

УДК 616.728-007.248-085.27

ГЕРЦЕН Г.І., ОСТАПЧУК Р.М., ХУЦИШВІЛІ Г.В., ПРИБИЛЮК С.В.

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНОГО ПРЕПАРАТУ ХОНДРОЦЕРИН (ДІАЦЕРЕїн) У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ ВЕЛИКИХ СУГЛОБІВ НИЖНІХ КІНЦІВОК

**Резюме.** У роботі наведені результати комплексного лікування 46 пацієнтів з остеоартрозом кульшового і колінного суглобів. На відміну від пацієнтів першої групи пацієнти другої групи додатково отримували Хондроцерин протягом 3–4 місяців. Результати клініко-лабораторних досліджень показали, що якщо в перші дні лікування пацієнтів не відмічено різниці терапевтичного ефекту між двома групами пацієнтів, то в подальшому протягом 3–4 тижнів і до 4–5 місяців дослідження спостерігалась явна післядія препарату, що супроводжувалася більш вираженим купіруванням болю і покращенням статико-динамічної функції кінцівки, значним зниженням доз нестероїдних протизапальних препаратів.

**Ключові слова:** остеоартроз, консервативне лікування, Хондроцерин.

### Вступ

Остеоартроз (ОА) сьогодні належить до числа найбільш поширених захворювань суглобів, що приводить до інвалідизуючої симптоматики орієнтовно у 10 % населення віком понад 55 років. У людей літнього віку ризик втрати працездатності на ґрунті ОА великих суглобів нижніх кінцівок такий же значний, як і при серцево-судинних захворюваннях, і вищий, ніж при іншій патології [1, 4]. За даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я «про соціальні наслідки захворювань» серед причин непрацездатності ОА великих суглобів нижніх кінцівок займає четверте місце у жінок і восьме — у чоловіків [3, 6]. У всьому світі фінансові витрати, пов'язані з лікуванням ОА, величезні, що обумовлює поширеність захворювання і систематичність витрат на лікування. Щорічна частота виконання тотального ендопротезування суглобів нижніх кінцівок у Європі у пацієнтів старше 65 років становить у середньому 0,5–0,7 на 1000 [2, 5].

Патогенез ОА складний і включає щонайменше три ланки: деструктивно-дистрофічні зміни суглобового хряща, хронічне запалення з періодичними загостреннями та відновно-репаративні процеси. Клінічно ОА суглобів нижніх кінцівок характеризується больовим синдромом і функціональною недостатністю (контрактури, гіпотрофія м'язів, кульгавість), у результаті чого знижується якість життя пацієнтів, підвищується ризик розвитку супутньої патології. Зважаючи на важливу роль хронічного запалення в патогенезі ОА, всі сучасні концепції лікування ОА включають призначення на той чи інший строк протизапальних засобів. Досі вибір лікаря був обмежений переважно використанням або протизапальних препаратів,

що селективно інгібують циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2) (наприклад, коксиби), чи неселективно (наприклад, диклофенак) інгібують ЦОГ-1 та ЦОГ-2 і справляють добрий безпосередній знеболювальний та протизапальний ефект, який, проте, триває лише кілька годин чи діб, або використанням глюкокортикоїдів короточасної (наприклад, преднізолон) чи пролонгованої дії (наприклад, кеналог), які дають більш стійкий віддалений ефект, проте не сприяють сповільненню прогресування деструкції суглобового хряща. Обидві ці групи препаратів (інгібітори ЦОГ та стероїдні гормони) справляють велику кількість небажаних наслідків з боку травної, ендокринної та інших систем організму, які вимагають призначення додаткових препаратів-коректорів, а часто примушують пацієнтів чи лікарів на певний час або тимчасово відмовлятися від їх використання.

Тому дуже велике значення має відкриття ролі інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) у патогенезі запалення та апоптозу хондроцитів при ОА, а також застосування нового протизапального препарату Хондроцерин (діацереїн), дія якого відрізняється від дії традиційних протизапальних засобів — стероїдних та нестероїдних — і полягає саме в блокуванні дії ІЛ-1. Цей інтерлейкін стоїть на самому початку каскаду запалення [9], тому ефект дії Хондроцерину є більш стійким та тривалим, аніж ефект нестероїдних протизапальних засобів, хоча і настає пізніше. Внаслідок блокування ІЛ-1 Хондроцерин виявляє протизапальні, знеболюючі та хондромодуючі властивості [7, 8]. Завдяки вираженому ефекту післядії тривалість впливу Хондроцерину не менша, ніж у деяких стероїдів, а безпечність — набагато вища. До того ж у пацієнтів, які приймають Хондроцерин, після початку його дії значно зменшується потреба в

нестероїдних протизапальних засобах, а в багатьох випадках вони зовсім припиняють їх використання. В організмі людини діациреїн перетворюється на активну діючу сполуку — реїн, який міститься, наприклад, в сенні та ревені. Тому найвираженіший із побічних ефектів Хондроцерину — полегшення дефекації — є, насправді, властивістю всього класу сполук, до яких він належить (антрахінони), проте розвивається далеко не в усіх пацієнтів.

Хондроцерин інгібує продукцію ІЛ-1 макрофагами та синовіоцитами, пригнічує продукцію мієлопероксидази, бета-глюкоронідази та еластази, зменшує вміст металопротеїназу у хрящі, стимулює синтез протеогліканів, глікозаміногліканів і гіалуронової кислоти [8, 9].

З урахуванням комбінованого (протизапального, знеболюючого, хондромодуючого) механізму дії Хондроцерину ми взяли за мету вивчити його ефективність у лікуванні пацієнтів з ОА великих суглобів нижніх кінцівок.

## Матеріали і методи

Клініко-лабораторні дослідження охоплюють 46 пацієнтів із ОА кульшового і колінного суглобів, які протягом 2010 року знаходилися під наглядом у клініках кафедри ортопедії і травматології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика. Вік пацієнтів знаходився в межах 28–72 років, із них жінок було 34, чоловіків — 12. За тяжкістю ураження суглобів ОА І–ІІ ступеня мав місце у 38 пацієнтів, ІІІ–ІV ступеня — у 8. При цьому якщо при ОА І–ІІ ступеня консервативне лікування проводилось відповідно до загальноприйнятих показань, то при ІІІ–ІV ступеня — через протипоказання до оперативного лікування або відкладення його виконання. Основна клінічна симптоматика патологічного процесу характеризувалася болем у ділянці уражених суглобів, інтенсивність і тривалість якого залежали від тяжкості хвороби, наявності чи відсутності синовіїту, контрактур, кульгавості. В усіх пацієнтів визначалася різного ступеня рентгенологічна симптоматика: зниження висоти щілини суглоба, субхондральний склероз, крайові кісткові розростання. При необхідності додатково виконувалися комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, сонографія, діагностична артроскопія суглобів.

Усі спостережувані пацієнти були розподілені нами на дві групи. До першої (26 хворих) увійшли пацієнти, які отримали протягом 3–4 тижнів традиційний комплекс консервативної терапії, що включав розвантаження ураженого суглоба, ортопедичні укладки, переривчасте манжетне витягнення, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), біостимулятори, судинні засоби, які нормалізують мікроциркуляцію, фізіотерапію (магнітно-або ампліпульсотерапію), масаж, лікувальну фізичну культуру (ЛФК). У другій групі (20 хворих), крім зазначеного курсу терапії, додатково призначали Хондроцерин по 1 капсулі (50 мг) двічі на добу під час їжі протягом 3–4 місяців. Тому більшість пацієнтів другої групи продовжували прийом препарату після виписки зі стаціонару.

Нами проведена оцінка найближчих і віддалених результатів комплексного консервативного лікування пацієнтів з ОА кульшового і колінного суглобів. Для

цього пацієнти були обстежені як у стаціонарі, так і після виписки, на контрольних оглядах до 4 місяців після лікування. При цьому в пацієнтів до початку лікування і після нього досліджували інтенсивність больового синдрому за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), ураховували сумарний показник вираженості больових відчуттів (у спокої, вдень, вночі, стартовий біль, біль при пальпації, біль у суглобах при рухах), а також відмічали наявність згладженості контура суглобів, синовіїту, напруження м'язів, контрактур. Амплітуду рухів у кульшовому суглобі досліджували в сагітальній, фронтальній і горизонтальній площинах, у колінному суглобі — в сагітальній площині. В усіх пацієнтів, які знаходяться під спостереженням, досліджували наявність гіперемії шкірних покривів, підвищення місцевої температури, визначали тривалість відновлення функціональних порушень, за допомогою лабораторних методів дослідження визначали: швидкість осідання еритроцитів, кількість лейкоцитів, білки, білкові фракції, С-реактивний протеїн. Клінічний ефект оцінювали за купіруванням або зменшенням больового синдрому, збільшенням амплітуди активних рухів у суглобах, відновленням опороспроможності кінцівки, динамікою лабораторних показників, соціальною і професійною реабілітацією пацієнтів.

Кількісні критерії зміни болю в суглобі за ВАШ і амплітуди рухів оцінювалися нами статистично за допомогою пакета комп'ютерних прикладних програм Statistica, Microsoft Excel 2000. Між окремими групами показників вірогідність відмінностей визначали за допомогою параметричних методів відмінності на основі розрахунку критерію Стюдента.

## Результати і їх обговорення

Результати проведених клініко-лабораторних досліджень пацієнтів обох груп з ОА кульшових і колінних суглобів показали, що на фоні комплексної консервативної терапії вже через 3–4 дні відмічено виражене купірування больового синдрому в балах за ВАШ (табл. 1).

При цьому не відмічено вірогідної статичної розбіжності в зниженні больової реакції як у спокої, так і при фізичному навантаженні між двома групами пацієнтів ( $p > 0,05$ ), що відповідає відстроченому, повільному початку дії Хондроцерину. Подальше зниження болю в ділянці уражених суглобів відмічено на 21–28-й день спостереження за пацієнтами. При цьому виявлено більш виражене зниження больового синдрому в пацієнтів другої групи, які додатково приймали Хондроцерин. Так, у пацієнтів першої групи інтенсивність болю в ділянці кульшового суглоба відповідала  $3,30 \pm 0,21$  бала, колінного суглоба —  $3,60 \pm 0,12$  бала, в той самий час у пацієнтів другої групи вона дорівнювала: в ділянці кульшового суглоба —  $1,90 \pm 0,18$  бала, колінного суглоба —  $1,70 \pm 0,11$  бала, при  $p < 0,05$ . Така ефективність Хондроцерину дозволила у більшості хворих другої групи знизити дозу або взагалі відмінити НПЗП. Під час подальшого спостереження через 2–3 і 4–5 місяців у пацієнтів першої

групи відмічено статистично вірогідне ( $p < 0,05$ ) посилення болю в ділянці уражених суглобів, що в останньому періоді спостереження підвищувалось в кульшовому суглобі до  $6,90 \pm 0,34$  бала, а в колінному — до  $6,40 \pm 0,36$  бала. В ці самі строки у пацієнтів другої групи, в яких до лікування додавали Хондроцерин, мало місце значно менш виражене підвищення больової реакції, що вірогідно зростала лише наприкінці дослідження (через 4–5 місяців) до  $4,4 \pm 0,2$  бала в ділянці кульшового суглоба і до  $4,10 \pm 0,22$  бала в ділянці колінного суглоба ( $p < 0,05$ ). При цьому відмінності в ступені вираженості болю за ВАШ до 2–3 і 4–5 місяців спостереження між обома групами пацієнтів підтверджені статистично ( $p < 0,05$ ).

Що стосується дослідження амплітуди рухів у кульшовому і колінному суглобах у пацієнтів обох груп на фоні комплексної терапії, то при цьому отримані такі дані (табл. 2).

До 3–4 днів від моменту початку лікування й особливо до 21–28 днів в обох групах пацієнтів відмічено вірогідне відновлення амплітуди рухів у досліджуваних суглобах. Так, до 21–28 днів амплітуда рухів у кульшовому і колінному суглобах у пацієнтів обох груп була відновлена в порівнянні з вихідним рівнем (від  $76,30 \pm 6,48$  % до  $81,50 \pm 8,34$  %) при  $p < 0,05$ . При цьому відмічені статистично вірогідні відмінності в ступені відновлення рухів у суглобах між двома групами пацієнтів ( $p < 0,05$ ): у першій групі пацієнтів рівень відновлення рухів у кульшовому суглобі відповідав  $92,7 \pm 9,57$  %, у колінному суглобі —  $91,1 \pm 9,71$  % щодо норми, а у другій групі пацієнтів — відповідно  $96,4 \pm 9,58$  % і  $97,9 \pm 9,53$  %.

Після завершення курсу комплексного лікування пацієнтів у динаміці подальшого спостереження через 2–3 і 4–5 місяців відмічено деяке погіршення амплітуди рухів у кульшовому і колінному суглобах, переважно в пацієнтів із III–IV ступенем ОА. Така тенденція більшою мірою стосувалася пацієнтів I групи, в яких амплітуда рухів у кульшовому і колінному суглобах до 4–5 місяців становила відповідно  $79,30 \pm 7,36$  % і  $82,40 \pm 8,93$  %. У той самий час у пацієнтів другої групи, які додатково приймали Хондроцерин, відмічено менш суттєве зниження амплітуди рухів:  $91,40 \pm 9,87$  % і  $88,30 \pm 8,98$  %. Статистично до 4–5 місяців підтверджена вірогідна різниця в ступені обмеження амплітуди рухів між пацієнтами обох груп ( $p < 0,05$ ). Відновлення статико-динамічної функції уражених кінцівок позитивно впливало на соціальну і професійну реабілітацію хворих.

У більшості пацієнтів другої групи, які отримали додаткове лікування Хондроцерином, під час клінічних спостережень були відсутні побічні реакції і порушення лабораторних показників. У 2 хворих (10 %) спостерігалася діарея, яка минула під час лікування, що не вимагало відміни препарату.

Таким чином, проведені нами клініко-лабораторні дослідження з вивчення ефективності Хондроцерину в комплексному лікуванні пацієнтів з ОА кульшового і колінного суглобів показали, що цей препарат має виражений анальгетичний та протизапальний ефекти. Хондроцерин пролонгує досягнутий терапевтичний ефект, тобто має так званий ефект післядії. Відмічений ефект Хондроцерину нами встановлений протягом 4–5 місяців спостереження за пацієнтами. Такий ефект

**Таблиця 1. Інтенсивність болю в уражених суглобах у пацієнтів з остеоартрозом при комплексній консервативній терапії (у балах за ВАШ)**

| Термін спостереження | Локалізація      |                 |                 |                 |
|----------------------|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
|                      | Кульшовий суглоб |                 | Колінний суглоб |                 |
|                      | I група          | II група        | I група         | II група        |
| До лікування         | $7,70 \pm 0,62$  | $7,80 \pm 0,71$ | $7,90 \pm 0,64$ | $7,80 \pm 0,73$ |
| Через 3–4 дні        | $3,50 \pm 0,48$  | $3,30 \pm 0,29$ | $3,00 \pm 0,31$ | $2,90 \pm 0,3$  |
| Через 21–28 днів     | $3,30 \pm 0,21$  | $1,90 \pm 0,18$ | $3,60 \pm 0,12$ | $1,70 \pm 0,11$ |
| Через 2–3 місяці     | $4,30 \pm 0,26$  | $2,30 \pm 0,17$ | $4,40 \pm 0,22$ | $1,80 \pm 0,13$ |
| Через 4–5 місяців    | $6,90 \pm 0,34$  | $4,40 \pm 0,2$  | $6,40 \pm 0,36$ | $4,10 \pm 0,22$ |

**Таблиця 2. Амплітуда рухів у суглобах у пацієнтів з остеоартрозом у динаміці комплексної консервативної терапії (у відсотках щодо норми)**

| Термін спостереження | Локалізація      |                  |                  |                  |
|----------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
|                      | Кульшовий суглоб |                  | Колінний суглоб  |                  |
|                      | I група          | II група         | I група          | II група         |
| До лікування         | $76,30 \pm 6,48$ | $78,70 \pm 7,82$ | $81,50 \pm 8,34$ | $80,20 \pm 8,59$ |
| Через 3–4 дні        | $88,90 \pm 7,25$ | $90,10 \pm 8,12$ | $87,90 \pm 7,26$ | $89,70 \pm 7,96$ |
| Через 21–28 днів     | $92,70 \pm 9,57$ | $96,40 \pm 9,58$ | $91,10 \pm 9,71$ | $97,90 \pm 9,53$ |
| Через 2–3 місяці     | $87,30 \pm 8,72$ | $94,90 \pm 9,71$ | $85,00 \pm 9,49$ | $93,10 \pm 9,51$ |
| Через 4–5 місяців    | $79,30 \pm 7,36$ | $91,40 \pm 9,87$ | $82,40 \pm 8,93$ | $88,30 \pm 8,98$ |

післядії Хондроцерину при лікуванні остеоартрозу великих суглобів відмічався і в інших дослідженнях [9]. Слід вважати, що ефект післядії Хондроцерину пов'язаний з його протизапальною дією, механізм якої відрізняється від інгібування ЦОГ-1 або ЦОГ-2 і полягає в інгібуванні синтезу прозапального інтерлейкіну-1, який відіграє важливу роль у запаленні, апоптозі хондроцитів, деградації хряща та загалом у патогенезі розвитку остеоартрозу [7, 9].

## Висновки

1. У пацієнтів з остеоартрозом кульшового і колінного суглобів Хондроцерин, що є повільнодіючим препаратом, у перші 2 дні застосування не впливає на лікувальний ефект комплексної консервативної терапії, яка включає НПЗП, біостимулятори, ЛФК, масаж, фізіотерапію і ортопедичні методи. Разом із цим Хондроцерин значно підвищує ефективність комплексного лікування через 3–4 тижні за рахунок протизапальної та анальгетичної дії, що дозволяє значно знизити дози НПЗП.

2. Під час подальшого спостереження за пацієнтами (від 1 до 4 місяців) вірогідно встановлено, що Хондроцерин, виявляючи протизапальні та анальгетичні властивості, суттєво подовжує тривалість досягнутого терапевтичного ефекту без прийому НПЗП. Така післядія Хондроцерину, напевно, обумовлена його протизапальною дією, а саме блокуванням початкової ланки ланцюга запальних реакцій — інтерлейкіну-1.

## Список літератури

1. Герцен Г.І. Деформуючий артроз великих суглобів / Герцен Г.І., Остапчук Р.М., Буштрук А.М. // *Укр. мед. часопис*. — 2003. — № 5(37). — С. 55–68.
2. Герцен Г.І. Досвід застосування препарату Hyalual-arthro (Гіалуаль) у комплексі консервативного лікування остео-

артрозу великих суглобів / Герцен Г.І., Остапчук Р.М. // *Вісник ортопедії, травматології та протезування*. — 2009. — № 4(63). — С. 28–31.

3. Лікування остеоартрозу: пірамідний підхід / Корпан М.І., Чекман І.С., Бур'янов О.А. та ін. // *Літопис травматол. та ортопед.* — 2008. — № 1–2. — С. 47–52.
4. Современные способы лечения остеоартроза / Айвазян В.П., Вардеварян В.В., Манасян М.М., Геворкян А.Д., Агоронян Р.Г. // *Мат-ли наук.-практ. конф., присвяченої 90-річчю ДУ «Інститут травматології та ортопедії АМН України»*. — К., 2009. — С. 18–19.
5. Louthenoo W., Nilganuwong S., Aksaranugraha S. The efficacy, safety and carry-over effect of diacerein in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, NSAID-controlled study // *Osteoarthritis Cartilage*. — 2007. — № 15(6). — P. 605–614.
6. Mazieres B., Garnero P., Gueguen A., Abbal M. Molecular markers of cartilage breakdown and synovitis at baseline as predictors of structural progression of hip osteoarthritis. The ECHODIAH Cohort. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2006. — № 65(3). — P. 354–359.
7. Rintelen B., Neumann K., Leeb B. A meta-analysis of controlled clinical studies with diacerein in the treatment of osteoarthritis // *Arch. Intern. Med.* — 2006. — № 166(17). — P. 1899–1906.
8. Pavelka K., Karpas K., Vitek P., Sedlakova M. The efficacy and safety of diacerein in the treatment of painful osteoarthritis of the knee: a randomized multicenter, double-blind, placebo-controlled study with primary and point at two months after the end of a three-months treatment period // *Arthritis Rheum.* — 2007. — № 56(12). — P. 4055–4064.
9. Zheng W.Y., Tang F.L., Li J., Zhang F.C., Li Z.G. Evaluation of efficacy and safety of diacerein in knee osteoarthritis in Chinese patients // *Chin. Med. Sci. J.* — 2006. — № 21(2). — P. 75–80.

Отримано 28.05.12 □

Герцен Г.І., Остапчук Р.М., Хуцишвили Г.В., Прибылюк С.В.  
Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Gertsen G.I., Ostapchuk R.M., Khutsishvili G.V., Prybylyuk S.V.  
National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupik, Kyiv, Ukraine

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ХОНДРОЦЕРИН (ДИАЦЕРЕИН) В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА КРУПНЫХ СУСТАВОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

## EFFICIENCY OF ANTIINFLAMMATORY DRUG HONDRO CERIN (DIACEREIN) IN COMPLEX THERAPY OF OSTEOARTHRITIS OF LARGE JOINTS OF LOWER EXTREMITIES

**Резюме.** В работе представлены результаты комплексного лечения 46 пациентов с остеоартрозом тазобедренного и коленного суставов. В отличие от пациентов первой группы пациенты второй группы дополнительно получали Хондроцерин на протяжении 3–4 месяцев. Результаты клинико-лабораторных исследований показали, что если в первые дни лечения пациентов не отмечено разницы терапевтического эффекта между двумя группами пациентов, то в дальнейшем на протяжении 3–4 недель и до 4–5 месяцев исследования наблюдалось явное последствие препарата, сопровождающееся более выраженным купированием боли и улучшением статико-динамической функции конечности, значительным снижением доз нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова:** остеоартроз, консервативное лечение, Хондроцерин.

**Summary.** In the article there are presented the results of complex treatment of 46 patients with hip and knee joint osteoarthritis. Unlike the patient of the first group, the patients of the second group had been taking Hondrocerin additionally during 3–4 month. The results of clinical laboratory studies showed the following: if there was no difference in therapeutic efficiency between two patient groups during the first days of treatment, then in future within 3–4 weeks and up to 4–5 months there was observed significant afteraction of the drug, which was associated with more apparent pain relief and improvement of static and dynamic function of the limb, significant reduction of doses of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

**Key words:** osteoarthritis, conservative treatment, Hondrocerin.