

Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее

Каратеев А.Е.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia 34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522

Контакты:

Андрей Евгеньевич Каратеев;
aekarateev@rambler.ru

Contact:

Andrey Karateev;
aekarat@yandex.ru

Поступила 20.01.20

Гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) Румалон — популярное инъекционное средство для лечения остеоартрита (ОА). ГПК был одним из первых в мире препаратов, разработанных для фармакотерапии этого заболевания. Он прошел серьезную проверку эффективности и безопасности в ходе серии международных плацебоконтролируемых рандомизированных исследований. Большинство из них показали хороший терапевтический потенциал ГПК. В последние годы в России было выполнено несколько открытых исследований, подтверждающих способность ГПК существенно уменьшать интенсивность боли и улучшать функцию у пациентов с ОА коленного сустава и хронической неспецифической болью в спине. Все работы, в которых проводилось изучение ГПК, показали хорошую переносимость этого препарата и отсутствие серьезных осложнений, в том числе при его многолетнем использовании.

Ключевые слова: остеоартрит; гликозаминогликан-пептидный комплекс; Румалон; эффективность; безопасность; структурно-модифицирующее действие.

Для ссылки: Каратеев АЕ. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. Научно-практическая ревматология. 2020;58(1):91-96.

GLYCOSAMINOGLYCAN-PEPTIDE COMPLEX IN THE TREATMENT OF KNEE AND HIP OSTEOARTHRITIS: FROM THE PAST TO THE FUTURE

Karateev A.E.

The glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) Rumalon is a popular injectable drug used to treat osteoarthritis (OA). GPC was one of the world's first drugs designed for the pharmacotherapy of this disease. The drug has been rigorously tested for efficacy and safety in a series of international placebo-controlled randomized trials. Most of them showed the good therapeutic potential of GPC. Several open-labelled studies have recently been underway in Russia, confirming the ability of GPC to significantly reduce the intensity of pain and to improve function in patients with knee OA and chronic nonspecific back pain. All investigations of GPC demonstrated its good tolerance and the absence of serious complications, as well as when this medication was used for a long time.

Keywords: osteoarthritis; glycosaminoglycan-peptide complex; Rumalon; efficacy; safety; structurally modifying effect.

For reference: Karateev AE. Glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2020;58(1):91-96 (In Russ.).

doi: 10.14412/1995-4484-2020-91-96

Лекарственная терапия остеоартрита (ОА), самого распространенного хронического заболевания суставов, — одна из наиболее актуальных и обсуждаемых среди мирового медицинского сообщества тем [1]. До настоящего времени ведущие российские и зарубежные эксперты дискутируют о терапевтической ценности различных классов фармакологических средств и конкретных лекарственных препаратов, предлагаемых для лечения этой болезни. Прежде всего это касается SYSADOA (Symptomatic Slow-Acting Drugs in Osteoarthritis, медленно действующих симптоматических препаратов для лечения ОА — МДСП). Мнения, высказываемые в отношении данной лекарственной группы, нередко носят полярный характер — от признания их основным классом «базисных» средств при ОА до полного отрицания их эффективности и целесообразности использования в современной медицине [1–3].

Следует отметить, что любые суждения о лекарственных препаратах должны основываться на четких данных об их лечебном действии и безопасности, полученных в ходе клинических испытаний, а также при анализе опыта их использования в реальной клинической практике.

Именно с этой позиции мы предлагаем рассмотреть терапевтический потенциал популярного в нашей стране препарата — гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК), который предлагается для лечения ОА как симптоматическое и структурно-модифицирующее средство. ГПК был разработан швейцарской компанией Robapharm A.G. (впоследствии — подразделение фирмы Pierre Fabre) в 1963 г. и вошел в медицинскую практику под названием «Румалон». ГПК представляет собой экстракт хрящей, надкостницы и костного мозга телят до 6 мес, у которых отсутствуют заболевания вирусной, прионовой, бактериальной и микоплазменной этиологии. ГПК содержит комплекс гликозаминогликанов: хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хон-

дроитин (9,5%), дерматан-сульфат (3,4%), гиалуроновую кислоту (2,1%) и кератан-сульфат (4,0%). Препарат предназначен для внутримышечного (в/м) введения и обладает комплексным действием — он снижает воспалительный процесс в тканях сустава, в том числе блокируя действие интерлейкина 1, ингибирует активность протеолитических ферментов, повышает синтез сульфатированных мукополисахаридов и подавляет апоптоз хондроцитов [4–10].

ГПК в течение нескольких десятилетий активно применялся для лечения ОА в странах Европы, Советском Союзе, а затем России и СНГ. В настоящее время Румалон производится на территории Евросоюза по технологии швейцарской компании Robapharm A.G. в соответствии с Европейским и Российским стандартами GMP. Начиная с 60-х годов XX в. была проведена серия двойных слепых рандомизированных клинических испытаний и открытых наблюдательных исследований ГПК, в которых оценивалось его обезболивающее и структурно-модифицирующее действие [5]. R.D. Altman, один из ведущих экспертов по проблеме ОА и создатель диагностических критериев этого заболевания, принятых Американской коллегией ревматологов в 1986 г., уделил ГПК важное место в своем обзоре, посвященном оценке структурно-модифицирующих препаратов при ОА [11].

За годы, минувшие после повторного появления ГПК на российском фармакологическом рынке, в нашей стране было проведено несколько клинических исследований данного препарата. В связи с этим представляется важным оценить как прежний, так и новый опыт использования ГПК.

Используя поисковые системы PubMed, Medline и Google, мы выделили ряд наиболее крупных и хорошо организованных РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность ГПК.

Рандомизированные плацебоконтролируемые исследования эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Имеется как минимум пять хорошо организованных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований (РПКИ), в которых ГПК сравнивался с плацебо (ПЛ) при длительном сроке наблюдения: от 12 мес до 16 лет [12–16]. Во всех исследованиях оценивалось симптоматическое действие ГПК — уменьшение боли, улучшение функции и общего самочувствия больных ОА коленного сустава (КС) или тазобедренного сустава (ТБС). Кроме этого, в двух работах [15, 16] изучалось структурно-модифицирующее действие этого препарата по динамике рентгенологической картины.

Данные этих исследований представлены в табл. 1. Как видно из данных таблицы, в трех из цитированных работ было показано значимое анальгетическое действие ГПК, достоверно превышающее действие ПЛ. В работе E. Adler и соавт. [12] критерием оценки действия изучаемого лекарства было число больных ОА КС с улучшением состояния, которое оценивалось по динамике субъективных и объективных симптомов (к сожалению, детальная оценка этих параметров в статье не приводится). Было показано, что улучшение состояния в группе ГПК отмечалось значительно чаще, чем при использовании ПЛ: соответственно 64 и 29% ($p < 0,05$). При этом среди больных с улучшением на фоне приме-

нения ГПК результат лечения оценили как «отличный» 20,6%, «хороший» — 65,5%, «умеренный» — 13,8%; в контрольной группе — 0; 25 и 75% соответственно. В работе G. Katona [13] у больных ОА КС через 2 года терапии в группе ГПК отмечалась четкая тенденция к более значимому уменьшению боли в покое, ночью и при движении, в сравнении с ПЛ.

R. Gramajo и соавт. [14] сравнили результаты применения ГПК и ПЛ у 32 больных ОА КС и 30 больных ОА ТБС. В обеих подгруппах активная терапия демонстрировала статистически значимое уменьшение выраженности боли в ночное и дневное время, в сравнении с ПЛ.

Самым продолжительным и, вероятно, наиболее значимым исследованием лечебного потенциала ГПК стала работа V. Reiholec и M. Kralova [15]. Эти ученые в течение 16 лет наблюдали группу из 224 больных ОА ТБС, половина из которых дважды в год получали стандартный курс из 25 в/м инъекций ГПК, а половина — ПЛ, в качестве которого применялся раствор витамина B_{12} . В качестве основного критерия оценки симптоматического действия препарата было выбрано число недель в течение года, когда больные испытывали выраженную боль в суставах. Здесь ГПК оказался значительно эффективнее ПЛ: так, если исходно (первый год наблюдения) число недель «с болью» составляло в основной и контрольной группах в среднем 17,5 и 16,7, то через 10 лет — 6,9 и 16,1 соответственно ($p < 0,05$). Значимо снизилось и применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП): через 10 лет наблюдения среднее число «ацетилсалициловых единиц», использованных больными (расчетный параметр, который применялся в данном исследовании) составило 3,6 и 5,7 соответственно ($p < 0,05$).

Исследование K. Pavelka и соавт. [16] не показало преимущества ГПК над ПЛ в отношении симптоматического эффекта. К сожалению, авторы этой работы были «нацелены» в основном на определение структурно-модифицирующего действия ГПК и уделили вопросу динамики основных симптомов ОА существенно меньше внимания. В статье приведены лишь данные по индексу Лекена исходно и через 5 лет наблюдения, причем конкретные цифры представлены только для ОА КС, но не для ОА ТБС. Следует также отметить, что пациенты в этом исследовании получали меньшие курсы ГПК, чем в других работах, — по 15 в/м инъекций вместо стандартных 25.

Работа V. Reiholec и M. Kralova [15] стала веским аргументом в пользу структурно-модифицирующего действия ГПК. Рентгенологическое прогрессирование, которое оценивалось по изменению стадии ОА (по Kellgren—Lowrence), в группе ГПК было достоверно меньше, чем в группе ПЛ. Однако наиболее важным фактом стало достоверное различие между основной и контрольной группой по эпизодам тотального эндопротезирования (ТЭ) ТБС. Ведь необходимость оперативного вмешательства рассматривается как однозначный показатель неблагоприятного исхода ОА и следствие неуклонного прогрессирования этого заболевания. Так, число эпизодов ТЭ ТБС в группе ГПК составило 6, а в группе ПЛ — 17 ($p < 0,05$).

Исследование K. Pavelka и соавт. [16] не выявило достоверного различия в структурно-модифицирующем действии ГПК и ПЛ. Однако следует отметить, что в этой ра-

Таблица 1 Данные плацебоконтролируемых рандомизированных исследований эффективности и безопасности ГПК

Исследование	Число больных			Анальгетический эффект Эффект	Структурно-модифицирующий эффект	НР
	активная терапия	ПЛ	Длительность			
Adler E. и соавт., 1970, ОА КС [12]	55	51	12 мес	Доля больных с улучшением: 64% vs 29% (p<0,05)	Не оценивался	1 случай крапивницы в группе ГПК, «выпадение» больных: 18,2% vs 19,6%
Katona G., 1987, ОА КА [13]	25	25	24 мес	Доля больных через 96 нед: с отсутствием боли в покое – 100% vs 83%, ночью – 94,4% vs 72,2%; отсутствие/слабая боль при движении – 66,7% vs 38,9% (отличие недостоверно)	Не сравнивался между группами	Не было серьезных НР; «выпадение» больных: 28% vs 44%
Gramajo R. и соавт., 1989, ОА КС [14]	13	19	24 мес	Динамика боли (ВАШ 10 см): ночная – с 2,8±1,8 до 0,8±0,8 см vs с 3,3±1,9 до 2,2±1,7 см (p<0,01); дневная – с 5,2±1,6 до 1,3±1,2 см vs с 5,2±1,3 до 3,0±1,9 см (p<0,01)	Не оценивался	НР 0 vs 16,7%
Gramajo R. и соавт., 1989, ОА ТБС [14]	19	11	24 мес	Динамика боли (ВАШ 10 см): ночная – с 2,4±2,9 до 0,4±0,69 см vs с 2,1±1,6 до 1,9±0,8 см (p<0,001); дневная – с 4,5±1,1 до 1,3±1,2 см vs с 5,0±1,2 до 3,1±1,2 см (p<0,01)		
Reiholec V. и соавт., 1984, ОА ТБС [15]	112	112	16 лет	Суммарная продолжительность боли в течение года на 10-й год наблюдения: 6,9 vs 16,1 нед (p<0,05)	Увеличение доли больных с III–IV ст. по Kellgren–Lowrence: с 53,6 до 62,6% vs с 53,6 до 81,9% (p<0,05); число больных, которым проведено ТЭ ТБС: 6 vs 17 (p<0,05)	Не отмечены
Pavelka K. и соавт., 2000, ОА КС [16]	138	139	5 лет	Снижение индекса Лекена: 0,56±0,31 vs 1,53±0,32 (p=0,04); нет разницы в приеме НПВП (p=0,62)	Изменение РСЦ: -0,37±0,08 мм vs -0,42±0,08 мм (p=0,68); доля больных с прогрессией ≥0,5 мм 36% vs 31% (p>0,05); число больных, которым проведено ТЭ КС: 2 vs 0 (НД)	НР: 14,5% vs 15%; «выпадение» больных: 8,5% vs 8%
Pavelka K., 2000, ОА ТБС [16]	58	59		Снижение индекса Лекена: нет различия (данные не приведены); нет разницы в приеме НПВП (p=0,62)	Изменение РСЦ: -0,21±0,08 vs -0,22±0,08 мм (p=0,53); доля больных с прогрессией ≥0,5 мм 24% vs 62%; число больных, которым проведено ТЭ ТБС: 4 vs 3 (НД)	

Примечание. ВАШ – визуальная аналоговая шкала, НР – неблагоприятные реакции, РСЦ – размер суставной щели, НД – недостоверно.

боте большинство пациентов с ОА КС исходно имели выраженную (III и IV) рентгенологическую стадию по Kellgren–Lowrence: 65% в группе ГПК и 70% в группе ПЛ. Едва ли в этой ситуации можно было ожидать серьезного успеха фармакотерапии. Что касается пациентов с ОА ТБС, то здесь ГПК демонстрировал явное преимущество над ПЛ в отношении значительной прогрессии заболевания (изменение РСЦ на 0,5 мм и более): доля лиц с данной патологией составила 24 и 62% соответственно. По всей видимости, лишь небольшое число пациентов в исследуемых группах не позволило отметить значимость отличия по этому показателю.

Российские исследования эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Российские работы, посвященные изучению терапевтического потенциала ГПК при ОА (табл. 2), носили открытый характер и не предусматривали сравнение с ПЛ. Так, в 1997 г. были опубликованы результаты трехлетнего исследования Л.И. Алексеевой и соавт. [17], в котором проводилось сравнение динамики клинических проявлений и рентгенологического прогрессирования

ОА КС у 80 больных, получавших ГПК, и 20 больных, составлявших контрольную группу (стандартное лечение ОА). Было показано достоверное преимущество ГПК, причем по выраженности боли в ночное время статистически значимое отличие между группами было отмечено уже через 6 мес после начала терапии. Статистически значимое отличие между группами по ряду других симптомов ОА и динамике индекса Лекена было зафиксировано через 1,5 года наблюдения. Таким образом, ГПК оказывал существенное симптоматическое действие. В итоге большинство пациентов в группе активной терапии к концу периода наблюдения отметили улучшение состояния, в сравнении с исходным уровнем.

Большой интерес представляет исследование Л.И. Алексеевой и соавт. [18], посвященное изучению эффективности ГПК при хронической неспецифической боли в спине (ХНБС). Как известно, большая часть случаев ХНБС, особенно у лиц старших возрастных групп, связана с ОА фасеточных суставов или дегенеративно-дистрофическими изменениями позвонков и межпозвоночных дисков. Это оправдывает применение при данной патологии ГПК как обезболивающего и противовоспалительного

Таблица 2 Данные российских исследований эффективности и безопасности ГПК

Исследование	Дизайн исследования	Число больных	Длительность	Результаты	НР
Алексеева Л.И. и соавт., 1997 [17]	Открытое проспективное контролируемое исследование: курсы ГПК 2 раза в год; больные ОА КС	Группа ГПК (n=80) Контроль (n=20)	3 года	Индекс Лекена через 1, 2 и 3 года наблюдения: 2,7 vs 4,5 (НД), 1,2 vs 4,3 (p<0,05), 0,3 vs 4,5 (p<0,05); боль в ночное время через 6 мес: 0,4 vs 0,8 (p<0,05); число больных с улучшением через 3 года: 87% vs 0%	1 случай крапивницы в группе ГПК, «выпадение» больных: 10 vs 8
Алексеева Л.И. и соавт., 2018 [18]	Открытое проспективное исследование; больные с ХНБС	Группа 1 (n=61): монотерапия ГПК Группа 2 (n=30): ГПК+НПВП	3 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): группа 1 – в среднем с 60 до 24, группа 2 – в среднем с 62 до 29; уменьшение индекса Роланда–Морриса: группа 1 – в среднем с 10,5 до 5,0, группа 2 – в среднем с 10,5 до 4,5. Во всех случаях различия динамики между 1-м и 4-м визитом достоверны (p<0,05), между группами недостоверны	НР не отмечены
Наумов А.В. и соавт., 2018 [19]	Открытое проспективное исследование; больные ОА КС с коморбидностью (индекс Чарлстона 1,65±0,92)	n=50	6 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): в среднем с 63,6 до 29,3, уменьшение индекса WOMAC боль: в среднем с 148,5 до 49,2	Боли в месте инъекции у 8%; серьезных НР не отмечено
Каратеев А.Е. и соавт., 2018 [20]	Открытое проспективное исследование; больные ОА КС с предшествующей неэффективностью терапии	n=112	3 мес	Уменьшение боли (мм ВАШ): в среднем с 59,9±15,4 до 39,2±16,1 (p<0,001), индекса WOMAC боль с 236,5±94,7 до 148,6±82,4 (p<0,001). Прекращение приема НПВП – у 31,7% больных	Боли в месте инъекции у 1 пациентки, крапивница – у 1 пациентки

Примечание. WOMAC – Western Ontario and McMaster University Osteoarthritis Index.

средства. В данной работе ГПК использовался для монотерапии или в комбинации с коротким курсом НПВП (мелоксикам). Независимо от назначенной терапии, было отмечено существенное и достоверное уменьшение выраженности боли и улучшение функции позвоночника, причем снижение интенсивности болевых ощущений наблюдалось уже во время курса инъекций ГПК (через 2 нед) и затем линейно нарастало. Важным аспектом данной работы стала оценка динамики боли, связанной с невропатической составляющей, которая определялась с помощью стандартного опросника DN4. Было показано, что терапия ГПК приводила к существенному уменьшению значения DN4: в группе 1 он снизился с 4,0 до 1,5, в группе 2 – с 4,5 до 1,5 (в обеих группах различие между визитами достоверно; p<0,05).

Работа А.В. Наумова и соавт. [19] посвящена актуальной теме выбора фармакотерапии ОА у пациентов с серьезными коморбидными заболеваниями. Наличие сопутствующей патологии, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы (ССС), существенно затрудняет ведение больных ОА – в частности, ограничивает использование НПВП, наиболее популярных обезболивающих средств. Применение в этой ситуации ГПК, обладающего хорошим анальгетическим потенциалом при отсутствии негативного влияния на ССС, может быть приемлемым решением проблемы контроля основных симптомов ОА у пациентов, имеющих серьезный коморбидный фон. В данном исследовании одним из критериев включения было наличие коморбидных заболеваний, таких как артериальная гипертензия (62%), ишемическая болезнь сердца (6%), сахарный диабет (6%), цереброваскулярная патология (6%), ожирение (50%). В ходе наблюдения было отмечено значительное уменьшение боли и нарушения функции суставов. При этом анальгетический эффект ГПК развивался очень быстро – значимое уменьшение боли наблюдалось в среднем через 25,5 дня после начала лечения. Кроме этого, после проведения курса ГПК было выявлено снижение системной воспа-

лительной активности – через 3 мес уровень С-реактивного белка уменьшился на 39,8%. Очень важно, что на фоне лечения ГПК не было обострения коморбидных заболеваний.

В работе А.Е. Каратеева и соавт. [20] исследовалась возможность применения ГПК у больных ОА, не имевших «ответа» на пероральные МДСП и испытывающих выраженные боли, несмотря на регулярный прием НПВП. Было показано, что курс ГПК обеспечивает существенное улучшение – снижение выраженности боли (по ВАШ) на 34,6±16,2% и улучшение функции суставов (WOMAC функция) на 30,0±17,1% через 3 мес после начала терапии. Также было отмечено значимое сокращение потребности в НПВП, что отражает выраженность анальгетического действия ГПК.

Оценка безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса

Во всех приведенных выше работах была отмечена хорошая переносимость ГПК: НР возникали редко и носили локальный характер (боль в области инъекции и кожные аллергические реакции). Серьезных осложнений, в том числе системных, не было зафиксировано ни в одной работе.

Вообще ГПК зарекомендовал себя как лекарство с благоприятным профилем безопасности. Хотя в мировой литературе имеются публикации с описанием серьезных НР на фоне использования ГПК, эти сообщения единичны, а наличие связи между развитием осложнений и ГПК в каждом конкретном случае представляется сомнительным. Во всех наблюдениях (нам удалось найти всего три) пациенты одновременно с курсом ГПК принимали другие лекарства, способные вызвать опасные НР, а также имели серьезную коморбидную патологию [21–23].

Важно отметить, что, по официальным данным производителя препарата, к 1989 г. ГПК получали ежегодно до миллиона пациентов в мире. При этом частота НР

(преимущественно кожных) составляла 3–4 случая на 100 тыс. пациентов в год. Серьезные НР не наблюдались даже на фоне многолетнего повторного применения курсов ГПК [24].

В работе V. Rejholes и M. Kravola [15] – при условии тщательного контроля, который осуществляли ученые, – не было отмечено ни одного осложнения, которые они могли связать с использованием ГПК. При этом каждый из больных получил за период наблюдения в среднем 700 в/м инъекций, а общее число в/м инъекций, проведенных всем пациентам в основной и контрольной группах, составило около 80 тыс. (!). Авторы пишут, что «за все время не было ни одного инцидента, который прервал бы лечение Румалоном из-за непереносимости, будь то субъективной или объективной» («...das es während der ganzen Zeit zu keinem Zwischenfall gekommen ist, der die Behandlung mit Rumalon wegen Unverträglichkeiten, seien es subjektive oder objektive, unterbrochen hätte») [15].

В 5-летнем исследовании K. Pavelka и соавт. [16] переносимость ГПК также была хорошей и не отличалась от таковой ПЛ. Так, число местных осложнений составило 8 и 10 случаев соответственно. Более того, в группе ГПК было меньше эпизодов болезненности после в/м инъекции, чем при использовании ПЛ: 5 и 19 случаев соответственно. Не было различий в развитии кардиоваскулярных осложнений (4 и 5 пациентов), онкологических заболеваний (3 и 3 пациента) и летальных исходов (7 и 6 пациентов). При этом суммарное число в/м инъекций ГПК, проведенных пациентам из группы активной терапии, составило около 27 тыс.

Общее число в/м инъекций ГПК в 4 российских исследованиях составило более 18 тыс. При этом суммарно было отмечено лишь 7 эпизодов локальных НР – боли в месте инъекции и аллергических реакций, т. е. 1 случай на 2500 введений препарата.

Заключение

ГПК (Румалон) – один из первых в мире препаратов, специально созданных для лечения ОА. Он прошел многоплановую проверку в ходе серии международных РКИ, оценивавших его эффективность и безопасность при ОА КС и ОА ТБС в условиях длительного периода наблюдения – от 12 мес до 16 лет. Суммарно в приведенных выше исследованиях зарубежных авторов участвовало 420 больных, получавших ГПК, и 416 – плацебо. К сожалению,

различия в критериях оценки эффекта и неполные данные, приведенные в литературных источниках 70–80-х годов прошлого века, не позволяют провести полноценный метаанализ результатов этих работ. Тем не менее большинство авторов отметили высокий анальгетический потенциал этого препарата и все – весьма благоприятный профиль безопасности.

В двух работах [15, 16] детально рассматривался структурно-модифицирующий эффект ГПК. В обоих исследованиях было показано преимущество ГПК над ПЛ в плане замедления рентгенологического прогрессирования ОА ТБС.

Российские исследования ГПК (суммарно 333 пациента) носили открытый характер и в силу этого факта, с точки зрения критериев классической «доказательной медицины», могут рассматриваться как умеренное по значимости подтверждение лечебного потенциала ГПК. В этих работах на фоне курсового использования ГПК было показано существенное улучшение состояния пациентов – в частности, уменьшение боли от 34,5% [18] до 60% [18].

И РПКИ, выполненные зарубежными авторами, и отечественные исследования показывают очень низкую частоту НР, а также отсутствие системных осложнений на фоне курсового, в том числе очень длительного, применения ГПК. Это позволяет говорить о возможности использования ГПК у больных ОА с серьезными и множественными коморбидными заболеваниями.

Несомненно, для выявления новых возможностей применения ГПК перспективны исследования, выполненные по современным стандартам «доказательной медицины». Тем не менее на основании уже имеющихся данных можно сделать вывод о серьезной доказательной базе эффективности и безопасности ГПК и целесообразности его широкого использования в реальной клинической практике.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика и лечение. Современная ревматология. 2019;13(2):9-21 [Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG. Osteoarthritis: epidemiology, classification, risk factors, and progression, clinical presentation, diagnosis, and treatment. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):9-21 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
2. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014 Jul;78(3):184-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015. Epub 2014 May 1.
3. DiNubile N. Glucosamine and Chondroitin Sulfate: What Has Been Learned Since the Glucosamine/chondroitin Arthritis Intervention Trial. *Orthopedics*. 2018 Jul 1;41(4):200-7. doi: 10.3928/01477447-20180511-06. Epub 2018 May 18.
4. Wagenhaeuser FJ, Jasinski B, Weigel W. The action of Rumalon, an extract of cartilage and bone marrow: experimental and clinical investigation. *Arch Internat Rheumatol*. 1963 Dec;6:463-78.
5. Насонова ВА. Диагностика и лечение больных пожилого возраста, страдающих манифестным остеоартрозом. Русский медицинский журнал. 2001;(3):157-62 [Nasonova VA. Diagnosis and treatment of elderly patients suffering from manifest osteoarthritis. *Russkii Meditsinskii Zhurnal*. 2001;(3):157-62 (In Russ.)].
6. 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 Feb;27(2):448-54.
7. 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. doi: 10.1002/art.1780340308

8. 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 Sep;9(3):383-8. doi: 10.1007/BF02114400
9. 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.
10. 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 Sep;6(3):340-9. doi: 10.1007/BF02206832
11. Altman RD. Measurement of structure (disease) modification in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2004;12 Suppl A:S69-76. doi: 10.1016/j.joca.2003.09.011
12. 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
13. 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. doi: 10.1185/03007998709112416
14. 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. doi: 10.1185/03007998909110137
15. Rejholec V, Kralova M. Langzeitbehandlung der Coxarthrose mit Rumalon®. *Akt Rheumatol*. 1984;9:139-48. doi: 10.1055/s-2008-1048133
16. Pavelka K, Gatterova J, Gollerova V, et al. A 5-year randomized controlled, double-blind study of glycosaminoglycan polysulphuric acid complex (Rumalon) as a structure modifying therapy in osteoarthritis of the hip and knee. *Osteoarthritis Cartilage*. 2000 Sep;8(5):335-42. doi: 10.1053/joca.1999.0307
17. Алексеева ЛИ, Карякин АН, Смирнов АВ, Беневоленская ЛИ. Применение Румалона при гонартрозе. *Терапевтический архив*. 1997;(5):64-6 [Alekseeva LI, Karyakin AN, Smirnov AV, Benevolenskaya LI. Primenenie Rumalona pri gonartroze. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1997;(5):64-6 (In Russ.)].
18. Алексеева ЛИ, Бельская ГН, Каракулова ЮВ и др. Возможности патогенетического лечения хронической боли в спине. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7 [Alekseeva LI, Bel'skaya GN, Karakulova YuV, et al. The possibilities of the pathogenetic treatment of chronic back pain. *Manage Pain*. 2018;(2):3-7 (In Russ.)].
19. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. 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):2-7 [Naumov AV, Tkacheva ON, Kotovskaya YuV, Khovasova NO. Efficacy and safety of the glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in osteoarthritis of the knee joints in comorbid patients (results of the DARTS observation program). *Lechashchii Vrach*. 2018;(7):2-7 (In Russ.)].
20. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Ли́ла АМ 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 Лечение остеоАртрита): дополненные данные. *Consilium Medicum*. 2018;20(9):51-7 [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, 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):51-7 (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753_2018.9.51-57
21. Berg PA, Kaboth U, Becker EW, Klein R. The analysis of a severe side effect of a cartilage-protective agent by immunological studies. *Dtsch Med Wochenschr*. 1992 Oct 16;117(42):1589-93. doi: 10.1055/s-2008-1062480
22. Dü rk H, Haase K, Saal J, et al. Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Mar 18;1(8638):614. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91636-X
23. Glogner P, Berg PA, Becker EW. Side effects of a cartilage extract. *Dtsch Med Wochenschr*. 1989 Feb 24;114(8):319.
24. Schacht E, Roetz R. Answer: Nephrotic syndrome after injections of bovine cartilage and marrow extract. *Lancet*. 1989 Apr 29;1(8644):963. doi: 10.1016/S0140-6736(89)92547-6

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 синовит¹
- ✓ уменьшает проявления энтезиопатии¹



NB!

- ✓ Достоверно уменьшает симптомы остеоартрита уже на 5-7-ой инъекции¹
- ✓ Обладает длительным (180 дней) эффектом последствия²
- ✓ Снижает потребность в НПВП¹
- ✓ Полный курс терапии в 1-ой упаковке № 25



1. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Лиля 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
2. А.В. Наумов, О.Н. Ткачева Эффективность и безопасность ГАГ-пептидного комплекса в терапии обострений хронической боли при остеоартрите коленных суставов у коморбидных больных.