

Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью

Алексеева Л.И.^{1,2}, Таскина Е.А.¹, Кашеварова Н.Г.¹, Шарапова Е.П.¹, Стребкова Е.А.¹, Аникин С.Г.¹, Чичасова Н.В.¹⁻³, Раскина Т.А.⁴, Зонина Е.В.⁵, Оттева Э.Н.⁶, Шмидт Е.И.⁷, Якупова С.П.⁸, Виноградова И.Б.⁹, Иванова О.Н.¹⁰, Лиля В.А.¹¹, Завадовский Б.В.¹², Шестерня П.А.¹³, Лиля А.М.^{1,2}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва; ²кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; ³кафедра ревматологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; ⁵ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск; ⁶КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск; ⁷Городская клиническая больница им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁸ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ⁹ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск;

¹⁰БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница №1», Воронеж; ¹¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург;

¹²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии им. А.Б. Зборовского», Волгоград; ¹³ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, Красноярск, Россия

¹Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; ²Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

³Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр.2; ⁴Россия, 650029, Кемерово, ул. Ворошилова, 22а;

⁵Россия, 630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; ⁶Россия, 680009, Хабаровск, ул. Краснодарская, 9;

⁷Россия, 119049, Москва, Ленинский проспект, 8; ⁸Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49;

⁹Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7; ¹⁰Россия, 339066, Воронеж, Московский проспект, 151; ¹¹Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41; ¹²400138, Россия, Волгоград, ул. Землячки, 76, корп. 2; ¹³Россия, 660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1

Цель исследования – оценка эффективности и безопасности применения гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК, Румалон) у пациентов с остеоартритом (ОА) коленных суставов и коморбидными заболеваниями (артериальная гипертензия – АГ – и/или сахарный диабет – СД – 2-го типа).

Пациенты и методы. В многоцентровое (13 центров из 10 субъектов Российской Федерации) 10-месячное проспективное исследование включено 179 пациентов с первичным тибioфemorальным ОА коленных суставов II–III стадии и коморбидностью, интенсивностью боли при ходьбе ≥ 40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), потребностью в приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (как минимум 30 дней за предшествующие 3 мес).

Эффективность лечения оценивалась по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом и отдельных его параметров, лабораторных показателей и данных УЗИ. Все пациенты получили 2 курса лечения ГПК по 25 инъекций в соответствии с инструкцией фирмы-производителя.

Результаты и обсуждение. Уже через 2 мес после начала лечения отмечено статистически значимое снижение боли при ходьбе по ВАШ с 60 (50–69) до 40 (27–53,5) мм ($p < 0,05$), которое сохранялось на протяжении всего периода наблюдения. Аналогичная закономерность выявлялась и при оценке индекса WOMAC и его составляющих. Продемонстрирован противовоспалительный эффект препарата: уменьшение количества пациентов с синовитом с 55,7 до 39,2% ($p = 0,02$), уровня высокочувствительного СРБ с 3,2 (1,3–6,2) до 2,6 (1,2–5,7) мг/л ($p < 0,05$). Установлен высокий профиль безопасности ГПК.

Заключение. Данные настоящего исследования подтверждают хорошее лечебное действие и безопасность ГПК Румалон у больных ОА коленных суставов с АГ и/или СД 2-го типа. Показаны быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА.

Ключевые слова: остеоартрит коленных суставов; коморбидные заболевания; гликозаминогликан-пептидный комплекс.

Контакты: Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

Для ссылки: Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом коленных суставов и коморбидностью. Современная ревматология. 2021;15(1):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-51-59

The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study

Alekseeva L.I.^{1,2}, Taskina E.A.¹, Kashevarova N.G.¹, Sharapova E.P.¹, Strebkova E.A.¹, Anikin S.G.¹, Chichasova N.V.¹⁻³, Raskina T.A.⁴, Zonova E.V.⁵, Otteva E.N.⁶, Shmidt E.I.⁷, Yakupova S.P.⁸, Vinogradova I.B.⁹, Ivanova O.N.¹⁰, Lila V.A.¹¹, Zavadovsky B.V.¹², Shesternya P.A.¹³, Lila A.M.^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; ²Department of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; ³Department of Rheumatology, Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow; ⁴Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kemerovo; ⁵Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Novosibirsk; ⁶Institute for Advanced Training of Health Professionals, Ministry of Health of the Khabarovsk Territory, Khabarovsk; ⁷N.I. Pirogov City Clinical Hospital, Moscow; ⁸Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan; ⁹Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk; ¹⁰Voronezh Regional Clinical Hospital No. 1, Voronezh; ¹¹I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg; ¹²A.B. Zborovskiy Research Institute of Clinical and Experimental Rheumatology, Volgograd; ¹³Professor V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Ministry of Health of Russia, Krasnoyarsk
¹34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; ²2/1, Barrikadnaya St., Build. 1, Moscow 125993, Russia; ³8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia; ⁴22a, Voroshilov St., Kemerovo 650029, Russia; ⁵52, Krasnyi Prospect, Novosibirsk 630091, Russia; ⁶9, Krasnodarskaya St., Khabarovsk 680009, Russia; ⁷8, Leninsky Prospect, Moscow 119049, Russia; ⁸49, Butlerov St., Kazan 420012, Russia; ⁹7, Third International St., Ulyanovsk 432017, Russia; ¹⁰151, Moskovsky Prospect, Voronezh 339066, Russia; ¹¹41, Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia; ¹²76, Zemlyachka St., Build. 2, Volgograd 400138, Russia; ¹³1, Partisan Zheleznyak St., Krasnoyarsk 660022, Russia

Objective: to evaluate the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex (GPC, Rumalon) used in patients with knee osteoarthritis (OA) and comorbidities (hypertension and/or type 2 diabetes mellitus (T2DM)).

Patients and methods: A 10-month multicenter (13 centers from 10 subjects of the Russian Federation) prospective study included 179 patients with Stages II–III primary tibiofemoral knee OA and comorbidity, a walking pain intensity of ≥ 40 mm on a visual analogue scale (VAS), and a need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs (for at least 30 days in the previous 3 months).

The efficiency of treatment was evaluated from the changes in VAS scores for knee pain intensity during walking, the overall WOMAC score and scores of its individual indicators, laboratory parameters, and ultrasound data. All the patients received 2 cycles of GPC treatment with 25 injections, by following the manufacturer's instructions.

Results and discussion. Even at 2 months after starting the treatment, there was a statistically significant reduction in pain during walking from 60 (50–69) to 40 (27–53.5) mm on the VAS ($p < 0.05$), which persisted during the follow-up period. A similar pattern was found when assessing the WOMAC index and its components. The drug demonstrated an anti-inflammatory effect: a decrease in the number of patients with synovitis from 55.7 to 39.2% ($p = 0.02$), the level of high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) from 3.2 (1.3–6.2) to 2.6 (1.2–5.7) mg/l ($p < 0.05$). GPC was ascertained to have a safety profile.

Conclusion. The data of this study confirm the good therapeutic effect and safety of GPC Rumalon in knee OA patients with hypertension and/or T2DM. The drug is shown to have a rapid analgesic and anti-inflammatory effect, as well as a positive influence on all clinical manifestations of OA.

Keywords: knee osteoarthritis; comorbidities; glycosaminoglycan-peptide complex.

Contact: Elena Aleksandrovna Taksina; braell@mail.ru

For reference: Alekseeva LI, Taskina EA, Kashevarova NG, et al. The efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in patients with knee osteoarthritis and comorbidity: a multicenter prospective study. *Sovremennaya Revmatologiya*=Modern Rheumatology Journal. 2021;15(1):51–59. DOI: 10.14412/1996-7012-2021-1-51-59

По мере накопления знаний о патогенетических процессах происходит трансформация взглядов на механизмы развития и прогрессирования заболеваний, возникают новые гипотезы их развития и новые определения. Наглядно

это можно проследить на модели остеоартрита (ОА), которым, судя по всему, страдали и наши далекие предки. Так, сохранились фрагменты скелета неандертальца с изменениями, типичными для ОА [1]. Первые упоминания хрониче-

ского артрита встречаются в трудах Гиппократов, правда, тогда все формы хронического артрита считали подагрой. Только в 1782 г. У. Геберден описал узелки в области дистальных межфаланговых суставов кистей, подчеркнув, что они не связаны с подагрой: «Digitorum Nodi. What are these little hard knobs, about the size of a small pea, which are frequently seen upon the fingers. They have no connection with gout» [2]. В 1793 г. Э. Сандифорт [3] охарактеризовал ОА тазобедренных суставов, а в 1805 г. британский врач Д. Хайгарт [4] ввел определение генерализованного ОА, которое не потеряло актуальности до наших дней. Английский профессор хирургии Б. Броуди в 1822 г. отметил, что у пожилых людей часто выявляется «невоспалительная эрозия» в хряще [5]. В 1890 г. А. Гаррод в знаменитом трактате «О ревматизме и ревматоидном артрите» дифференцировал ОА от ревматоидного артрита и привел его определение [6], хотя в некоторых источниках указаны другие авторы этого термина (Рихард фон Фолькманн, Colles) [7, 8].

Долгое время ОА считался лишь болезнью хряща, вызывающей его дегенерацию. И только в 1990-е годы стало понятно, что ОА включает в себя поражение всех компонентов сустава (хрящ, подлежащая субхондральная кость, синовиальная оболочка, капсула, мышцы и связки), и была отмечена его гетерогенность. Накопленные в последние годы знания о врожденном иммунитете и роли низкоинтенсивного воспаления в патогенезе этого заболевания позволили в 2015 г. Международному обществу по изучению остеоартрита (Osteoarthritis Research Society International, OARSI) представить другое определение этой болезни: *ОА — заболевание суставов, характеризующееся клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса, возникающими при макро- или микроповреждениях, которые активируют ненормальные адаптивные восстановительные процессы, включая провоспалительные пути иммунной системы.* На ранних этапах изменения происходят на молекулярном уровне (нарушение метаболизма тканей сустава) и влекут за собой анатомические и физиологические нарушения (деградация хряща, костное ремоделирование, образование остеофитов, воспаление и т. д.) [9]. Таким образом, представления о патогенезе ОА претерпели значительную эволюцию — от дегенеративного процесса, часто связанного с возрастом, до «воспалительной» болезни (*остеоартрит*). Достигнут существенный прогресс в изучении разнообразия патогенетических механизмов ОА, что привело к необходимости создания фенотипической классификации, которая будет способствовать персонализированной терапии, разработке профилактических методов с учетом детерминированных факторов риска, индивидуальному прогнозированию течения заболевания и пр. Исследования в начале этого века сосредоточены именно на этих новых аспектах заболевания.

Сегодня основными целями терапии ОА являются: уменьшение/купирование боли; сохранение или улучшение функции суставов; предотвращение нарастания функциональной недостаточности (ФН); улучшение качества жизни, связанного со здоровьем; предупреждение и уменьшение неблагоприятных явлений (НЯ) фармакотерапии. При этом выбор терапевтического средства должен проводиться с учетом сопутствующих заболеваний, которые могут существенно ограничивать использование того или иного препарата.

Среди всех методов фармакологического лечения первое место принадлежит симптоматическим препаратам за-

медленного действия (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis, SYSADOA), которые считаются базисной терапией ОА. Ее симптоматический, противовоспалительный и структурно-модифицирующий эффект и высокий профиль безопасности доказаны в многочисленных метаанализах [10]. Наибольший опыт применения имеют пероральные формы хондроитина сульфата и глюкозамина, анальгетическое действие которых проявляется через 8–12 нед; для его более быстрого развития возможно использование парентеральных форм этих препаратов. К этой группе лекарственных средств относится гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК, Румалон), в состав которого входят: хондроитин-4-сульфат (64,5%), хондроитин-6-сульфат (16,5%), хондроитин (9,5%), кератансульфат (4,0%), дерматансульфат (3,4%) и гиалуронат (2,1%). Имеются данные хорошо организованных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих успешное использование ГПК при ОА коленных суставов. Однако работ, посвященных изучению эффективности и безопасности этого препарата у пациентов с ОА и наличием коморбидности, пока недостаточно.

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности ГПК Румалон у больных ОА коленных суставов с коморбидными заболеваниями.

Пациенты и методы. В многоцентровое (13 центров из 10 субъектов Российской Федерации) проспективное исследование эффективности и безопасности препарата Румалон включено 179 пациентов с ОА коленных суставов и коморбидностью — сахарным диабетом (СД) 2-го типа и/или артериальной гипертензией (АГ). Среди пациентов было 86,6% женщин (средний возраст — 62,1±7,4 года), медиана (Ме) длительности заболевания составила 8 (5–12) лет.

Критерии включения в исследование: мужчины и женщины в возрасте 40–70 лет; установленный диагноз ОА коленного сустава согласно критериям Американской коллегии ревматологов (American College of Rheumatology, ACR) 1986 г.; боль при ходьбе в коленном суставе ≥40 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ); рентгенологическая стадия II или III по Kellgren—Lawrence; коморбидность по АГ и/или СД 2-го типа; прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в стабильной дозе как минимум 30 дней за предшествующие 3 мес; подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: болевой синдром в коленном суставе <40 мм по ВАШ; I или IV рентгенологическая стадия по Kellgren—Lawrence; вторичный ОА коленного сустава; прием SYSADOA и/или внутрисуставные инъекции глюкокортикоидов (ГК), препаратов гиалуроновой кислоты, терапия PRP (platelet rich plasma) и др. за 3 мес до начала исследования; повышенная чувствительность к компонентам препарата; наличие других ревматических заболеваний; хондрокальциоз; остеонекроз головки бедренной кости и/или мыщелков бедренной/большеберцовой кости; хирургическое вмешательство на анализируемом суставе; язва желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 6 мес, а также другие тяжелые заболевания, которые, по мнению исследователя, могли бы повлиять на результаты работы; беременность и период лактации; одновременное участие в клиническом испытании других лекарственных средств; отсутствие письменного согласия на участие в ис-

следования. Во время исследования пациенты могли принимать НПВП, которые получали на момент включения. Не допускалось локальное введение ГК и препаратов гиалуроновой кислоты, проведение физиотерапевтических процедур.

Длительность исследования составила 10 мес, в течение которых пациенты нанесли 6 визитов врачу: визит 0 — скрининг; визит 1 — начало терапии (мог совпадать с визитом 0); визит 2 — через 2 мес после начала терапии; визит 3 — через 6 мес после начала терапии (начало 2-го курса лечения ГПК); визит 4 — через 8 мес (после окончания 2-го курса лечения); визит 5 — заключительный (через 10 мес после начала терапии). Все пациенты получили 2 курса лечения ГПК в соответствии с инструкцией фирмы-производителя: в 1-й день — 0,3 мл ГПК внутримышечно (в/м), во 2-й день — 0,5 мл, далее — по 1 мл через день (всего 25 инъекций). Повторный курс ГПК проведен через 6 мес после начала терапии.

В исследование вошли пациенты в возрасте 42–70 лет, преимущественно с повышенной массой тела и ожирением: средний индекс массы тела (ИМТ) составил $31 \pm 5,3$ кг/м². У большинства пациентов (70,9%) имелась II рентгенологическая стадия ОА коленных суставов по Kellgren–Lawrence и только у 29,1% — III стадия. Среди коморбидных заболеваний чаще всего регистрировались: АГ (92,2%), ожирение (50,8%), СД 2-го типа (19,6%) и ишемическая болезнь сердца (ИБС, 14,5%).

Эффективность лечения оценивали по динамике интенсивности боли в коленном суставе при ходьбе по ВАШ, индекса WOMAC в целом, а также отдельных его параметров — уровня боли, скованности и ФН. Все пациенты до включения в исследование принимали различные НПВП в течение 1–3 мес, преимущественно мелоксикам (33%) и нимесулид (13,4%). Дополнительно учитывали оценку состояния здоровья по ВАШ и общую оценку эффективности лечения врачом и пациентом (значительное улучшение; улучшение; отсутствие эффекта и ухудшение). У всех больных при визитах 1–4 оценивали следующие лабораторные показатели: уровень глюкозы, мочевой кислоты и СРБ; выполняли УЗИ коленных суставов (визиты 1 и 4). В качестве показателей безопасности определяли частоту и характер НЯ, в том числе клинически значимых отклонений лабораторных параметров, развившихся за период наблюдения, их связь с исследуемым препаратом.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Статистический анализ проводили в популяции всех пациентов, подлежащих лечению (intention-to-treat — ИТТ-популяция), и в популяции пациентов, завершивших лечение в соответствии с протоколом (per protocol — РР-популяция). В ИТТ-популяцию включено 179 пациентов, в РР — 167. Результаты для ИТТ- и РР-популяций не различались, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа ИТТ-популяции.

Проведены анализ на нормальность распределения переменных с помощью тестов Колмогорова–Смирнова, Шапиро–Уилка и частотный анализ. Использованы методы описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных и средних значений переменных, стандартных отклонений, медианы и интерквартильного размаха (Me [25-й; 75-й перцентили]), а также параметрические (t-тест Стьюдента) и непараметрические (тест Вилкоксона, χ^2) критерии. Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск и 95% доверитель-

ный интервал (ДИ). Для сравнения показателя в динамике использовали непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений по Фридману. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Уже через 2 мес терапии ГПК у пациентов статистически значимо снизился болевой синдром в коленных суставах при ходьбе. Значимое уменьшение боли по сравнению с исходными данными отмечалось на протяжении последующих 10 мес наблюдения ($p < 0,05$). Так, боль в суставах при ходьбе по ВАШ в начале терапии составила 60 (50–69) мм, через 2 мес — 40 (27–53,5) мм. В следующие 4 мес зафиксировано незначительное нарастание интенсивности болевого синдрома относительно предыдущего визита — 42,5 (33–55) мм, но этот показатель оставался ниже, чем при визите 1. После завершения 2-го курса лечения препаратом (визит 4) боль в суставах при ходьбе по ВАШ составила 37 (25–45) мм (значимое снижение по сравнению с визитом 3; $p < 0,0001$). На момент финального визита 5 интенсивность боли не увеличилась, сохраняясь на уровне 35 (25–48) мм, отмечалась стабилизация состояния, и резуль-

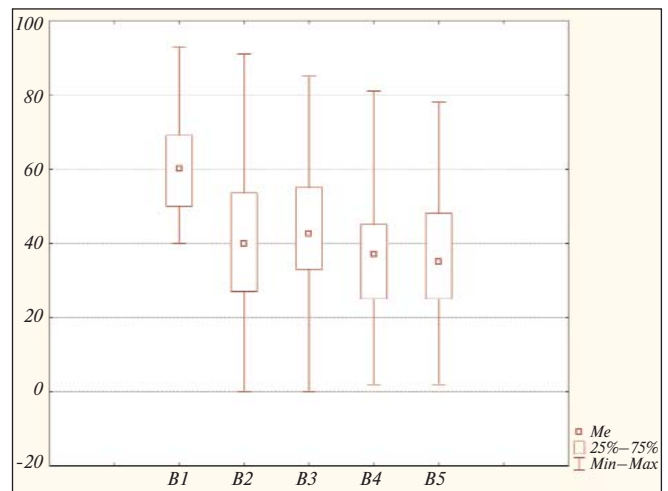


Рис. 1. Динамика интенсивности боли в коленных суставах на фоне лечения по ВАШ, мм. В — визит

Fig. 1. Dynamics of knee joint pain intensity during treatment according to VAS, mm. B — visit

таты были сопоставимы с таковыми при предыдущем визите (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о хорошем и длительном симптоматическом эффекте ГПК.

При анализе боли, скованности, ФН по WOMAC и суммарного индекса WOMAC отмечалась идентичная картина: значимое снижение всех показателей в течение первых 2 мес с дальнейшим сохранением эффекта на протяжении последующего наблюдения. Так, оценка боли в начале исследования (визит 1) составила 229 (159–308) мм, при визите 2 — 134,5 (76–216) мм, при визите 3 — 154 (98–227) мм, при визите 4 — 114 (65–184) мм и при визите 5 — 112 (65–188) мм; скованности — соответственно 98 (60–124); 66 (30–92); 59 (27–94,5); 65,5 (42–99) и 50 (25–11) мм; ФН — соответственно 801 (541–1035); 518 (285,5–763,5); 571,5 (356–846); 480 (289–687) и 440 (258–684) мм; суммарный индекс WOMAC — соответственно 1130 (829–1436); 697,5 (401–1060); 790,5 (505–1164); 644 (386–954) и 596 (364–948) мм ($p < 0,05$). Полученные данные еще раз подтверждают высокую эффективность терапии ГПК (рис. 2–5).

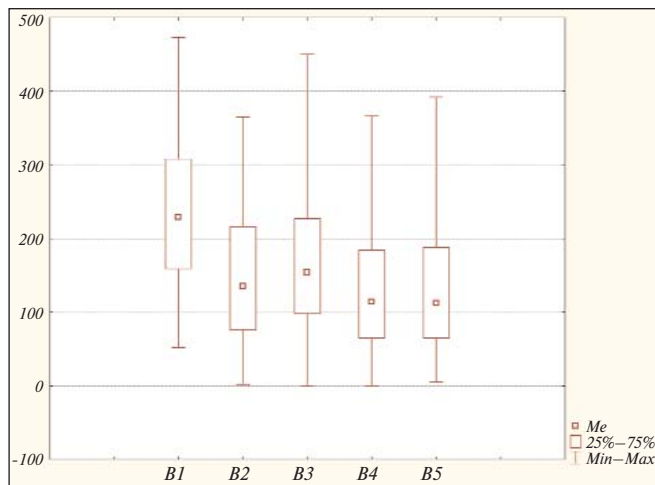


Рис. 2. Динамика боли по WOMAC, мм
Fig. 2. Dynamics of WOMAC pain, mm

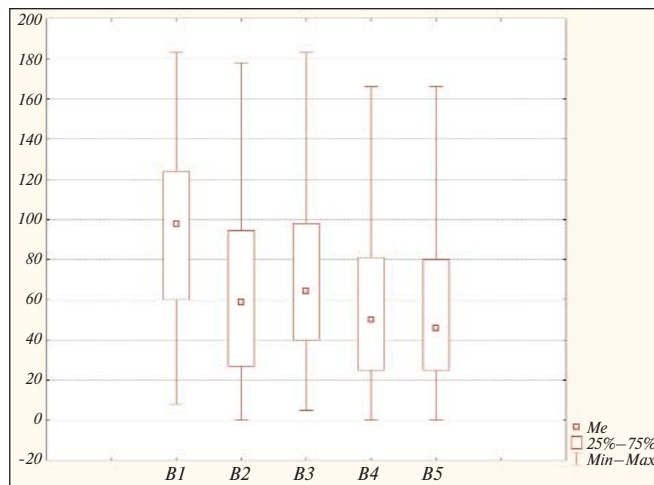


Рис. 3. Динамика скованности по WOMAC, мм
Fig. 3. Dynamics of WOMAC stiffness, mm

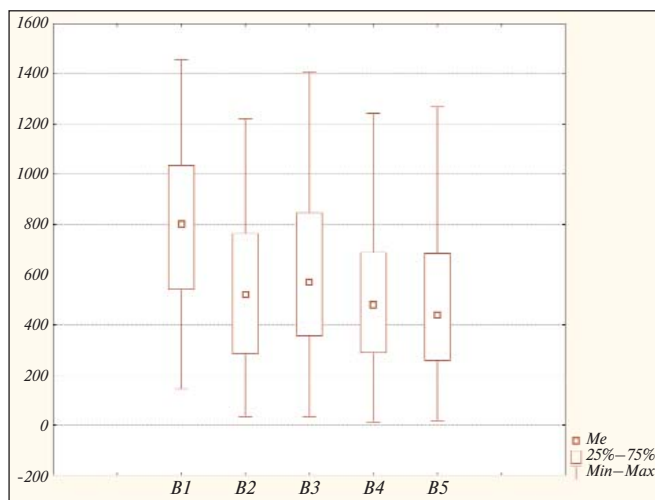


Рис. 4. Динамика ФН по WOMAC, мм
Fig. 4. Dynamics of WOMAC functional insufficiency, mm

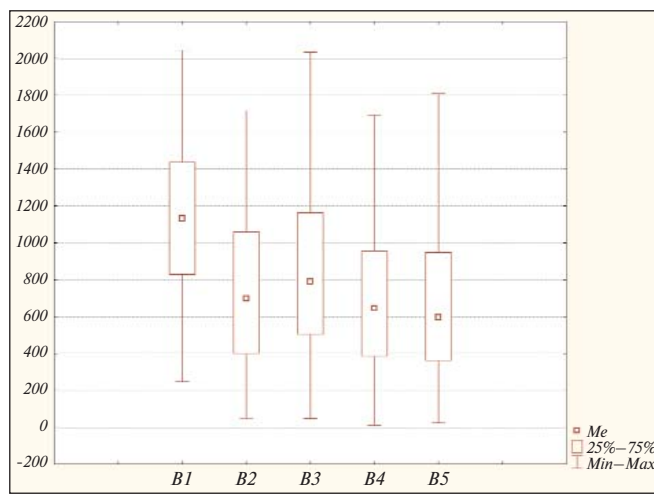


Рис. 5. Динамика суммарного индекса WOMAC, мм
Fig. 5. Dynamics of total WOMAC index, mm

Успешное применение ГПК подтверждается также улучшением общей оценки состояния здоровья по ВАШ (рис. 6): в начале исследования Ме составляла 50 (40–60) мм, в конце – 60 (44–70) мм ($p < 0,0001$).

При оценке эффективности лечения по мнению врача и пациента были получены выраженные положительные результаты: значительное улучшение и улучшение после завершения 1-го курса лечения отмечено у 83,1% пациентов, через 6 мес – у 65,5%, через 8 мес (после окончания 2-го курса) – у 85,1%, через 10 мес – у 79,8%. Ухудшение наблюдалось в единичных случаях (рис. 7).

Интересными оказались данные, отражающие динамику синовита (по данным УЗИ) и уровня высокочувствительного СРБ (вчСРБ), доказывающие противовоспалительный эффект препарата. Так, через 8 мес число больных с синовитом снизилось с 55,7 до 39,2% (отношение шансов 1,94; 95% ДИ 1,13–3,34; $p = 0,02$); значительно уменьшилась и толщина синовиальной оболочки: Ме в начале исследования составила 2,9 (2,3–3,5) мм, а в конце 2-го курса – 2,9 (2,3–3,1) мм ($p < 0,001$). С этими результатами согласуется и динамика уровня вчСРБ (рис. 8): статистически значимое снижение

которого по сравнению с исходными данными отмечалось на протяжении 10 мес наблюдения: визит 1 – 3,2 (1,3–6,2) мг/л, визит 2 – 2,8 (1,4–5,0) мг/л, визит 3 – 3,0 (1,2–5,0) мг/л, визит 4 – 2,6 (1,2–5,7) мг/л и визит 5 – 3,7 (3,0–5,2) мг/л.

Уровень мочевой кислоты (рис. 9) и глюкозы (рис. 10) на протяжении исследования статистически значимо не изменился ($p > 0,05$). Показатели мочевой кислоты при визите 1 составляли 317 (274–360) мкмоль/л, при визите 2 – 310 (272–350) мкмоль/л, при визите 3 – 316 (274–344,3) мкмоль/л, при визите 4 – 301 (260,8–338) мкмоль/л и при визите 5 – 298,5 (256–368) мкмоль/л; показатели глюкозы – соответственно $5,7 \pm 1,2$; $5,6 \pm 1,0$; $5,8 \pm 1,4$; $5,7 \pm 1,1$ и $5,7 \pm 1,2$ ммоль/л. Кроме того, в подгруппе пациентов без СД 2-го типа не отмечено клинически значимого повышения уровня глюкозы. Эти данные подчеркивают безопасность терапии ГПК и позволяют назначать препарат пациентам с СД.

НЯ были выявлены у 12 (6,7%) пациентов: у 8 они отнесены к категории не связанных с исследуемым препаратом (в большинстве случаев наблюдалась острая респираторная вирусная инфекция), у 1 – к связанным с исследуемым препаратом (кожная аллергическая реакция на введение препа-

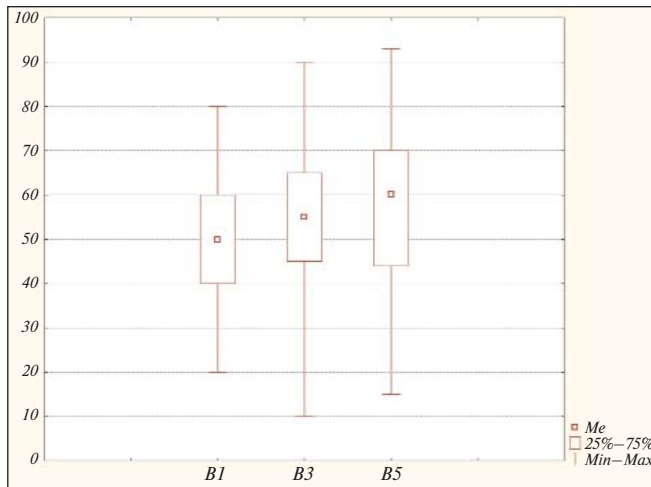


Рис. 6. Динамика общей оценки состояния здоровья по ВАШ, мм
Fig. 6. Dynamics of overall health assessment according to VAS, mm

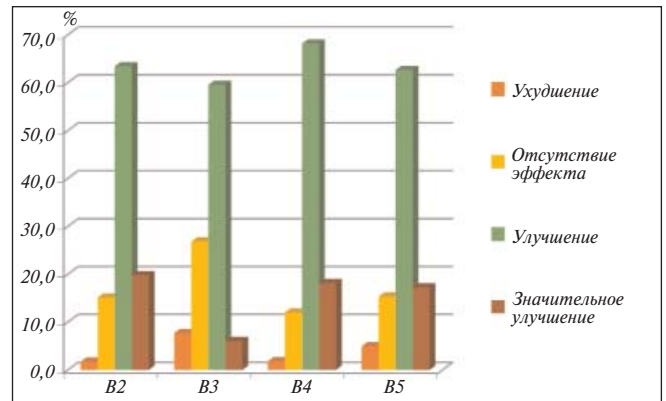


Рис. 7. Оценка эффективности терапии по мнению врача и пациента
Fig. 7. Evaluation of therapy efficiency, as judged by a physician and a patient

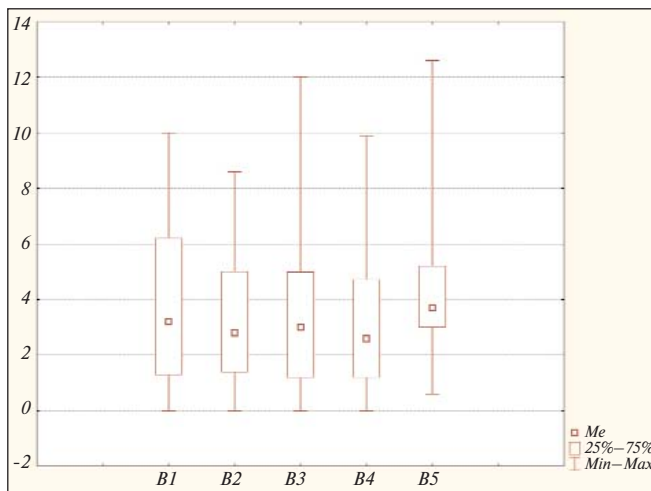


Рис. 8. Динамика уровня вчСРБ, мг/л
Fig. 8. Time course of changes in hsCRP level, mg/l

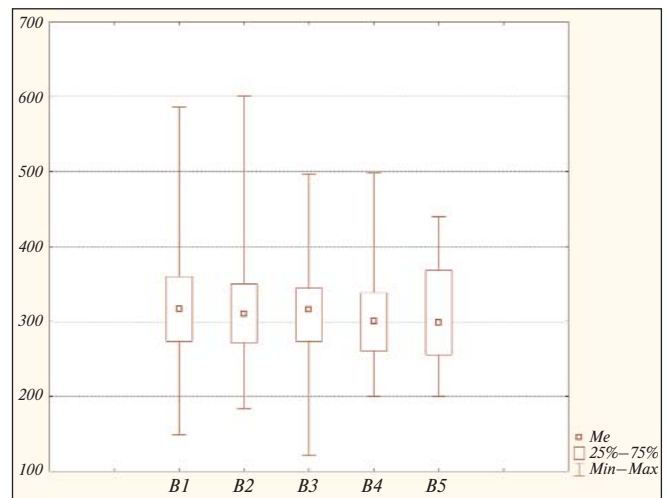


Рис. 9. Динамика уровня мочевой кислоты, мкмоль/л
Fig. 9. Time course of changes in uric acid level, μmol/l

рата), у 2 – возможно связанным с исследуемым препаратом (головокружение) и еще у 1 – к маловероятно связанным (диспепсия с диареей).

Таким образом, данные 10-месячного многоцентрового исследования показали, что ГПК позитивно влияет на все клинические симптомы ОА: эффективно уменьшает болевой синдром, проявления синовита и скованность, улучшает функциональное состояние суставов и оценку состояния здоровья. Препарат характеризуется хорошим профилем безопасности, быстрым развитием симптоматического эффекта и стойким последствием (в течение 2–4 мес после окончания терапии).

Обсуждение. В последние годы подтверждено, что ОА ассоциируется с увеличением риска смертности [11]. Возможно, это объясняется длительным болевым синдромом и высокой коморбидностью, а также низкоинтенсивным хроническим (low grade) воспалением, лежащим в основе развития ОА [12]. Так, у пациентов с ОА по сравнению с лицами без ОА значимо чаще встречаются АГ, ИБС, ожирение, метаболический синдром, СД, боль в спине, депрессия и другие заболевания, которые ухудшают течение и прогноз

ОА и ограничивают назначение некоторых лекарственных средств. Например, части у больных не рекомендовано использовать НПВП из-за высокого риска развития почечных и сердечно-сосудистых осложнений, а также внутрисуставные введения ГК из-за гипергликемии, АГ и т. д. Действительно, нерациональное назначение терапии ОА на фоне коморбидности без учета особенностей взаимодействия лекарственных препаратов приводит к резкому увеличению случаев НЯ и усугублению течения всех заболеваний. В этом плане наиболее выигрышно выглядят SYSADOA, которые отличаются высокой безопасностью. Одним из представителей этой группы является ГПК.

Имеется достаточно работ, подтверждающих не только хорошую безопасность, но и значимый терапевтический потенциал ГПК. Еще в 1970 г. E. Adler и соавт. [13] провели 12-месячное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности препарата ГПК при ОА коленных суставов. Было показано, что улучшение состояния в группе ГПК (n=55) отмечалось значительно чаще, чем в группе плацебо (n=51): соответственно в 64 и 29% случаев (p<0,05). В трехлетнем исследовании (n=50) G. Katona [14]

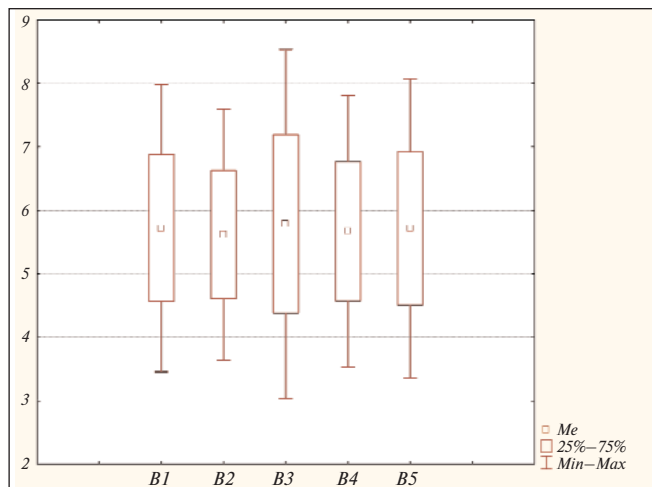


Рис. 10. Динамика уровня глюкозы, ммоль/л
Fig. 10. Time course of changes in glucose level, mmole/l

подтвержден симптоматический эффект препарата — значимое уменьшение боли в коленных суставах при ходьбе и в покое, а также длительности скованности. Кроме того, отмечено, что при приеме ГПК замедляется прогрессирование заболевания. Через 2 года были опубликованы результаты 2-летнего двойного слепого плацебо-контролируемого исследования R.J. Gramajo и соавт. [15], в котором изучалась эффективность ГПК у 32 больных ОА коленных и 30 больных ОА тазобедренных суставов. В обеих подгруппах установлено преимущество ГПК перед плацебо. Так, при ОА коленных суставов определялось статистически значимое уменьшение не только выраженности боли в ночные (в начале терапии — $2,8 \pm 1,8$ см и в конце — $0,8 \pm 0,8$ см против $3,3 \pm 1,9$ и $2,2 \pm 1,7$ см) и в дневные (соответственно $5,2 \pm 1,6$ и $1,3 \pm 1,3$ см против $5,2 \pm 1,3$ и $3 \pm 1,9$ см) часы, но и количества пациентов с синовитом (соответственно 54 и 0% против 63 и 47%; $p < 0,05$).

В Научно-исследовательском институте ревматологии в конце 90-х годов было проведено 5-летнее открытое проспективное исследование эффективности и безопасности ГПК у пациентов с ОА коленных суставов II–III стадии по Kellgren–Lawrence [16]. В основную группу было включено 80 пациентов, получивших 10 курсов лечения ГПК (за 5 лет), контрольную группу составили 20 больных. В группе активной терапии отмечены значимое улучшение индекса Лекена, функции сустава, а также снижение боли в ночное время и при ходьбе по сравнению с группой контроля.

Результаты нашего исследования согласуются с данными ранее опубликованных работ, в которых показаны высокая эффективность и безопасность ГПК при лечении больных ОА коленных суставов с коморбидностью — статистически значимое уменьшение боли, скованности, улучшение функции суставов и оценки состояния здоровья. Отмечен стойкий и продолжительный эффект ГПК в течение как минимум 2–4 мес после завершения терапии (сохранение положительной динамики состояния пациентов — стабилизация значений боли, индекса WOMAC). Существенным итогом исследования явилось подтверждение противовоспалительного действия препарата, которое выразилось в значимом снижении уровня СРБ и существенном (почти в 2 раза)

уменьшение числа пациентов с синовитом коленных суставов по данным УЗИ ($p < 0,05$). Не менее важным результатом работы можно считать отсутствие влияния терапии на дестабилизацию коморбидной патологии и показатели углеводного обмена.

Безопасность и эффективность ГПК, сроки наступления обезболивания у пациентов с ОА коленных суставов и коморбидными заболеваниями была оценена в работе А.В. Наумова и соавт. [17]. В среднем у одного пациента с ОА ($n=50$) наблюдалось $2,7 \pm 1,2$ сопутствующих заболеваний, среди которых чаще всего встречались АГ (62%), ожирение (50%), патология щитовидной железы (30%), СД (8%), ИБС (6%) и цереброваскулярные нарушения (6%); индекс коморбидности Чарлсона составил $1,65 \pm 0,92$. Выявлено значительное уменьшение боли и нарушения функции суставов. Авторы наблюдали и быстрое анальгетическое действие препарата, которое развивалось в среднем через 25,5 дня после начала лечения. Кроме того, было установлено снижение системной воспалительной активности — концентрация СРБ к 50-му дню снизилась на 54% по сравнению с исходным значением. Важно, что на фоне лечения ГПК не зарегистрировано сердечно-сосудистых катастроф, пациентам с АГ не требовалось изменения доз гипотензивных препаратов, а у больных с СД 2-го типа на протяжении всего наблюдения не возникала потребность в усилении сахароснижающей терапии. Эти результаты аналогичны полученным в нашей работе.

Высокий анальгетический потенциал ГПК продемонстрирован в исследовании ПРИМУЛА [18], в котором изучалась возможность применения этого препарата у больных ОА, испытывающих боль, несмотря на лечение пероральными SYSADOA и НПВП на регулярной основе. Через 3 мес после начала терапии зафиксированы существенное снижение интенсивности боли (по ВАШ, на $36,9 \pm 16,9\%$) и улучшение функции суставов (WOMAC функция, на $30,6 \pm 18,4\%$). Как и в настоящей работе, отмечено уменьшение количества пациентов с синовитом коленных суставов с 38,5 до 13,5%. Сделан вывод о том, что ГПК является средством выбора при лечении ОА, в том числе у лиц с тяжелым течением и неэффективностью пероральных SYSADOA.

Недавно опубликованы результаты наблюдательного неинтервенционного многоцентрового исследования ГЛАДИОЛУС [19], которое включало 2955 больных (возраст $61,4 \pm 11,8$ года, 75,4% женщин) с ОА коленного/тазобедренного сустава или генерализованным ОА и предшествующей неэффективностью пероральных SYSADOA, умеренной/выраженной болью и необходимостью регулярного приема НПВП. На фоне одного курса терапии отмечено снижение интенсивности боли в покое с 4 (3–5) до 1 (0–2) балла, при движении — с 6 (5–7) до 2 (1–3) баллов, выраженности функциональных нарушений с 5 (4–6) до 1 (0–3) балла. Более чем у 50% пациентов зарегистрирован положительный ответ ($\geq 50\%$) на терапию (уменьшение болевого синдрома и улучшение функции).

Важно отметить, что ГПК хорошо переносится и редко вызывает НЯ. В нашей работе НЯ зарегистрированы у 12 (6,7%) пациентов и только в единичных случаях (1,7%) были связаны с приемом препарата, эти НЯ не относились к жизнеугрожающим и не требовали дополнительной терапии. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [14, 15, 18, 19]. Как указано производителем

препарата, частота НЯ, в основном локальных, не превышает 3–4 случаев на 100 тыс. пациентов в год [20].

Заключение. Наличие сопутствующей патологии, прежде всего болезней сердечно-сосудистой системы, СД, существенно затрудняет ведение больных ОА. Применение в этой ситуации ГПК может быть приемлемым решением проблемы контроля основных симптомов ОА у пациентов,

имеющих серьезную коморбидную патологию. Данные настоящего исследования подтверждают хорошее лечебное действие и безопасность ГПК у больных ОА коленных суставов с наличием АГ и/или СД 2-го типа. Продемонстрирован быстрый анальгетический и противовоспалительный эффект препарата, его позитивное влияние на все клинические проявления ОА.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Strauss WL Jr, Cave AJE. Pathology and the posture of Neanderthal man. *Q Rev Biol.* 1957 Dec;32(4):348-63. doi: 10.1086/401979.
2. Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. London: T. Payne; 1802.
3. Sandifort E. Museum Anatomicum Academiae Lugduno-Batavae. Vol. 2. Leiden: University of Leiden; 1793. Table LXIV.
4. Haygarth J. A clinical history of the nodosity of the joints. London: Gadell and Davies; 1805.
5. Brodie BC. Pathological and Surgical Observations on the Diseases of the Joints. 2nd ed. London: Longman, Hurst, Rees, Orne and Brown; 1822.
6. Garrod AE. A Treatise of Rheumatism and Rheumatoid Arthritis. London: Griffin; 1890.
7. Willy C, Schneider P, Engelhardt M, et al. Richard von Volkmann: surgeon and Renaissance man. *Clin Orthop Relat Res.* 2008 Feb;466(2):500-6. doi: 10.1007/s11999-007-0007-4. Epub 2008 Jan 10.
8. Forsbrook WH. A Dissertation on Osteoarthritis. London: H.K. Lewis; 1893.
9. Алексеева ЛИ, Таскина ЕА, Кашеварова НГ. Остеоартрит: эпидемиология, классификация, факторы риска и прогрессирования, клиника, диагностика, 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
10. Лида АМ, Алексеева ЛИ, Таскина ЕА. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2019;3(11-2):48-52. [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis based on the updated international recommendations. *Meditinskoe obozrenie.* 2019; 3(11-2):48-52. (In Russ.)].
11. Veronese N, Cereda E, Maggi S, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2016 Oct;46(2):160-7. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002.
12. Kovari E, Kaposi A, Bekes G, et al. Comorbidity clusters in generalized osteoarthritis among female patients: A cross-sectional study. *Semin Arthritis Rheum.* 2019 Sep 9. pii: S0049-0172(19)30233-1. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.09.001.
13. Adler E, Wolf E, Taustein I. A double blind trial with cartilage and bone marrow extract in degenerative gonarthrosis. *Acta Rheumatol Scand.* 1970;16(1):6-11.
14. 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.
15. 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.
16. 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. Use of Rumalon in gonarthrosis. *Terapevticheskii arkhiv.* 1997;(5):64-6. (In Russ.)].
17. Наумов АВ, Ткачева ОН, Котовская ЮВ, Ховасова НО. Эффективность и безопасность гликозаминогликанпептидного 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 glycosaminoglycanopeptide complex in the treatment of exacerbations of chronic pain in knee osteoarthritis in comorbid patients (results of DARTS observation program). *Lechashchii vrach.* 2018;(7):2-7. (In Russ.)].
18. Каратеев АЕ, Алексеева ЛИ, Лида АМ и др. Оценка эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса при лечении остеоартрита коленного сустава у больных с предшествующей неэффективностью пероральных медленно действующих противовоспалительных препаратов (многоцентровое открытое исследование ПРИМУЛА: Применение Румалона® при Исходно Малом Успехе в Лечении остеоАртрита). Научно-практическая ревматология. 2018; 56(1):22-7. [Karateev AE, Alekseeva LI, Lila AM, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a glycosaminoglycan-peptide complex in the treatment of knee osteoarthritis in patients with previous inefficiency of slow-release oral anti-inflammatory drugs (the multicenter open-label study PRIMULA: use of Rumalon® with initially small success in the treatment of osteoarthritis). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2018;56(1):22-7. (In Russ.)].
19. Алексеева ЛИ, Каратеев АЕ, Погожева ЕЮ и др. Оценка эффективности и безопасности инъекционной формы гликозаминогликан-пептидного комплекса у пациентов с остеоартритом: многоцентровое наблюдательное исследование ГЛАДИОЛУС (ГПК при Лечении остеоАртрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов). Современная ревматология. 2020;14(2):76–83. [Alekseeva LI, Karateev AE, Pogozeva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of injectable glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) in patients with osteoarthritis: a multicenter observational study GLADIOLUS (GPC in the treatment of osteoarthritis: a follow-up study of pain relief and local symptom reduction). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2020;14(2): 76–83. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2020-2-76-83.
20. 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.

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
20.10.2020/28.11.2020/30.11.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование выполнено в рамках научной темы № НИОКТР АААА-А19-119021190150-6 «Разработка методов комплексной терапии заболеваний костно-мышечной системы».

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has been conducted within the framework of scientific topic № R&D АААА-А19-119021190150-6 «Development of combination treatment options for musculoskeletal system diseases».

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>
Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>
Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>
Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>
Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>
Аникин С.Г. <https://orcid.org/0000-0001-5643-3196>
Чичасова Н.В. <https://orcid.org/0000-0001-8051-8659>
Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>
Зонова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0228-9085>
Шмидт Е.И. <https://orcid.org/0000-0001-8814-9704>
Лиля В.А. <https://orcid.org/0000-0001-5006-3358>
Шестерня П.А. <https://orcid.org/0000-0001-8652-1410>
Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>