

# Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите

А.Е. Каратеев<sup>✉1</sup>, Л.И. Алексеева<sup>1</sup>, Е.Ю. Погожева<sup>1</sup>, В.Н. Амирджанова<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, В.А. Нестеренко<sup>1</sup>, А.М. Лила<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** Комбинированное использование внутримышечных инъекций гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК) и перорального диациреина может повысить эффективность лечения остеоартрита (ОА).

**Цель.** Сравнить эффективность комбинации ГПК и диациреина и монотерапии ГПК при лечении ОА в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведена ретроспективная оценка результатов 12-недельного многоцентрового наблюдательного неинтервенционного исследования эффективности ГПК (Румалон<sup>®</sup>, курс внутримышечных инъекций 3 раза в неделю, N<sup>o</sup>25) у больных ОА (*n*=2955) с умеренной/выраженной болью, нуждающихся в регулярном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). В ходе анализа была выделена группа больных (*n*=414), получавших ГПК в комбинации с диациреином 100 мг/сут после 100 мг/сут (Диаклекс Ромфарм). Проведено сопоставление лечебного действия в группах монотерапии ГПК (*n*=2541) и комбинации ГПК с диациреином. Эти группы не различались по среднему возрасту (61,4±11,8 и 61,9±11,3 года), в обеих преобладали женщины (76,3 и 70,3%), отмечалась примерно равная интенсивность боли при движении и нарушение функции суставов: 6,1±1,8/6,0±1,6 и 4,9±2,1/5,1±1,8 (по числовой рейтинговой шкале 0–10). Сравнялась динамика интенсивности боли, потребность в НПВП и частота нежелательных реакций (НР) через 12 нед после начала лечения.

**Результаты и обсуждение.** У большинства пациентов с ОА – как на фоне монотерапии ГПК, так и при комбинированном использовании ГПК и диациреина – отмечалось существенное улучшение. Число лиц с уменьшением боли ≥50% составило 54,3 и 62,8% (*p*<0,001), прием НПВП удалось полностью прекратить у 66,7 и 77,5% (*p*<0,001) соответственно. Эффективность комбинации ГПК и диациреина была достоверно выше, чем монотерапии ГПК, при ОА коленного сустава, тазобедренного сустава и генерализованном ОА. НР со стороны желудочно-кишечного тракта отмечены у 7,8 и 8,9%, артериальная гипертензия – у 6,3 и 4,6%, аллергические реакции – у 0,3 и 0,5% пациентов (разница не достоверна).

**Заключение.** Применение ГПК является эффективным методом лечения ОА. Комбинация ГПК и диациреина обеспечивает более значимое улучшение, чем монотерапия ГПК. ГПК и диациреин (в том числе в комбинации) хорошо переносятся и редко вызывают НР.

**Ключевые слова:** остеоартрит, гликозаминогликан-пептидный комплекс, диациреин, нестероидные противовоспалительные препараты, реальная клиническая практика, эффективность

**Для цитирования:** Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., Амирджанова В.Н., Филатова Е.С., Нестеренко В.А., Лила А.М. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диациреина при остеоартрите. Терапевтический архив. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791

ORIGINAL ARTICLE

## Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial

Andrei E. Karateev<sup>✉1</sup>, Liudmila I. Alekseeva<sup>1</sup>, Elena Yu. Pogozheva<sup>1</sup>, Vera N. Amirdzhanova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Filatova<sup>1</sup>, Vadim A. Nesterenko<sup>1</sup>, Aleksander M. Lila<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** The combined use of intramuscular injection glycosaminoglycan peptide complex (GPC) and oral diacerein can increase the effectiveness of treatment of osteoarthritis (OA).

**Aim.** Compare the effectiveness of combination GPC + diacerein and GPC monotherapy in the treatment of OA in clinical practice.

**Materials and methods.** A retrospective evaluation of the results of a 12-week multicenter observational non-interventional study of the effectiveness of GPC (Rumalon<sup>®</sup>, a course of intramuscular injections 3 times a week, N<sup>o</sup>25) in patients with moderate/severe OA (*n*=2955) requiring

## Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». Тел.: +7(495)109-29-10; e-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

✉ **Andrei E. Karateev.** E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Алексеева Людмила Ивановна** – д-р мед. наук, зав. лаб. остеоартрита ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-7017-0898

**Liudmila I. Alekseeva.** ORCID: 0000-0001-7017-0898

**Погожева Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5103-5447

**Elena Yu. Pogozheva.** ORCID: 0000-0001-5103-5447

regular administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The analysis identified a group of patients ( $n=414$ ) who received GPC in combination with diacerein 100 mg/day (Diaflex Rompharm). The therapeutic effect was compared in the groups of GPC monotherapy ( $n=2541$ ) and the combination of GPC with diacerein. These groups did not differ in average age ( $61.4\pm 11.8$  and  $61.9\pm 11.3$  years), both were dominated by women (76.3 and 70.3%), there was approximately equal intensity of pain during movement and impaired joint function:  $6.1\pm 1.8/6.0\pm 1.6$  and  $4.9\pm 2.1/5.1\pm 1.8$  (according to the numerical rating scale 0–10). The dynamics of pain intensity, the need for NSAIDs, and the frequency of adverse events (AE) were compared 12 weeks after the start of treatment.

**Results and discussion.** In the majority of patients with OA – both on the background of GPC monotherapy and combined use of GPC and diacerein, there was a significant improvement. The number of patients with pain reduction  $\geq 50\%$  was 54.3 and 62.8% ( $p<0.001$ ), NSAID administration was completely stopped in 66.7 and 77.5% ( $p<0.001$ ), respectively. The effectiveness of the combination of GPC and diacerein was significantly higher than that of GPC monotherapy in OA of the knee joint, hip joint, and generalized OA. AE from the gastrointestinal tract was observed in 7.8 and 8.9%, arterial hypertension – in 6.3 and 4.6%, allergic reactions – in 0.3 and 0.5% of patients (not significant).

**Conclusion.** The application of the code of civil procedure is an effective treatment for OA. The combination of GPC and diacerein provides a more significant improvement than GPC monotherapy. GPC and diacerein (including in combination) are well tolerated and rarely cause AE.

**Keywords:** osteoarthritis, glycosaminoglycan peptide complex, diacerein, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, real clinical practice, efficacy, safety  
**For citation:** Karateev AE, Alekseeva LI, Pogozheva EYu, Amirdzhanova VN, Filatova ES, Nesterenko VA, Lila AM. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2021; 93 (5): 587–593. DOI: 10.26442/00403660.2021.05.200791

## Введение

Остеоартрит (ОА) – прогрессирующее заболевание суставов, вызывающее хроническую боль, нарушение функции, снижение трудовой и социальной активности пациентов [1, 2]. Эта болезнь относится к числу глобальных вызовов, стоящих перед современной медициной и обществом: учитывая общее старение популяции, эпидемиологи ожидают увеличение числа больных ОА к 2030 г. до 400 млн человек [3]. По данным международного исследования социальных последствий болезней ОА на 2017 г. занимал 11-е место среди всех нозологических форм, характеризующихся стойкой утратой трудоспособности [4]. Британские ученые оценивают заболеваемость ОА в 6,8 на 1 тыс. человек в год (95% доверительный интервал – ДИ 6,7–6,9), а общую частоту этого заболевания – 10,7% (95% ДИ 10,7–10,8%) [5]. Их коллеги, исследовавшие частоту и этиологию хронической боли среди жителей Германии (анкетирование и осмотр 101 779 лиц от 20 до 75 лет), выявили клинически выраженный ОА у 20,6% [6]. Российские ученые, базируясь на данных национального эпидемиологического исследования, оценивают частоту ОА в нашей стране на уровне 13% [7]. Частота ОА нарастает с возрастом: так, у лиц старше 40 лет она составляет 10–17%, 60 лет и старше – 50%, 75 лет и старше – до 80% [3].

Хроническое низкоинтенсивное воспаление, боль, депрессия, тревожность и ограничение физической активности, связанные с ОА, способствуют прогрессированию коморбидной патологии, в первую очередь сердечно-сосудистой системы [1–3]. Результаты популяционных исследований демонстрируют, что у пациентов с ОА достоверно чаще (на 40–50%) возникают угрожающие жизни кардиоваскулярные осложнения, такие как инфаркт миокарда и ишемический инсульт, в сравнении с общей популяцией [8–10].

Основными направлениями лечения ОА являются контроль симптомов болезни, замедление прогрессирования структурных изменений суставов и полноценная реабилитация пациентов. К сожалению, существующие методы терапии ОА далеко не всегда позволяют добиться решения этих задач. Так, по данным масштабного международного проекта Osteoarthritis initiative (многолетнее наблюдение когорты больных ОА), у 23% пациентов, несмотря на лечение, постоянно сохраняется неблагоприятная траектория болезни с умеренной или выраженной болью [11]. В когорте из 4674 больных ОА, включенных в программу и исходно имевших начальные стадии заболевания, в течение 8 лет наблюдения у 8,2% прогрессирование патологического процесса потребовало проведения эндопротезирования суставов [12]. Эти данные, несомненно, указывают на необходимость разработки новых и совершенствования уже существующих методов лечения ОА [1, 2].

Принципиальное место среди фармакологических препаратов, используемых при ОА, занимают так называемые медленно действующие симптоматические средства (МДСС), обладающие противовоспалительным и анальгетическим эффектом, а также способностью стимулировать биосинтез мукополисахаридов и регенерацию суставного хряща. МДСС для перорального приема, к которым относятся диациреин, хондроитин, глюкозамин, неомыляемые соединения авокадо и сои, признаются многими экспертами препаратами 1-й линии для лечения ОА [1, 13, 14]. С целью повышения биодоступности и быстродействия МДСС также применяются парентеральные формы этих препаратов [15–18]. Так, в нашей стране широко используется инъекционная форма МДСС – гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) Румалон<sup>®</sup>, который заре-

**Амirdжанова Вера Николаевна** – д-р мед. наук, внештат. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5382-6357

**Филатова Екатерина Сергеевна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-2475-8620

**Нестеренко Вадим Андреевич** – мл. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-7179-8174

**Лила Александр Михайлович** – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6068-3080

**Vera N. Amirdzhanova.** ORCID: 0000-0001-5382-6357

**Ekaterina S. Filatova.** ORCID: 0000-0002-2475-8620

**Vadim A. Nesterenko.** ORCID: 0000-0002-7179-8174

**Aleksander M. Lila.** ORCID: 0000-0002-6068-3080

комендовал себя как эффективное средство для терапии ОА и хронической неспецифической боли в спине [19].

Одним из главных преимуществ МДСС является способность замедлять прогрессирование структурных изменений суставов. Кроме этого, МДСС очень хорошо переносятся, крайне редко вызывают серьезные нежелательные реакции (НР) и могут назначаться даже пациентам с серьезной коморбидной патологией [1, 2, 15, 20]. Однако анальгетический эффект этих препаратов развивается не сразу и носит умеренный характер, что требует их сочетания – особенно при значительной интенсивности боли в дебюте лечения ОА – с быстродействующими анальгетическими и противовоспалительными средствами, такими как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и локальные инъекции глюкокортикоидов (ГК) [1, 2, 15].

Перспективным методом повышения эффективности МДСС может быть комбинированное использование различных представителей этой лекарственной группы. Они различаются по химической структуре, фармакологическим свойствам и механизму действия, поэтому при их совместном применении можно ожидать суммации благоприятных терапевтических эффектов. В частности, интересным представляется сочетание инъекционного (ГПК) и перорального (диацереин) МДСС.

Оценка сравнительной эффективности комбинации ГПК и МДСС была проведена в рамках наблюдательного многоцентрового исследования ГЛАДИОЛУС (ГПК при лечении остеоартрита: Динамическое Исследование Обезболивания и Локального Уменьшения Симптомов) [21].

**Цель исследования** – оценить сравнительную эффективность комбинации ГПК и диацереина у больных ОА.

## Материалы и методы

Исследование ГЛАДИОЛУС – наблюдательное неинтервенционное исследование, в ходе которого проводился анализ результатов использования ГПК при ОА коленного сустава (КС), ОА тазобедренного сустава (ТБС) и генерализованном ОА (ГОА) в реальной клинической практике. Исследуемую группу составили пациенты, соответствующие критериям включения:

- возраст  $\geq 18$  лет;
- диагноз ОА КС, ОА ТБС или ГОА, установленный по критериям, рекомендованным Ассоциацией ревматологов России (критерии ACR, R. Altman и соавт., 1991). Под ГОА подразумевался ОА с поражением не менее 3 групп суставов (КС, ТБС, суставы кистей);
- умеренная или выраженная боль на момент осмотра ( $\geq 4$  балла по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие симптома, 10 – симптом выражен настолько сильно, насколько можно себе представить);
- необходимость в регулярном приеме НПВП;
- неэффективность предшествующей терапии пероральными МДСС (т.е. сохранение или появление умеренной/выраженной боли на фоне приема этих препаратов на протяжении не менее 2 мес или после окончания курса их использования, который проводился не более чем 1–2 мес назад);
- наличие показаний для проведения курса ГПК (по мнению лечащего врача и в соответствии с инструкцией фирмы-производителя);
- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения являлись противопоказания для назначения изучаемых препаратов, выраженный синовит КС, требующий локального введения ГК, тяжелая функцио-

**Таблица 1.** Клиническая характеристика пациентов, получавших монотерапию ГПК (группа 1) и комбинацию ГПК и диацереина (группа 2)  
**Table 1.** Clinical characteristics of patients treated with glycosaminoglycan peptide complex (GPC) monotherapy (group 1) or GPC in combination with diacerein (group 2)

Параметры	Группа 1 (n=2541)	Группа 2 (n=414)
Женщины/мужчины, %	76,3/23,7	70,3/29,7
Возраст, лет ( $M \pm \sigma$ )	61,4 $\pm$ 11,8	61,9 $\pm$ 11,3
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> ( $M \pm \sigma$ )	28,2 $\pm$ 5,6	27,8 $\pm$ 5,3
Курение, %	17,6	30,9
Диагнозы, %:		
ОА КС	53,2	50,0
ОА ТБС	18,2	18,4
ГОА	28,6	31,6
Длительность болезни, Ме [25; 75-й перцентиль]	6,0 [3,0; 10,0]	6,0 [4,0; 10,0]
Рентгенологическая стадия по Kellgren–Lawrence, %:		
I	13,4	11,9
II	62,5	60,1
III	22,6	26,4
IV	1,5	1,6
Выраженность по ЧРШ ( $M \pm \sigma$ )		
Боль при движении	6,1 $\pm$ 1,8	6,0 $\pm$ 1,6
Боль в покое	4,1 $\pm$ 2,0	4,3 $\pm$ 1,9
Нарушение функции	4,9 $\pm$ 2,1	5,1 $\pm$ 1,8
Синовит КС, %	39,5	43,2
Болезненность пораженных суставов при пальпации и/или пассивных движениях, %	85,0	89,9
Признаки энтезита КС, %	41,3	42,7
Коморбидные заболевания и состояния, %		
Язвенный анамнез	9,7	10,6
АГ	55,8	60,6
ИБС	23,0	31,1
Инфаркт миокарда	4,2	5,6
Ишемический инсульт	3,0	2,9
Хроническая болезнь почек	6,3	8,2
СД	19,2	26,8

нальная недостаточность и/или коморбидная патология, препятствующая проведению курса терапии и повторным визитам для динамической оценки состояния пациента.

При проведении анализа результатов законченного исследования ГЛАДИОЛУС было отмечено, что 414 (14,0%) пациентов получали вместе с инъекциями ГПК пероральный диацереин (препарат Диафлекс Ромфарм). Необходимость назначения данного препарата определялась лечащими врачами на основании оценки клинической ситуации и не регламентировалась планом настоящего наблюдательного исследования [20]. Полученные клинические данные позволили провести сравнение эффективности лечения ОА в группах пациентов, получавших монотерапию ГПК и комбинацию ГПК и диацереина.

Клиническая характеристика больных, получавших монотерапию ГПК (группа 1) и комбинацию ГПК и диацереина (группа 2) представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины среднего и пожилого возраста, страдавшие ОА КС с длительностью болезни около 6 лет и рентгенологической стадией II по Kellgren–Lawrence. У большинства было отмечено наличие коморбидной патологии: у >50% – артериальная гипертензия (АГ), у 21,5 и 31,1% – ишемическая болезнь сердца (ИБС), у 19,2 и 26,8% – сахарный диабет (СД) 2-го типа. Нужно заметить, что наличие коморбидных заболеваний определялось лечащими врачами в основном на основании опроса пациентов, поэтому такая значительная частота ИБС и СД может представляться в определенной степени завышенной. Исследуемые группы не различались по основным демографическим и клиническим параметрам, за исключением достоверно большего числа курящих пациентов в группе 2 ( $p<0,001$ ).

Все пациенты прошли стандартный курс ГПК в соответствии с рекомендациями производителя – препарат Румалон® внутримышечно 0,3 мл в 1-й день, 0,5 мл во 2-й день, затем по 1 мл 3 раза в неделю, общее число инъекций 25. Диафлекс Ромфарм также использовался по стандартной схеме: в первые дни в дозе 50 мг, а затем, при наличии хорошей переносимости, в дозе 100 мг/сут.

Результаты терапии оценивались через 3 мес после 1-го визита по следующим параметрам:

- снижение средней интенсивности болевых ощущений при движении и в покое, а также нарушения функции (по ЧРШ 0–10);

- уменьшение частоты локальных симптомов: боли при пальпации, боли при пассивных движениях в суставах, наличие синовита (для КС – припухлость, положительный симптом баллотации надколенника), энтезопатии (локальная болезненность в области прикрепления коллатеральных связок КС, препателлярной области, области «гусиной лапки», области trochanter major);

- уменьшение потребности в использовании НПВП.

Дополнительно определялось число пациентов с хорошим ответом на лечение, под которым подразумевалось уменьшение боли >50% от исходного уровня. Определение безопасности лечения предполагало анализ всех НР, которые возникали в период лечения и последующего 3-месячного наблюдения.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании и анонимную обработку личной информации. Клинические данные записывались в специальную исследовательскую карту, которая оформлялась по результатам каждого законченного случая на основании сведений, зафиксированных лечащим доктором в амбулаторной карте.

Информация, представленная исследователями, в последующем была внесена в общую компьютерную базу данных

и подвергнута математической обработке и статистическому анализу с использованием программы SPSS 17.0. Количественные показатели были представлены в виде  $M\pm\sigma$ , при отсутствии нормального распределения признака – в виде медианы ( $Me$ ), 25 и 75-го перцентилей, качественные параметры – в виде процентного отношения. Для сопоставления количественных значений применялся критерий Уилкоксона для связанных выборок, критерий Манна–Уитни для независимых выборок, для качественных параметров – точный тест Фишера. Различия считались статистически значимыми при  $p<0,05$ .

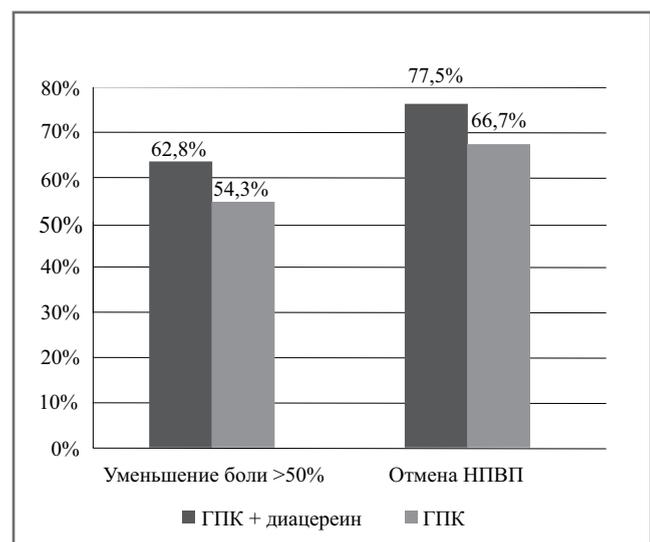
## Результаты

Полный курс лечения завершили 2911 (98,5%) пациентов. Всего 9 (0,3%) участников исследования прекратили лечение из-за возникших аллергических реакций, еще 35 (1,2%) выпали из-под наблюдения вследствие немедицинских причин, 83 (2,8%) пациентам из-за сохраняющегося или возникшего синовита КС было выполнено внутрисуставное введение ГК.

В обеих исследуемых группах у большинства пациентов отмечались существенное уменьшение интенсивности боли и улучшение функции пораженных суставов. При этом клинический эффект по ряду параметров был достоверно выше в группе 2 (комбинированная терапия). Так, динамика (уменьшение) боли при движении в группах 1 и 2 составила  $3,9\pm 2,0$  и  $4,0\pm 1,7$  ( $p=0,114$ ), боли в покое –  $3,0\pm 1,9$  и  $3,2\pm 1,6$  ( $p=0,004$ ), нарушения функции суставов –  $3,2\pm 1,9$  и  $3,5\pm 1,5$  ( $p=0,001$ ).

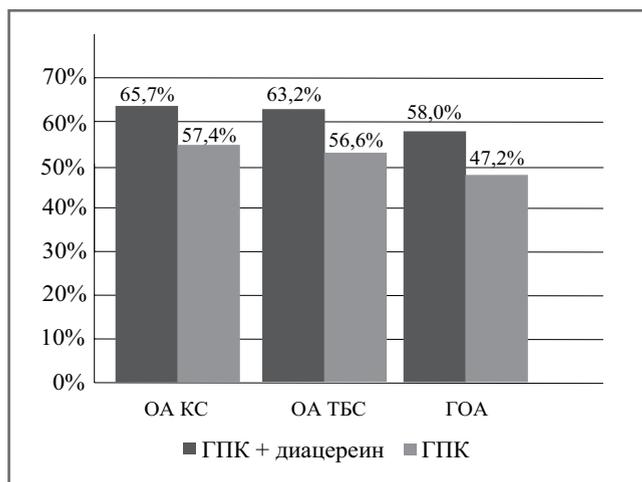
Более 1/2 пациентов в обеих группах имели хороший ответ на терапию (уменьшение интенсивности боли при движении  $\geq 50\%$  от исходного уровня), причем результат оказался достоверно выше в группе 2 (рис. 1). Вероятность хорошего ответа при использовании комбинации ГПК и диацереина (показатель отношения шансов) составила 1,418 (95% ДИ 1,145–1,757);  $p<0,001$ .

Значительное снижение интенсивности боли, которое отмечалось у большей части пациентов, позволило существенно сократить использование НПВП. При этом число



**Рис. 1.** Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин ( $n=414$ ) и монотерапии ГПК ( $n=2541$ ).

**Fig. 1.** Comparison of the effectiveness of the GPC + diacerein combination ( $n=414$ ) and GPC monotherapy ( $n=2541$ ).



**Рис. 2.** Сравнение эффективности комбинации ГПК + диацереин ( $n = 414$ ) и монотерапии ГПК ( $n = 2541$ ) при ОА различной локализации (число больных с улучшением  $\geq 50\%$  от исходного уровня).

**Fig. 2.** Comparison of the effectiveness of the GPC + diacerein combination ( $n = 414$ ) and GPC monotherapy ( $n = 2541$ ) in osteoarthritis of different localization (the number of patients with  $\geq 50\%$  improvement compared with baseline).

пациентов, которые полностью прекратили прием НПВП через 12 нед, было значимо больше в группе 2 ( $p=0,001$ ); см. **рис. 1**.

Через 12 нед число пациентов с синовитом КС в группах 1 и 2 снизилось с 39,5 и 43,2% до 2,8 и 3,6% ( $p=0,417$ ), с болью при пальпации или пассивных движениях в пораженных суставах – с 85,0 и 89,9 до 8,9 и 7,8% ( $p=0,504$ ), с признаками энтезита – с 41,3 и 42,7 до 4,6 и 3,9% ( $p=0,598$ ) соответственно.

Значительное улучшение состояния пациентов отмечалось при всех локализациях ОА, при этом хороший ответ на лечение был статистически достоверно выше в группе 2:  $p<0,001$  для ОА КС,  $p=0,002$  для ОА ТБС и  $p<0,001$  для ГОА (**рис. 2**).

Переносимость лечения оказалась благоприятной. У 9 больных (7 в группе 1 и 2 в группе 2) была отмечена аллергическая реакция в виде кожной сыпи, что явилось причиной прерывания терапии. Определить конкретный препарат, вызвавший развитие аллергических реакций, затруднительно, поскольку пациенты с этими НР, помимо ГПК и диацереина, также получали НПВП. У 9 пациентов в группе 1 и у 3 в группе 2 (суммарно 0,37%) возникла умеренно выраженная боль в месте внутримышечной инъекции ГПК, однако это не стало причиной прерывания курса терапии. У 7,8 и 8,9% пациентов были отмечены НР со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – диспепсия, изжога, запоры или диарея ( $p=0,102$ ), у 6,3 и 4,6% – АГ ( $p=0,089$ ). Вероятно, данные НР также могут быть связаны с применением НПВП. НР со стороны ЖКТ, в зависимости от их характера, были купированы путем использования ингибиторов протонной помпы, прокинетики или противодиарейных средств, НР со стороны сердечно-сосудистой системы – путем назначения или коррекции антигипертензивной терапии. Не было отмечено серьезных НР, представляющих угрозу здоровью пациентов и потребовавших стационарного лечения.

## Обсуждение

Согласно полученным данным, комбинация внутримышечных инъекций ГПК и перорального приема диацереина

ассоциировалась с более высоким клиническим результатом, чем монотерапия ГПК. Следует отметить, что монотерапия ГПК – стандартный курс из 25 инъекций – обеспечивала значительное улучшение состояния большинства пациентов. Так, в группе 1 через 12 нед выраженность боли при движениях снизилась на  $63,9 \pm 24,7\%$ , боли в покое – на  $73,4 \pm 28,5\%$ , функция пораженных суставов улучшилась на  $66,9 \pm 29,5\%$  в сравнении с исходным состоянием. Эти данные четко подтверждают результаты проводившихся ранее международных и российских исследований ГПК, в которых показаны высокий терапевтический потенциал и хорошая переносимость этого препарата [19]. Так, было проведено 5 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) продолжительностью от 12 мес до 16 лет ( $n=836$ ), в которых сопоставлялся эффект ГПК и плацебо у пациентов с ОА КС и ОА ТБС [19]. В 3 из указанных исследований было отмечено статистически значимое преимущество ГПК по влиянию на боль и нарушение функции. Российскими исследователями были выполнены 4 открытых клинических исследования эффективности ГПК при ОА КС и неспецифической боли в спине с длительностью наблюдения 3–36 мес ( $n=353$ ), которые также подтвердили хорошее лечебное действие ГПК [19].

Тем не менее совместное применение ГПК и диацереина оказалось более эффективным. Хотя разница в результатах лечения в группах 1 и 2 была относительно невелика (число пациентов с улучшением  $\geq 50\%$  в группе комбинированной терапии было выше на 8,5%), тем не менее это отличие было статистически значимым ( $p<0,001$ ). Аналогичная ситуация отмечалась в отношении снижения потребности в НПВП: число пациентов, которым удалось отказаться от использования этих препаратов, в группе 2 было на 10,8% больше, чем в группе 1 ( $p<0,001$ ).

Можно предположить, что ГПК и диацереин, обладающие различными фармакокинетикой и механизмами действия, способны взаимно усиливать свой терапевтический потенциал. Так, основными фармакологическими эффектами ГПК считаются усиление синтеза эндогенных мукополисахаридов, стимуляция пролиферации и дифференцировки хондроцитов, а также подавление активности матриксных металлопротеиназ [19]. Важнейшими элементами терапевтического действия диацереина, в свою очередь, являются противовоспалительная и антицитокиновая активность – снижение биологических эффектов интерлейкина-1 и 6, подавление синтеза ряда медиаторов воспаления, а также влияние на молекулы адгезии [22, 23].

Без сомнений, результаты настоящей работы, как и всех открытых наблюдательных исследований, необходимо оценивать с учетом определенных ограничений. Открытые клинические испытания очень часто показывают более высокую эффективность препаратов, чем двойные слепые РКИ, спланированные с соблюдением ключевых положений доказательной медицины [24–26]. Тем не менее представленные в настоящем исследовании данные являются первым опытом оценки совместного использования ГПК и диацереина и могут служить основой для дальнейших исследований в этом направлении.

Следует отметить, что до настоящего времени не было получено однозначных свидетельств того, что комбинированное использование двух и более МДСС способно усиливать их анальгетический и структурно-модифицирующий потенциал. Так, по результатам систематического анализа и метаанализа данных серии РКИ, «классическая» комбинация хондроитина и глюкозамина не превосходит по своей эффективности монотерапию препаратами, содержащими данные субстанции [27, 28].

Имеются лишь единичные исследования, в которых изучалось лечебное действие комбинаций других предста-

вителей данной фармакологической группы. В частности, J. Kongtharvonskul и соавт. [29] в ходе 24-недельного РКИ сравнили эффект совместного применения диацереина и глюкозамина и монотерапии глюкозамином у 148 больных ОА. Согласно полученным данным, достоверного различия в динамике клинических проявлений ОА в исследуемых группах отмечено не было. Так, средний уровень боли снизился в группе комбинированной терапии с 5,1 до 2,97, в группе монотерапии – с 5,1 до 2,88 ( $p=0,710$ ). Аналогично не было достоверного различия в динамике индекса WOMAC – боль, скованность, функция и общий.

Одним из немногих свидетельств успешного применения комбинаций МДСС стало 12-недельное РКИ A. Lubis и соавт. [30], которые сравнили лечебное действие комбинации глюкозамина и хондроитина, комбинации этих препаратов с метилсульфонилметаном и плацебо у 147 больных ОА. Согласно полученным данным, комбинация трех МДСС (с метилсульфонилметаном) демонстрировала достоверно более высокую динамику выраженности боли и индекса WOMAC, чем препарат, содержащий только глюкозамин и хондроитин.

Важным результатом настоящего исследования следует считать подтверждение хорошей переносимости как ГПК, так и диацереина, в том числе при их комбинированном использовании. Так, частота локальных осложнений, связанных с инъекциями ГПК, не различалась в исследуемых группах и составила в целом 0,37%. У пациентов, получавших диацереин, частота осложнений со стороны ЖКТ была не выше, чем у лиц, не получавших этот препарат. Данный результат представляется особенно интересным, поскольку все больные исходно,

помимо ГПК и диацереина, получали НПВП – препараты, для которых развитие НР со стороны ЖКТ весьма типично.

## Заключение

Таким образом, комбинированное применение инъекций ГПК и перорального приема диацереина обеспечивает эффективный контроль боли и значительное улучшение функции у пациентов с ОА различной локализации. Конечно, для подтверждения этих данных требуются дополнительные, специально организованные клинические исследования. Тем не менее представляется, что полученные нами результаты могут помочь оптимизировать лечение ОА и повысить эффективность терапии МДСС, что особенно важно у лиц с выраженной болью и серьезными коморбидными заболеваниями, ограничивающими использование быстродействующих анальгетиков и локальных инъекций ГК.

**Конфликт интересов.** Исследование было выполнено при спонсорской поддержке Rompharm Company.

**Conflict of interest.** The study was sponsored by the Rompharm Company.

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

All the authors participated in the development of the concept of the article and the writing of the manuscript. The final version of the manuscript is approved by all authors. The authors did not receive a fee for the article.

## Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия  
ГК – глюкокортикоиды  
ГОА – генерализованный остеоартрит  
ГПК – гликозаминогликан-пептидный комплекс  
ДИ – доверительный интервал  
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
КС – коленный сустав

МДСС – медленно действующие симптоматические средства  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
НР – нежелательные реакции  
ОА – остеоартрит  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СД – сахарный диабет  
ТБС – тазобедренный сустав  
ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Lila A.M., Alekseeva L.I., Taskina E.A. Современные подходы к терапии остеоартрита с учетом обновленных международных рекомендаций. *Русский медицинский журнал*. 2019;3(11):48-52 [Lila AM, Alekseeva LI, Taskina EA. Modern approaches to the treatment of osteoarthritis taking into account the updated international recommendations. *Russian Medical Journal*. 2019;3(11):48-52 (in Russian)].
- Peat G, Thomas M. Osteoarthritis year in review 2020: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2021;29(2):180-9. DOI:10.1016/j.joca.2020.10.007
- Zhang Z, Huang C, Jiang Q, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of osteoarthritis in China (2019 edition). *Ann Transl Med*. 2020;8(19):1213. DOI:10.21037/atm-20-4665
- James SL, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Lancet*. 2018;392(10159):1789-858. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32279-7
- Swain S, Sarmanova A, Mallen C, et al. Trends in incidence and prevalence of osteoarthritis in the United Kingdom: findings from the Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Osteoarthritis Cartilage*. 2020;28(6):792-801. DOI:10.1016/j.joca.2020.03.004
- Schmidt CO, Günther KP, Goronzy J, et al. Frequencies of musculoskeletal symptoms and disorders in the population-based German National Cohort (GNC). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2020;63(4):415-25. DOI: 10.1007/s00103-020-03110-1
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. *Альманах клинической медицины*. 2018;46(1):32-9 [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-9 (in Russian)]. DOI:10.18786/2072-0505-2018-4-1-32-39.
- Mendy A, Park J, Vieira ER. Osteoarthritis and risk of mortality in the USA: a population-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2018;47(6):1821-9. DOI:10.1093/ije/dyy187
- Liu Q, Niu J, Li H, et al. Knee Symptomatic Osteoarthritis, Walking Disability, NSAIDs Use and All-cause Mortality: Population-based Wuchuan Osteoarthritis Study. *Sci Rep*. 2017;7(1):3309. DOI:10.1038/s41598-017-03110-3
- Hawker GA, Croxford R, Bierman AS, et al. All-cause mortality and serious cardiovascular events in people with hip and knee osteoarthritis: a population based cohort study. *PLoS One*. 2014;9(3):e91286. DOI:10.1371/journal.pone.0091286
- Collins JE, Katz JN, Dervan EE, Losina E. Trajectories and risk profiles of pain in persons with radiographic, symptomatic knee osteoarthritis: data from the osteoarthritis initiative. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014;22(5):622-30. DOI:10.1016/j.joca.2014.03.009
- Dorais M, Martel-Pelletier J, Raynauld JP, et al. Impact of oral osteoarthritis therapy usage among other risk factors on knee

- replacement: a nested case-control study using the Osteoarthritis Initiative cohort. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):172. DOI:10.1186/s13075-018-1656-2
13. Chow YY, Chin KY. The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Osteoarthritis. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:8293921. DOI:10.1155/2020/8293921
  14. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019;49(3):337-50. DOI:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
  15. Алексеева Л.И., Таскина Е.А., Кашеварова Н.Г. 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, clinic, diagnosis, treatment. *Modern Rheumatology.* 2019;13(2):9-21 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2019-2-9-21
  16. Алексеева Л.И., Аникин С.Г., Зайцева Е.М., и др. Исследование эффективности, переносимости и безопасности препарата Хондрогард у пациентов с остеоартрозом. *Фарматека.* 2013;7(260):58-62 [Alekseeva LI, Anikin SG, Zaitseva EM, et al. Study of the efficacy, tolerability and safety of the drug Chondrogard in patients with osteoarthritis. *Pharmateca.* 2013;7(260):58-62 (in Russian)].
  17. Имамединова Г.Р., Чичасова Н.В. Хондроитина сульфат при заболеваниях опорно-двигательного аппарата: эффективность и безопасность с позиций доказательной медицины. *Русский медицинский журнал.* 2016;24(22):1481-8 [Imametdinova GR, Chichasova NV. Chondroitin sulfate in diseases of the musculoskeletal system: efficacy and safety from the standpoint of evidence-based medicine. *Russian Medical Journal.* 2016;24(22):1481-8 (in Russian)].
  18. Шостак Н.А., Правдюк Н.Г., Клименко А.А., и др. Остеоартрит и ассоциированная патология – клинико-патогенетические взаимосвязи. *Русский медицинский журнал.* 2019;11(II):44-7 [Shostak NA, Pravdyuk NG, Klimenko AA, et al. Osteoarthritis and associated pathology-clinical and pathogenetic relationships. *Russian Medical Journal.* 2019;11(II):44-7 (in Russian)].
  19. Каратеев А.Е. Гликозаминогликан-пептидный комплекс при лечении остеоартрита коленного и тазобедренного суставов: из прошлого в будущее. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(1):91-6 [Karateev AE. Glycosaminoglycan peptide complex in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip joints: from the past to the future. *Scientific and practical rheumatology.* 2020;58(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-91-96
  20. Honvo G, Reginster JY, Rabenda V, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl. 1):65-99. DOI:10.1007/s40266-019-00662-z
  21. Алексеева Л.И., Каратеев А.Е., Погожева Е.Ю., 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, Pogozheva EYu, et al. Evaluation of the efficacy and safety of the injectable form of the glycosaminoglycan-peptide complex in patients with osteoarthritis: A multicenter observational study of GLADIOLUS. *Modern Rheumatology.* 2020;14(2):76-83 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2020-2-76-83
  22. De Oliveira PG, Termini L, Durigon EL, et al. Diacerein: A potential multi-target therapeutic drug for COVID-19. *Med Hypotheses.* 2020;144:109920. DOI:10.1016/j.mehy.2020.109920
  23. Steinecker-Frohnwieser B, Kaltenecker H, Weigl L, et al. Pharmacological treatment with diacerein combined with mechanical stimulation affects the expression of growth factors in human chondrocytes. *Biochem Biophys Res.* 2017;11:154-60. DOI:10.1016/j.bbrep.2017.06.006
  24. Jaillon P. Controlled randomized clinical trials. *Bull Acad Natl Med.* 2007;191(4-5):739-56.
  25. Nahin RL, Boineau R, Khalsa PS, et al. Evidence-Based Evaluation of Complementary Health Approaches for Pain Management in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016;91(9):1292-306. DOI:10.1016/j.mayocp.2016.06.007
  26. Garattini S, Bertele V. Benefits, benefits, once more benefits... with no risk? Stop overlooking the harms of medicines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(3):373-5. DOI:10.1007/s00228-017-2378-0
  27. Zhu X, Wu D, Sang L, et al. Comparative effectiveness of glucosamine, chondroitin, acetaminophen or celecoxib for the treatment of knee and/or hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2018;36(4):595-602.
  28. Wandel S, Jüni P, Tendal B, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4675. DOI:10.1136/bmj.c4675
  29. Kongtharvonskul J, Woratanarat P, McEvoy M, et al. Efficacy of glucosamine plus diacerein versus monotherapy of glucosamine: a double-blind, parallel randomized clinical trial. *Arthritis Res Ther.* 2016;18(1):233. DOI:10.1186/s13075-016-1124-9
  30. Lubis AMT, Siagian C, Wonggokusuma E, et al. Comparison of Glucosamine-Chondroitin Sulfate with and without Methylsulfonylmethane in Grade I-II Knee Osteoarthritis: A Double Blind Randomized Controlled Trial. *Acta Med Indones.* 2017;49(2):105-11.

Статья поступила в редакцию/The article received: 17.02.2021



OMNIDOCTOR.RU