

УДК 616.72-002.2-616.728.3-08

ВОЛЬФАНГ В. БОЛТЕН¹, МАЙКЛ Д. ГЛЕЙД², СОНЬЯ РАУМ³ И БАРРИ В. РИТЦ⁴¹Клиника Клауса-Милке, Ляйбцигштрассе 23, 65191, г. Висбаден, Германия²Диетолог, Кедвале Авеню 8612, Скоки, штат Иллинойс, 60076, США³Micos Pharma GmbH&Co. KG, Мираусштрассе 17, 13509, Берлин, Германия⁴Atrium Innovations, 4 Хиллман драйв, офис 190, Каддис Форд, штат Пенсильвания, 19317, США

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМБИНАЦИИ ФЕРМЕНТОВ В КУПИРОВАНИИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА, НАБЛЮДАЕМОГО ПРИ ОСТЕОАРТРИТЕ КОЛЕННОГО СУСТАВА У ВЗРОСЛЫХ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ МЕТОДОМ СЛУЧАЙНОЙ ВЫБОРКИ (клинические исследования)

Остеоартроз (ОА) – дегенеративное заболевание коленного сустава, с постепенным разрушением и потерей хрящевой ткани сустава и локальными воспалительными процессами. Проводилось двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование методом случайной выборки для определения безопасности и эффективности применения комбинации ферментов Вобэнзим плюс (Wobenzym® plus) взрослыми с остеоартрозом (ОА) коленного сустава степени тяжести от умеренной до высокой. Оценка результатов включала в себя степень купирования боли, улучшение функционирования, а также виды и частоту побочных эффектов. Группы пациентов (общее количество – 150) принимали Вобэнзим плюс, диклофенак (НПВП) или плацебо в течение 12 недель. Прием Вобэнзима плюс уменьшает зависимость от парацетамола для дополнительного болеутоления, и может быть безопасной и эффективной опцией ежедневного контроля боли в суставе на протяжении длительного периода.

Ключевые слова: остеоартроз, артрит коленного сустава, воспаление, боль, шкала Лекена, вобэнзим плюс.

Всю корреспонденцию следует направлять Барри В. Ритц по следующему адресу: br@atrium-innovations.com

Получено: 17 сентября 2014 г., пересмотрено: 5 декабря 2014 г., принято 19 декабря 2014 г.
Академический редактор: Беркхард Либ.

Авторские права защищены. Авторские права принадлежат Вольфгангу В. Болтену и др. Данная статья открыта для общего доступа и распространяется по лицензии «с указанием авторства», разрешающей неограниченное использование, распространение и воспроизведение любым образом при условии надлежащей ссылки на оригинальную работу.

Настоящее двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование методом случайной выборки проводилось для определения безопасности и эффективности применения комбинации ферментов Вобэнзим плюс (Wobenzym® plus) взрослыми с остеоартрозом (ОА) коленного сустава степени тяжести от умеренной до высокой. Группы пациентов (общее количество – 150) принимали Вобэнзим плюс, диклофенак (нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП)) или плацебо в течение 12 недель. Улучшение в состоянии пациентов (индекс функциональности Лекена) не отличалось у пациентов, принимавших «Вобэнзим плюс» и диклофенак, и обе эти группы показали улучшение по сравнению с группой, принимавшей плацебо ($P < 0,05$). Уменьшение в общем балле по шкале WOMAC (индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера) (измерение вторичного результата) не отличалось в группах пациентов, принимавших Вобэнзим плюс и диклофенак, при этом, результаты по сравнению с группой, принимавшей плацебо, наблюдались только у группы, принимавшей диклофенак ($P < 0,05$). Среднее число

таблеток заведомо эффективного лекарственного средства (парацетамол), применяемого при ухудшении симптомов изучаемого заболевания, было меньше в группе, принимавшей Вобэнзим плюс, по сравнению с группой плацебо ($P < 0,05$), в то время как группа приема диклофенака по данному параметру не отличалась от группы плацебо. Частота возникновения побочного действия была идентичной в группе приема Вобэнзим плюс и плацебо (7,2% и 9,1% пациентов, соответственно) и была выше в группе диклофенака (15,6%). Вобэнзим плюс сопоставим с НПВП диклофенаком по уровню болеутоления и повышению функциональности у взрослых с ОА с уровнем болезненности в коленном суставе от умеренного до высокого, и снижает зависимость от болеутоляющих препаратов. Вобэнзим плюс ассоциируется с меньшим количеством побочных эффектов и, следовательно, может быть подходящим для долгосрочного применения.

1. Введение

Остеоартроз (ОА), известный как дегенеративное заболевание коленного сустава, характеризуется постепенным разрушением и потерей хрящевой ткани сустава

и периодическими или постоянными локальными воспалительными процессами. Отличительными признаками данного прогрессирующего нарушения являются ограничение подвижности и боль в суставе. Остеоартроз является наиболее распространенной формой артрита, которым страдают практически 14% взрослых в возрасте от 25 до 65 лет и практически 34% взрослых в возрасте более 65 лет [1]. Наиболее распространенным местом поражения остеоартрозом у людей в возрасте 40 лет и старше является коленный сустав [2].

Отличительной патологической особенностью остеоартрита является прогрессирующая общая потеря гиалиновой хрящевой ткани из сустава, вызываемая хондроцитной реакцией на аберрантную нагрузку, прилагаемую механическими силами в суставе – «механопатология» с сопутствующим воспалением, возникающим как реакция на дегенерацию структуры сустава [3, 4, 5]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) эффективно уменьшают воспаление и купируют болевой синдром, но ассоциируются с существенным побочным действием, которое может препятствовать успеху лечения особенно в долгосрочной перспективе [6].

Вобэнзим плюс – это комбинация протеолитических ферментов и биофлавоноидов, принимаемая перорально. Совместно данные активные вещества дают положительный эффект у пациентов с остеоартритом коленного сустава и бедра, эквивалентный эффекту, производимому НПВП диклофенаком [7, 8, 9, 10, 11].

В данном двойном слепом клиническом исследовании методом случайной выборки производилось сравнение эффективности действия комбинации ферментов Вобэнзим плюс с эффективностью действия НПВП диклофенака и плацебо. Оценка результатов включала в себя степень купирования боли, улучшение функционирования, а также виды и частоту побочных эффектов.

2. Методы

2.1. Целостность данных. Мониторинг проведения эксперимента и целостности полученных данных осуществлялся центром «Monitor Zentrale Deutschland» (Зауэрлах, Германия). Точность полученных данных контролировалась «Clinical Research Facilities International» (Шайк, Нидерланды). Проведение исследования контролировалось, было утверждено независимым комитетом по этике, и было проведено в соответствии с принципами, определенными в текущем издании Хельсинкской Декларации, в соответствии с законом о лекарственных средствах Германии (AMG), а также в соответствии с приемлемой клинической практикой (GCP). Настоящее исследование было зарегистрировано на ClinicalTrials.gov 13 марта 2014 г. (идентификационный номер NCT02088411).

2.2. Участники исследования. Взрослые добровольцы среднего и старшего возраста с остеоартрозом коленного сустава от среднего до тяжелого принимались для участия в исследовании после удовлетворения всех критериев включения и исключения. Вкратце, для участия в исследовании пациенту должно было быть от 40 до 80 лет, значение индекса функциональности Лекена от 10 до 14 (максимальный возможный балл – 24), значение по шкале интенсивности боли индекса выраженности остео-

артроза университетов Западного Онтарио и МакМастера ≥ 25 (диапазон значений от 0 до 100) и артрит коленного сустава, подтвержденный современными методами рентгенодефектоскопии и томографии, а также наличие опухания пострадавшего колена, подтвержденное при проведении физического осмотра. Исключение из участия в исследовании производилось на основании наличия травмы колена в прошлом, инфекции коленного сустава, проведения хирургической операции на данном коленном суставе или внутрисуставной инъекции (вискотерапия). Пациенты с заболеваниями желудочно-кишечного тракта или проходящие лечение с применением химиотерапии с использованием кортикостероидов, ингибиторов ЦОГ-2 или глюкозамина/хондроитина, исключались из исследования так же, как и пациенты с известной чувствительностью к парацетамолу, НПВП или пероральному приему ферментов. Письменное информированное согласие было получено у каждого пациента перед включением в исследование после устного и письменного объяснения целей и потенциальных рисков исследования.

2.3. Вмешательство. Участники исследования набирались, отбирались, проходили оценку на соответствие и включались в группы исследования в клинических центрах, расположенных в Германии (Беншайм, Берлин, Эссен, Гамбург, Луненбург, Мюнхен, Нордерштудт, Зиген, Штоках, Визбаден и Вольфратшаузен) и двух центрах, расположенных в Нидерландах (Оос, Цволль). Участники произвольно делились на следующие группы: группа приема диклофенака натрия по 1 таблетке и неразличимого плацебо – по 2 таблетки три раза в день (50 мг, Merckle GmbH, Блаубойрен, Германия), и группа приема Вобэнзим плюс – 2 таблетки (Mucos Pharma GmbH & Co. KG, Берлин, Германия) и 1 таблетка плацебо, и группа приема 3 таблеток плацебо. В результате дозировка активных ингредиентов была следующей: Вобэнзим плюс – 6 таблеток (2 таблетки 3 раза в день) или диклофенак 150 мг (1 таблетка 3 раза в день). Медицинское вмешательство было идентичным по общему количеству таблеток и их внешнему виду. Произвольное распределение участников исследования по группам достигалось за счет использования списка произвольного распределения, сгенерированного компьютером.

Вобэнзим плюс – это комбинация натуральных составов для приема перорально, включая трипсин 288 мг (полученный из поджелудочной железы свиньи или быка), 540 мг бромелайна (из ананасов, *Ananas comosus*) и рутозид тригидрата (рутин, полученный из софоры японской *Sophora japonica*), составляющие рекомендуемую ежедневную дозу. Таблетки покрыты энтеросолюбильным покрытием для предотвращения деактивации ферментов при прохождении через желудочный тракт. Таблетки следует принимать на пустой желудок, отдельно от приема пищи.

2.4. Протокол исследования. Каждый вариант назначался для ежедневного приема в течение 12 недель. Соответствие определялось путем подсчета непринятых таблеток во время обследований, запланированных на 4, 8 и 12 неделю медицинского вмешательства. Требовалось минимальное соответствие в 75%. При необходимости

пациентам разрешался прием заведомо эффективного лекарственного средства – парацетамола (ацетаминофен, 500 мг на таблетку) до 2000 мг за один 24-часовой период. Не разрешалось использование заведомо эффективного лекарственного средства за 24 часа до запланированного обследования. Случаи применения и количество принятого парацетамола фиксировались в дневнике пациента. Другие виды противоревматического или болеутоляющего лечения запрещены. При этом разрешен постоянный ежедневный прием аспирина в малой дозировке (81 мг) для обеспечения здоровья сердечно-сосудистой системы. Самостоятельный прием был разрешен, но начало нового режима физической терапии было запрещено.

2.5. Результаты. Основным результатом заключался в самостоятельной оценке состояния коленного сустава врачом с использованием индекса функциональности Лекена и выражения в баллах. Данный индекс ассоциируется с определением уровня боли в коленном суставе, максимальным пройденным расстоянием и ежедневной деятельностью [12]. Дополнительные критерии определения результатов основываются на самостоятельной оценке уровня боли и функциональности сустава с использованием шкал (версия 3.0) определения уровня боли (WOMAC-A), тугоподвижности сустава (WOMAC-B) и физического функционирования сустава (WOMAC-C) индекса университетов Западного Онтарио и МакМастера, а также общего балла всех трех шкал [13]. Помимо этого

проводится оценка выбранных индексов систематического воспаления (скорость оседания эритроцитов через 1 и 2 часа и концентрация сыворотки С-реактивного белка) [14]. Такая оценка проводилась на момент начала исследования и через 12 недель.

Безопасность каждого вида лечения оценивалась путем документирования случаев возникновения, характера, серьезности и отношения наблюдаемого побочного эффекта к принимаемым препаратам, а также потенциального побочного действия, наблюдавшегося в ходе исследования либо в дневнике пациента или путем непосредственного информирования персонала исследования. Помимо этого, на момент начала и завершения (через 12 недель) исследования, производилась оценка следующих важных признаков и химического состава крови: систолическое и диастолическое давление крови в состоянии покоя, частота сердечных сокращений и температура тела, гематокритное число, количество эритроцитов и лейкоцитов, тромбоцитов, концентрация глюкозы в крови во время голодания, сывороточная концентрация общего белка, альбумина, азота мочевины, общего билирубина, креатинина, гемоглобина, кальция, натрия, калия и хлорида, щелочная фосфатаза в сыворотке натощак, содержание глутамат-оксалоацетат-трансаминазы сыворотки крови (СГОТ, также известной как аспартатаминотрансфераза АСАТ), уровень сывороточной глутаминовой пировиноградной трансаминазы (СГПТ, также известной как аламин



Рисунок 1

аминотрансфераза АЛАТ), и γ -глутамил транспептидазы (γ -ГТ, ГГТ) и протромбинового времени и частичного протромбинового времени.

2.6. Анализ данных и статистика. Для учета изменений в участниках исследования на момент его начала, первичные и вторичные данные по уровню болевого синдрома и функциональности сустава преобразовывались в значения изменений и процент изменения для каждого участника на протяжении 12 недель исследования. Так как число участников, которые дошли до конца исследования, было слишком малым для значительного применения критериев нормальности, все наблюдения, изменения за 12 недель и процентные изменения за 12 недель выражались как срединные значения (и их 95% доверительные интервалы) и сопоставлялись с использованием непараметрических статистических процедур. Каждая комбинация переменных и групп лечения, включая изменения за 12 недель, процентные изменения за 12 недель и непретворенные данные по составу крови, тестировалась по нулевой гипотезе «отсутствия изменений» или «отсутствия процентных изменений» с использованием знакового теста ($\alpha = 0,05$) (InStat GraphPad Software, Ла Джолла, Калифорния, США). Изменение и процентное изменение как первичной и вторичной переменных уровня болевого синдрома и функционирования суставов, а также в каждом индексе систематического воспаления определяется с использованием двухсторонней процедуры Крускала-Уоллиса ($\alpha = 0,05$) [15]. В случае, когда в отношении определенных результатов нулевая гипотеза отвергается, проводятся три сравнительных анализа пар с использованием двухсторонней процедуры Крускала-Уоллиса ($\alpha = 0,05$). Среднее количество таблеток парацетамола, принятое участниками

исследования в трех группах исследования, сравнивалось с использованием такого же 2-шагового непараметрического подхода. В каждой группе процент участников, которые принимали парацетамол, сравнивался с процентом участников, которые не принимали парацетамол, используя z-критерий на предмет равенства пропорций [15].

3. Результаты

Всего 295 участников было включено в исследование и в произвольном порядке распределено по группам. Из данного общего числа, 150 участников дошли до конца исследования сроком в 12 недель в соответствии с протоколом, 46 участников принимали диклофенак, 52 – Вобэнзим и 52 принимали плацебо (рис. 1). В соответствии с протоколом 59 участников были отсеяны на начало исследования, так как они больше не соответствовали критериям включения в исследование по уровню болевого синдрома в баллах шкалы Лекена и/или WOMAC. Из числа остальных 86 участников, кто не дошел до конца исследования, 27 вышли из него добровольно, 16 прекратили участие из-за побочного действия, 28 были записаны в два исследовательских центра, которые не соблюдали протокол исследования, а 15 участников не соответствовали критериям участия в исследовании.

Причины выхода из исследования включают в себя следующее: просьба участника (4 участника), отсутствие эффективности (4 пациента, принимавших Вобэнзим плюс, 4 пациента, принимавших диклофенак, и 7 пациентов, принимавших плацебо), прекращение наблюдения (3 пациента) и прочие нарушения протокола (5 участников). Данные по эффективности основываются на результатах 150 участников, дошедших до конца исследования. Данные по всем участникам, записавшимся для участия в исследовании, были включены в анализ безопасности.

3.1. Характеристики на начало исследования.

Такие параметры, как пол, возраст, вес тела, рост, индекс массы тела, количество месяцев с первого медицинского диагностирования остеоартрита коленного сустава, а также длительность (в месяцах) активных симптомов, имевших место на момент записи для участия в исследовании, не отличались в разных группах исследования (табл. 1).

Таблица 1 – Характеристики участников на момент начала исследования

Параметр	Диклофенак	Вобэнзим	Плацебо
Пол (% женщин)	76,1	67,3	76,9
Возраст	63,5 (47 – 80) ¹	61 (47 – 80)	61,5 (44 – 81)
Вес тела (кг)	79,5 (60 – 107)	79,5 (55 – 127)	78,0 (48 – 132)
Рост (см)	166 (150 – 183)	165 (147 – 193)	165 (150 – 185)
Индекс массы тела	28,4 (21,5 – 44,3)	28,2 (21,7 – 37,9)	27,5 (16,2 – 44,4)
Количество месяцев с момента первого диагностирования остеоартрита коленного сустава	55 (<1 – 261)	43,5 (1 – 397)	47,5 (2 – 417)
Длительность активных в данное время симптомов (месяцы)	3 (<1 – 245)	6 (<1 – 255)	5,5 (1-159)

¹Все значения указаны как средние (диапазон)

Таблица 2 – Общее значение индекса функциональности Лекена

	Средний балл		Среднее изменение	Средний % изменения
	начало	неделя 12		
Диклофенак	13,0 ¹ (12,0, 13,0)	8,3 (7,0, 10,0)	-4,0 ^{*A} (-5,5, -2,0)	-32,7 ^{*A} (-42,3, -22,8)
Вобэнзим	12,0 (11,5, 13,0)	9,0 (8,0, 10,0)	-3,3 ^{*A} (-4,5, -2,0)	-27,4 ^{*A} (-35,7, -16,7)
Плацебо	12,5 (12,0, 12,5)	9,8 (9,0, 11,5)	-2,0 ^{*B} (-3,5, -0,5)	-16,4 ^{*B} (-28,0, -4,8)

¹Все значения представлены как средние (доверительный интервал 95%)

*Существенно отличается от «изменений нет» ($P < 0,05$).

^{A,B}Группы исследования с различными надстрочными знаками отличаются в пределах одной и той же графы ($P < 0,05$).

3.2. Основные результаты. Основным результатом исследования в виде функционирования коленного сустава и уровня болевого синдрома в коленном суставе выражается в значении индекса функциональности Лекена в трех группах исследования на протяжении 12 недель исследования (табл. 2). У пациентов, принимавших диклофенак или Вобэнзим, как абсолютное уменьшение общего балла (среднее изменение: – 4,0 пунктов и – 3,3 пункта, соответственно), так и относительное изменение в общем балле (среднее % изменение: – 32,7% и – 27,4% соответственно) практически вдвое отличались от соответствующих изменений у пациентов, принимавших плацебо (– 2,0 пункта, – 16,4%) ($P < 0,05$). Абсолютное и относительное купирование болевого синдрома не отличалось между группами приема диклофенака и Вобэнзим плюс.

3.3. Вторичные результаты. Все три группы исследования показали подобные улучшения в абсолютном и относительном баллах по шкале WOMAC-A (боль в суставе) и WOMAC-B (жесткость сустава) ($P < 0,05$) и между группами не было существенных различий между группами (табл. 3). Баллы по шкале WOMAC-C (функционирование сустава) и общий балл WOMAC также уменьшились во всех трех группах ($P < 0,05$), но относительные уменьшения достигли значительного уровня у пациентов, принимавших диклофенак ($P < 0,05$), по сравнению с группой плацебо. Что касается значений общего балла WOMAC-C или WOMAC, между группами приема Вобэнзима и диклофенака разницы не было.

3.4. Прием парацетамола. Среднее количество таблеток парацетамола, принятых за время исследования, было существенно ниже ($P < 0,05$) в группах, принимавших Вобэнзим плюс (0,5 таблетки на пациента за 12 недель) по сравнению с группой плацебо (10 таблеток на пациента за 12 недель), а среднее количество таблеток парацетамола, принятое пациентами в группе диклофенака (4,0 таблетки на пациента за 12 недель), не отличалось от других двух групп (табл. 4). В каждой из трех групп исследования процент пациентов, принимавших парацетамол (пользователи) не отличалось от процента пациентов, принимавших парацетамол в ходе исследования.

3.5. Индексы системного воспаления. Скорость оседания эритроцитов и концентрация С-реактивного белка в сыворотке крови не изменились за все 12 недель исследования (данные не показаны).

3.6. Безопасность. Ни в одной из групп не наблюдались никаких существенных изменений ни в показателях жизненно важных функций, ни в химическом составе крови (см. дополнительные данные в «Дополнительных материалах», опубликованных по адресу: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/251521>). В ходе исследования 16 пациентов прекратили участие из-за побочного действия (4 пациента приема Вобэнзима, 6 пациентов приема диклофенака и 6 пациентов приема плацебо). К таким случаям побочного действия относились проблемы с желудочно-кишечным трактом, такие как тошнота, регургитация и боли в желудке (табл. 5). Из общего числа участников исследования было 32 случая побочного действия, в основном, проблем с желудочно-кишечным трактом, которые рассматривались как связанные с медицинским вмешательством. Из общего числа случаев побочного действия 7 относились к группе Вобэнзима (7,2%), 16 – к группе диклофенака (15,6%) и 9 – к группе плацебо (9,1%). Не было ни одного случая язвы или язвенных осложнений.

Таблица 3 – Значения и общий балл WOMAC

	Средний бал		Среднее изменение	Среднее % изменение
	на начало исследования	неделя 12		
WOMAC-A				
Диклофенак	29,0 (28,0, 31,0)	15,0 (13,0, 17,0)	-13,5* (-16,0, -11,0)	-48,1* (-55,2, -40,0)
Вобэнзим	31,0 (30,0, 31,0)	19,0 (17,0, 23,0)	-12,5* (-15,0, -10,0)	-39,7* (-47,1, -28,0)
Плацебо	30,0 (28,0, 31,0)	21,0 (17,0, 25,0)	-8,0* (-13,0, -5,0)	-28,1* (-44,8, -16,7)
WOMAC-B				
Диклофенак	12,0 (11,0, 13,0)	6,0 (5,0, 7,0)	-4,0* (-6,0, -3,0)	-43,7* (-57,1, -21,4)
Вобэнзим	11,0 (10,0, 12,0)	8,0 (6,0, 8,0)	-4,0* (-4,0, -3,0)	-33,3* (-41,7, -27,3)
Плацебо	12,0 (10,0, 13,0)	8,0 (6,0, 10,0)	-3,0* (-4,0, -2,0)	-26,2* (-35,7, -16,7)
WOMAC-C				
Диклофенак	100,0 (93,0, 106,0)	53,0 (45,0, 64,0)	-32,0* (-47,0, -20,0)	-36,2* ^A (-54,7, -24,0)
Вобэнзим	101,5 (96,0, 108,0)	70,0 (65,0, 82,0)	-28,5* (-37,0, -20,0)	-30,3* ^{AB} (-39,4, -21,1)
Плацебо	102,0 (92,0, 107,0)	75,0 (66,0, 88,0)	-19,0* (-27,0, -14,0)	-19,7* ^B (-34,3, -12,7)
WOMAC, всего				
Диклофенак	136,5 (133,0, 146,0)	74,0 (62,0, 86,0)	-50,0* (-73,0, -25,0)	-38,3* ^A (-54,4, -28,8)
Вобэнзим	142,5 (136,0, 153,0)	96,0 (88,0, 114,0)	-46,5* (-57,0, -34,0)	-35,5* ^{AB} (-39,4, -21,1)
Плацебо	144,5 (129,0, 151,0)	101,5 (92,0, 123,0)	-26,5* (-51,0, -22,0)	-17,3* ^B (-36,6, -12,5)
Все указанные значения – средние (95% доверительного интервала)				
*Существенно отличается от «изменений нет» ($P < 0,05$).				
^{A, B} Группы исследования с различными надстрочными знаками отличаются в одной и той же колонке ($P < 0,05$)				

Обсуждение

По индексу функциональности Лекена прием комбинации ферментов, таких как Вобэнзим плюс (2 таблетки три раза в день в течение 12 недель), пациентами среднего и старшего возраста с остеоартритом коленного сустава средней и большой тяжести привел к существенным улучшениям в том, что касается купирования болевого синдрома и улучшения функционирования сустава. Самостоятельная оценка уменьшения степени боли, связанной с больным коленом, фиксировалась в соответствии с данными опроса врачом. Наблюдались существенные улучшения в способности ходить на существенные расстояния, а также в гибкости сустава. Преимущества применения Вобэнзима плюс были сопоставимы с действием диклофенака (150 мг) и существенно превышали реакцию на плацебо. Профиль побочного действия Вобэнзима плюс подобен плацебо.

Помимо этого использование заведомо эффективного лекарственного средства (количество принятых таблеток), потенциально косвенная мера оценки эффективности лечения, сократилось на 95% в группе приема Вобэнзима плюс, по сравнению с группой плацебо (0,5 по сравнению с 10 таблетками, соответственно), в то время как между группами приема плацебо и диклофенака, или Вобэнзима плюс и диклофенака существенной разницы не наблюдалось. Большой разницы между процентом пациентов, принимавших диклофенак, между тремя группами не наблюдалось. Использование заведомо эффективного лекарственного средства ассоциировалось с меньшей реакцией на лечение во всех трех группах, хотя значительного уровня оно достигло только в группе приема диклофенака (данные не показаны). Так как (1) парацетамол применялся только тогда, когда самостоятельно оцененный уровень боли превышал самостоятельно определенный пороговый уровень дискомфорта, (2) тот же процент пациентов прибег к фармакологическому болеутоляющему средству, по меньшей мере, один раз в каждой группе, и (3) среднее количество таблеток парацетамола, принятых пациентом, было сокращено в группе приема ферментов. Такие данные показывают, что прием Вобэнзима плюс сопровождался меньшим числом случаев превышения порогового уровня комфорта, клинически значимый результат, наблюдавшийся на протяжении 12 недель исследования.

Как комбинация ферментов, так и диклофенак показали противовоспалительное действие [16, 17, 18]. ОА не связан с измеряемой системной, но с местной реакцией в виде воспаления. Соответственно, данные настоящего исследования не подтверждают действие на маркеры системного воспаления. Гашение местного воспаления в ОА сопровождается улучшением клинических симптомов (уменьшение опухания и купирование боли), но не

Таблица 4 – Потребление парацетамола (ацетаминофена)

	Среднее количество принятых таблеток	Пациенты, принимавшие парацетамол	
		n	%
Диклофенак	4,0 ^{1,AB} (0,0, 23,0)	26	56,5
Вобэнзим	0,5 ^A (0,0, 7,0)	26	50,0
Плацебо	10,0 ^B (2,0, 22,0)	33	63,5

¹Все указанные значения – средние (95% доверительного интервала)
^{A,B}Группы исследования с различными надстрочными знаками отличаются в одной и той же колонке (P <0,05)

Таблица 5 – Побочное действие при продолжительном приеме

Группа исследования	Пол	Побочное действие
Диклофенак	Ж	Тошнота
	Ж	Диарея
	Ж	Острый лейкоцитоз
	Ж	Экзема
	Ж	Боли в желудке
Вобэнзим плюс	М	Отечность
	Ж	Изжога
	М	Боли в желудке
	М	Боли в спине
Плацебо	М	Боли в желудке, сопровождаемые гастроэзофагеальным рефлюксом и тошнотой
	Ж	Тошнота
	Ж	Тошнота
	Ж	Отечность ног
	М	Метеоризм и диарея
	М	Ненормальные результаты лабораторных исследований
М	Боли в желудке и головокружение	

лабораторных параметров. Клинические наблюдения показывают, что локальное противовоспалительное действие наблюдалось при использовании диклофенака и Вобэнзима плюс, так же как и улучшение функциональности сустава. Тем не менее, самостоятельная оценка уровня боли в соответствии с индексом выраженности остеоартроза WOMAC, вторичная мера измерения результатов, а также оценка функциональности сустава (подшкала WOMAC-C) существенно отличались между группами диклофенака и плацебо, но не отличались в группах Вобэнзима плюс и плацебо или диклофенака. Тенденция улучшения в группе Вобэнзима плюс, как показывает анализ WOMAC, подобна результатам по индексу Лекена, но не достигла статистической значимости.

Существует множество литературных источников, в которых рассматриваются эффективность и безопасность применения комбинации ферментов в купировании боли в суставах [7-11, 16, 19-23]. Так же в нескольких отчетах о проведенных исследованиях сообщалось об улучшении подвижности и восстановлении после точечных травм, включая более быстрое возвращение к тренировкам или соревнованиям [24-27]. Тем не менее, в большинстве своем такие исследования были сравнительными без контроль-

ной группы применения плацебо. Значения, полученные в результате таких исследований, ограничены, так как невозможно определить дополнительные преимущества комбинации ферментов за пределами определенного влияния плацебо на субъективные меры определения уровня боли в суставе [28, 29]. В случае, когда группа плацебо исключена из плана исследования и клинических исследований, определяющих эффективность пероральных препаратов в лечении ОА, «эффект плацебо» может быть как статистически, так и клинически значимым [30]. Текущее исследование включает в себя как группу диклофенака, являющуюся активной группой сравнения, так и контрольную группу плацебо. Предыдущие исследования, показавшие эффективность Вобэнзима плюс в купировании болевого синдрома, были, в основном, сравнительными исследованиями и подтверждали его сопоставимость с НПВП [7, 8, 9, 10, 11]. Соответственно, формат двойного слепого, плацебо-контролируемого, сравнительного исследования методом произвольной выборки является основной силой данного исследования. Пристальный мониторинг использования заведомо эффективного лекарственного средства является еще одной сильной стороной данного исследования, так как представляет собой дополнительную меру измерения результатов.

В то время как тот факт, что данное исследование проводилось в нескольких местах, является его силой, данные, полученные от участников двух мест проведения клинического исследования, были исключены из данного анализа, так как данные исследовательские центры не соблюдали протокол исследования. Таким образом, группа исследования, доступная для анализа, была меньше, чем ожидалось. Большое количество выбывших участников и, как результат, сокращенный размер выборки, являются основным ограничением данного исследования и существенно ограничивают возможность интерпретации таких результатов. Как таковое данное исследование должно рассматриваться как повторный анализ данных.

В данном анализе не проводилась оценка эффективности купирования острой боли в коленном суставе. Поэтому нельзя делать выводы в отношении эффективности купирования острой боли. Тем не менее, из-за прогрессивного характера данного состояния определение медицинского препарата или добавки, которая может использоваться безопасно и эффективно в течение длительного времени, является разумной клинической целью. Ввиду умеренного срока проведения данное исследование не показывает окончательно, что прием Вобэнзима плюс будет оставаться эффективным после 12 недель приема, или что Вобэнзим плюс будет оставаться более безопасным, чем прием диклофенака в течение более длительного срока. Тем не менее, данные исследования показывают сопоставимую эффективность и лучший профиль безопасности по сравнению с НПВП при многократном использовании на протяжении периода использования в 12 недель. Несмотря на то, что некоторые данные подтверждают безопасное применение комбинации ферментов в течение длительного срока, такого как 1-5 лет, данные исследования ограничены и относятся к группе исследования, не включенной в данное исследова-

ние (ревматический артрит, множественный склероз) [31, 32, 33]. Поэтому необходимо проведение дополнительных контролируемых исследований для подтверждения возможности безопасного применения Вобэнзима для обеспечения функционирования коленного сустава у взрослых пациентов на протяжении длительного периода времени.

Выводы

Комбинация ферментов Вобэнзим плюс может быть настолько же эффективной, как и НПВП диклофенак при лечении хронического ОА коленного сустава в течение 12 недель с профилем безопасности, подобным плацебо, хотя требуется дополнительное исследование. Использование Вобэнзима плюс уменьшает зависимость от парацетамола (ацетаминофена) для дополнительного болеутоления. Вобэнзим плюс может быть безопасной и эффективной опцией ежедневного контроля боли в суставе на протяжении длительного периода.

Конфликт интересов

Сонья Раум и Барри В. Ритц работают в компаниях, ассоциируемых с производством и продажей лекарственного препарата, используемого в данном исследовании. Других конфликтов интересов не существует.

Вклад авторов

Вольфганг В. Болтен является инициатором исследования, а также основным исследователем. Майкл Д. Глейд проводил статистический анализ данных. Сонья Раум и Барри В. Ритц участвовали в анализе и интерпретации данных, Барри В. Ритц также участвовал в составлении данной публикации вместе со всеми авторами. Все авторы участвовали в пересмотре документа и утверждали публикацию его окончательной версии. Все авторы согласились нести ответственность за все аспекты данной работы.

Благодарность

Авторы работы выражают свою благодарность Каролин Газелле и Келли Гибсону за их участие в подготовке данной научной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Lawrence R.C., Felson D.T., Helmick C.G. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II // *Arthritis and Rheumatism*. – 2008. – Vol. 58, no. 1. – P. 26–35
- 2 Felson D.T., Naimark A., Anderson J., Kazis L., Castelli W. and Meenan R.F. The prevalence of knee osteoarthritis in the elderly. The Framingham Osteoarthritis Study // *Arthritis & Rheumatism*. – 1987. – Vol. 30, no. 8. – P. 914–918
- 3 Abramson S.B. and Attur M. Developments in the scientific understanding of osteoarthritis // *Arthritis Research & Therapy*. – 2009. – Vol. 11, no. 3. – article 227
- 4 Felson D.T. Developments in the clinical understanding of osteoarthritis // *Arthritis Research and Therapy*. – 2009. – Vol. 11, no. 1. – article 203
- 5 Altman R.D. Early management of osteoarthritis // *The American Journal of Managed Care*. – 2010. – Vol. 16. – P. S41–S47
- 6 McGettigan P. and Henry D. Cardiovascular risk with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies // *PLoS*

- Medicine. – 2011. – Vol. 8, no. 9. – Article ID e1001098
- 7 Akhtar N.M., Naseer R., Farooqi A.Z., Aziz W. and Nazir M. Oral enzyme combination versus diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee—a double-blind prospective randomized study // *Clinical Rheumatology*. – 2004. – Vol. 23, no. 5. – P. 410–415
- 8 Singer F. and Oberleitner H. Osteoarthritis of the knee—effectiveness of enzymes vs diclofenac in acute phase of osteoarthritis of the knee—a randomized, double blind controlled study // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1996. – Vol. 146, no. 3. – P. 55–58
- 9 Singer F., Singer C. and Oberleitner H. Phlogenzym versus diclofenac in the treatment of activated osteoarthritis of the knee. A double-blind prospective randomized study // *International Journal of Immunotherapy*. – 2001. – Vol. 17, no. 2-4. – P. 135–141
- 10 Klein G., Kullich W., Schnitker J. and Schwann H. Efficacy and tolerance of an oral enzyme combination in painful osteoarthritis of the hip. A double-Blind, randomised study comparing oral enzymes with non-steroidal anti-inflammatory drugs // *Clinical and Experimental Rheumatology*. – 2006. – Vol. 24, no. 1. – P. 25–30
- 11 Klein G. and Kullich W. Short-term treatment of painful osteoarthritis of the knee with oral enzymes // *Clinical Drug Investigation*. – 2000. – Vol. 19, no. 1. – P. 15–23
- 12 Lequesne M.G. The algofunctional indices for hip and knee osteoarthritis // *Journal of Rheumatology*. – Vol. 24, no. 4. – P. 779–781
- 13 Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J. and Stitt L.W. Validation study of WOMAC: a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee // *Journal of Rheumatology*. – 1988. – Vol. 15, no. 12. – P. 1833–1840
- 14 Reitzenstein J.E., Yamamoto L.G. and Mavoori H. Similar erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein sensitivities at the onset of septic arthritis, osteomyelitis, acute rheumatic fever // *Pediatric Reports*. – 2010. – Vol. 2, no. 1. – P. 32–35
- 15 Bluman, A.G. *Elementary Statistics. A Step-by-Step Approach*, McGraw-Hill. – New York, NY, USA, 5th edition, 2004.
- 16 Mazourov V.I., Lila A.M., Klimko N.N., Raimuev K.V. and Makulova T.G. The efficacy of systemic enzyme therapy in the treatment of rheumatoid arthritis // *International Journal of Immunotherapy*. – 1997. – Vol. 13, no. 3-4. – P. 85–91
- 17 Friedrich F. Therapie der chronischen Adnexitis: Diclofenac oder Enzyme? Randomisierte doppelblinde Parallelgruppe gegen Diclofenac // *Der Allgemeinarzt*. – 1993. – Vol. 17. – P. 1061–1064
- 18 Lackovic V., Rovensky J., Horvathová M. and Malis F. Interferon production in whole blood cultures from volunteers and rheumatoid arthritis patients after medication with oral enzymes // *International Journal of Immunotherapy*. – 1997. – Vol. 13, no. 3-4. – P. 159–165
- 19 Kovalenko V.B., Shuba N.M., Golovatskiy I.V., Bortkevich O.P. and Yasinskaya V.A. Estimation of efficacy of basic therapy of rheumatoid arthritis on the basis of systemic enzyme therapy: results of five-year monitoring // *International Journal of Immunotherapy*. – 2001. – Vol. 17, no. 2–4. – P. 129–133
- 20 Klein G. and Kullich W. Pain reduction in rheumatic diseases by oral therapy with enzymes // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 1999. – Vol. 149, no. 21-22. – P. 577–580
- 21 Szczerko O., Cooley K., Mills E.J., Zhou Q., Perri D. and Seely D. Naturopathic treatment of rotator cuff tendinitis among Canadian postal workers: a randomized controlled trial // *Arthritis Care and Research*. – 2009. – Vol. 61, no. 8. – P. 1037–1045
- 22 Leipner J., Iten F. and Saller R. Therapy with proteolytic enzymes in rheumatic disorders // *BioDrugs*. – 2001. – Vol. 15, no. 12. – P. 779–789
- 23 Wittenborg A., Bock P.R., Hanisch J., R. Saller, and Schneider B. Comparative epidemiological study in patients with rheumatic diseases illustrated in an example of a treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs versus an oral enzyme combination // *Drug Research*. – 2000. – Vol. 50, no. 8. – P. 728–738
- 24 Malovic P. Enzymoterapia futbalových urazov // *Casopis Medicina Sportiva Bohemica&Slovaca*. – 2008. – Vol. 7. – P. 138–140
- 25 Wörschhauser S. and Zuschlag J.M. Prophylaxe der weichteilverletzungen bei kontakt sportarten // *Der Allgemeinarzt*. – 1991. – Vol. 16. – P. 1285–1287
- 26 Doenicke A. and Hoernecke R. Wirksame Behandlung von Traumen mit Schwellungen und/oder Hämatom im Eishockeysport durch Enzymtherapie // *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. – 1993. – Vol. 5. – P. 214–219
- 27 Rahn H.D. Verkürzte Heilzeiten bei systemischer Therapie mit hydrolytischen Enzymen // *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. – 1995. – Vol. 46. – P. 426–431
- 28 Enck P., Bingel U., Schedlowski M. and Rief W. The placebo response in medicine: minimize, maximize or personalize? // *Nature Reviews Drug Discovery*. – 2013. – Vol. 12, no. 3. – P. 191–204
- 29 Zhang W., Robertson J., Jones A.C., Dieppe P.A. and Doherty M. The placebo effect and its determinants in osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials // *Annals of the Rheumatic Diseases*. – 2008. – Vol. 67, no. 12. – P. 1716–1723
- 30 Brien S., Lewith G., Walker A.F., Middleton R., Prescott P. and Bundy R. Bromelain as an adjunctive treatment for moderate-to-severe osteoarthritis of the knee: a randomized placebo-controlled pilot study // *QJM*. – 2006. – Vol. 99, no. 12. – P. 841–850
- 31 Paż A., Zaborski J., Kruszewska-Ozimska J., Członkowski A. and Członkowska A. Analysis of peripheral blood leukocyte immunophenotype during oral hydrolytic enzyme treatment of multiple sclerosis patients // *International Journal of Immunotherapy*. – 2002. – Vol. 18, no. 1. – P. 13–19
- 32 Klein G., Kullich W. and Schwann H. Double-blind trial of an enzyme therapy versus oral gold in rheumatoid arthritis // *Clinicum*. – 1995. – P. 2–8
- 33 Kovalenko V.B., Shuba N.M., Golovatskiy I.V., Bortkevich O.P. and Yasinskaya V.A. Estimation of efficacy of basic therapy of rheumatoid arthritis on the basis of systemic enzyme therapy: results of five-year monitoring // *International Journal of Immunotherapy*. – 2001. – Vol. 17, no. 2–4. – P. 129–133

Т Ұ Ж Ы Р Ы М

ВОЛЬФГАНГ В. БОЛТЕН¹, МАЙКЛ Д. ГЛЕЙД²,
СОНЬЯ РАУМ³ И БАРРИ В. РИТЦ⁴

¹Клаус-Милке клиникасы, Ляйбцигштрассе 23, 65191,
Висбаден қаласы, Германия

²Диетолог, Кедвале Авеню 8612, Скоки,
Иллинойс штаты, 60076, АҚШ

³Mucos Pharma GmbH&Co. KG, Мираусштрассе 17,
13509, Берлин, Германия

⁴Atrium Innovations, 4 Хиллман драйв, офис 190,
Каддис Форд, Пенсильвания штаты, 19317, АҚШ

**ЕРЕСЕКТЕРДЕГІ ТІЗЕ БУЫНЫНЫҢ ОСТЕОАРТРОЗЫ
КЕЗІНДЕ БАЙҚАЛАТЫН АУЫРСЫНУ СИНДРОМЫН БАСУ
КЕЗІНДЕГІ ФЕРМЕНТТЕР ҚОСЫНДЫСЫНЫҢ НӘТИЖЕЛІЛІГІ
МЕН ҚАУІПСІЗДІГІ: КЕЗДЕЙСОҚ ТАҢДАУ ӘДІСІ БОЙЫНША
ЕКІ СОҚЫРЛЫҚ, ПЛАЦЕБО-БАҚЫЛАНАТЫН ЗЕРТТЕУ
ӘДІСТЕРІ**

Остеоартроз (ОА) – буын шеміршек тінінің біртіндеп бұзылуы мен жергілікті қабыну процесімен жүретін тізе буынының дегенеративті ауруы. Тізе буынының шамалы және ауыр дәрежедегі остеоартрозы бар ересектерге Вобэнзим плюс ферменттер комбинациясын қолдану қауіпсіздігі мен әсерін анықтау мақсатында екі ретті соқыр, плацебо-бақылау зерттеулері жүргізілді. Қорытындысы ауырсынуды басу дәрежесі, қызметінің жақсаруы, жағымсыз әсерлерінің түрлері мен олардың жиілігі арқылы бағаланды. 12 апта бойы бір топ науқастар (жалпы саны -150) Вобэнзим плюс, екінші топ науқастар диклофенак (ҚСЕРП), немесе плацебо қабылдады. Вобэнзим плюс қосымша ретінде ауырсынуды басатын парацетамолға тәуелділікті төмендетеді және ұзақ уақыт бойы буындағы ауырсынуды күнделікті бақылау үшін қауіпсіз және әсерлі болып шықты.

Негізгі сөздер: остеоартроз, тізебуын артриті, қабыну, ауыру, Лекен шкаласы, вобэнзим плюс.

SUMMARY

WOLFGANG W. BOLTEN¹, MICHAEL J. GLADE²,
SONJA RAUM³, AND BARRY W. RITZ⁴

¹Klaus-Miehlke Klinik, Leibnizstraße 23, 65191
Wiesbaden, Germany

²The Nutrition Doctor, 8612 Kedvale Avenue, Skokie,
IL 60076, USA

³Mucos Pharma GmbH&Co. KG, Miraustraße 17,
13509 Berlin, Germany

⁴Atrium Innovations, 4 Hillman Drive, Suite 190,
Chadds Ford, PA 19317, USA

**THE SAFETY AND EFFICACY OF AN ENZYME COMBINATION
IN MANAGING KNEE OSTEOARTHRITIS PAIN IN ADULTS:
A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED
TRIAL**

Osteoarthritis is a degenerate disease of a knee joint, with gradual destruction and loss of cartilaginous tissue of a joint and local inflammatory processes. It was carried out double blind and placebo – controlled researches by method of casual selection for determination safety and efficiency of reception enzymes' combination (Wobenzym plus) by adults with osteoarthritis of a knee joint from moderated to the high severities. The assessment of results included extent of knocking over of pain, functioning improvement, and also types and frequency of side effects. Groups of patients (total quantities – 150) accepted Wobenzym plus, diclofenac or placebo within 12 weeks. Wobenzym plus reception reduces dependence on paracetamol for an additional for pain, and can be a safe and effective option of daily control of pain in a joint throughout the long period.

Key words: osteoarthritis, arthritis of knee joint, inflammation, pain, Lequesne's scale, Wobenzym Plus.

По всем вопросам статьи обращаться:
050026, Республика Казахстан, г. Алматы
Представительство MUCOS Pharma CZ
ул. Муратбаева, 62, оф. 68
Тел/факс.: +7(727) 253 66 94
эл. адрес: www@mucos.kz
моб/тел: + 7 701 914 76 74
zhanar.toktarova@mucos.kz

Впервые опубликовано Hindawi Publishing Corporation.
Arthritis Volume 2015, Article ID 251521, 7 pages
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/251521>

Статья поступила в редакцию 11.04.2015 г.