущества, риски и место в процессе ведения пациентов с остеоартрозом. Отчет ESCEO на основании экспертного заключения // *Biochemistry and Biophysics Reports* 2017; 11: 154–160.
- Наумов А. В., Ховасова Н. О. Рекомендованная терапия остеоартрита: новые решения старых задач // *РМЖ* 2016; 1.
- Наумов А. В., Ткачева О. Н., Котовская Ю. В., Ховасова Н. О. Эффективность и безопасность гликозаминогликан-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных (результаты наблюдательной программы ДАРТС) // *Лечащий врач* 2018; 7.

# Румалон®

гликозаминогликан-пептидный комплекс  
раствор для инъекций 1 мл № 25  
1 мл № 10

Эффективное воздействие  
на три важнейших компонента  
неспецифической болевой  
синдрома в спине:

- ✓ уменьшение воспаления
- ✓ замедление деградации межпозвонковых дисков
- ✓ улучшение процессов репарации в позвоночнике



**НВ!**

- ✓ Снижает интенсивность боли в спине уже на 5-6 инъекции<sup>1</sup>
- ✓ Вызывает регресс нейропатического компонента боли по шкале DN4<sup>1</sup>
- ✓ 69% пациентов отказались от приёма НПВП к концу курса терапии
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25

1. А.Б. Данилов и соавт. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. Manage pain май 2018 № 2