

Л.Б. Шолохова

Институт кардиологии, Киев

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОАРТРОЗА

### Ключевые слова:

остеоартроз, синовит, лечение, системная энзимотерапия, нестероидные противовоспалительные препараты.

**Резюме.** Приведены результаты сравнительной оценки эффективности двух схем лечения больных с остеоартрозом. Для оценки эффективности лечения использовали индекс тяжести Лекена при гонартрозе; визуальные шкалы боли и утренней скованности; анкету EuroQol; болевой, суставной и воспалительный индексы Ричи; оценку результата лечения врачом и пациентом по 4-балльной шкале; определяли объем движений в суставах; проводили дистанционную компьютерную термографию; стандартные лабораторные и биохимические исследования. Обнаружена более высокая эффективность двойной схемы лечения по всем параметрам по сравнению с монотерапией диклофенаком.

### ВВЕДЕНИЕ

На современном этапе остеоартроз (ОА) рассматривают как хроническое дегенеративно-дистрофическое заболевание суставов, характеризующееся дегенерацией суставного хряща, изменением суставных поверхностей и развитием краевых остеофитов, деформацией суставов (Ганджа И.М. та співавт., 1994). Развитие реактивного синовита на фоне ОА трактується як реактивний ответ на появление фрагментов дегенерированного хряща в синовиальной полости (Астапенко М.Г. и соавт., 1984). Гистологически при ОА, осложненном реактивным синовитом, можно обнаружить гиперплазию и инфильтрацию мононуклеарами синовиальной оболочки, т.е. изменения, наблюдаемые при ревматоидном артрите. Однако при ОА подобные нарушения являются очаговыми и наиболее выражены в участках синовиальной оболочки, прилегающих к пораженному хрящу (Haraoui B. et al., 1991). Воспаление в синовиальной оболочке при ОА играет большую роль в прогрессировании дегенерации суставного хряща (Cremer P., Hochberg M.C., 1997).

По данным М.Г. Астапенко и соавторов (1984), реактивный синовит обнаруживают у  $2/3$  больных с ОА коленного сустава, его частота и выраженность находится в прямой корреляции со стадией гонартроза.

При возникновении у больного остеоартрозного синовита необходима коррекция традиционной медикаментозной терапии ОА. Прежде всего следует повысить дозу нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так как обычно применяемой при ОА их «анальгетической» дозы (75–100 мг на эквивалент диклофенака) недостаточно. Однако повышение дозы НПВП чревато развитием побочных эффектов, в первую очередь со стороны пищеварительного тракта и почек. Более того, пациентам с язвенной болезнью и заболеваниями почечной паренхимы препараты этой группы противопоказаны.

Недостаточно высокая эффективность современных методов лечения и высокая частота воз-

никновения побочных эффектов при стандартной терапии ОА требуют поиска новых подходов. Одним из таких методов является дополнительное назначение препаратов системной энзимотерапии к традиционным схемам лечения, что нашло широкое применение в ревматологии (Мазуров В.И. и соавт., 1994; Steffen C. et al., 1995; Uffelmann K. et al., 1996; Коваленко В.М. та співавт., 1997; 1998; Emancipator S.N. et al., 1997; Klein G. et al., 1997a; Lacovich V. et al., 1997; Shaikov A.V. et al., 1997).

Цель исследования – сравнить эффективность и переносимость комплекса Флогэнзим+диклофенак (КФД) и монотерапии диклофенаком у больных с ОА коленных суставов, осложненным реактивным синовитом.

### ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В разработке протокола исследования были использованы рекомендации OMERACT III по дизайну и проведению клинических исследований у пациентов с ОА и соответствующим рекомендациям Osteoarthritis Research Society.

В исследование включали пациентов обоего пола в возрасте старше 40 лет с уни- или билатеральным феморотибиальным ОА коленных суставов II рентгенологической стадии, осложненным реактивным синовитом, с выраженностью боли 2,5 балла по 10-балльной визуальной шкале боли (ВШБ), индекс Лекена для гонартроза не менее 8. В клинической и рентгенологической диагностике ОА использовали диагностические критерии ACR (Altman R.D. et al., 1986). Клиническую диагностику реактивного синовита проводили с использованием критериев М.Г. Астапенко и соавторов (1984). Критериями исключения были: возраст моложе 40 лет, вторичный гонартроз, тяжелые поражения печени, почек, гемофилия, непереносимость НПВП и язвенная болезнь в анамнезе, проведение внутрисуставных инъекций кортикостероидов в течение последних 3 мес либо хондропротекторов в течение последних 6 мес, период беременности/кормления грудью.

Для оценки эффективности лечения использовали следующие показатели: альгофункциональный индекс Лекена для гонартроза; качество жизни больного с помощью анкеты EuroQoL; болевой, суставной и воспалительный индексы Ричи; объем движений в суставах; выраженность болевого синдрома по ВШБ; утренняя скованность с помощью визуальной шкалы утренней скованности (ВШУС); оценка результата лечения врачом и пациентом по 4-балльной шкале (4 балла - значительное улучшение, 3 балла - умеренное, 2 балла - незначительное, 1 балл - без эффекта, 0 баллов - ухудшение); данные дистанционной компьютерной термографии коленных суставов; результаты стандартных лабораторных и биохимических анализов (общего анализа крови; С-реактивного белка (СРБ), протеинограмма, креатинин, мочевина, активность аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы).

Пациенты были распределены на две группы. Пациенты основной группы получали Флогэнзим (по 3 таблетки 3 раза в день) и диклофенак (100 мг/сут) в течение 20 дней. Пациенты 2-й (контрольной) группы получали диклофенак в дозе 100 мг/сут в течение 20 дней. Все пациенты дополнительно принимали физиотерапевтические процедуры.

В исследование включены 38 пациентов: в основную группу вошли 21 из них (18 женщин, 3 мужчин; средний возраст  $57,5 \pm 6,1$  года; средняя длительность болезни  $6 \pm 2,5$  года), в контрольную - 17 (13 женщин, 4 мужчин; средний возраст  $58,1 \pm 6,9$  года, средняя продолжительность болезни -  $5,7 \pm 1,9$  года).

Для всех показателей определяли средние величины и стандартное отклонение ( $M \pm d$ ). Статистическую обработку проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, включенные в исследование, получили полное лечение по указанным схемам.

Сочетанная терапия энзимами и диклофенаком достоверно более четко влияла на основные функциональные показатели: индекс Лекена в основной группе снизился на 43% ( $p < 0,01$ ), в то время как в контрольной - лишь на 26% ( $p < 0,01$ ). Показатель сгибания в коленном суставе у больных основной группы в среднем увеличился со  $108,1^\circ$  до  $132,3^\circ$  ( $p < 0,01$ ), достигнув нормальной величины, у пациентов контрольной группы - также значительно увеличился ( $p < 0,01$ ), но не достиг нормы. Положительная динамика суставного, болевого и воспалительного индексов Ричи также была достоверно более выражена у больных основной группы.

Индекс качества жизни согласно данным анкеты EuroQoL достоверно улучшился на 63% в основной группе и на 45% - в контрольной ( $p < 0,01$ ). Сочетанная терапия НПВП и энзимами в большей степени улучшает качество жизни больных с ОА, чем монотерапия диклофенаком ( $p < 0,01$ ).

Оценка выраженности боли по ВШБ достоверно ( $p < 0,01$ ) снизилась на 63% у пациентов основной группы и лишь на 39% - контрольной (рис. 1). Балл утренней скованности также значительно уменьшил-

ся на фоне лечения: в основной группе - на 79%, а в контрольной - на 44% (рис. 2). Данные анализа кривой ВШБ свидетельствуют о приблизительно одинаковой положительной динамике болевого синдрома у больных обеих групп в сроки до 8 дней лечения. Начиная с 9-го дня лечения положительная динамика этого показателя в основной группе была более выражена, чем в контрольной группе. Как известно, препараты для системной энзимотерапии являются медленно действующими, обладают вторично анальгезирующим эффектом по мере уменьшения воспалительного отека (Emancipator S.N. et al., 1997). Можно предположить, что положительная ди-

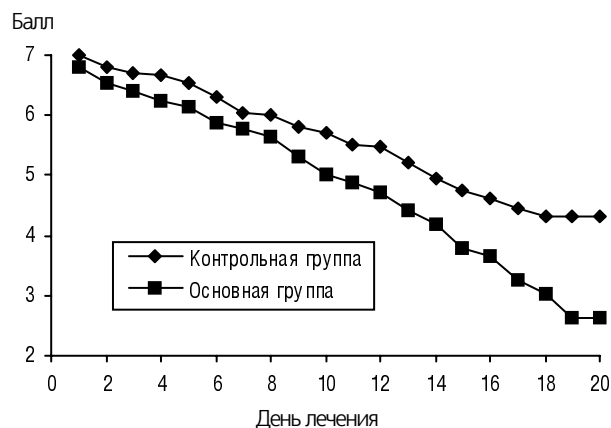


Рис. 1. Динамика болевого синдрома по ВШБ

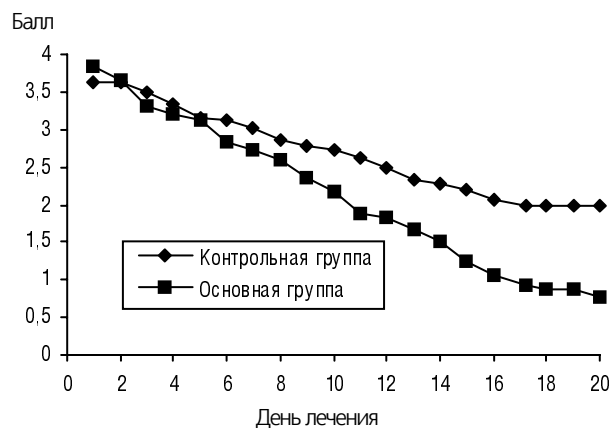


Рис. 2. Динамика утренней скованности по ВШУС

намика в течение 1-й недели лечения обусловлена действием сопутствующей терапии НПВП, а дальнейшее улучшение показателей суставного синдрома при ОА - влиянием энзимов. Согласно данным термографии количество «горячих» ( $36^\circ\text{C}$ ) точек у больных основной группы уменьшилось на 86%, контрольной - на 50%.

Среди показателей лабораторных и биохимических исследований крови достоверно изменились лишь СОЭ, СРБ и (в основной группе) уровень альфа-2-глобулинов, причем снижение показателей было более выраженным в основной группе. Остальные показатели изменялись незначительно и в пределах нормальных величин.

Оценка врачом эффективности результата лечения больных основной группы в среднем составила 3,33 балла (значительное/умеренное улучшение

ние), а контрольной - 2,76 балла (умеренное/незначительное улучшение) ( $p < 0,01$ ); пациентами - соответственно 3,1 балла (значительное/умеренное улучшение) и 2,7 балла (умеренное/незначительное улучшение) ( $p < 0,01$ ). Между оценками врача и пациента в каждой группе не обнаружено достоверных различий ( $p > 0,05$ ).

Переносимость лечения больными обеих групп в целом была хорошей. У 2 пациентов основной группы на 3–5-й день лечения КФД появилась диарея, что потребовало снижения суточной дозы препарата до 1 таблетки 3 раза в день; через 3–4 дня стул нормализовался, лечение продолжали в обычной дозе. Одна пациентка жаловалась на ощущение тяжести в эпигастриальной области в течение 30 мин после приема энзимного препарата. У 2 пациентов основной группы и у 4 - контрольной в начале 2-й недели лечения возникла гастралгия, вероятно, вследствие приема диклофенака. После дополнительного назначения антацидных препаратов и диеты гастралгия прекратилась.

### ВЫВОДЫ

1. Препараты для системной энзимотерапии - эффективное средство лечения реактивного синовита при ОА.

2. Назначение КФД позволяет в течение 3 нед купировать воспалительный процесс в синовиальной оболочке, улучшить функцию сустава, уменьшить боль и утреннюю скованность.

3. Действие энзимного препарата в комплексе с НПВП начинает проявляться в начале 2-й недели лечения.

4. Высокая эффективность, хорошая переносимость и нетоксичность препаратов для системной энзимотерапии позволяют рекомендовать их для широкого применения в лечении реактивного синовита при ОА.

### ЛИТЕРАТУРА

- Астапенко М.Г., Копьева Т.Н., Дулягин В.А., Фильчагин Н.М., Мазина Н.М., Сыроев В.Ф., Баятова К.В., Артемьева Л.С., Нойман В., Бископ М. (1984) Клинико-лабораторная характеристика синовита при деформирующем остеоартрозе. Ревматология, 4: 10–13.
- Ганджа Ц.М., Коваленко В.М., Лисенко Г.І., Свінцицький А.С. (1994) Ревматологія. Здоров'я, Київ, с. 75–91.
- Коваленко В.М., Василенко А.М., Кузьміна Г.П., Маркова О.Я., Терзов А.И. (1997) Застосування вобензиму в комплексному лікуванні ревматоїдного артриту, ускладненого внутрішньосудинним згортанням крові. Укр. кардіол. журн., 2: 55–57.
- Коваленко В.Н., Синяченко О.В., Игнатенко Г.А., Терзов А.И., Гринь В.К., Лаушкина Е.М. (1998) Системная энзимотерапия подагры. Укр. кардіол. журн., 1: 53–56.
- Мазуров В.И., Лила А.М., Стернин Ю.И. (1994) Системная энзимотерапия. Моби Дик, Санкт-Петербург, с. 206.
- Altman R.D., Asch E., Bloch D., Bole G., Borenstein D. et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis: classification criteria of the knee. Arthritis Rheum., 29: 1039–1049.
- Cremer P., Hochberg M.C. (1997) Osteoarthritis. Lancet, 350: 503–509.
- Emancipator S.N., Chintalacheruvu S.R., Urankar Nagy N., Petersilge C., Stauder G. (1997) Effects of oral enzymes in collagen II induced arthritis in mice. Int. J. Immunotherapy, 8: 67–74.
- Haraoui B., Pelletier J.P., Cloutier J.M., Faure M.P., Martel-Pelletier J. (1991) Synovial membrane histology and immunopathology in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. Arthritis Rheum., 34: 153–163.

Klein G., Kullich W., Brugger A. (1997a) Phlogenzym in der Behandlung der Periarthropathia humeroscapularis tendopathica simplex. Arzt&Praxis, 51: 879–885.

Klein G., Kullich W., Schwann H. (1997b) Doppelblinde, randomisierte Einjahresstudie zur bei Patienten mit chronischer Polyarthrit. Clinicum, 3: 2–8.

Lacovich V., Rovinsky J., Horvatova M., Malis F. (1997) Interferon production in whole blood cultures from volunteers and rheumatoid arthritis patients after medication with oral enzymes. Int. J. Immunotherapy, 8: 159–165.

OMERACT III. Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials (1997) J. Rheumatology, 4: 764–802.

Osteoarthritis Research Society. Design and conduct of clinical trials in patients with osteoarthritis (1996) Osteoarthritis Cartilage, 4: 217–243.

Shaikov A.V., Movsisyan G.R., Stolyarova A.V. (1997) WOBENZYM in the treatment of patients with Juvenile chronic arthritis. Int. J. Immunotherapy, 8: 93–96.

Steffen C., Smolen J., Miehke K., Horger I., Menzel J. (1995) Enzyme treatment in comparison with Immune Complex determinations in rheumatoid arthritis. Z. Rheumatologie, 1: 51–56.

Uffelman K., Volger W., Fruth C. (1996) Der Einsatz hydrolytischer Enzyme beim extraarticulären. Rheumatismus Allgemeinmedizin, 19: 151–153.

### ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СИСТЕМНОЇ ЕНЗИМОТЕРАПІЇ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Л.Б. Шолохова

**Резюме.** Наведені результати порівняльної оцінки ефективності двох схем лікування хворих на остеоартроз. Для оцінки ефективності лікування використовували індекс тяжкості Лекена при гонартрозі; візуальні шкали болю і ранкової скрутності; анкету EuroQol; болевий, суглобовий та запальний індекси Річі; оцінку результату лікування лікарем і пацієнтом за 4-бальною шкалою; визначення обсягу рухів у суглобах; проведення дистанційної комп'ютерної термографії; стандартні лабораторні і біохімічні дослідження. Виявлено більш високу ефективність «подвійної» схеми лікування за всіма параметрами у порівнянні з монотерапією диклофенаком.

**Ключові слова:** остеоартроз, синовіт, лікування, системна ензимотерапія, нестероїдні протизапальні препарати.

### EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE SYSTEMIC ENZYMOTHERAPY IN THE TREATMENT OF OSTEOARTHRITIS

L.B. Sholochova

**Summary.** The results of two different treatment regimens of patients with osteoarthritis has been compared. The combination of diclofenac with systemic enzymotherapy was more effective than diclofenac alone.

**Key words:** osteoarthritis, synovitis, treatment, systemic enzymotherapy, NSAIDs

### Адрес для переписки:

Шолохова Лариса Борисовна  
03151, Киев, ул. Народного ополчения, 5  
Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско  
АМН Украины