

УДК 616.718.56-001.056

Яременко О.Б.<sup>1</sup>, Федьков Д.Л.<sup>1</sup>, Яременко К.М.<sup>2</sup>, Комкіна М.О.<sup>1</sup>, Мазанко К.В.<sup>1</sup><sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна<sup>2</sup>КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва», м. Київ, Україна

## Ефективність, переносимість та вплив на метаболізм хрящової тканини неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана) у хворих на остеоартрит колінних суглобів

**Резюме. Актуальність.** Остеоартрит (ОА) є найпоширенішим хронічним захворюванням суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади й біль. Щодо лікування цієї патології, то останніми роками з'являється все більше публікацій про клінічну ефективність патентованого неденатурованого колагену 2-го типу (undenatured collagen type 2, UC-II™), який представлений в Україні брендом Меркана. **Метою** цього дослідження було повторно оцінити ефективність і переносимість неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана), а також визначити його вплив на метаболізм хрящової тканини при монотерапії у хворих з ОА колінних суглобів. **Матеріали та методи.** У дослідження були включені 30 хворих на ОА з залученням колінних суглобів, які мали на момент початку дослідження II чи III рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence. Усі включені хворі приймали неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) по 1 капсулі (40 мг) 1 раз на добу протягом 6 місяців. Продовження прийому нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у звичних для пацієнта дозах дозволялося протягом усього дослідження. Оцінювалися відповідь на лікування за WOMAC та шкалою Лекена, зміна частоти застосування НПЗП, динаміка С-телопептиду колагену II типу, що визначається в сечі (uCTX-II), динаміка показників товщини хряща колінного суглоба (сМ) та синовіту (за його наявності) за даними УЗД і переносимість препарату. **Результати.** Установлене вірогідне поліпшення всіх клінічних показників уже на 4-му тижні лікування — індекси Лекена і WOMAC знизились на 5,3 та 9,1 % відповідно. На момент завершення дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення. За даними УЗД, за 6 місяців потовщення хряща становило 5,6 % для правого та 17,6 % — для лівого колінного суглобів. Також на 12-му тижні лікування спостерігалось вірогідне зниження концентрації uCTX-II (продукту руйнації колагену II типу) на 5,6 %. Шість хворих із 20, які приймали НПЗП на початку лікування, припинили їх прийом. За весь період дослідження в жодного хворого не були відзначені несприятливі ефекти, які, на думку лікаря, були б пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. **Висновки.** Неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) ефективний щодо поліпшення клінічних проявів і метаболічних розладів хряща, має хороший профіль безпеки й може застосовуватись у лікуванні хворих на ОА з ураженням колінних суглобів.

**Ключові слова:** остеоартрит; SYSADOA; неденатурований колаген 2-го типу; undenatured collagen type 2; UC-II; Меркана; WOMAC; індекс Лекена; УЗД суглобів; uCTX-II

### Вступ

Остеоартрит (ОА) є найпоширенішим хронічним захворюванням суглобів, для якого характерні значні структурні пошкодження суглобів, функціональні розлади й біль. Через збільшення тривалості життя поширеність ОА у світі стрімко зростає [1], що зумовлює надзвичайно високе економічне навантаження, пов'язане з цим захворюванням [2].

За відсутності препаратів, що модифікують захворювання, нинішні стратегії лікування ОА спираються на комбінацію фармакологічних і/або нефармакологічних методів лікування з метою зменшення болю та поліпшення фізичної функції у хворих [3, 4]. Парацетамол та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) найчастіше використовували для досягнення цієї мети [5]. Однак питання безпеки, пов'язані із застосуванням

© «Біль. Суглоби. Хребет» / «Pain. Joints. Spine» («Bol', sustavy, pozvonočnik»), 2021

© Видавець Заславський О.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2021

Для кореспонденції: Яременко Олег Борисович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, 02000, Україна; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; контактний тел.: +38 (044) 540-96-91.

For correspondence: O.B. Iaremenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, T. Shevchenko boulevard, 13, Kyiv, 02000, Ukraine; e-mail: o.b.iaremenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

Full list of authors information is available at the end of the article.

НПЗП, значно обмежують їх використання, особливо для хворих із супутніми захворюваннями [6].

З іншого боку, у багатьох клінічних дослідженнях виявили потенційний позитивний вплив різних харчових добавок та симптоматичних повільнодіючих препаратів для лікування ОА (symptomatic slow action drugs for osteoarthritis — SYSADOA), таких як глюкозамін [7], хондроїтину сульфат (ХС) [8], гіалуронова кислота [9], вітамін D [10] і колаген [11, 12]. Водночас результати оцінки клінічної ефективності SYSADOA різними групами дослідників і за умов застосування різних варіантів цих лікарських засобів (наприклад, глюкозаміну сульфат і глюкозаміну гідрохлорид (ГГ), гіалуронова кислота різної молекулярної маси тощо) дуже неоднорідні й часто суперечливі. Так, у рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні, яке включало 201 пацієнта з остеоартритом колінного суглоба II–III ступеня за Kellgren-Lawrence, оцінювали ефективність курсового прийому глюкозаміну гідрохлориду у дозі 1500 мг/добу протягом 6 місяців. За результатами цього дослідження, прийом ГГ не продемонстрував переваг порівняно з плацебо щодо зменшення болю й функціональних порушень у пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба за даними опитувальника вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер (WOMAC). Крім того, не було продемонстровано жодних доказів структурно-модифікуючого впливу від курсового прийому глюкозаміну гідрохлориду порівняно з плацебо, зокрема, відсутні поліпшення морфологічних характеристик суглобового хряща на МРТ та вплив на зниження екскреції маркера деструкції хряща (СТХ-II) у сечі порівняно і з плацебо, і з початковим рівнем [7]. Ще одне багатоцентрове рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження на 164 пацієнтах із діагнозом остеоартриту колінного суглоба II–III ступеня за Kellgren-Lawrence мало на меті оцінити ефективність комбінації ХС 1200 мг + глюкозаміну сульфат 1500 мг протягом 6-місячного прийому. Результати цього дослідження продемонстрували відсутність переваги комбінації хондроїтину та глюкозаміну сульфату над плацебо у зменшенні суглобового болю та впливі на порушену функцію в пацієнтів з ОА через 6 місяців, що оцінювались за даними опитувальника WOMAC та візуально-аналоговою шкалою болю (ВАШ) [13]. Це стосується й різних похідних колагену, щодо механізмів дії та ефективності яких продовжуються клінічні дослідження, активно накопичується наукова інформація.

Колаген зазвичай є харчовою добавкою й міститься в таких продуктах, як риба та м'ясо. Однак його засвоєння низьке, оскільки в організмі він не гідролізується, тому для поліпшення засвоєння він має бути попередньо гідролізованим [14]. З іншого боку, неденатурований колаген типу II впливає на гуморальний і клітинний імунітет, захищаючи суглоби від пошкодження через індукцію та міграцію Т-регуляторних клітин (Tregs) та активацію ними синтезу протизапальних цитокінів [15, 16]. Крім того, Tregs також здатні стимулю-

вати хондроцити до синтезу компонентів хрящового матриксу, впливаючи на рівні протизапальних цитокінів [17, 18], зокрема трансформуючий фактор росту (TGF- $\beta$ ), інтерлейкін-4 (ІЛ-4) і інтерлейкін-10 (ІЛ-10), які через кровоносну систему синовіальної оболонки та субхондральної кістки потрапляють у синовіальну рідину. ІЛ-10 впливає на рецептори макрофагів і синовіоцитів, інгібуючи вивільнення прозапального ІЛ-1. TGF- $\beta$  стимулює синтез міжклітинної складової речовини хряща за рахунок пригнічення хондроцитів, які беруть участь у деградації колагену та інших білків позаклітинного матриксу, та активує анаболічні процеси й проліферацію хондроцитів, при цьому гальмуючи їх термінальну диференціацію на догіпертрофічній стадії [19]. Це сприяє перемиканню (shifting) метаболізму хондроцитів у бік синтезу компонентів міжклітинного матриксу [20].

Клінічну ефективність різних форм похідних колагену оцінювали в трьох систематичних оглядах, усі з метааналізом [21–23]. Автори двох останніх метааналізів 2018 і 2019 років [21, 22] дійшли висновку про сприятливі симптоматичні ефекти добавок із похідними колагену, але обидві групи дослідників підкреслювали необхідність триваліших досліджень у більшій популяції для остаточного встановлення їх терапевтичного ефекту у хворих з ОА.

Однак, незважаючи на наведені докази, належність цих препаратів до групи дієтичних добавок та відсутність стандартизованого алгоритму лікування з використанням цієї нової групи засобів залишають низку питань щодо їх реальної клінічної ефективності. Крім того, залишається недостатньо вивченим вплив колагену та його дериватів на метаболізм хрящової тканини у хворих з ОА.

**Метою** нашого дослідження було повторно оцінити ефективність та переносимість неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана), а також визначити його вплив на метаболізм хрящової тканини при монотерапії у хворих з ОА колінних суглобів.

## Матеріали та методи

У дослідження були включені 30 хворих на ОА із залученням колінних суглобів, які мали на момент початку дослідження II чи III рентгенологічну стадію за Kellgren-Lawrence. Діагноз ОА колінних суглобів встановлювали відповідно до класифікаційних критеріїв Американської асоціації ревматологів (American College of Rheumatology — ACR) 2006 року [26]. У період набору хворих проводили інструментальне обстеження кожного потенційного суб'єкта дослідження. Після обстеження в дослідження включали хворих, які дали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні й відповідали критеріям включення/виключення.

Критерії включення хворих у дослідження:

1. Хворі повинні були дати свою письмову згоду на участь у дослідженні, підписати й поставити дату в ній, що підтверджує, що хворий був проінформований про всі аспекти дослідження, перед тим як цьому хворому будуть виконані будь-які процедури скринінгу.

2. Хворий — чоловік або жінка будь-якої раси віком  $\geq 18$  років.

3. На момент скринінгового візиту хворі повинні були мати діагноз ОА колінного суглоба (одного чи обох), установлений відповідно до критеріїв ACR 2006 року, та мати рентгенівське зображення цільового колінного суглоба, зроблене не більше 1 року до початку дослідження, яке підтверджувало наявність ОА II–III стадії за класифікацією Kellgren-Lawrence.

4. Наявний біль у цільовому колінному суглобі, для купірування якого існує потреба в щоденному або періодичному застосуванні НПЗП або ацетамінофену (для місцевого або перорального застосування).

5. Відповідність усім 3 наведеним нижче критеріям:

— субшкала болю WOMAC:  $\geq 4$  балів за цифровою шкалою оцінки для досліджуваного колінного суглоба під час візиту скринінгу та візиту включення;

— субшкала фізіологічних функцій WOMAC:  $\geq 4$  балів за цифровою шкалою оцінки для досліджуваного колінного суглоба під час візиту включення;

— глобальна оцінка ОА хворим під час візиту включення повинна бути «задовільно», «погано» або «дуже погано».

6. Хворі повинні погодитись відмінити на час дослідження усі не передбачені дослідженням препарати для лікування болю, що пов'язаний з ОА, крім препаратів екстреної допомоги, та не використовувати заборонених препаратів для лікування болю протягом всього дослідження, за винятком ситуацій, дозволених протоколом.

7. Хворі повинні мати бажання й бути спроможними дотримуватися способу життя, що вимагається від них у рамках дослідження, розкладу візитів, плану лікування, розкладу лабораторних аналізів, інструментального обстеження та інших процедур дослідження.

Критерії виключення:

1. Вагітні жінки, жінки в період лактації, жінки, у яких була підозра на вагітність, та жінки, які планували завагітніти в період проведення клінічного дослідження.

2. Анамnestичні дані про будь-яке інше захворювання, яке могло вражати досліджуваний суглоб (колінний).

3. Анамnestичні дані про серйозну травму або хірургічне втручання на досліджуваному колінному суглобі протягом попереднього року.

4. Хірургічне втручання, що планувалося в період проведення дослідження.

5. Тяжка або повна інвалідизація (наприклад, хворий прикутий до ліжка або інвалідного візка, має мінімальну можливість або не має можливості самообслуговування).

6. Фіброміалгія, регіональні болі, викликані поперековою або цервікальною компресією з радикулопатією, або інші помірні або виражені болі, що можуть ускладнити оцінку лікарем або самооцінку хворим болем, що пов'язаний з ОА.

7. Анамnestичні дані, установлений діагноз, ознаки або симптоми клінічно значущого психічного захворювання.

8. Внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдів у досліджуваний колінний суглоб протягом 12 тижнів або у будь-який інший суглоб протягом 30 днів, що передують візиту включення.

9. Внутрішньосуглобове введення гіалуронової кислоти в досліджуваний колінний суглоб протягом 30 днів, що передують візиту включення.

10. Будь-який інший стан, який, на думку лікаря-дослідника, створить для хворого підвищений ризик для здоров'я або з будь-яких інших причин робить хворого невідповідним кандидатом для участі в цьому дослідженні.

Усі включені хворі приймали неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) по 1 капсулі (40 мг) 1 раз на добу протягом 6 місяців. Усі хворі завершили дослідження та виконали всі відповідні процедури дослідження. Продовження прийому НПЗП у звичних для пацієнта дозах дозволялося протягом усього дослідження.

Методи дослідження:

1. Оцінку клінічної ефективності досліджуваного препарату проводили за такими показниками:

— відповідь на лікування за WOMAC [27];

— відповідь на лікування за шкалою Лекена [28];

— зміна частоти застосування НПЗП під впливом прийому неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана).

2. Вплив на метаболізм хряща оцінювали з використанням таких лабораторних та інструментальних методів обстеження:

— динаміка С-телопептиду колагену II типу (нг/мл), який визначається в сечі (сCTX-II). С-телопептид колагену II типу (CTX-II) є продуктом руйнації колагену II типу, що зустрічається переважно в суглобовому хрящі. Попередні дослідження продемонстрували, що рівень сCTX-II у сечі значно підвищений у пацієнтів з ОА колінного суглоба порівняно з таким у здорових людей [29]. Рівні сCTX-II визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням тест-систем фірми Elabscience Biotechnology Inc. (США);

— динаміка показників товщини хряща колінного суглоба (см) та синовіту (за його наявності). Оцінку показників товщини хряща колінного суглоба (см) виконували на приладі GE LOGIQ S7 Expert R3 (Республіка Корея) з використанням лінійного датчика L50, частота 5–12 МГц. Хворих обстежували на початку дослідження та через 4, 12 і 24 тижні лікування. Для обох колінних суглобів застосовували стандартні позиціонування датчика, товщину хряща в пателофеморальному відділі визначали в трьох компартментах (медіальний, середній, латеральний) й відображали для розрахунку як середнє значення цих показників для кожного суглоба окремо.

3. Переносимість препарату оцінювали на підставі суб'єктивних відчуттів, що повідомляли лікарю хворі, і об'єктивних даних, отриманих дослідником у процесі лікування за такими критеріями:

— хороша переносимість: або не відзначаються, або спостерігаються поодинокі легкі несприятливі реакції,

які не впливають на працездатність і звичайний характер життєдіяльності хворого;

— задовільна: спостерігаються незначні несприятливі реакції, легко переносяться хворим, не заподіюють йому серйозних проблем і не вимагають відміни препарату;

— незадовільна: мають місце несприятливі реакції, які справляють значний негативний вплив на стан хворого, що вимагають відміни препарату та/або застосування додаткових медичних заходів.

Основні етапи та процедури дослідження та час їх проведення наведені в табл. 1.

Статистична обробка даних була виконана з використанням пакетів статистичних програм Microsoft Office Excel 2010 та Statistica 6.0. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

## Результати

Демографічну, анамнестичну й клініко-лабораторну характеристику хворих, у яких аналізували ефективність лікування, наведено в табл. 2. Як видно з табл. 2, серед загальної когорти обстежених хворих було вдвічі більше жінок, тривалість захворювання становила в середньому 10,2 року, дві третини хворих приймали НПЗП. Крім колінних суглобів, залучались дрібні суглоби кистей, суглоби стопи, кульшові суглоби, переважала поліартритична форма. Третина хворих мали вузликіву форму ОА. Вираженість клінічної симптоматики ОА була суттєвою, про що, зокрема, свідчать середні величини оцінки захворювання за ВАШ лікарем та болю за ВАШ хворим — більше ніж 50 мм. Серед супутньої патології переважала артеріальна гіпертензія, яку відзначали більше ніж у половини хворих.

Отримані результати свідчать про вірогідне покращення всіх клінічних показників вже на 4-му тижні лікування (табл. 3), що вказує на клінічно значущу ефективність неденатурованого колагену II типу UC-II™ (Меркана) вже на початку лікування. Так, індекси Лекена й WOMAC знизились на 5,3 та 9,1 % відповідно. Зниження цих показників продовжувалося протягом усього періоду лікування й на момент завершення дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення.

Позитивні клінічні зміни супроводжувались вірогідним збільшенням сумарного значення товщини суглобового хряща за даними УЗД (табл. 4). Певне потовщення суглобового хряща відмічали вже з 12-го тижня лікування зі збереженням позитивної динаміки протягом трьох наступних місяців лікування. За 6 місяців потовщення хряща становило 5,6 % для правого та 17,6 % — для лівого колінного суглобів. Принципову можливість репарації, збільшення товщини суглобового хряща при лікуванні SYSADOA відзначали і в інших дослідженнях [30–32].

Динаміка uCTX-II на тлі застосування неденатурованого колагену II типу виявилась неоднозначною (табл. 5). Хоча через 4 тижні лікування відзначалось суттєве підвищення концентрації uCTX-II, на 12-му тижні лікування спостерігалось вірогідне зниження цього показника на 5,6 %, що може свідчити про позитивний вплив 3-місячного прийому препарату на метаболічні процеси в хрящовій тканині.

Шість хворих із 20, які приймали НПЗП на початку лікування, припинили їх прийом (2 хворі через місяць лікування і 4 — після 3 місяців лікування), що також підтверджує ефективність цього препарату щодо зниження інтенсивності больового синдрому.

За весь період дослідження в жодного хворого не було відзначено побічних ефектів, які, на думку лікаря, були б пов'язані з прийомом досліджуваного препарату. Відповідно до заявлених критеріїв оцінки переносимість препарату була хорошою.

## Обговорення

Клінічна ефективність патентованого неденатурованого колагену II типу (undenatured collagen type 2, UC-II™) підтверджена низкою досліджень.

Зокрема, у порівняльному рандомізованому подвійному сліпому дослідженні в 52 пацієнтів з остеоартритом колінного суглоба середнього й тяжкого ступеня вивчали ефективність 3-місячного курсового прийому комбінації ХС 1200 мг + ГГ 1500 мг та неденатурованого колагену II типу (undenatured collagen type 2, UC-II™). Через 3 міс. у групі хворих, які приймали UC-II™, спостерігали значне зниження загального бала індексу WOMAC, що становило 33 % та перевершило результа-

Таблиця 1. Етапи та процедури дослідження

	Скринінг	0 тижн.	4 тиж. ± 3 дні	12 тиж. ± 3 дні	24 тиж. ± 3 дні
WOMAC	+	+	+	+	+
Індекс Лекена (опитувальник)		+	+	+	+
УЗД суглобів		+	+	+	+
Аналіз uCTX II		+	+	+	
Прийом НПЗП	+	+	+	+	+
Несприятливі явища	+	+	+	+	+

**Примітки:** УЗД — ультразвукове дослідження; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати; WOMAC — індекс вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер; uCTX II — С-телопептид колагену II типу, що визначається в сечі.

ти в групі хворих, які отримували комбінацію ГГ + ХС, у 2,3 раза. Крім того, рівень больового синдрому за ВАШ через 3 міс. у групі УС-II™ знизився на 40 % та перевершив результати групи комбінації ГГ + ХС (зниження за ВАШ на 15 % через 3 міс.) у 2,5 раза. Оцінка результатів за даними альгофункціонального індексу Лекена також показала більшу ефективність в групі УС-II™ — зниження на 20 % порівняно з початковим рівнем, тоді як у групі комбінації ГГ + ХС вірогідного покращення не спостерігалось протягом усього періоду лікування. Уже після першого місяця в групі хворих,

які приймали УС-II™, необхідність у додатковому знеболюванні була відсутня у 69,2 % пацієнтів, тоді як у групі хворих, які отримували комбінацію ГГ + ХС, цей показник був значно гіршим — 11,5 % хворих [24].

Також Lugo та співавт. [20] вивчали ефективність та переносимість УС-II™ у здорових осіб без артриту в анамнезі чи болю в суглобах у спокої, але з дискомфортом у суглобах при інтенсивному фізичному навантаженні. Через 4 міс. в осіб, які отримували УС-II™, покращилося розгинання колінного суглоба порівняно з плацебо (81 та 74°). У осіб, які отримували УС-II™, спостерігали

**Таблиця 2. Характеристика хворих на ОА за основними демографічними та клініко-лабораторними показниками**

Характеристика		Показник (кількість хворих (%) чи $M \pm \sigma$ )
Стать	Чол.	9 (30)
	Жін.	21 (70)
Вік, роки		64,1 $\pm$ 7,3
Зріст, см		163,4 $\pm$ 5,5
Маса тіла, кг		86,1 $\pm$ 14,1
Тривалість остеоартриту, роки		10,2 $\pm$ 6,3
Кількість залучених суглобів	Поліартрит	19 (63,3)
	Олігоартрит	8 (26,7)
	Моноартрит	3 (10)
Локалізація	Кульшові суглоби	13 (43,3)
	Колінні суглоби	30 (100)
	Суглоби кисті	14 (46,7)
	Суглоби стопи	12 (40)
Рентгенологічна стадія зліва	I	0 (0)
	II	20 (66,6)
	III	10 (33,3)
	IV	0 (0)
Рентгенологічна стадія справа	I	0 (0)
	II	20 (66,6)
	III	10 (33,3)
	IV	0 (0)
Форма ОА	Вузликів	10 (33,3)
	Безвузликів	20 (66,7)
Жовчнокам'яна хвороба		2 (6,7)
Сечокам'яна хвороба		7 (23,3)
Цукровий діабет II типу		3 (10)
Артеріальна гіпертензія		17 (56,7)
Варикозна хвороба нижніх кінцівок		8 (26,7)
Приєм НПЗП за останній рік		27 (90)
Приєм НПЗП за останній місяць		20 (66,7)
Ендопротезування кульшового суглоба		2 (6,7)
Оцінка захворювання за ВАШ лікарем, мм		51,1 $\pm$ 14,2
Оцінка болю за ВАШ хворим, мм		57,7 $\pm$ 16,5

**Примітки:** ВАШ — візуальна аналогова шкала; НПЗП — нестероїдні протизапальні препарати.

збільшення в 2 рази тривалості безбольового періоду при фізичному навантаженні (степміл-тест) порівняно з початковим рівнем через 120 днів (2,8 та 1,4 хв).

Наступне дослідження цієї ж групи авторів [12] було присвячене питанням ефективності та переносимості УС-II™ у 191 хворого з ОА колінних суглобів порівняно з плацебо та комбінацією ХС 1200 мг + ГГ 1500 мг, які використовували протягом 6 міс. Через 6 міс. у групі хворих, які приймали УС-II™, спостерігали значне зниження загального бала індексу WOMAC порівняно з хворими, які отримували плацебо (на 33 %) та комбінацію ГГ + ХС (на 21,4 %). Також в осіб, які приймали УС-II™, відзначалось вірогідне поліпшення за всіма підшкалами WOMAC: за підшкалою болю — на 41,2 % порівняно з групою плацебо та на 25 % — порівняно з групою ГГ + ХС; за підшкалою скутості: на 33,7 % краще за результати в групі плацебо та на 22,7 % — за результати в групі ГГ + ХС; за підшкалою фізичної функції: на 30,1 % — за результати в групі плацебо та на 19,7 % краще за результати в групі ГГ + ХС. Крім того, УС-II™ значно зменшував потребу в знеболювальних засобах: 17,5% хворих в групі УС-II™ потребували додаткового знеболання за весь період спостереження, тоді як у групі плацебо — 48,3 %, а в групі ГГ + ХС — 32,3 %. Протягом усього періоду спостереження вірогідної різниці в ефективності між плацебо і ГГ + ХС не спостерігалось. Таким чином, було доведено вірогідно вищу ефективність УС-II™ порівняно з комбінацією ГГ та ХС.

У 2017 році Вагі та співавт. [25] вивчали здатність УС-II™ запобігати руйнуванню суглобового хряща на мишачих моделях посттравматичного ОА (часткова медіальна меніскектомія). Отримані результати довели, що застосування УС-II™ відразу після травми може поліпшити механічну функцію пошкодженого колінного суглоба й уповільнити дегенерацію суглобового хряща, що свідчило про можливий структурно-модифікуючий ефект УС-II™ та потребувало подальшого вивчення у хворих на ОА. Зокрема, у групі УС-II™ на гістологічних зрізах хряща великогомілкової кістки із забарвленням сафраніном було відмічене зменшення втрати хряща та утворення детриту порівняно з групою без лікування. Крім того, на 3D-зображенні епіфіза великогомілкової кістки в групі без лікування було чітко видно сформований остеофіт досить великих розмірів, тоді як у групі УС-II™ розміри остеофіту були значно меншими.

Результати, отримані в нашому дослідженні, продемонстрували вірогідне поліпшення всіх клінічних показників вже на 4-му тижні лікування — індекси Лекена і WOMAC знизились на 5,3 та 9,1 % відповідно, і їх зниження продовжувалось. Наприкінці дослідження поліпшення за індексом Лекена становило 25 %, а за індексом WOMAC — 33,1 % від вихідного значення.

Таким чином, отримані нами дані свідчать про клінічну ефективність неденатурованого колагену II типу УС-II™ (Меркана) вже на початку лікування.

**Таблиця 3. Динаміка клінічних показників у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу УС-II™ (Меркана) в загальній когорті хворих з ОА (M ± σ)**

Показник	До лікування	4 тижні	12 тижнів	24 тижні
Індекс Лекена	13,3 ± 3,98	12,60 ± 3,91*	11,20 ± 3,96*#	9,97 ± 4,14*#§
Індекс WOMAC	39,6 ± 13,50	36,00 ± 14,01*	30,00 ± 13,01*#	26,50 ± 11,55*#§

**Примітки:** вірогідність змін: \* — порівняно з вихідними значеннями,  $p < 0,01$ ; # — порівняно з 4-м тижнем,  $p < 0,01$ ; § — порівняно з 12-м тижнем,  $p < 0,01$ ; WOMAC — індекс вираженості ОА університетів Західного Онтаріо та Мак-Мастер.

**Таблиця 4. Динаміка товщини суглобового хряща за даними УЗД у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу УС-II™ (Меркана) хворих з ОА (M ± σ)**

Показник	До лікування	4 тижні	12 тижнів	24 тижні
Товщина хряща правого колінного суглоба за даними УЗД, см	0,18 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03	0,19 ± 0,02*#§
Товщина хряща лівого колінного суглоба за даними УЗД, см	0,17 ± 0,03	0,17 ± 0,02	0,18 ± 0,03*#	0,20 ± 0,03*#§

**Примітки:** вірогідність змін: \* — порівняно з вихідними значеннями,  $p < 0,01$ ; # — порівняно з 4-м тижнем,  $p < 0,01$ ; § — порівняно з 12-м тижнем,  $p < 0,01$ ; УЗД — ультразвукове дослідження.

**Таблиця 5. Динаміка концентрації іСТХ-II у процесі лікування неденатурованим колагеном II типу у хворих з ОА (M ± σ)**

Показник	До лікування	4-й тиждень	12-й тиждень
Концентрація іСТХ-II, нг/мл	0,18 ± 0,13	0,28 ± 0,19*	0,17 ± 0,13*#

**Примітки:** вірогідність змін: \* — порівняно з вихідними значеннями,  $p < 0,01$ ; # — порівняно з 4-м тижнем,  $p < 0,01$ , іСТХ-II — С-телопептид колагену II типу, що визначається в сечі.

**Висновки**

1. Неденатурований колаген II типу UC-II™ (Меркана) ефективний щодо поліпшення клінічних проявів і метаболічних розладів хряща, має хороший профіль безпеки й може застосовуватись у лікуванні хворих на ОА з ураженням колінних суглобів.

2. Динаміка клінічних та інструментальних показників під впливом лікування, а саме вірогідна різниця в ефективності між 12-м та 24-м тижнем терапії, свідчить на користь тривалого застосування неденатурованого колагену II типу — строком не менше ніж 6 місяців.

3. Особливості впливу неденатурованого колагену II типу на метаболізм хрящової тканини у хворих з ОА потребують подальшого вивчення.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

**Список літератури**

1. Vos T., Abajobir A.A., Abbafati C. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017. № 390. P. 1211-1159.

2. Salmon J.H., Rat A.C., Sellam J. et al. Economic impact of lower-limb osteoarthritis worldwide: a systematic review of cost-of-illness studies. *Osteoarthr. Cartil.* 2016. № 24. P. 1500-1508.

3. Bannuru R.R., Osani M.C., Vaysbrot E.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthr. Cartil.* 2019. № 27. P. 1578-1589.

4. Bruyère O., Honvo G., Veronese N. et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin. Arthritis. Rheum.* 2019. № 49. P. 337-350.

5. Yusuf E. Pharmacologic and non-pharmacologic treatment of osteoarthritis. *Curr. Treat. Options Rheumatol.* 2016. № 2. P. 111-125.

6. Olsen A.M.S., Fosbøl E.L., Lindhardsen J. et al. Long-term cardiovascular risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug use according to time passed after first-time myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Circulation*. 2012. № 126. P. 1955-1963.

7. Kwoh C.K., Roemer F.W., Hannon M.J. et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis Rheumatol.* 2014. № 66. P. 930-939.

8. Zegels B., Crozes P., Uebelhart D. et al. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthr. Cartil.* 2013. № 21. P. 22-27.

9. Tashiro T., Seino S., Sato T. et al. Oral Administration of Polymer Hyaluronic Acid Alleviates Symptoms of knee

osteoarthritis: a double-blind, placebo-controlled study over a 12-month period. *Sci. World J.* 2012. № 2012. P. 1-8.

10. Hussain S., Singh A., Akhtar M., Najmi A.K. Vitamin D supplementation for the management of knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* 2017. № 37. P. 1489-1498.

11. Benito-Ruiz P., Camacho-Zambrano M.M., Carrillo-Arcenales J.N. et al. A randomized controlled trial on the efficacy and safety of a food ingredient, collagen hydrolysate, for improving joint comfort. *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2009. № 60. P. 99-113.

12. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lane N.E. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition Journal*. 2016. № 15. P. 14.

13. Roman-Blas J.A. et al. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatology*. 2017. № 69(1). P. 77-85.

14. Sibilla S., Godfrey M., Brewer S. et al. An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: scientific background and clinical studies. *Open Nutraceuticals J.* 2015. № 8. P. 29-42.

15. Broere F., Wieten L., Klein Koerkamp E.I. et al. Oral or nasal antigen induces regulatory T cells that suppress arthritis and proliferation of arthritogenic T cells in joint draining lymph nodes. *J. Immunol.* 2008. № 181. P. 899-906.

16. Castrogiovanni P., Trovato F.M., Loreto C. et al. Nutraceutical supplements in the management and prevention of osteoarthritis. *Int. J. Mol. Sci.* 2016. № 17. P. 2042.

17. Müller R.D., John T., Kohl B. et al. IL-10 overexpression differentially affects cartilage matrix gene expression in response to TNF- $\alpha$  in human articular chondrocytes *in vitro*. *Cytokine*. 2008. № 44. P. 377-385.

18. Van Meegeren M.E.R., Roosendaal G., Jansen N.W.D. et al. IL-4 alone and in combination with IL-10 protects against blood-induced cartilage damage. *Osteoarthr. Cartil.* 2012. № 20. P. 764-772.

19. Li T.F., O'Keefe R.J., Chen D. TGF- $\beta$  signaling in chondrocytes. *Front. Biosci.* 2005. № 10. P. 681-8.

20. Lugo J.P., Saiyed Z.M., Lau F.C. et al. Undenatured type II collagen (UC-II®) for joint support: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in healthy volunteers. *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2013. № 10(1). P. 48.

21. García-Coronado J.M., Martínez-Olvera L., Elizondo-Omaña R.E. et al. Effect of collagen supplementation on osteoarthritis symptoms: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Int. Orthop.* 2019. № 43. P. 531-538.

22. Liu X., Machado G.C., Eyles J.P., Ravi V., Hunter D.J. Dietary supplements for treating osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* 2018. № 52. P. 167-175.

23. Van Vlijven J.P.J., Luijsterburg P.A.J., Verhagen A.P. et al. Symptomatic and chondroprotective treatment with

collagen derivatives in osteoarthritis: a systematic review. *Osteoarthr. Cartil.* 2012. № 20. P. 809-821.

24. David C., Crowley et al. Safety and efficacy of undenatured type II collagen in the treatment of osteoarthritis of the knee: a clinical trial, *International Journal of Medical Sciences.* 2009. № 6(6). P. 312-321.

25. Bagi C.M. et al. Oral administration of undenatured native chicken type II collagen (UC-II) diminished deterioration of articular cartilage in a rat model of osteoarthritis (OA). *Osteoarthritis and Cartilage.* 2017. № 25(12). P. 2080-2090.

26. Peat G., Thomas E., Duncan R. et al. Clinical classification criteria for knee osteoarthritis: performance in the general population and primary care. *Ann. Rheum. Dis.* 2006. № 65(10). P. 1363-1367. doi: 10.1136/ard.2006.051482.

27. Bellamy N., Buchanan W.W., Goldsmith C.H., Campbell J., 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. *J. Rheumatol.* 1988. № 15. P. 1833-1840.

28. Lequesne M., Mery C., Samson M., Gerard P. Indices of severity for osteoarthritis of the hip and knee. Vali-

dation. Value in comparison with other assessment tests. *Scand. J. Rheumatol.* 1987. № 65. P. 85-89.

29. Arunrukthavon P., Heebthamai D. et al. Can urinary CTX-II be a biomarker for knee osteoarthritis? *Arthroplast.* 2020. Vol. 2. № 6.

30. Pelletier J.-P. et al. Strontium ranelate reduces the progression of experimental dog osteoarthritis by inhibiting the expression of key proteases in cartilage and of IL-1 $\beta$  in the synovium. *Ann. Rheum. Dis.* 2013. № 72(2). P. 250-257.

31. Railhac J.-J., Zaim M., Saurel A.-S. et al. Effect of 12 months treatment with chondroitin sulfate on cartilage volume in knee osteoarthritis patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Clin Rheumatol.* 2012 Sep. № 31(9). P. 1347-57. doi: 10.1007/s10067-012-2022-4.

32. Martel-Pelletier J., Roubille C., Abram F., Hochberg M.C. et al. First-line analysis of the effects of treatment on progression of structural changes in knee osteoarthritis over 24 months: data from the osteoarthritis initiative progression cohort. *Ann. Rheum. Dis.* 2015. № 74(3). P. 547-556.

Отримано/Received 16.09.2021

Рецензовано/Revised 27.09.2021

Прийнято до друку/Accepted 30.09.2021 ■

#### Information about authors

O.B. Iarenko, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Internal Medicine 3, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: o.b.iarenko@gmail.com; phone: +38 (044) 540-96-91.

D.L. Fedkov, PhD, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

K.M. Iarenko, Oleksandrivska clinical hospital, Kyiv, Ukraine

M.O. Komkina, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

K.V. Mazanko, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**Conflicts of interests.** Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

**O.B. Iarenko<sup>1</sup>, D.L. Fedkov<sup>1</sup>, K.M. Iarenko<sup>2</sup>, M.O. Komkina<sup>1</sup>, K.V. Mazanko<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>*Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup>*MNPE "Oleksandrivska Clinical Hospital in Kyiv", Kyiv, Ukraine*

## Effectiveness, tolerability and cartilage metabolism of undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana) in patients with knee osteoarthritis

**Abstract. Background.** Osteoarthritis (OA) is the most common joint disease characterized by significant structural joints damage, functional disorders, and pain. In recent years, there have been a lot of publications regarding the clinical efficacy of patented undenatured collagen type II (UC-II™) presented in Ukraine as the Mercana brand. This study aimed to re-estimate the effectiveness and tolerability of undenatured collagen type II UC-II (Mercana) monotherapy and evaluate its impact on cartilage metabolism in patients with knee OA. **Materials and methods.** Thirty patients with knee OA (II to III X-ray stage by Kellgren-Lawrence) were enrolled. All participants received undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana), one capsule (40 mg) once a day within 6 months. The patients were allowed to continue non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in habitual dosage within the whole period of the study. The treatment response assessed by WOMAC and Leken's index, NSAIDs discontinuation, dynamics of collagen type II C-telopeptide determined in urine (uCTX-II), dynamics of knee cartilage thickness (cm) and synovitis (if present) measured with ultrasound, and the drug to-

lerability were assessed. **Results.** The significant improvement of all clinical parameters was determined already on the fourth week of the treatment — Leken's index and WOMAC decreased by 5.3 and 9.1 %, respectively. At the end of the study, the improvement of the Leken's parameters was 25 %, and WOMAC — 33.1 % compared with baseline. The ultrasound data demonstrated a 5.6% increase in cartilage thickness within 6 months for the right knee and a 17.6% increase for the left knee. The concentration of uCTX-II (product of collagen type II degradation) significantly decreased (by 5.6 %) by week 12. Six patients out of 20 who took NSAIDs at the beginning of the study discontinued their administration. Within the period of the study, no patient noted the adverse events associated with UC-II™. **Conclusions.** Undenatured collagen type II UC-II™ (Mercana) is clinically effective, has a positive metabolic effect on cartilage, a good safety profile, and can be used to treat patients with knee OA.

**Keywords:** osteoarthritis; SYSADOA; undenatures collagen type II, UC-II; Mercana; WOMAC; Leken's index; ultrasound of cartilage; uCTX-II

Дана інформація надана компанії Про-Фарма в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати тексту маркування/етикетування. Будь ласка, ознайомтеся з повним текстом маркування/етикетування для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до їх призначення пацієнтам.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. [www.pro-pharma.com.ua](http://www.pro-pharma.com.ua).

Матеріал затверджено до розповсюдження: 10.2021

Матеріал придатний до: 20.10.2026