

С.І. Сміян<sup>1</sup>  
 С.Р. Гусак<sup>1</sup>  
 Н.В. Грималюк<sup>1</sup>  
 О.С. Маховська<sup>2</sup>  
 Л.В. Задорожна<sup>2</sup>  
 Л.Л. Легка<sup>2</sup>  
 Ж.О. Антюк<sup>2</sup>  
 Т.О. Паламар<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського  
<sup>2</sup>Тернопільська обласна клінічна комунальна лікарня

**Ключові слова:** остеоартроз, хондропротектори, Структум.

# П'ЯТИРІЧНИЙ МОНІТОРИНГ АРТРАЛОГІЧНОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСТОСУВАННЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРА СТРУКТУМ

**Резюме.** Мета. На підставі моніторингу клінічної симптоматики у пацієнтів з остеоартрозом (ОА) оцінити ефективність тривалого застосування хондропротекторного препарату Структум.

Матеріали і методи. Для реалізації поставленої мети нами обстежено 86 хворих на первинний ОА віком від 35 до 76 років, серед яких 69% — жінки. Тривалість захворювання становила в середньому  $9,2 \pm 3,71$  року. Всіх хворих обстежували за допомогою стандартних методів: опитування, огляду, пальпації, аускультації, включаючи клінічну оцінку суглобового статусу. Використовували також лабораторні та інструментальні методи дослідження.

Висновок. П'ятирічний моніторинг артралогічного статусу у пацієнтів, які застосовували Структум, демонструє його високу клінічну ефективність за умов безперервного лікування 6-місячним курсом на рік у пацієнтів з ОА I і II рентгенологічної стадії.

## ВСТУП

На сьогодні проблема лікування первинного остеоартрозу (ОА) полягає в неможливості досягнення тривалої ремісії, а також у невизначених, а точніше недоведених з позиції доказової медицини, лонгитудинальних термінів хондропротекторної терапії. Логічно передбачити, що факт невилікованості цього захворювання передбачає невизначено тривалу терапію, так само як за наявності артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця (ІХС), ревматоїдного артриту (РА), подагри та інших захворювань клініки внутрішніх хвороб. Відомі результати багатоцентрових досліджень щодо цього питання не дають практикуючому ревматологу відповіді, як довго потрібно лікувати ОА, які категорії пацієнтів відповідають на це лікування (Reginster J.Y. et al., 2001). Відомо, що надлишкова маса тіла є вагомим чинником виникнення гонартрозу і постійний вплив фізичного перенавантаження колінних суглобів знижує ефективність стандартного лікування (Messier S.P. et al., 2005). З іншого боку, хондропротекція здійснюється за допомогою модифікуючих засобів сповільненої дії (SYSADOA) — глюкозаміну сульфату, хондроїтин сульфату, діацерину, неомілюючих сполук авокадо/сої, гіалуронової кислоти, що мають симптоматичну дію і низьку токсичність, здатні модифікувати структуру хрящової тканини, однак клінічно значуща модифікація та фармако-економічні аспекти встановлені недостатньо чітко (Jordan K.M. et al., 2003).

Незважаючи на відому низьку токсичність цих препаратів, з 1995 р. в літературі почали

з'являтися дані досліджень (Baron A.D. et al., 1995; Patti M. E. et al., 1999; Virkamaki A., Yki-Jarvinen H., 1999; Monauni T. et al., 2000), що глюкозамін може впливати на метаболізм глюкози і навіть підвищувати її рівень у плазмі крові натще, а також, що при внутрішньовенному введенні глюкозамін може підвищувати резистентність до інсуліну (Reginster J.Y., et al., 2001; Anderson J.W. et al., 2005). Однак досі не встановлено справжнього впливу глюкозаміну на рівень глюкози. Періодично в літературі з'являються нові публікації, присвячені цій тематиці, але результати їх суперечливі, тому питання залишається відкритим.

Згідно з існуючими даними глюкозамін є безпечним щодо метаболізму глюкози у здорових добровольців, але, враховуючи відсутність даних щодо безпеки препарату у пацієнтів із цукровим діабетом та відсутність результатів тривалої терапії у хворих з тяжким та неконтрольованим перебігом цукрового діабету, пацієнтам із діагностованим цукровим діабетом II типу та надлишковою масою тіла рекомендується контролювати рівень глюкози крові, розпочинаючи курс терапії глюкозаміном або надавати перевагу монотерапії хондроїтин сульфатом (Lippiello L., Grande D., 2000; Anderson J.W. et al., 2005; Clegg D.O. et al., 2006).

Хондроїтин сульфат (ХС) у лікувальній практиці використовують понад 20 років. Проведені багатоцентрові контрольовані дослідження показали доведену ефективність ХС при ОА різної локалізації (Bana G. et al., 2006). В дослідженнях *in vitro* отримані докази, що ХС виявляє про-

тизапальну активність і впливає на метаболізм хрящової тканини (Lippiello L., Grande D., 2000). Хондроїтин сульфат і його фракції мають здатність інгібувати хемотаксис клітин, зменшувати фагоцитоз і вивільнення лізоциму, а також захищають клітинні мембрани від дії вільних радикалів (Michel V.A. et al., 2005; Uebelhart D. et al., 2006). Особливу увагу серед хондропротекторів заслуговує ХС-4,6, зареєстрований в Україні як препарат Структум виробництва компанії «П'єр Фабр», Франція. Препарат виявляє високу біодоступність щодо хряща, добре переноситься хворими (Lippiello L., Grande D., 2000; Алексеева Л.И. и соавт., 2003; Vana G. et al., 2006).

Мета дослідження — на підставі моніторингу клінічної симптоматики у пацієнтів з ОА оцінити ефективність тривалого застосування препарату з хондропротекторним впливом — Структум.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для реалізації поставленої мети нами обстежено 86 хворих на первинний ОА віком від 35 до 76 років, серед яких 69% — жінки. Серед обстежених хворих на ОА найчастіше виявляли II рентгенологічну стадію — у 78%, I — у 22% випадків.

Тривалість захворювання становила в середньому 9,2±3,71 року. Верифікацію ОА проводили згідно з діагностичними критеріями Американської колегії ревматологів (Коваленко В.Н., Борткевич О.П., 2003). Всіх хворих обстежували за допомогою стандартних методів: опитування, огляду, пальпації, аускультатії, включаючи клінічну оцінку суглобового статусу. Використовували також лабораторні та інструментальні методи дослідження. З лабораторних методів особливо увагу приділяли показникам біохімічного дослідження крові з визначенням румалончутливих В-лімфоцитів, оксипроліну як маркерів метаболізму хряща. З інструментальних методів використовували рентгенологічне та ультразвукове обстеження суглобів.

Проводячи клінічне обстеження суглобів, визначали індекс WOMAC за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ) та індексом Лекена. Інтенсивність больового синдрому оцінювали за допомогою ВАШ або так званої градації болю за 10-сантиметровою шкалою.

З метою проведення порівняльної оцінки хворих розподілили на дві репрезентативні за віком, статтю групи: 1-ша група — пацієнти з ОА, що за різних умов застосовували монотерапію нестероїдними протизапальними засобами (НПЗП), 2-га група — хворі з ОА, які за призначенням отримували Структум 6-місячним курсом щорічно протягом 5 років. Моніторинг клінічної симптоматики проводили через 6; 12; 24; 36; 48 і 60 міс лікування. Усі хворі завершили дослідження, побічні дії при застосуванні Структуму не констатовані.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На початку дослідження при порівнянні об'єктивних і суб'єктивних параметрів суглобового синдрому констатовано, що вираженість болю за даними індексу WOMAC за ВАШ у 1-й та 2-й групах вірогідно не відрізнялася.

Результати порівняльного аналізу артралогічної симптоматики свідчать, що у зменшенні або зворотному розвитку цих проявів є багато спільного у процесі стаціонарного лікування. Так, зведени величини суглобового синдрому мали достовірну позитивну динаміку: при застосуванні НПЗП очікуваний ефект констатували на 14-й день застосування, а при застосуванні Структуму — на 6-й тиждень (табл. 1).

Слід зауважити, що на 6-й тиждень спостереження у 1-й групі пацієнтів, які отримували НПЗП, відзначали погіршення клінічної симптоматики.

Таблиця 1

Вплив лікувальних програм на динаміку клінічних індексів за період стаціонарного лікування

ВАШ, см	Група	До лікування	Після лікування, тиж		P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
			2-й	6-й		
У спокої	1-ша	6,1±1,2	3,5±0,9	5,3±1,1	<0,05	>0,05
	2-га	5,9±1,3	5,0±0,9	3,6±1,1	>0,05	<0,05
При активних рухах	1-ша	7,2±1,2	4,6±1,7	6,1±1,3	<0,05	>0,05
	2-га	7,4±1,3	5,9±1,7	4,2±1,4	>0,05	<0,05
При пасивних рухах	1-ша	6,9±1,7	3,0±1,6	5,6±1,4	<0,05	>0,05
	2-га	6,8±1,4	6,1±1,5	3,2±1,7	>0,05	<0,05

p<sub>1</sub> — достовірність відмінностей між показниками до і після лікування у групах на 2-й тиждень; p<sub>2</sub> — достовірність відмінностей, між показниками до і після лікування у групах на 6-й тиждень.

Оцінка впливу лікування на біохімічні показники свідчила про достовірні зміни вмісту румалончутливих В-лімфоцитів і оксипроліну в напрямку їх нормалізації у пацієнтів (2-га група), які отримували Структум (табл. 2), тоді як за умов використання монотерапії НПЗП зазначені показники практично не змінювалися.

Таблиця 2

Вплив лікувальних програм на динаміку показників метаболізму хряща за період стаціонарного лікування (14 днів)

Показник	Група	До лікування	Через 14 днів лікування	p
Румалончутливі В-лімфоцити, ум. од.	1-ша	54,77±5,60	39,41±3,20	>0,05
	2-га	36,53±2,05	28,89±1,90	<0,05
Оксипролін, мкмоль/л	1-ша	42,16±5,90	39,01±5,70	>0,05
	2-га	37,88±4,10	29,16±0,90	<0,05

p — достовірність відмінностей, між показниками до і після лікування в 1-й та 2-й групах пацієнтів.

Беручи до уваги те, що ОА на сьогодні є невиліковним захворюванням, не схильним до спонтанних ремісій, метою нашого подальшого дослідження була оцінка впливу тривалої терапії на перебіг первинного ОА.

Ретельний аналіз отриманих даних (рис. 1) свідчив про те, що у пацієнтів, які за різних причин не використовували хондропротектор, динаміка суглобового статусу коливалася в позитивному напрямку лише за умов застосування НПЗП. Причому післядія їх застосування була нетривалою, що змушувало пацієнтів отримувати НПЗП.

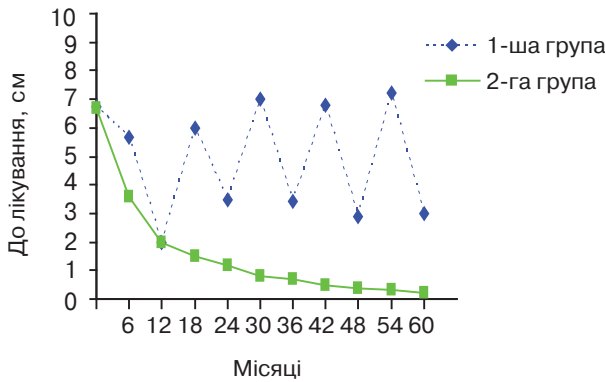


Рис. 1. Динаміка ВАШ у групах обстежених пацієнтів

Інша ситуація спостерігалася у групі (2-й) хворих, які отримували Структум. Динаміка клінічної симптоматики демонструвала позитивні достовірні зрушення у цієї групи пацієнтів, причому при тривалому застосуванні виявляли поліпшення, що проявлялося зменшенням вираженості болю в суглобах (достовірні зміни за ВАШ). Порівняльний аналіз вмісту румалончутливих В-лімфоцитів та оксипроліну констатував позитивну динаміку і стабілізацію їх у 2-й групі хворих (які тривалий час отримували Структум), на відміну від пацієнтів 1-ї групи (які не застосовували хондропротекторів) (рис. 2).

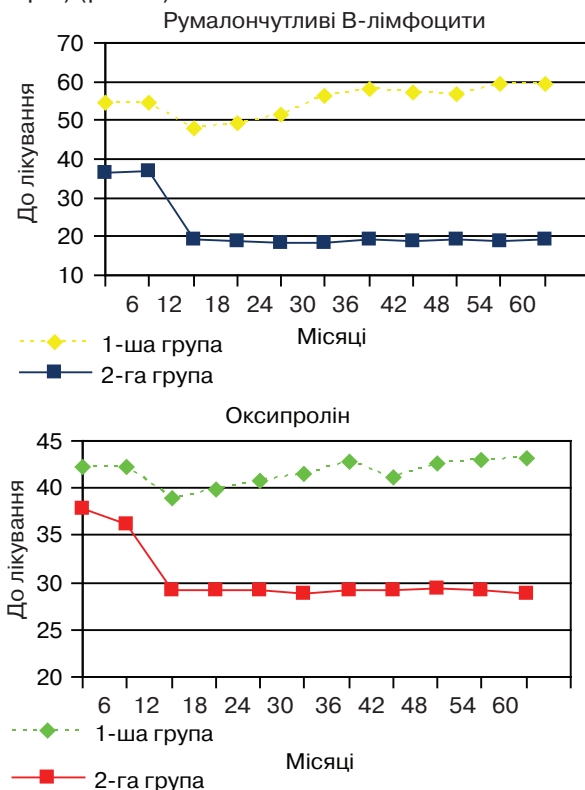


Рис. 2. Динаміка при лонгітудинальному спостереженні: а) румалончутливих В-лімфоцитів та б) оксипроліну

Таким чином, за період стаціонарного лікування позитивну динаміку артралогічного синдрому відзначали пацієнти обох груп, тоді як лонгітудинальний моніторинг демонстрував постійну поступову позитивну динаміку лише у пацієнтів 2-ї групи, спрямовану на зменшення вираженос-

ті больового синдрому за оцінкою пацієнта і лікаря, що свідчить на користь тривалого застосування Структуму (рис. 3).

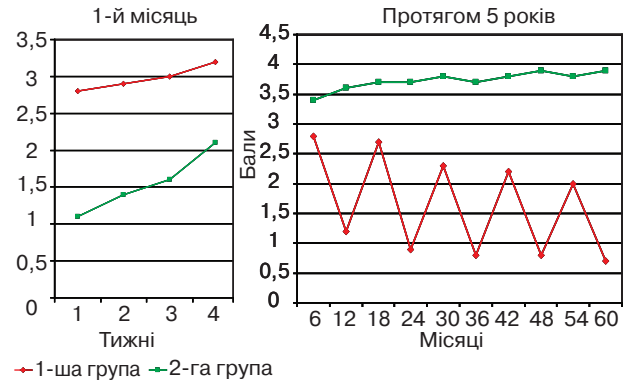


Рис. 3. Оцінка ефективності лікування

**ВИСНОВКИ**

Підводячи підсумок, варто відзначити, що важливим аспектом терапії у пацієнтів з ОА є безперервність застосування структурномодифікуючих препаратів. Адже ці лікарські засоби, проявляючи протекторну дію, запобігають подальшому розвитку дегенерації хряща і виявляють позитивну клінічну динаміку як за показником ВАШ болю, так і за оцінкою ефективності. Тому, на наш погляд, не варто припиняти хондропротекторну терапію, а слід застосовувати її впродовж 6 міс щорічно впродовж багатьох років.

Таким чином, проведені дослідження свідчать, що:

1. П'ятирічний моніторинг артралогічного статусу у пацієнтів, які застосовували Структум, демонструє високу клінічну стабільну протибольову його ефективність, відновлення функціональної активності у пацієнтів з ОА I і II рентгенологічної стадії.
2. Монотерапія первинного ОА із застосуванням НПЗП має симптомомодифікуючу дію, усуває клінічні прояви захворювання лише за фактом їх використання, але не впливає на динаміку біохімічних показників.
3. При встановленні діагнозу ОА показано проводити 14-денний курс НПЗП за типом терапії «місток» до початку дії структурно-модифікуючих препаратів, після чого рекомендується постійна і тривала терапія хондропротекторами.

**ЛІТЕРАТУРА**

Алексеева Л.И., Архангельская Г.С., Давыдова А.Ф., Кармильцева Е.А., Коган К.М., Мазуров В.И., Ребров А.П., Рябцева О.Ф., Шемеровская Т.Г., Якушин С.С. (2003) Отдалённые результаты применения Структума (по материалам многоцентрового исследования). Терап. архив, 75: 82–86.

Коваленко В.Н., Борткевич О.П. (2003) Остеоартроз. МОРИОН, Киев, 448 с.

Anderson J.W. et al. (2005) Glucosamine effects in humans: a review of effects on glucose metabolism, side effects, safety considerations and efficacy. Food Chem Toxicol., 43: 187–201.

Bana G., Jamard B., Verrouil E., Mazieres B. (2006) Chondroitin sulfate in the management of hip and knee OA: an overview. Adv. Pharmacol., 53: 507–522.

**Baron A.D., Zhu J.S., Zhu J.H., Weldon H., Maianu L., Jarvey W.T.** (1995) Glucosamine induces insulin resistance *in vivo* by affecting GLUT 4 translocation in skeletal muscle: implications for glucose toxicity. *J. Clin. Invest.*, 96: 2792–2801.

**Clegg D.O. et al.** (2006) Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *New Engl. J. Med.*, 354: 795–808.

**Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al.** (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann. Rheum. Dis.*, 62 (12): 1145–1155.

**Lippiello L., Grande D.** (2000) *In vitro* chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of a OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte *in vitro*. *Ann. Rheum. Dis.*, 59 (1): 266.

**Messier S.P., Gutekunst D.J., Davis C., De Vita P.** (2005) Weight loss reduces knee – joint loads in overweight and obese older adults with knee osteoarthritis. *Arthr. And Rheum.*, 52 (7): 2026–2032.

**Michel B.A., Stucki G., Frey D. et al.** (2005) Chondroitin 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.*, 52 (3): 779–786.

**Monauni T., Zenti M.G., Cretti A. et al.** (2000) Effects of glucosamine infusion on insulin secretion and insulin action in humans. *Diabetes*, 49: 926–935.

**Patti M.E., Virkamaki A., Loandaker E.J., Kahn C.R., Yki-Jarvinen H.** (1999) Activation of the hexosamine pathway by glucosamine *in vivo* induces insulin resistance of early postreceptor insulin signaling events in skeletal muscle. *Diabetes*, 48: 1562–1571.

**Reginster J.Y. et al.** (2001) Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet*, 357(9252): 251–256.

**Uebelhart D., Knols R., de Bruin E.D., Verbruggen G.** (2006) Chondroitin sulfate as a structure-modifying agent. *Adv. Pharmacol.*, 53: 475–488.

**Virkamaki A., Yki-Jarvinen H.** (1999) Allosteric regulation of glycogen synthase and hexokinase by glucosamine-6-phosphate during glucosamine-induced insulin resistance in skeletal muscle and heart. *Diabetes*, 48: 1101–1107.

### ПЯТИЛЕТНИЙ МОНИТОРИНГ АРТРАЛОГИЧЕСКОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРИМЕНЕНИЯ ХОНДРОПРОТЕКТОРА СТРУКТУМ

**С.И. Смиян, С.Р. Гусак, Н.В. Грималюк,  
О.С. Маховская, Л.В. Задорожная,  
Л.Л. Легкая, Ж.О. Антюк, Т.О. Паламар**

**Резюме.** *Цель.* На основании мониторинга клинической симптоматики у пациентов с остеоартрозом (ОА) оценить эффективность длительного применения хондропротекторного препарата Структум.

*Материалы и методы.* Для реализации поставленной цели нами обследованы 86 больных с первичным ОА в возрасте от 35 до 76 лет, среди

которых 69% — женщины. Длительность заболевания составляла в среднем  $9,2 \pm 3,71$  года. Всех пациентов обследовали с помощью стандартных методов: опроса, осмотра, пальпации, аускультации, включая клиническую оценку суставного статуса. Использовали также лабораторные и инструментальные методы исследования.

**Вывод.** Пятилетний мониторинг артралогического статуса у пациентов, применявших Структум, демонстрирует высокую его высокую клиническую эффективность при условии непрерывного лечения курсом 6 мес в году у пациентов с ОА I и II рентгенологической стадией.

**Ключевые слова:** остеоартроз, хондропротекторы, Структум.

### FIVE-YEAR MONITORING OF ARTRALOGIC STATUS IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS UNDER THE INFLUENCE OF THE CHONDROPROTECTOR STRUKTUM USAGE

**S.I. Smiyan., S.R. Gusak, N.V. Grumalyk,  
O.S. Machovska, L.V. Zadoroschna,  
L.L. Legka, Z.O. Antuyk, T.O. Palamar**

**Summary.** *Aim of research.* On the base of clinical symptoms monitoring to evaluate the efficacy of Structum long-term usage in patients with osteoarthritis

*Materials and methods.* 86 patients with primary osteoarthritis (OA), aged from 35 to 76 years, 62% women were examined. Disease duration is  $9,2 \pm 3,71$  years. We conducted clinical methods of patients examination, anthropometric researches, clinical estimation of joints. Also we used instrumental and laboratory methods of patients examination.

*Conclusions.* During long-term (5 years) observation of patients with OA, who used Structum for 6 months per year, we estimate high stable efficacy only when treatment was not interrupted and in patients with I and II radiological stages of the process.

**Key words:** osteoarthritis, chondroprotector, Structum. □

#### Адреса для листування:

Смиян Світлана Іванівна  
46001, Тернопіль, вул. Клінічна, 1  
Тернопільський державний медичний університет  
ім. І.Я. Горбачевського  
E-mail: smiyans@ukr.net