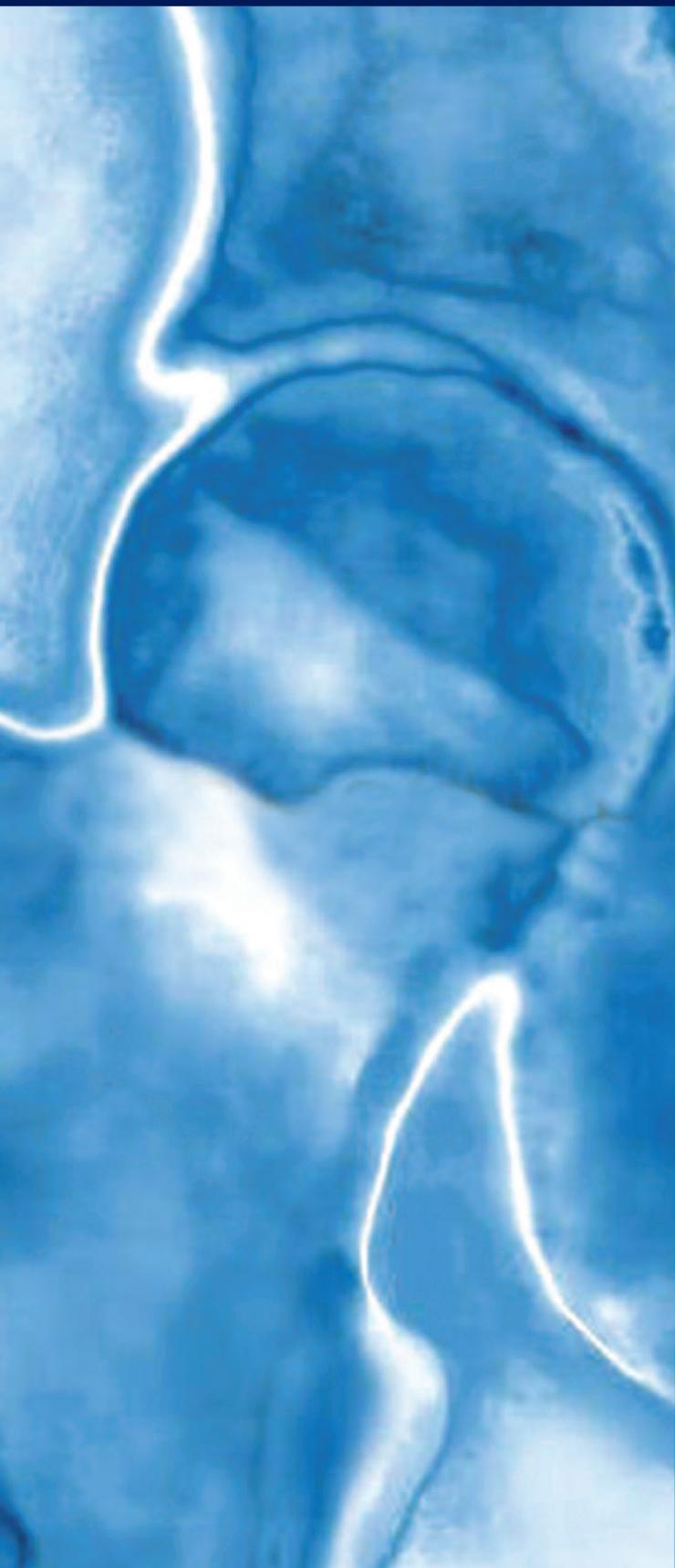


# CONSILIUM MEDICUM

РЕПРИНТ

VOL. 20, №9, 2018

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



**Терапевтический потенциал  
инъекционной формы  
гликозаминогликан-пептидного  
комплекса при лечении  
остеоартрита коленного сустава  
по результатам исследования  
ПРИМУЛА  
(Применение Румалона  
при Исходно Малом Успехе  
в Лечении остеоАртрита):  
дополненные данные**

А.Е.Каратеев, Л.И.Алексеева, А.М.Лила,  
С.А.Макаров, Н.В.Чичасова, Е.В.Зонова,  
Е.И.Шмидт, Е.А.Таскина, Н.Г.Кашеварова,  
Е.П.Шарапова, С.Г.Аникин, Е.А.Стребкова,  
В.В.Азаровская

Материал опубликован в №9, 2018 г.



# Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные

А.Е.Каратеев<sup>✉1</sup>, Л.И.Алексеева<sup>1</sup>, А.М.Лила<sup>1</sup>, С.А.Макаров<sup>1</sup>, Н.В.Чичасова<sup>2</sup>, Е.В.Зонова<sup>3</sup>, Е.И.Шмидт<sup>4</sup>, Е.А.Таскина<sup>1</sup>, Н.Г.Кашеварова<sup>1</sup>, Е.П.Шарапова<sup>1</sup>, С.Г.Аникин<sup>1</sup>, Е.А.Стребкова<sup>1</sup>, В.В.Азаровская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А.Насоновой». 115522, Россия, Москва, Каширское ш., д. 34а;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 10, к. 5

✉ aekarat@yandex.ru

Медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) широко используются для лечения остеоартрита (ОА). Одним из популярных препаратов этого ряда является гликозаминогликан-пептидный комплекс – ГПК (Румалон®), предназначенный для курсового парентерального введения. ГПК оказывает комплексное терапевтическое действие, подавляя боль, воспаления и замедляя прогрессирование ОА.

**Цель исследования** – определить терапевтическое действие и частоту нежелательных явлений (НЯ) ГПК у пациентов с ОА коленного сустава, у которых отмечалась низкая эффективность других МДПВС.

**Материал и методы.** ГПК Румалон® был назначен 115 больным (92,3% женщин, возраст 63,6±8,6 года, индекс массы тела 29,8±5,4 кг/м<sup>2</sup>), испытывавшим выраженную суставную боль (≥40 мм по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ) и имевшим потребность в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Все пациенты на протяжении последних 6 мес получали пероральные МДПВС. Выраженность боли по ВАШ на момент начала лечения составила 59,9±15,3 мм, индекс WOMAC боль – 236,5±94,7, WOMAC скованность – 101,8±43,8, WOMAC функция – 806,7±349,4, WOMAC общий – 1144,9±459,1. ГПК использовался в соответствии с рекомендацией производителя: каждый пациент получил 25 внутримышечных инъекций через день. Критериями эффективности были динамика боли (ВАШ) и индекса WOMAC, уменьшение приема НПВП, а также субъективная оценка больными результатов терапии (по шкале 1–5, где 1 – отсутствие улучшения или ухудшение, а 5 – превосходный результат). Эти показатели оценивались через 8 и 12 нед после начала исследования.

**Результаты.** Через 8 и 12 нед интенсивность боли (ВАШ) снизилась на 29,0±17,6% и 34,6±16,2%, снижение показателя WOMAC боль составило 29,6±15,8% и 37,2±21,7%, WOMAC скованность – 27,7±14,8% и 30,4±16,7%, WOMAC функция – 27,4±13,9% и 30,0±17,1%, WOMAC общий – 26,9±12,8% и 32,4±17,4%. Динамика этих показателей была статистически достоверна в сравнении с исходным уровнем ( $p < 0,001$ ). Хорошую и отличную оценку результатам терапии через 8 и 12 нед дали 79,6% и 75,6% больных. Через 12 нед 31,7% больных полностью прекратили прием НПВП, а 32,4% снизили дозу или перешли на использование НПВП «по требованию». НЯ были зафиксированы у 1,8% пациентов. НЯ не потребовали прерывания курса ГПК и купировались без последствий после завершения лечения.

**Заключение.** Применение ГПК Румалон® позволяет снизить боль, выраженность воспаления и функциональных нарушений, а также потребность в НПВП при ОА, в том числе у пациентов с тяжелым течением заболевания и недостаточным эффектом предшествующей терапии.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, эффективность, безопасность.

**Для цитирования:** Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М. и др. Терапевтический потенциал инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава по результатам исследования ПРИМУЛА (Применение Румалона при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита): дополненные данные. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.51-57

## Journal Article

### Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data

A.E.Karateev<sup>✉1</sup>, L.I.Alekseeva<sup>1</sup>, A.M.Lila<sup>1</sup>, S.A.Makarov<sup>1</sup>, N.V.Chichasova<sup>2</sup>, E.V.Zonova<sup>3</sup>, E.I.Shmidt<sup>4</sup>, E.A.Taskina<sup>1</sup>, N.G.Kashevarova<sup>1</sup>, E.P.Sharapova<sup>1</sup>, S.G.Anikin<sup>1</sup>, E.A.Strebkova<sup>1</sup>, V.V.Azarovskaya<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V.A.Nasonova Research Institute of Rheumatology. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 34a;

<sup>2</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2;

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52;

<sup>4</sup>N.I.Pirogov City Clinical Hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 10, corp. 5

✉ aekarat@yandex.ru

**Abstract**

Slow-release anti-inflammatory agents (SRIA) are widely used in osteoarthritis (OA) treatment. One of common medications of this group is a glycosaminoglycan-peptide complex – GPC (Rumalon®) that is designed for parenteral course use. GPC has a complex therapeutic effect; it suppresses pain and inflammation, and slows down OA progression.

**Study objective** – to determine therapeutic effect and frequency of adverse events (AE) of GPC use in patients with knee OA in whom other SRIA showed low efficiency.

**Materials and methods.** GPC Rumalon® was used in 115 patients (92.3% female, aged 63.6±8.6 years, body mass index 29.8±5.4 kg/m<sup>2</sup>), who suffered from significant joint pain (≥40 mm on 100 mm visual analogue scale – VAS) and needed regular use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAD). All patients received oral SRIA in the last 6 months. At the time of treatment onset pain severity according to VAS was 59.9±15.3, WOMAC pain index – 236.5±94.7, WOMAC stiffness – 101.8±43.8, WOMAC function – 806.7±349.4, WOMAC total – 1144.9±459.1. GPC was used according to manufacturer's recommendations: 25 intramuscular injections were performed on alternate days in each patient. Effectiveness criteria included pain severity (VAS) and WOMAC index dynamics, NSAD use reduction, and patients' personal assessment of the treatment results (on the scale 1–5 where 1 – no improvement or deterioration and 5 – excellent results). The measures were estimated 8 and 12 weeks after the start of the study.

**Results.** In 8 and 12 weeks pain severity (VAS) decreased by 29.0±17.6% and 34.6±16.2%, WOMAC pain index decreased by 29.6±15.8% and 37.2±21.7%, WOMAC stiffness – by 27.7±14.8% and 30.4±16.7%, WOMAC function – by 27.4±13.9% and 30.0±17.1%, WOMAC total – by 26.9±12.8% and 32.4±17.4%, respectively. The measures dynamics was statistically significant compared with the baseline ( $p < 0.001$ ). After 8 and 12 weeks of treatment 79.6% and 75.6% of patients estimated treatment results as good and excellent. After 12 weeks of treatment 31.7% of patients discontinued NSAD use, 32.4% lowered the dose or changed to NSAD use on demand. AE were reported in 1.8% of patients. AE development did not require GPC treatment course interruption, AE were corrected without further consequences after the end of treatment.

**Conclusion.** GPC Rumalon® use allows to reduce pain and inflammation severity and functional impairment, as well as NSAD demand in OA patients including patients with severe disease progression and low effectiveness of pre-study therapy.

**Key words:** osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, effectiveness, safety.

**For citation:** Karateev A.E., Alekseeva L.I., Lila A.M. et al. Therapeutic potential of glycosaminoglycan-peptide complex injectable form use in knee osteoarthritis treatment according to PRIMULA (Use of Rumalon with initially small success in the treatment of osteoarthritis) study results: supplemented data. Consilium Medicum. 2018; 20 (9): 51–57. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.9.51-57

Проблема лечения остеоартрита (ОА), самого частого хронического заболевания суставов, привлекает все большее внимание ученых, практикующих врачей и организаторов медицины [1–3]. Согласно официальным статистическим данным, эта болезнь диагностирована у 4 млн жителей России, что составляет примерно 3% от общей численности населения. Но в действительности ОА встречается гораздо чаще: по результатам эпидемиологических исследований, в нашей стране им страдают не менее 15 млн человек [4, 5].

Разработка методов эффективного лечения ОА с учетом широкой распространенности и социальной значимости этого заболевания относится к числу приоритетных задач медицинской науки. По современным представлениям, лечение ОА должно быть комплексным, направленным на действенный контроль основных симптомов (боль, скованность), замедление необратимых изменений структуры сустава, а также коррекцию функциональных нарушений и реабилитацию больных. Для этого рекомендуются различные нефармакологические методы и лекарственные средства, среди которых одну из центральных позиций занимают так называемые хондропротекторы, т.е. медленно действующие противовоспалительные средства (МДПВС) [6–8].

МДПВС для приема внутрь, такие как диацерин, глюкозамин, хондроитин и неомыляемые соединения авокадо и сои, считаются препаратами первой линии при лечении ОА. Длительный прием МДПВС снижает выраженность хронического катаболического воспаления, с которым связано прогрессирование ОА. Эти лекарства обладают умеренным анальгетическим потенциалом, причем обычно их эффект развивается постепенно в течение 1–2 мес после начала приема. Кроме этого, длительное применение МДПВС позволяет су-

щественно снизить темпы дегенеративных процессов и необратимого разрушения структуры сустава [6–8].

С целью ускорения анальгетического действия и улучшения биодоступности МДПВС могут применяться парентерально, в виде внутримышечных инъекций. К числу МДПВС, предназначенных для внутримышечного введения, относится препарат Румалон®, представляющий собой гликозаминогликан-протеиновый 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. ГПК обладает комплексным эффектом – он подавляет воспалительный процесс в ткани сустава, в том числе блокируя действие интерлейкина-1, ингибирует активность протеолитических ферментов, повышает синтез сульфатированных мукополисахаридов и подавляет апоптоз хондроцитов [9–13].

Этот препарат в течение нескольких десятилетий широко использовался для лечения ОА в странах Европы, Советском Союзе, а затем государствах СНГ. Была выполнена серия двойных слепых рандомизированных клинических исследований препарата Румалон®, доказавших его анальгетический и структурно-модифицирующий эффект [14]. R.Altman, один из ведущих экспертов по проблеме ОА и создатель диагностических критериев этого заболевания, принятых Американской коллегией ревматологов в 1986 г., уделил важное место ГПК как препарату с доказанной эффективностью в обзоре, посвященном использованию структурно-модифицирующих средств при ОА [15].

Румалон® возвращается в медицинскую практику нашей страны. И здесь очень важно определить «точку приложения» этого препарата. Конечно, комплексное

Клинические параметры		Значение
Боль (мм ВАШ)		59,9±15,4
WOMAC	Боль	236,5±94,7
	Скованность	101,8±43,8
	Функция	806,7±349,4
	Общий	1144,9±459,1
Отдельные симптомы (% от общего числа)		
Боль при ходьбе		100
«Стартовая» боль		87,8
Боль в покое		49,5
Боль ночью		53,9
Пробуждение ночью из-за боли		35,6
Боль в момент пробуждения утром		46,9
Наличие дескрипторов невропатической боли (описание боли как «жгучей», «леденящей», «как удар током», «разрывающей», «разрезающей»)		26,1
Эпизоды, когда из-за боли невозможно двигаться		18,9
Синовит		39,1
Боли при сгибании колена		78,2
Боль в области «гусиной лапки»		82,6
Боли в области энтезисов боковых связок		59,1
Боль в области надколенника		61,3
Киста Беккера		20,8

действие ГПК, данные клинических исследований и ранее накопленный опыт позволяют рекомендовать его применение при любых вариантах течения и любой клинической стадии ОА. Тем не менее представляется важным выделение клинической ситуации, когда его использование даст наиболее значимый и полезный для пациента результат. Можно высказать предположение, что назначение ГПК будет наиболее целесообразным у тех пациентов, которые не имели ответа на пероральные МДПВС и сохраняют выраженную боль, несмотря на проводимую терапию.

**Цель исследования** – изучить терапевтическое действие и развитие нежелательных явлений (НЯ) ГПК у пациентов с ОА коленного сустава, у которых отмечалась низкая эффективность других МДПВС.

## Материал и методы

В исследование были включены 115 больных (92,2% женщин, средний возраст 63,6±8,6 года, длительность болезни 11,2±6,3 года, индекс массы тела – ИМТ 29,8±5,4 кг/м<sup>2</sup>). Критерии включения указаны ниже:

- не вызывающий сомнений диагноз ОА коленного сустава и рентгенологическая стадия более II по Kellgren–Lawrence;
- длительность болезни 1 год и более;
- выраженная боль в суставах в течение 1 мес и более (большинство дней последнего месяца – 4 балла и более по 10-балльной числовой рейтинговой шкале или 40 мм и более по 100-миллиметровой визуальной аналоговой шкале – ВАШ);

- потребность в регулярном, не менее 3–4 раз в неделю, приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

- проведение курса МДПВС (3 мес и более для перорального препарата) на протяжении последних 6 мес.

Критериями исключения были заявленные производителем противопоказания для назначения ГПК, выраженный синовит, требующий локального введения глюкокортикоидов (по решению лечащего врача), тяжелое нарушение функции опорно-двигательного аппарата или коморбидные заболевания, препятствующие явке пациента для динамической оценки состояния.

Все больные испытывали выраженную боль, скованность и нарушение функции суставов. У существенной части пациентов отмечались признаки «воспалительной» и «дисфункциональной» боли. Клиническая характеристика исследуемой группы – выраженность болевых ощущений, значение индекса WOMAC и наличие отдельных симптомов – представлена в табл. 1.

Помимо основного заболевания у большей части пациентов отмечались коморбидные заболевания: артериальная гипертензия – у 71,3%, язва желудка/двенадцатиперстной кишки в анамнезе – 15,7%, диспепсия – 40,0%, ишемическая болезнь сердца – 4,3%, сахарный диабет 2-го типа – 11,3%, хроническая болезнь почек – 6,1%.

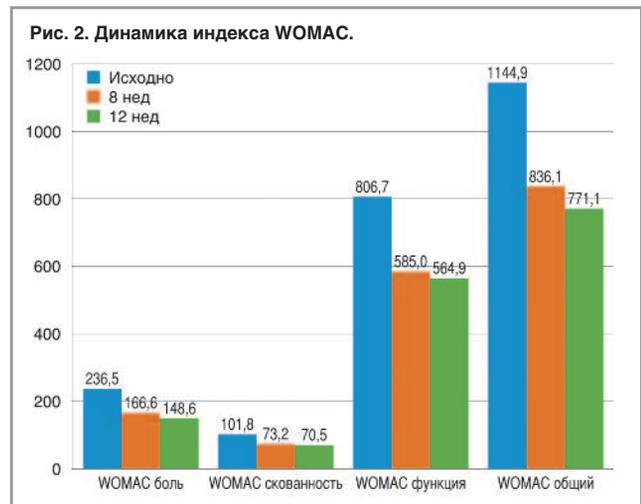
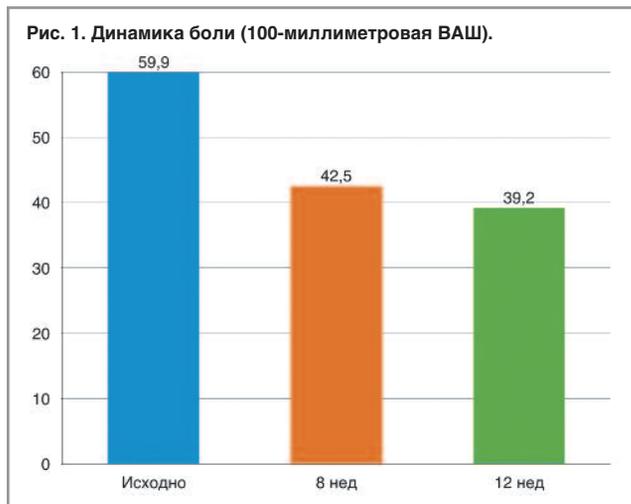
Из-за выраженной боли все пациенты были вынуждены принимать НПВП. При этом 46,1% принимали их постоянно (3–4 раза в неделю), 27,8% – короткими курсами, 10,4% – продолжительными курсами (более 2 нед), а 15,7% – только «по требованию» (до 2 раз в неделю). В основном больные использовали нимесулид 100–200 мг/сут (33,0%), мелоксикам 7,5–15 мг/сут (24,3%) и ацеклофенак 200 мг/сут (15,6%).

Основным МДПВС, который пациенты принимали на момент начала исследования, была комбинация глюкозамина и хондроитина (73,0%). За 6–12 мес 13,9% больных также получали внутрисуставные инъекции препаратов гиалуроновой кислоты.

Всем больным был назначен ГПК (Румалон®) по схеме, представленной в инструкции производителя: 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.

Динамика состояния больных определялась спустя 8 и 12 нед после начала терапии – сразу после окончания курса ГПК и затем еще через месяц. Основным критерием оценки эффективности ГПК было уменьшение выраженности суставной боли (ВАШ) и значения индекса WOMAC. Кроме этого, определялись динамика различных симптомов ОА, необходимость приема НПВП и удовлетворенность больных лечением по шкале 1–5 (1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, 5 – превосходный результат лечения). Проводилась оценка частоты всех НЯ, возникавших в 12-недельный период исследования.

Для регистрации клинических данных была использована специальная исследовательская карта. Расчет и статистический анализ результатов исследования проводились при помощи программы SPSS 17.0. Средние значения изучаемых параметров представлены в виде  $M \pm \delta$ . Для определения достоверности различия сред-



них значений использован Т-тест Стьюдента, качественных параметров – точный тест Фишера и определение значения отношения шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) значений.

### Результаты

На момент завершения курса инъекций ГПК (8 нед) у большинства пациентов была зафиксирована значительная положительная динамика, которая сохранялась или нарастала к окончанию периода наблюдения (12 нед). В среднем через 8 и 12 нед интенсивность боли (ВАШ) снизилась на  $29,0 \pm 17,6$  и  $34,6 \pm 16,2\%$  (рис. 1). Такой же результат был отмечен и по индексу WOMAC: через 8 и 12 нед снижение показателя WOMAC боль составило  $29,6 \pm 15,8$  и  $37,2 \pm 21,7\%$ , WOMAC скованность –  $27,7 \pm 14,8$  и  $30,4 \pm 16,7\%$ , WOMAC функция –  $27,4 \pm 13,9$  и  $30,0 \pm 17,1\%$ , WOMAC общий –  $26,9 \pm 12,8$  и  $32,4 \pm 17,4\%$  (рис. 2).

В сравнении с исходным уровнем снижение интенсивности боли, всех субшкал индекса WOMAC и его общего значения было статистически значимым как через 8, так и через 12 нед наблюдения ( $p < 0,001$ ).

Значительное улучшение состояния больных на фоне терапии ГПК также подтверждает уменьшение потребности в приеме НПВП. Через 12 нед около 1/3 пациентов в связи со значительным уменьшением боли и ско-

ванности полностью прекратили прием этих препаратов, а еще 1/3 перешли на их использование в уменьшенной дозе или в режиме «по требованию» (рис. 3).

Большинство (75,6%) пациентов были удовлетворены результатами лечения: они дали хорошую или отличную оценку курсу ГПК (рис. 4). Умеренный ответ на лечение был отмечен лишь у  $\approx 15\%$ , низкий ответ –  $\approx 10\%$  больных. Пациенты с недостаточным ответом на терапию продолжали постоянно использовать НПВП, а в 3 случаях пришлось прибегнуть к локальному введению глюкокортикоидов: у двоих – внутрисуставно, у одной больной – периартикулярно (в область «гусиной лапки»).

Следует отметить, что субъективное мнение больных об эффективности лечения четко соответствовало динамике клинических проявлений ОА, оцененной с помощью стандартных шкал. Так, выраженность боли (по ВАШ) и показатели WOMAC боль, скованность, функция и общий через 12 нед оказались достоверно ниже у пациентов, отметивших хороший или отличный результат лечения, в сравнении с теми, кто оценил его как удовлетворительный или ниже (рис. 5).

Был проведен анализ факторов, которые потенциально могли влиять на мнение больных о результатах лечения. С этой целью мы сравнили число больных, давших отличную или хорошую оценку курсу ГПК, в зависимо-

**Таблица 2. Оценка влияния ряда клинических факторов на эффективность ГПК**

Факторы	ОШ (95% ДИ)	p
Возраст >65 лет	0,982 (0,424–2,278)	0,998
ИМТ >30 кг/м <sup>2</sup>	0,773 (0,333–1,795)	0,668
Сильная боль (>70 мм ВАШ)	0,992 (0,364–1,795)	0,917
Длительность болезни >5 лет	0,810 (0,264–2,485)	0,789
Синовит коленного сустава	1,076 (0,453–2,555)	1,0
Боль при сгибании коленного сустава	2,1 (0,711–6,202)	0,22
Бурсит «гусиной лапки»	0,556 (0,205–1,561)	0,296
Энтезит боковых связок	1,142 (0,489–2,671)	0,831
Бурсит надколенника	0,930 (0,401–2,157)	1,0
Киста Беккера	0,744 (0,244–2,263)	0,787
«Стартовая» боль	1,563 (0,468–5,221)	0,523
Боль в покое	0,744 (0,320–1,732)	0,523
Боль ночью	0,643 (0,276–1,496)	0,391

Рис. 3. Изменения в использовании НПВП через месяц после окончания курса ГПК.

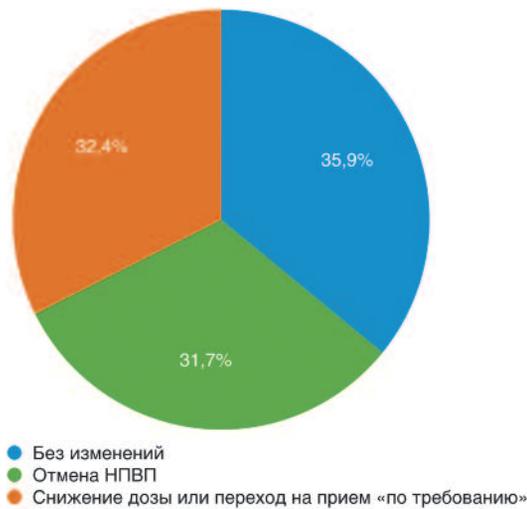
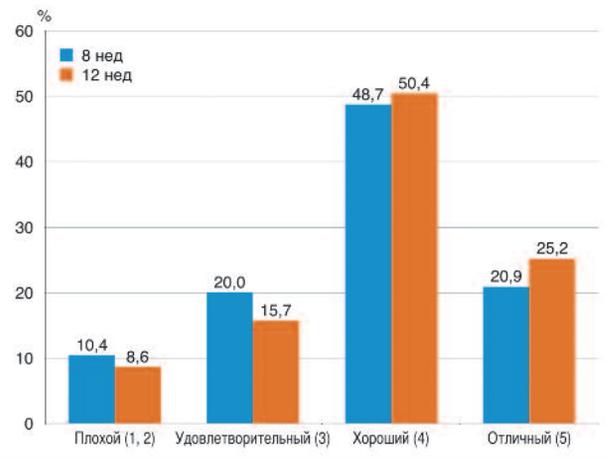
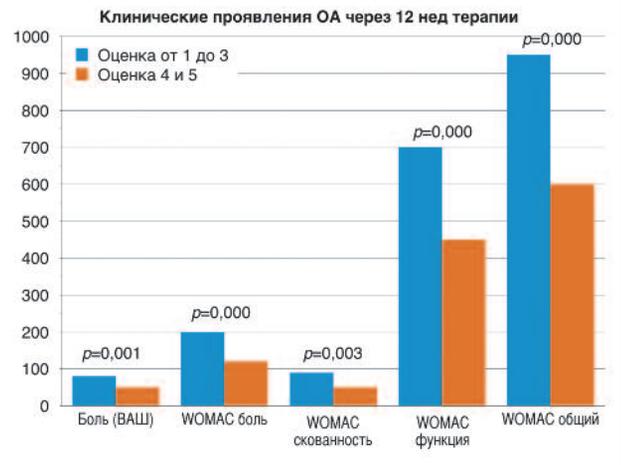


Рис. 4. Оценка эффекта лечения больными (шкала 1–5, где 1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект).



сти от наличия тех или иных клинических параметров (табл. 2). Ни один из указанных факторов не оказывал существенного влияния на результат терапии, хотя определялась тенденция к меньшей эффективности лечения у лиц с избыточной массой тела и наличием

Рис. 5. Зависимость динамики клинических проявлений ОА и субъективной оценки эффективности терапии больными (1 – полное отсутствие улучшения или ухудшение, 5 – превосходный результат лечения).



«воспалительной» динамики боли (появление ее в покое и ночью).

Положительная динамика на фоне лечения ГПК отмечалась и в отношении отдельных симптомов ОА. Через 8 и 12 нед существенно снизились боль при ходьбе и в начале движения («стартовая» боль), а также число эпизодов боли, возникающей в покое и ночью (более чем в 2 раза). Пациенты стали намного реже отмечать эпизоды пробуждения ночью из-за боли, а также наличие болевых ощущений в суставах в ранние утренние часы. Также реже стали появляться жалобы, представляющие собой дескрипторы «дисфункциональной» боли, и эпизоды очень сильной боли в суставах, из-за которой невозможно продолжать движение. Число пациентов, у которых определялась припухлость коленного сустава (синовит), снизилось более чем в 2 раза. Отмечалось существенное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок. Правда, динамика локальной болезненности в области «гусиной лапки» и надколенника была менее выражена, и также не отмечалось исчезновения кисты Беккера у большинства пациентов, у которых она была выявлена на момент начала лечения (табл. 3).

Таблица 3. Влияние терапии на отдельные симптомы ОА

Симптомы, %	Исходно	Через 8 нед	Через 12 нед
Боль при ходьбе	100,0	57,4*	53,0*
«Стартовая» боль	87,8	61,7	47,3*
Боль в покое	49,5	17,1*	18,7*
Боль ночью	53,9	31,2*	18,7*
Пробуждение ночью из-за боли	35,6	8,1*	4,3*
Боль при пробуждении утром	46,9	23,7*	21,2*
Признаки «дисфункциональной» боли	26,1	6,1*	4,3*
Эпизоды невозможности двигаться из-за боли	18,9	10,7	6,1
Синовит	39,1	15,4*	13,1*
Боль при сгибании колена	78,2	53,2	47,6
Боль в области «гусиной лапки»	82,6	67,3	67,3
Боли в области энтезисов боковых связок	59,1	29,1*	28,0*
Боль в области надколенника	61,3	41,2	38,3
Киста Беккера	20,8	14,7	14,7

\*Достоверное отличие от исходного уровня, p<0,05.

Переносимость ГПК была хорошей, ни один пациент не прервал лечения из-за НЯ, которые были отмечены только в двух случаях. У одной пациентки появилась локальная болезненность в области инъекции препарата, а у другой – кожная сыпь после 17-го введения ГПК. Необходимо отметить, что в последнем случае пациентка настойчиво потребовала продолжения курса инъекций, поскольку на фоне использования ГПК отметила существенное улучшение. Последующие 8 инъекций ГПК были выполнены на фоне приема антигистаминных препаратов. Это позволило устранить проявления аллергической реакции и завершить полный лечебный курс ГПК без каких-либо отрицательных последствий для здоровья пациентки.

## Обсуждение

Результаты исследования ПРИМУЛА подтверждают хороший лечебный потенциал ГПК 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 1 мес после прекращения инъекций ГПК, что подтверждает стойкое патогенетическое действие этого препарата.

Почти у 1/3 больных удалось полностью отменить НПВП, а еще у 1/3 – существенно снизить их суммарную необходимую дозу. Этот эффект ГПК имеет большое значение – ведь прекращение использования или снижение потребления НПВП позволяет уменьшить риск НЯ со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. Следует помнить, что больные ОА в своем большинстве – люди пожилого возраста с выраженным коморбидным фоном, и это значительно повышает вероятность развития НЯ при использовании многих классов фармакологических средств [16, 17]. Так, среди пациентов, включенных в исследование ПРИМУЛА, большинство имели коморбидные заболевания, прежде всего артериальную гипертензию.

Большинство пациентов (75,6%), получавших ГПК, отметили хорошую или превосходную эффективность этого препарата. Важно сказать, что субъективная оценка результатов лечения была четко взаимосвязана с объективными параметрами улучшения, такими как динамика боли (ВАШ) и индекс WOMAC. Это позволяет сделать важный для практической работы вывод: значительное облегчение боли, которое субъективно определяет пациент, четко указывает на высокую эффективность лечения ОА и должно рассматриваться как один из наиболее ценных параметров оценки ответа на терапию.

Необходимо отметить, что хороший ответ на терапию ГПК был зафиксирован не во всех случаях. У ряда больных эффективность ГПК оказалась недостаточно высокой, и это потребовало продолжения постоянного приема НПВП и/или локальных инъекций глюкокортикоидов. Следует принять во внимание, что исследование ПРИМУЛА проводилось у больных ОА с длительным анамнезом заболевания, высокой активностью и неэффективностью предшествующего лечения. Поэто-

му едва ли приходилось надеяться на полный терапевтический успех при использовании ГПК у такой сложной категории пациентов.

Ценный результат нашей работы – подтверждение хорошей переносимости ГПК: на фоне курсового использования этого препарата НЯ возникли лишь у единичных больных, причем эти осложнения не представляли угрозы жизни пациентов и не требовали остановки лечения. Полученные нами результаты подтверждают данные выполненных ранее исследований терапевтического потенциала ГПК. Среди последних следует выделить работу V.Rejholes и соавт., которые в течение 16 лет изучали действие ГПК, сравнивая его с плацебо. В течение всего срока наблюдения курсовое использование ГПК (по 25 инъекций 2 раза в год) обеспечивало успешный контроль клинических проявлений ОА. За 10 лет средняя продолжительность боли в течение года в группе активной терапии составляла 6,9 нед, в группе контроля – 15,7 нед. Многолетнее проспективное наблюдение подтвердило структурно-модифицирующий эффект ГПК: если в группе активной терапии через 10 лет минимальная рентгенологическая стадия (I–II по Kellgren–Lawtence) сохранилась у 60% больных, то в контрольной – лишь у 29% ( $p < 0,001$ ). Долговременное использование ГПК позволяло замедлить развитие функциональных нарушений. Так, через 10 лет в основной группе инвалидизация наступила у 11% больных, в контрольной – 71,0%. Эндопротезирование было выполнено 5 и 14 пациентам соответственно [18, 19].

Симптоматический эффект ГПК подтверждается серией хорошо организованных рандомизированных контролируемых исследований. Например, согласно данным 12-месячного рандомизированного контролируемого исследования, проведенного E.Adler и соавт. ( $n=106$ ), число «ответчиков» на ГПК составило 64,0%, плацебо – 29,0% ( $p < 0,05$ ) [20]. R.Gramajo и соавт. в течение 2 лет сравнивали лечебное действие повторных курсов ГПК и плацебо ( $n=62$ ). Они показали достоверную разницу по уменьшению выраженности боли на фоне приема ГПК у больных ОА как коленного, так и тазобедренного суставов [21]. Сходный результат был получен в работе G.Katona ( $n=50$ ): через 3 года лечения у пациентов с ОА коленного сустава в группе ГПК отсутствие или минимальная боль отмечались у 66,7%, в группе плацебо – у 38,9% ( $p < 0,05$ ) [22].

Весьма показательны данные российского исследования, выполненного Л.И.Алексеевой и соавт. ( $n=100$ ). В этой работе ГПК имел явное преимущество в сравнении с контролем в отношении как анальгетического действия, так и уменьшения выраженности нарушений функции коленного сустава [23].

В нашей работе было показано позитивное действие ГПК на отдельные клинические проявления ОА. Так, использование ГПК эффективно снижало выраженность симптомов, связанных с хроническим суставным воспалением: у пациентов существенно снизилась интенсивность или исчезла боль, возникающая в покое, в ночное время и ранние утренние часы. За период наблюдения число пациентов, у которых отмечался синовит коленных суставов, снизилось с 39,1 до 13,1%, т.е.

более чем в 2 раза. Этот результат дает возможность обсуждать наличие у ГПК существенного противовоспалительного действия. Данный факт подтверждает целесообразность применения ГПК при ОА, поскольку хроническое катаболическое воспаление относится к числу наиболее важных элементов патогенеза этого заболевания [24–26].

Интересным фактом представляется способность ГПК влиять на симптомы, связанные с энтезопатией. Ряд авторов считают энтезопатию одним из ключевых проявлений ранней стадии ОА [27–30]. Мы показали, что на фоне терапии ГПК наблюдается значительное уменьшение болезненности при пальпации в области энтезисов коллатеральных связок, надколенника и некоторое, не столь значимое, снижение частоты боли в области «гусиной лапки». Этот результат может считаться дополнительным подтверждением системного позитивного влияния ГПК на состояние структур соединительной ткани, опосредованное усилением синтеза мукополисахаридов и протеогликанов, противовоспалительным действием и снижением темпов катаболических процессов.

В заключение мы можем сделать вывод, что ГПК (Румалон®) обладает хорошей эффективностью и переносимостью. Исследование ПРИМУЛА продемонстрировало значимый и быстрый обезболивающий эффект ГПК, его противовоспалительное действие и отчетливое позитивное влияние на основные симптомы ОА. Назначение инъекционной формы МДПВС имеет очевидные преимущества, поскольку больные субъективно воспринимают такое лечение как «более активное». Лечащему врачу легче следить за соблюдением назначений и оценивать результаты терапии, чем при использовании пероральных средств. ГПК можно рекомендовать при тяжелом, прогрессирующем течении ОА, в том числе и у тех больных, которые не имели ответа на предшествующую терапию. С появлением в российской клинической практике ГПК (Румалон®) в арсенале современного врача появилось новое удобное и эффективное средство для лечения ОА.

**Прозрачность исследования.** Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

#### Литература/References

1. Laires PA, Canhão H, Rodrigues AM et al. The impact of osteoarthritis on early exit from work: results from a population-based study. *BMC Public Health* 2018; 18 (1): 472. DOI: 10.1186/s12889-018-5381-1
2. Murphy NJ, Eyles JP, Hunter DJ. Hip Osteoarthritis: Etiopathogenesis and Implications for Management. *Adv Ther* 2016; 33 (11): 1921–46.
3. Xie F, Kovic B, Jin X et al. Economic and Humanistic Burden of Osteoarthritis: A Systematic Review of Large Sample Studies. *Pharmacoeconomics* 2016; 34 (11): 1087–100.
4. Балабанова Р.М., Дубинина Т.В., Демина А.Б., Кричевская О.А. Заболеваемость болезнями костно-мышечной системы в Российской Федера-

- ции за 2015–2016 гг. *Научно-практическая ревматология*. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 / Balabanova R.M., Dubinina T.V., Demina A.B., Krichevskaya O.A. Zabollevaemost boleznyami kostno-myshechnoj sistemy v Rossijskoj Federacii za 2015–2016 gg. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018; 56 (1): 15–21. DOI: 10.14412/1995-4484-2018-15-21 [in Russian]
5. Фоломеева О.М., Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф. Распространенность ревматических заболеваний в популяциях взрослого населения России и США. *Научно-практическая ревматология*. 2008; 46 (4): 4–13. / Folomeeva O.M., Galushko E.A., Erdes Sh.F. Rasprostranennost revmaticheskix zabollevanii v populyacijah vzroslogo naseleniya Rossii i SShA. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008; 46 (4): 4–13. [in Russian]
6. Кашеварова Н.Г., Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Смирнов А.В. Ведущие факторы прогрессирования остеоартрита коленных суставов. Влияние симптоматических препаратов замедленного действия на течение заболевания (5-летнее проспективное исследование). *Фарматека*. 2017; 7 (340): 40–6. / Kashevarova N.G., Alekseeva L.I., Taskina E.A., Smirnov A.V. Vedushie faktory progressirovaniya osteoartrita kolennyh sustavov. Vliyaniye simptomaticheskix preparatov zamedlennogo dejstviya na techenie zabollevaniya (5-letnee prospektivnoe issledovanie). *Farmateka*. 2017; 7 (340): 40–6. [in Russian]
7. Алексеева Л.И. Новые подходы к ведению больных остеоартрозом в реальной клинической практике. *Практическая медицина*. 2015; 3–2 (88): 77–83. / Alekseeva L.I. Novye podhody k vedeniyu bolnyh osteoartrozom v realnoj klinicheskoy praktike. *Prakticheskaya medicina*. 2015; 3–2 (88): 77–83. [in Russian]
8. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP et al. A consensus statement on the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) algorithm for the management of knee osteoarthritis – From evidence-based medicine to the real-life setting. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 45 (4 Suppl.): S3–11. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.010
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Anfeld 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.
14. Насонова В.А. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. *PMЖ*. 2001; 3: 157–62. / Nasonova V.A. Diagnostika i lechenie bol'nykh pozhilogo vozrasta, stradaushchikh manifestnym osteoartrozom. *RMZh*. 2001; 3: 157–62. [in Russian]
15. Altman RD. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 2004; (12 Suppl. A): S69–76.
16. Calders P, Van Ginckel A. Presence of comorbidities and prognosis of clinical symptoms in knee and/or hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2017. pii: S0049-0172(17)30564-4. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2017.10.016 [Epub ahead of print]
17. Duffield SJ, Ellis BM, Goodson N et al. The contribution of musculoskeletal disorders in multimorbidity: Implications for practice and policy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31 (2): 129–44. DOI: 10.1016/j.berh.2017.09.004

18. Rejholec V, Králová M. Long-term treatment of coxarthrosis using Rumalon. Comparative study on 224 patients, observation period of 8 years. [Article in German]. *Z Rheumatol* 1974; 33 (11–12): 425–36.
19. Rejholec V, Králová M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon® *Akt Rheumatol* 1984; 9: 139–48. DOI: 10.1055/s-2008-1048133
20. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Scand J Rheumatol* 1987; 16 (1): 6–11. DOI: 10.3109/03009747009165349
21. Gramajo RJ, Cutroneo EJ, Fernandez DE et al. A single-blind, placebo-controlled study of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin* 1989; 11 (6): 366–73.
22. Katona G. A clinical trial of glycosaminoglycan-peptide complex ('Rumalon') in patients with osteoarthritis of the knee. *Curr Med Res Opin* 1987; 10 (9): 625–33.
23. Алексеева Л.И., Карякин А.Н., Смирнов А.В., Беневоленская Л.И. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997; 5: 64–6. / Alekseeva L.I., Karyakin A.N., Smirnov A.V., Benevolenskaya L.I. Primenenie Rumalona pri gonartroze. *Therapeutic Archive*. 1997; 5: 64–6. [in Russian]
24. Mills K, Hübscher M, O'Leary H, Moloney N. Current concepts in joint pain in knee osteoarthritis. *Schmerz* 2018. DOI: 10.1007/s00482-018-0275-9 [Epub ahead of print]
25. Mathiessen A, Conaghan PG. Synovitis in osteoarthritis: current understanding with therapeutic implications. *Arthritis Res Ther* 2017; 19 (1): 18. DOI: 10.1186/s13075-017-1229-9
26. Scanzello CR, Goldring SR. The role of synovitis in osteoarthritis pathogenesis. *Bone* 2012; 51 (2): 249–57. DOI: 10.1016/j.bone.2012.02.012
27. Slobodin G, Rimar D, Boulman N et al. Enthesal involvement in systemic disorders. *Clin Rheumatol* 2015; 34 (12): 2001–10. DOI: 10.1007/s10067-015-3068-x
28. McGonagle D, Hermann KG, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54 (1): 29–38. DOI: 10.1093/rheumatology/keu328
29. McGonagle D, Aydin SZ, Tan AL. The synovio-enthesal complex and its role in tendon and capsular associated inflammation. *J Rheumatol Suppl* 2012; 89: 11–4. DOI: 10.3899/jrheum.120233
30. Benjamin M, McGonagle D. Histopathologic changes at "synovio-enthesal complexes" suggesting a novel mechanism for synovitis in osteoarthritis and spondylarthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56 (11): 3601–9.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru

**Алексеева Людмила Ивановна** – д-р мед. наук, зав. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: dr.alekseeva@gmail.com

**Лиля Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: amilila@mail.ru

**Макаров Сергей Анатольевич** – канд. мед. наук, зав. отд-нием травматологии и ортопедии, врач травматолог-ортопед ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

**Чичасова Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова»

**Зонова Елена Владимировна** – д-р мед. наук, проф. каф. терапии, гематологии и трансфузиологии ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ, гл. специалист-ревматолог СФО. E-mail: elena\_zonova@list.ru

**Шмидт Евгения Исааковна** – ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»

**Таскина Елена Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: braell@mail.ru

**Кашеварова Наталья Гавриловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: nat-kash@yandex.ru

**Шарапова Евгения Павловна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: 2116@mail.ru

**Аникин Сергей Германович** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. остеоартроза, отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой»

**Стребова Екатерина Александровна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. остеоартроза с отд. метаболических заболеваний костей и суставов с центром профилактики остеопороза ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А.Насоновой». E-mail: ekaterinazlepko@gmail.com

**Азаровская Вера Владимировна** – ревматолог ГБУЗ «ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова»



# Румалон®

раствор для инъекций 1 мл № 25  
1 мл № 10

Уникальный  
ГАГ-пептидный комплекс  
работает в трех направлениях  
при остеоартрите:

- ✓ достоверно замедляет деградацию хряща
- ✓ устраняет синовит<sup>1</sup>
- ✓ уменьшает проявления энтезиопатии<sup>1</sup>



Румалон®



**NB!**



- ✓ Оказывает комплексное воздействие на все структуры сустава
- ✓ Эффективен у пациентов с недостаточным ответом на предшествующую терапию SYSADOA<sup>1</sup>
- ✓ Достоверно уменьшает симптоматику уже к 5-7-ой инъекции<sup>1</sup>
- ✓ Полный курс терапии в одной упаковке №25



1. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лила А.М., Макаров С.А., Чичасова Н.В., Зонова Е.В.  
Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита Научно-практическая ревматология.  
2018;56(1):22-27