

# Сравнение результатов применения гликозаминогликан-пептидного комплекса в качестве монотерапии и в комбинации с диацереином для лечения остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики

А.Е. Каратеев<sup>✉1</sup>, Е.Ю. Полищук<sup>1</sup>, А.С. Потапова<sup>1</sup>, Е.В. Матьянова<sup>1</sup>, Е.С. Филатова<sup>1</sup>, С.И. Глухова<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 применение медленнодействующих симптоматических средств (хондропротекторов) представляется перспективным направлением повышения эффективности терапии остеоартрита (ОА).

**Цель.** Сравнить результаты применения комбинации гликозаминогликан-пептидного комплекса (ГПК) и диацереина с монотерапией ГПК при лечении ОА коленного сустава в реальной клинической практике.

**Материалы и методы.** Проведен статистический анализ данных, полученных в ходе наблюдательного неинтервенционного исследования. Исследуемую группу составили 9190 пациентов с ОА, 69,0% женщин, возраст 60,9±11,4, с умеренной/выраженной болью (≥4 по числовой рейтинговой шкале 0–10). Из них 6199 получали комбинацию ГПК (Румалон<sup>®</sup>, не менее 20 внутримышечных инъекций на курс) + диацереин (Диафлекс Ромфарм<sup>®</sup>) 100 мг/сут, 2991 – монотерапию ГПК. Оценивались динамика боли при движении, в покое и ночью, общая оценка состояния здоровья (по числовой рейтинговой шкале 0–10), число пациентов с уменьшением боли ≥50% от исходного уровня, оценка больными результата лечения по шкале 0–5, снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах через 2 мес после начала терапии.

**Результаты.** Положительная динамика клинических показателей оказалась выше у пациентов, получавших комбинацию ГПК + диацереин, в сравнении с монотерапией ГПК: снижение боли при движении составило 3,1±1,5 и 2,6±1,3, в покое – 1 [0; 2] и 1 [0; 1], ночью 2 [1; 4] и 2 [1; 3], общая оценка состояния здоровья 3,7±1,7 и 3,2±1,8 соответственно (во всех случаях  $p < 0,001$ ). Число больных с уменьшением боли ≥50% составило 66,0 и 60,0% ( $p < 0,001$ ), оценка результатов лечения «хороший» или «отличный» – 62,1 и 42,9% ( $p < 0,001$ ), снижение потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах у 60,9 и 57,1% ( $p = 0,001$ ) пациентов соответственно.

**Заключение.** Терапевтический результат применения комбинации ГПК + диацереин у больных ОА статистически достоверно выше, чем монотерапии ГПК.

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

**Для цитирования:** Каратеев А.Е., Полищук Е.Ю., Потапова А.С., Матьянова Е.В., Филатова Е.С., Глухова С.И., Лила А.М. Сравнение результатов применения гликозаминогликан-пептидного комплекса в качестве монотерапии и в комбинации с диацереином для лечения остеоартрита коленного сустава в условиях реальной клинической практики. Consilium Medicum. 2023;25(2):105–112. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202135 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

## Информация об авторах / Information about the authors

✉\***Каратеев Андрей Евгеньевич** – д-р мед. наук, зав. лаб. патофизиологии боли и клинического полиморфизма скелетно-мышечных заболеваний ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Полищук Елена Юрьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0001-5103-5447

**Потапова Алена Сергеевна** – врач-ревматолог отд. ния специализированной медицинской помощи консультативно-диагностического центра ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-8627-5341

**Матьянова Елена Владимировна** – канд. мед. наук, науч. сотр. лаб. эволюции ревматоидного артрита отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0003-2135-5524

**Филатова Екатерина Сергеевна** – ст. науч. сотр. лаб. патофизиологии боли и полиморфизма ревматических заболеваний отд. воспалительных заболеваний суставов ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-2475-8620

**Глухова Светлана Ивановна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. медицинских и социальных проблем ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой». ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Лила Александр Михайлович** – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», зав. каф. ревматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, гл. внештатный специалист-ревматолог Минздрава России. ORCID: 0000-0002-6068-3080

✉ **Andrey E. Karateev** – D. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. E-mail: aekarat@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-1391-0711

**Elena Iu. Polishchuk** – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0001-5103-5447

**Alena S. Potapova** – Rheumatologist, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-8627-5341

**Elena V. Matyanova** – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0003-2135-5524

**Ekaterina S. Filatova** – Senior Res. Officer, Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-2475-8620

**Svetlana I. Glukhova** – Cand. Sci. (Med.), Nasonova Research Institute of Rheumatology. ORCID: 0000-0002-4285-0869

**Aleksander M. Lila** – D. Sci. (Med.), Prof., Acad. RAS, Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0002-6068-3080

# Outcomes of the use of the glycosaminoglycan-peptide complex as monotherapy and in combination with diacerein for the treatment of knee osteoarthritis in real-world practice

Andrey E. Karateev<sup>✉1</sup>, Elena Iu. Polishchuk<sup>1</sup>, Alena S. Potapova<sup>1</sup>, Elena V. Matyanova<sup>1</sup>, Ekaterina S. Filatova<sup>1</sup>, Svetlana I. Glukhova<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.** Slow-acting symptomatic agents (chondroprotectors) in osteoarthritis (OA) combined therapy is a promising approach.

**Aim.** To compare the real-world results of combined therapy with glycosaminoglycan-peptide complex (GPC) and diacerein with GPC monotherapy in treating knee OA.

**Materials and methods.** Statistical analysis of the data obtained during the observational, non-interventional study was conducted. The study group included 9190 patients with OA, 69.0% females, age 60.9±11.4, with moderate/severe pain (≥4 using a 0–10 numerical rating scale). Of these, 6199 received a combination of GPC (Rumalon®, at least 20 intramuscular injections per course) + diacerein (Diaflex Rompharm) 100 mg/day, and 2991 patients received GPC monotherapy. The following indicators were evaluated: the change of pain during movement, at rest, and at night, the overall health assessment (using a 0–10 numerical rating scale), the number of patients with a pain reduction of ≥50% from the baseline, the patient's assessment of the treatment result using a 0–5 scale, a decrease in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs 2 months after the start of therapy.

**Results.** The improvement of clinical indicators was more significant in patients who received a combination of GPC + diacerein, compared with GPC monotherapy: the decrease in pain during movement was 3.1±1.5 and 2.6±1.3, at rest – 1 [0; 2] and 1 [0; 1], at night 2 [1; 4] and 2 [1; 3], the overall health assessment was 3.7±1.7 and 3.2±1.8, respectively (for all indicators  $p < 0.001$ ). The percentage of patients with a ≥50% reduction in pain was 66.0 and 60.0% ( $p < 0.001$ ), the assessment of treatment results was "good" or "excellent" in 62.1 and 42.9% ( $p < 0.001$ ), a decrease in the need for non-steroidal anti-inflammatory drugs was reported in 60.9 and 57.1% ( $p = 0.001$ ) of patients, respectively.

**Conclusion.** The therapeutic effect of the combination of GPC + diacerein in patients with OA is significantly higher than that of GPC monotherapy.

**Keywords:** osteoarthritis, glycosaminoglycan-peptide complex, diacerein, combination, efficacy, safety

**For citation:** Karateev AE, Polishchuk Elu, Potapova AS, Matyanova EV, Filatova ES, Glukhova SI, Lila AM. Outcomes of the use of the glycosaminoglycan-peptide complex as monotherapy and in combination with diacerein for the treatment of knee osteoarthritis in real-world practice. *Consilium Medicum*. 2023;25(2):105–112. DOI: 10.26442/20751753.2023.2.202135

Остеоартрит (ОА) – наиболее распространенное заболевание суставов, характеризующееся снижением толерантности к механическому стрессу, хронической болью и прогрессирующим нарушением функции [1]. По данным метаанализа 8 популяционных исследований, участниками которых стали более 10 млн жителей различных регионов Земли, распространенность ОА у лиц старше 40 лет составляет 16,1%; согласно расчетам глобальное число пациентов с этим заболеванием на 2020 г. достигло 654,1 млн человек [2].

Согласно актуальным международным и российским рекомендациям терапия ОА основывается на комплексном применении медикаментозных и немедикаментозных методов, направленных на контроль основных симптомов, замедление структурных изменений, а также медицинскую и социальную реабилитацию [1, 3].

Принципиально важную роль здесь играет применение медленнодействующих симптоматических средств (МДСС) или, в международных публикациях – SYSDAOA (Symptomatic Slow Acting Drugs for Osteoarthritis), способных уменьшать выраженность боли и замедлять деструкцию суставов [1]. По заключению международной группы экспертов, представленному в 2022 г., комбинированное применение МДСС с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) и локальной инъекционной терапией глюкокортикоидами и препаратами гиалуроновой кислоты представляется наиболее эффективной стратегией терапии ОА [4].

Несомненными достоинствами МДСС являются благоприятный профиль переносимости и возможность его назначения пациентам с коморбидными заболеваниями. Этот факт подтверждает метаанализ 25 рандомизированных контролируемых исследований, представленный G. Nonvo и соавт. [5], – при использовании хондроитина,

глюкозамина, неомыляемых соединений авокадо и сои риск серьезных осложнений не превышал аналогичного риска для плацебо.

Среди МДСС следует выделить инъекционный препарат, содержащий гликозаминогликан-пептидный комплекс (ГПК) и пероральный диациреин. Оба этих лекарственных средства доказали хороший терапевтический потенциал и низкую частоту нежелательных реакций (НР) и широко используются в российской клинической практике [6, 7].

Однако симптоматическое действие МДСС развивается не сразу, поэтому рядом экспертов обсуждается целесообразность совместного назначения различных препаратов из этой группы. Учитывая, что МДСС имеют разный механизм действия и фармакокинетику, их комбинация может обеспечить более выраженный обезболивающий эффект, чем монотерапия. Это подтверждает серия исследований, в которых оценивалось совместное использование препаратов, содержащих глюкозамин, хондроитин, диациреин, неомыляемые соединения авокадо и сои, куркумин и метилсульфонилметан [8–12].

Недавно представлены результаты двух работ, демонстрирующих более высокий терапевтический результат при комбинированном лечении ГПК и диациреином у пациентов с ОА, – открытое 10-месячное рандомизированное контролируемое исследование и 12-недельное наблюдательное исследование, выполненное в условиях реальной клинической практики [13, 14].

В последнее время применение комбинации ГПК и диациреина как действенный метод повышения эффективности терапии ОА активно внедряется в рутинную работу практикующих врачей. Так, в ходе анализа, проведенного компанией-производителем, получена информация о 6199 курсах комбинированной терапии этими препара-

**Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой группы (n=9190)**

Параметры	Значения
Пол, женщины:мужчины, %	69,0:31,0
Возраст, лет (M±δ)	60,9±11,4
Лица ≥65 лет, %	36,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> (M±δ)	28,4±4,8
ИМТ≥30 кг/м <sup>2</sup> , %	31,4
Длительность болезни (лет), Me [25; 75-й перцентиль]	6,0 [3,0; 10,0]
Длительность болезни более 5 лет, %	50,4
Рентгенологическая стадия (по Kellgren–Lawrence), %:	
1	14,2
2	59,8
3	25,3
4	0,7
Другая скелетно-мышечная патология, %:	
ОА тазобедренного сустава	31,6
ОА суставов кистей	23,6
Хроническая боль в плече	13,7
Хроническая боль в спине	42,5
Бболь в области большого вертела бедренной кости	5,9
Эпикондилит	4,7
Плантарный фасциит	6,3
Коморбидность:	
язвенный анамнез	7,9
гипертоническая болезнь	39,5
ишемическая болезнь сердца	13,5
инфаркт миокарда	3,4
ишемический инсульт	2,0
хроническая болезнь почек	4,9
СД	19,7
Курение, %	14,4

тами при ОА коленного сустава (КС). В этот же период получены данные о результатах 2991 законченного курса монотерапии ГПК при ОА КС. Это позволило сопоставить результаты комбинированной терапии ГПК и диацереином и монотерапии ГПК при лечении ОА КС в реальной клинической практике.

**Цель исследования** – сравнить результаты применения комбинации ГПК + диацереин и монотерапии ГПК у пациентов с ОА КС в течение 2 мес.

## Материалы и методы

Проведен анализ данных, полученных в ходе неинтервенционного наблюдательного исследования применения ГПК и диацереина при ОА КС в реальной амбулаторной практике.

Материалом для настоящего анализа стали 9190 анонимных исследовательских карт, полученных в ходе пост-регистрационного исследования, в которые внесена информация о результатах применения комбинации ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®), а также монотерапии ГПК у пациентов с ОА КС.

Критериями включения являлись:

- диагноз ОА КС, установленный лечащим врачом на основании критериев, рекомендованных Ассоциацией ревматологов России [15];
- умеренная или выраженная боль при движении в пораженных КС (≥4 по числовой рейтинговой шкале – ЧРШ, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимально выраженная боль);

- законченный курс терапии ГПК (не менее 20 внутримышечных инъекций по 1,0 мл через день) в комбинации с пероральным приемом диацереина (50 мг 2 раза в день) на протяжении не менее 2 мес или курс монотерапии ГПК (не менее 20 внутримышечных инъекций по 1,0 мл через день);

- информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Клиническая характеристика общей исследуемой группы представлена в табл. 1. Среди пациентов преобладали женщины старшей возрастной группы (более 1/3 составили лица 65 лет и старше) с длительностью болезни не менее 3 лет, со 2 и 3-й рентгенологической стадией ОА КС, наличием множественной скелетно-мышечной патологии (в том числе ОА другой локализации) и различными коморбидными заболеваниями, преимущественно гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2-го типа (СД 2).

Исходно 76% пациентов регулярно (не реже 2–3 раз в неделю) принимали НПВП.

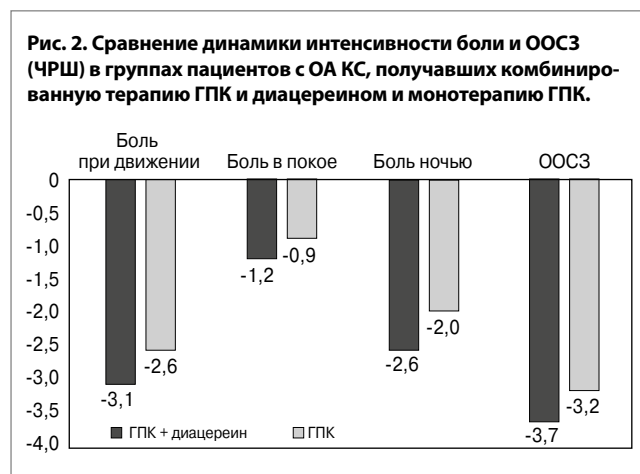
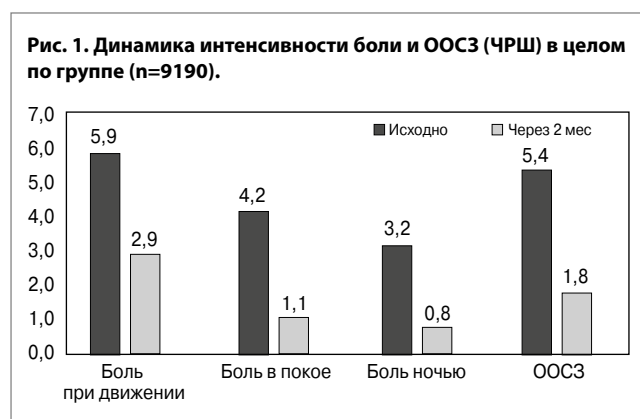
Оценка эффективности терапии проводилась через 2 мес по следующим параметрам:

- динамика боли при движении, в покое и ночью (ЧРШ 0–10, где 0 – отсутствие боли, 10 – максимально выраженная боль);
- общая оценка состояния здоровья – ООСЗ (ЧРШ 0–10, где 0 – отличное самочувствие, 10 – максимально плохое самочувствие);
- число пациентов с хорошим ответом на лечение (снижение интенсивности боли и ООСЗ≥50% от исходного уровня);
- наличие синовита, болезненности при пальпации, энтезита, невропатического компонента боли (описание боли как «жгучей», «холодящей», «как удар током»);
- оценка результатов лечения пациентом по шкале Ликерта 1–5 (1 – отсутствие эффекта или ухудшение, 5 – отличный эффект);
- потребность в регулярном приеме НПВП.

Проведено сравнение эффективности терапии у пациентов, получавших комбинированную терапию ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапию ГПК (Румалон®).

Также проводился анализ влияния ряда факторов, таких как пол, возраст ≥65 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м<sup>2</sup>, очень сильная исходная боль (ЧРШ≥7), наличие синовита, невропатического компонента боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА≥5 лет и СД 2, на достижение хорошего результата лечения (уменьшение боли при движении ≥50% от исходного уровня).

Для создания компьютерной базы данных использована программа Microsoft Excel. Статистический анализ полученных данных проводился на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и стандартного пакета для статистического анализа Statistica 10 for Windows (StatSoft Inc., USA). Количественные переменные представлены в виде средних значений и соответствующего стандартного отклонения (M±σ), при отсутствии нормального распределения в группах – как медиана с соответствующим интерквартильным интервалом – Me [25; 75-й перцентиль]. Качественные переменные представлены абсолютными значениями и их относительными частотами (процентами). Различия считали статистически значимыми при достигнутом уровне статистической значимости  $p < 0,05$ . Для количественных переменных проводилось исследование на соответствие нормальному закону распределения. При оценке полученных результатов использовали методы статистического анализа:  $\chi^2$ -критерий Пирсона (анализ таблиц сопряженности), непарный t-критерий Стьюдента. Для оценки влияния различных факторов на результативность терапии применялся расчет отношения шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (ДИ).



## Результаты

В целом по группе на фоне проводимого лечения (комбинация ГПК – Румалон® + диацереин – Диафлекс Ромфарм® или монотерапия ГПК – Румалон®) отмечалось существенное улучшение по всем исследуемым параметрам. Так, через 1 мес терапии выраженность боли при движении снизилась на 37,3±16,5%, через 2 мес – на 50,8±16,6% от исходного уровня. Значение ООСЗ изменилось на 42,6±17,1 и 66,7±18,4% соответственно (табл. 2, рис. 1).

Существенное улучшение отмечалось в отношении боли в покое и ночью, наличия синовита, болезненности при пальпации, энтезопатии области КС, наличия невропатического компонента боли. Большинство (55,8%) пациентов отметили хороший или отличный результат терапии (оценка «4» и «5»), а 58,3% пациентов, исходно принимавших НПВП, прекратили прием этих препаратов из-за существенного снижения интенсивности боли (см. табл. 2).

Хороший ответ на терапию – снижение интенсивности исходных показателей на 50% и более – отмечен через 1 и 2 мес наблюдения в отношении боли при движении у 36,5 и 64,9% пациентов, боли в покое – у 54,3 и 86,8%, боли ночью – у 57,7 и 88,6%, ООСЗ – у 53,2 и 86,5% пациентов соответственно.

Следует отметить, что сохранение синовита КС у 2,9% пациентов потребовало внутрисуставного введения глюкокортикоидов (в основном бетаметазона).

Исходно группы пациентов, получавших комбинированную терапию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК, достоверно различались. Так, выраженность основных симптомов ОА оказалась более значительной в 1-й группе (табл. 3).

Через 2 мес в обеих группах отмечено существенное уменьшение основных проявлений ОА КС, однако их динамика оказалась достоверно выше в группе больных, получавших комбинированную терапию (табл. 4, рис. 2).

Так, снижение интенсивности боли на фоне комбинированной терапии у обследованных пациентов составило 50,0±16,6%, монотерапии ГПК – 46,0±16,7% ( $p=0,000$ ).

**Таблица 2. Динамика исследуемых параметров в целом по группе (n=9190)**

Параметры	Исходно	Через 1 мес	Через 2 мес	<i>p</i>
Боль при движении, М±δ	5,9±1,5	3,7±1,4	2,9±1,0	<0,001
Боль в покое, Ме [25; 75-й перцентиль]	4 [3; 5]	2 [1; 3]	1 [0; 2]	<0,001
Боль ночью, Ме [25; 75-й перцентиль]	3 [1; 5]	1 [0; 3]	0 [0; 1]	<0,001
ООСЗ, Ме [25; 75-й перцентиль]	5 [4; 6]	3 [2; 4]	1 [1; 2]	<0,001
Синовит КС, %	44,9	17,4	2,8	<0,001
Болезненность при пальпации КС, %	82,7	38,5	7,7	<0,001
Энтезиты, %	44,6	18,0	4,5	<0,001
Невропатический компонент боли, %	26,6	6,1	1,0	<0,001
Оценка результатов лечения пациентами, %:				<0,001
1		2,4	1,7	
2		20,9	11,1	
3		46,8	31,3	
4		26,8	40,6	
5		3,0	15,2	
Прекращение приема НПВП, %		13,2	58,3	

**Таблица 3. Исходные клинические параметры в группах пациентов с ОА КС, получавших комбинацию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК**

Параметры	Комбинированная терапия ГПК + диацереин (n=6199)	Монотерапия ГПК (n=2991)	<i>p</i>
Боль при движении (М±δ)	6,1±1,5	5,4±1,4	0,000
Боль в покое, Ме [25; 75-й перцентиль]	4,0 [3,0; 6,0]	3,0 [3,0; 5,0]	0,000
Боль ночью, Ме [25; 75-й перцентиль]	3,0 [2,0; 5,0]	3,0 [1,0; 4,0]	0,002
ООСЗ (М±δ)	5,6±1,5	5,0±1,3	0,000
Синовит, %	50,2	34,0	0,000
Болезненность при пальпации, %	85,2	77,7	0,000
Энтезиты, %	47,6	38,3	0,000
Невропатический компонент боли, %	30,9	18,0	0,000

Хороший ответ на терапию – уменьшение исходных показателей на 50% и более – отмечен через 2 мес наблюдения в группах комбинированной терапии ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапии ГПК (Румалон®) в отношении боли при движении – у 66,0 и 60,0% ( $p=0,000$ ), боли в покое – у 76,8±25,6 и 76,4±28,9% ( $p=0,537$ ), боли ночью – у 79,0±30,3 и 74,8±34,8% ( $p=0,000$ ), ООСЗ – 67,7±18,8 и 64,2±21,2% ( $p=0,000$ ) пациентов соответственно. Результат комбинированной терапии оценен пациентами как хороший и отличный в 62,1% случаев, монотерапии – в 42,9% ( $p=0,000$ ).

Мы оценили влияние ряда факторов на достижение хорошего ответа (уменьшение боли при движении ≥50% от исходного уровня) в общей группе пациентов, получавших как комбинированную, так и монотерапию МДСС. Показано, что возраст ≥65 лет, ИМТ≥30 кг/м<sup>2</sup>, наличие синовита, невропатического компонента боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА≥5 лет и СД 2 ассоциировались с достоверно менее значимым результатом терапии. ОШ для улучшения менее 50% от исходного

**Таблица 4. Уменьшение выраженности основных симптомов ОА КС у пациентов, получавших комбинацию ГПК + диацереин и монотерапию ГПК через 2 мес наблюдения**

Параметры	Комбинированная терапия ГПК + диацереин (n=6199)	Монотерапия ГПК (n=2991)	p
Снижение боли при движении (M±δ)	3,1±1,5	2,6±1,3	0,000
Снижение боли в покое, Me [25; 75-й перцентиль]	1 [0; 2]	1 [0; 1]	0,000
Снижение боли ночью, Me [25; 75-й перцентиль]	2 [1; 4]	2 [1; 3]	0,000
Снижение ООСЗ, M±δ	3,7±1,7	3,2±1,8	0,000
Оценка результатов лечения пациентами, %:			0,000
1	1,4	2,5	
2	9,4	14,6	
3	27,1	40,0	
4	43,8	34,0	
5	18,3	8,9	
Сохранение синовита, %	2,2	3,1	0,015
Сохранение болезненности при пальпации КС, %	6,2	8,2	0,000
Сохранение энтезита, %	3,6	4,9	0,004
Сохранение невропатического компонента боли, %	1,0	1,1	0,615
Снижение потребности в НПВП, %	60,9	57,1	0,001

уровня для этих показателей составило 1,7 (95% ДИ 1,58–1,89;  $p=0,000$ ), 1,4 (95% ДИ 1,28–1,53;  $p=0,000$ ), 1,2 (95% ДИ 1,07–1,27;  $p=0,000$ ), 1,2 (95% ДИ 1,13–1,37;  $p=0,000$ ), 2,0 (95% ДИ 1,81–2,20;  $p=0,000$ ), 1,9 (95% ДИ 1,74–2,08;  $p=0,000$ ) и 1,3 (95% ДИ 1,18–1,45;  $p=0,000$ ) соответственно (рис. 3).

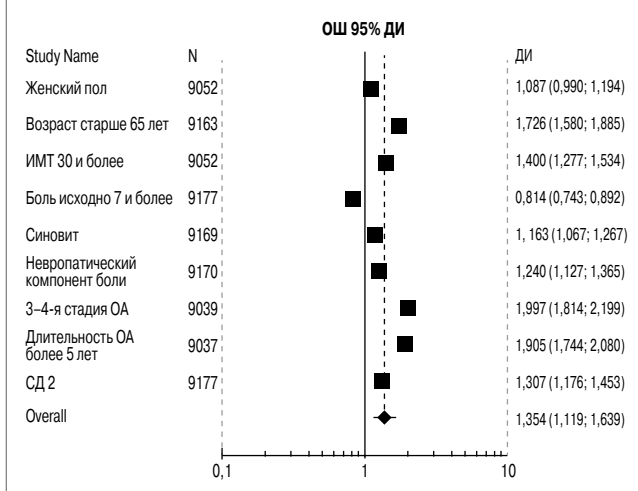
В целом НР отмечались редко. Среди них самыми распространенными стали симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, которые зафиксированы у 5,8% пациентов, получавших ГПК + диацереин (гастралгии, диспепсия, изжога, диарея), и 1,7% пациентов на монотерапии ГПК (гастралгии и диспепсия). Кожные аллергические реакции отмечены с одинаковой частотой на фоне комбинированной терапии и монотерапии – по 1,2%. Со стороны сердечно-сосудистой системы НР (эпизоды артериальной гипертензии) зафиксированы у 0,1% пациентов, получавших ГПК + диацереин, и не отмечены у пациентов на монотерапии ГПК. Следует отметить, что причинная связь между развитием НР и терапией ГПК и диацереином в большинстве случаев представляется сомнительной, поскольку пациенты также принимали НПВП, которые часто вызывают различные лекарственные осложнения.

Отсутствовали сообщения о серьезных лекарственных осложнениях, потребовавших госпитализации или специального лечения.

## Обсуждение

Согласно полученным данным применение ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®) является эффективным методом терапии ОА КС, позволяющим добиться существенного снижения интенсивности боли и улучшения общего самочувствия пациентов, а также уменьшения потребности в приеме НПВП. Оба исследуемых препарата хорошо переносились и редко вызывали НР. Этот факт представляется очень важным, учитывая высокую частоту коморбидных заболеваний в исследуемой группе. Комбинация ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) оказалась эффективнее, чем монотерапия ГПК, обеспечивая лучший симптоматический эффект (в частности, снижение боли при движении составило 3,1±1,5 и 2,6±1,3

**Рис. 3. Факторы, ассоциирующиеся с менее значимым ответом на терапию ГПК и диацереином.**



по ЧРШ соответственно) и более значимое уменьшение потребности в НПВП (60,9 и 57,1% соответственно) через 2 мес наблюдения.

Конечно, результаты настоящего исследования следует рассматривать с учетом возможных ограничений, связанных с особенностями набора данных. Оценивалась реальная клиническая практика, где решение о назначении ГПК с/без диацереина принималось лечащими врачами, которые основывались на особенностях клинической ситуации и собственном опыте. Это отчетливо видно при сопоставлении исследуемых групп – пациенты, получавшие комбинированное лечение, исходно имели более выраженные клинические проявления ОА в сравнении с пациентами, получавшими монотерапию ГПК. Очевидно, что лечащие врачи предпочитали использовать потенциально более действенное комбинированное лечение в более сложной ситуации. Тем ценнее полученный результат, демонстрирующий, что динамика боли и ООСЗ (различие между исходными параметрами и их значением после проведенного лечения) оказались выше после применения комбинации ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®), чем при монотерапии ГПК.

Однако необходимо принять во внимание, что наблюдательные работы нередко показывают более высокие терапевтические результаты, чем специально организованные контролируемые исследования. Ведь в реальной практике лечащий врач назначает препарат, который, с его точки зрения, является в данной ситуации наиболее эффективным, и именно так объясняет свое назначение пациенту. Поэтому определенную роль в оценке результатов открытых наблюдательных исследований играет «эффект плацебо», связанный с исходными ожиданиями благоприятного действия назначенной терапии [16–18].

Основной задачей настоящей работы являлась не столько оценка эффективности проводимой терапии, сколько сравнение динамики клинических параметров на фоне комбинированной терапии ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®) и монотерапии ГПК (Румалон®). Независимо от абсолютного уровня улучшения (которое являлось достаточно высоким в обеих группах) динамика симптомов оказалась лучше у пациентов, получавших комбинированную терапию. И поскольку все пациенты находились в исходно равных условиях (реальная клиническая практика), то полученный результат, демонстрирующий преимущество комбинации ГПК и диацереина, представляется достаточно значимым.

Полученные нами данные соответствуют результатам двух отмеченных выше исследований, в которых оценивались терапевтические возможности комбинации ГПК

(Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®). Так, в 10-месячном открытом исследовании Л.И. Алексеевой и соавт. [13] 45 больных ОА получали комбинацию ГПК + диацереин, 33 – монотерапию ГПК. Через 3 мес терапии средняя выраженность боли по WOMAC снизилась в группе ГПК + диацереин с 198 до 127 мм, в группе ГПК – с 209 до 142 мм; к концу периода наблюдения выраженность боли составила 110 и 112 мм соответственно. Через 2 мес терапии «улучшение» и «значительное улучшение» отметили 90,6% пациентов в группе комбинированной терапии и 81,7% – монотерапии, в конце периода наблюдения – 95,3 и 90,8%. Прекратили прием НПВП 42,9 и 33,3% пациентов. В ходе ретроспективного анализа результатов исследования ГЛАДИОЛУС проведено сравнение эффекта комбинированной терапии ГПК + диацереин (n=414) и монотерапии ГПК (n=2541). Через 3 мес уменьшение боли при движении  $\geq 50\%$  отмечено у 62,8 и 54,3% пациентов ( $p < 0,001$ ), отмена НПВП – у 77,5 и 66,7% ( $p = 0,001$ ) соответственно [14].

Аддитивность ГПК и диацереина может определяться различием их терапевтического действия. Так, для ГПК описана способность блокировать активность металлопротеиназ, молекул адгезии, подавлять воспаление и апоптоз хондроцитов, стимулировать синтез естественных протеогликанов [19, 20]. В свою очередь, диацереин обладает антиноцицептивным, противовоспалительным и анаболическим эффектом [7]. Этот препарат способен подавлять активацию внутриклеточных сигнальных путей, вызванную рядом цитокинов (таких как интерлейкин 1 и интерлейкин 6); снижать образование и негативные эффекты простагландина E2, субстанции P и лейкотриенов; оказывать антиоксидантное действие; снижать лиганд-опосредованную активацию клеточных каналов (TRPV1); способствовать компенсации системных метаболических нарушений (гипергликемия, дислипидемия); усиливать анаболическую активность хондроцитов и остеоцитов [7, 21].

Важным аспектом настоящего исследования стали данные по значительному снижению выраженности синовита КС, признаков энтезита и признаков невропатической боли как при использовании комбинации ГПК (Румалон®) + диацереин (Диафлекс Ромфарм®), так и на фоне монотерапии ГПК (Румалон®). Эти данные, также показанные в цитированных выше работах [13, 14], подтверждают значимое противовоспалительное и антиноцицептивное действие исследуемых препаратов.

Эффективность ГПК + диацереин и монотерапии ГПК оказалась ниже у лиц пожилого возраста ( $\geq 65$  лет), с избыточной массой тела (ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>), при исходном наличии синовита и признаков невропатической боли, 3–4-й рентгенологической стадии ОА, длительности ОА  $\geq 5$  лет и коморбидного СД 2. Эти факторы ассоциируются с более тяжелым течением ОА и известны в качестве предикторов хронической боли [22–24]. Их наличие требует особого внимания лечащего врача и является основанием для использования терапевтической тактики, включающей немедикаментозные и медикаментозные методы, а также мультимодального подхода к обезболиванию [4, 25].

Таким образом, анализ результатов лечения ОА КС в реальной клинической практике подтверждает хорошую эффективность и относительную безопасность совместного назначения ГПК (Румалон®) и диацереина (Диафлекс Ромфарм®). Использование этой комбинации представляется особенно целесообразным у пациентов с ОА, испытывающих выраженную боль, в тех случаях, когда предшествующая монотерапия МДСС и НПВП не обеспечила удовлетворительного терапевтического результата.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

**Соответствие принципам этики.** Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

**Ethics approval.** The study was approved by the local ethics committee. The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

**Источник финансирования.** Материал подготовлен при финансовой поддержке Rompharm Company. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений. Авторы не получали гонорар за статью.

**Funding source.** This study was supported by Rompharm Company. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion. The authors did not receive royalties for the article.

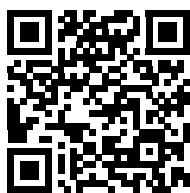
## Литература/References

1. Лила А.М., Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Кашеярова Н.Г. Симптоматические препараты замедленного действия (SYSADOA): новые возможности применения. *Современная ревматология*. 2022;16(2):99-106 [Lila AM, Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG. Symptomatic delayed-acting drugs (SYSADOA): new applications. *Modern Rheumatology Journal*. 2022;16(2):99-106 (in Russian)]. DOI:10.14412/1996-7012-2022-2-99-106
2. Cui A, Li H, Wang D, et al. Global, regional prevalence, incidence and risk factors of knee osteoarthritis in population-based studies. *EClinicalMedicine*. 2020;29-30:100587. DOI:10.1016/j.eclinm.2020.100587
3. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCO and OARS 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(1):59-66. DOI:10.1038/s41584-020-00523-9
4. Veronese N, Cooper C, Bruyère O, et al. Multimodal Multidisciplinary Management of Patients with Moderate to Severe Pain in Knee Osteoarthritis: A Need to Meet Patient Expectations. *Drugs*. 2022;82(13):1347-55. DOI:10.1007/s40265-022-01773-5
5. 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
6. 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 knee and hip osteoarthritis: from the past to the future. *Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(1):91-6 (in Russian)]. DOI:10.14412/1995-4484-2020-91-96
7. Patel V, Joharapurkar A, Jain M. Therapeutic Potential of Diacerein in Management of Pain. *Curr Drug Res Rev*. 2022;14(3):215-24. DOI:10.2174/2589977514666220428124623
8. Wang F, Shi WX, Chen J, et al. Clinical therapeutic effects of combined diacerein and glucosamine in the treatment of osteoarthritis: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021;100(47):e27583. DOI:10.1097/MD.00000000000027583
9. Galluccio F, Barskova T, Cerinic MM. Short-term effect of the combination of hyaluronic acid, chondroitin sulfate, and keratin matrix on early symptomatic knee osteoarthritis. *Eur J Rheumatol*. 2015;2(3):106-8. DOI:10.5152/eurjrheum.2015.0019

10. Khanna A, Das SS, Smina TP, et al. Curcumagalactomannoside/Glucosamine Combination Improved Joint Health Among Osteoarthritic Subjects as Compared to Chondroitin Sulfate/Glucosamine: Double-Blinded, Randomized Controlled Study. *J Altern Complement Med*. 2020;26(10):945-55. DOI:10.1089/acm.2020.0128
11. 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
12. 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.
13. Алексеева Л.И., Лила А.М., Шарапова Е.П., и др. Многоцентровое проспективное исследование эффективности и безопасности гликозаминогликан-пептидного комплекса в комбинации с диацереином у пациентов с остеоартритом коленных суставов. *Терапия*. 2022;2(54):6-18 [Aleksееva LI, Lila AM, Sharapova EP, et al. Multicenter prospective study of the efficacy and safety of glycosaminoglycan-peptide complex in combination with diacerein in patients with osteoarthritis of the knee joints. *Therapy*. 2022;2(54):6-18 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2022.2.6-18
14. Каратеев А.Е., Алексеева Л.И., Погожева Е.Ю., и др. Эффективность комбинированного применения гликозаминогликан-пептидного комплекса для внутримышечного введения и перорального диацереина при остеоартрите. *Терапевтический архив*. 2021;93(5):587-93 [Karateev AE, Aleksееva LI, Pogozheva EYu, et al. Efficacy of combined use of glycosaminoglycan peptide complex for intramuscular administration and oral diacerein in osteoarthritis: evaluation according to an observational multicenter clinical trial. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh)*. 2021;93(5):587-93 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2021.05.200791
15. Российские клинические рекомендации. Ревматология. Ред. Е.Л. Насонов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Red. EL Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
16. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Лукина Ю.В., и др. Наблюдательные исследования и регистры. Их качество и роль в современной доказательной медицине. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(2):2786 [Martsevich SYu, Kutishenko NP, Lukina YuV, et al. Observational studies and registers. Their quality and role in modern evidence-based medicine. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(2):2786 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2021-2786
17. Franklin JM, Platt R, Dreyer NA, et al. When Can Nonrandomized Studies Support Valid Inference Regarding Effectiveness or Safety of New Medical Treatments? *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(1):108-15. DOI:10.1002/cpt.2255
18. Thompson D. Replication of Randomized, Controlled Trials Using Real-World Data: What Could Go Wrong? *Value Health*. 2021;24(1):112-5. DOI:10.1016/j.jval.2020.09.015
19. Skrivánková B, Julis I, Podrazký V, Trnavský K. Effect of Rumalon (glycosaminoglycan-peptide) on the articular tissue. *Agents Actions Suppl*. 1993;39:219-24.
20. Annefeld M. Changes in rat epiphyseal cartilage after treatment with dexamethasone and glycosaminoglycan-peptide complex. *Pathol Res Pract*. 1992;188(4-5):649-52. DOI:10.1016/S0344-0338(11)80073-7
21. Almezgagi M, Zhang Y, Hezam K, et al. Diacerein: Recent insight into pharmacological activities and molecular pathways. *Biomed Pharmacother*. 2020;131:110594. DOI:10.1016/j.biopha.2020.110594
22. Berteau JP. Knee Pain from Osteoarthritis: Pathogenesis, Risk Factors, and Recent Evidence on Physical Therapy Interventions. *J Clin Med*. 2022;11(12):3252. DOI:10.3390/jcm11123252
23. Previtali D, Andriolo L, Di Laura Frattura G, et al. Pain Trajectories in Knee Osteoarthritis – A Systematic Review and Best Evidence Synthesis on Pain Predictors. *J Clin Med*. 2020;9(9):2828. DOI:10.3390/jcm9092828
24. Cole CS, Carpenter JS, Chen CX, et al. Prevalence and Factors Associated with Pain in Nursing Home Residents: A Systematic Review of the Literature. *J Am Med Dir Assoc*. 2022;S1525-8610(22)00642-9. DOI:10.1016/j.jamda.2022.08.008
25. Fogleman C, McKenna K. Integrative Health Strategies to Manage Chronic Pain. *Prim Care*. 2022;49(3):469-83. DOI:10.1016/j.pop.2022.01.001

Статья поступила в редакцию / The article received: 02.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2023



OMNIDOCTOR.RU