

## СУЧАСНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТАБОЛІЧНО-ХОНДРОПРОТЕКТОРНОЇ ТЕРАПІЇ ОСТЕОАРТРОЗУ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ SAME-FLEX

За даними ВООЗ дегенеративно-дистрофічні захворювання суглобів відносяться до найбільш розповсюджених уражень опорно-рухового апарата [1]. На долю остеоартрозу різних стадій припадає найбільша кількість випадків, майже 80% в загальній структурі патології суглобів у осіб старше 60 років припадає на остеоартроз, а у 10-30% випадків остеоартроз призводить до непрацездатності різного ступеня [1,4,8]. В популяції питома вага остеоартрозу в загальній структурі захворюваності складає 12% та займає перше місце серед дегенеративно-дистрофічних уражень зокрема та серед патології суглобів в цілому [11].

За останні 30-60 років зафіксовано зростання захворюваності на остеоартроз у 5-9 разів. Медико-демографічні показники Європи та США засвідчують продовження процесу "старіння" населення та збільшення частки осіб старше 60 років, у 2020 році кількість населення цієї вікової групи збільшиться вдвічі [15]. Прогнозується збільшення повікової захворюваності на остеоартроз, особливо в працездатному віці, а також зростання захворюваності в дитячому і підлітковому віці – „омолодження остеоартрозу” [4,13,15]. Всі ці складові зумовлюють подальше зростання захворюваності на дану патологію як в абсолютних, так і у відносних величинах. Лікування остеоартрозу є комплексним і тривалим, а наявність часто множинної супутньої патології у пацієнтів літнього віку вимагає жорсткого підходу у виборі ефективної та безпечної терапії, який ґрунтується на достовірній доказовій базі.

Незважаючи на значні успіхи у вивченні ОА, проблема профілактики прогресування та лікування даної патології суглобів залишається актуальною. Сьогодні, перелік протиартрозних заходів та протиартрозних фармакологічних засобів постійно переглядається з позицій доказової медицини, обґрунтованості їх патогенетичної дії, ефективності та безпечності для хворих. Ще донедавна, серед протиартрозних препаратів, що найбільш активно застосовувалися практично у всіх стадіях захворювання, а на початкових стадіях вважалися найбільш ефективними, були препарати хондропротекторної дії, що відносяться до групи SYSADOA (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis) (сполуки хондроїтину, глюкозаміну,

гіалуронату, неомилюючі сполуки авокадо та сої, діацереїн) [7,8].

На сьогоднішній день, за результатами проведених багато-центрових досліджень та їх мета-аналізу, доведено, що ефект виключно хондропротекторних препаратів при лікуванні остеоартрозу в ряді випадків виявляється не достатнім, а вплив цих препаратів на біоенергетичні процеси у клітинах суглобового хряща є незначним, що визначає неухильне прогресування остеоартрозу [11,12].

Результати даних досліджень знайшли своє відображення у сучасних рекомендаціях з лікування остеоартрозу, що розробляються провідними світовими антиревматичними організаціями. Так у останніх рекомендаціях OARSI (Osteoarthritis Research Society International) вказано: «Лікування із застосуванням глюкозаміну та/або хондроїтин сульфату може забезпечити лише симптоматичну користь у пацієнтів з ОА колінного суглоба. Якщо відповідь на лікування не є очевидною протягом 6 місяців, то лікування слід припинити» [15, 17].

У рекомендаціях європейської антиревматичної ліги EULAR (European League Against Rheumatism) у 2013 році в розділі з лікування остеоартриту кульшових суглобів зазначається: «SYSADOA (глюкозамін сульфат, хондроїтин сульфат, гіалуронова кислота) мають симптоматичний ефект і низьку токсичність, але величина ефекту мала, відповідні для досліджень пацієнти чітко не визначені, клінічно значуща структурна модифікація хряща, а також і фармакоеконімічні аспекти лікування не є добре вивченими» [15].

Американська колегія ревматологів ACR (American College of Rheumatology), опублікувала наступне: «У той час як ряд досліджень підтверджують ефективність як глюкозамін сульфату, так і хондроїтин сульфату для паліативного лікування болю в суглобах у пацієнтів з ОА колінного суглоба, підкомітет вважає, що передчасно робити конкретні рекомендації щодо їх використання при цій патології, через методологічні міркування, в тому числі через відсутність стандартизованих оцінок результатів, а також через нестачу чіткої інформації про дизайн досліджень у цих опублікованих доповідях» [5,9].

Національний інститут здоров'я та клінічних переваг США – NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) у своїх рекомендаціях 2013 року вказує: «Використання сполук глюкозаміну або хондроїтину не рекомендується для лікування остеоартриту».

Отже, як видно з викладеного вище, з появою нових знань про патогенез остеоартрозу, накопиченням даних про результати застосування окремих методів лікування та груп препаратів відбувається переосмислення провідних напрямків у лікуванні. Застосування препаратів групи SYSADOA сьогодні не втратило свого значення у лікуванні остеоартрозу як в аспекті безпечності, так і в аспекті позитивного симптоматичного ефекту різної тривалості. Щодо їх патогенетичного впливу сьогодні немає достатніх доказів. В той же час, все більше доказів з'являється на користь раннього застосування у комплексі лікувальних заходів так званих додаткових та альтернативних методів лікування (ДАМЛ), зокрема групи метаболічних препаратів для фармакологічного лікування [9,15]. Останні застосовуються як самостійно, так і у комбінації з нестероїдними протизапальними препаратами та групою SYSADOA. Метаболічні препарати характеризуються здатністю до прямої участі та стимуляції клітинних біосинтетичних процесів, біорегуляторним, антиоксидантним, знеболюючим та протизапальним ефектами [3,6,10]. Лише для небагатьох засобів ДАМЛ наявні докази ефективності у лікуванні остеоартрозу. Найбільшу доказову базу мають S-аденозил-L-метионін (SAM-e), метіонін, метилсульфонілметан (MSM) [2, 3, 6, 10, 13, 14, 16].

Одним з ефективних препаратів для лікування ранніх стадій остеоартрозу є «SAM-e-FLEX» – комбінований препарат, до складу якого входить глюкозаміна сульфат, а також S-аденозил-L-метионін та метилсульфонілметан, що мають найбільшу доказову базу та патогенетичну обґрунтованість серед ДАМЛ при остеоартрозі.

Предметом вивчення даного клініко-лабораторного дослідження стали ефективність та безпечність дії комбінації протіартрозних речовин у препараті «SAM-e-ФЛЕКС».

Обґрунтованість включення *глюкозаміна сульфату* обумовлена його трофічною дією на суглобовий хрящ. Відомо, що глюкозамін входить до складу ендогенних глікозаміногліканів хрящової тканини, стимулює синтез протеогліканів і збільшує поглинання сульфату суглобовим хрящем. Глюкозамін приймає участь у біосинтезі хондроїтину та гіалуронової кислоти, що є структурними елементами протеогліканів, сприяє норма-

лізації фосфорно-кальцієвого обміну у кістковій тканині. Ефективність застосування глюкозаміну сульфату підтверджена у ряді багатоцентрових клінічних досліджень [4,7,8,12,13].

*S-аденозил-L-метионін* (SAM-e) – це активний метаболіт амінокислоти метіоніну [2, 3, 10, 14]. Зовнішній S-аденозил-L-метионін приймає участь у більшості біохімічних реакцій організму людини та за принципом зворотного позитивного зв'язку стимулює вироблення ендогенного. Молекула S-аденозил-L-метионіну включається у біохімічні реакції як донор метильної групи при метилуванні фосфоліпідів у складі ліпідного шару клітинних мембран (трансметилування), як безпосередній попередник фізіологічних тіолових сполук – цистеїну, таурину, глутатіону (що є одним з найбільш важливих внутрішньоклітинних антиоксидантів), як попередник коензиму А (транссульфування) [10, 14]. В ряді біохімічних досліджень встановлено, що S-аденозил-L-метионін стимулює регенерацію клітин, проліферацію гепатоцитів та інших клітин організму активізуючи біосинтетичні процеси на рівні рибосом (амінопролілірування) [2,3,16].

*Метилсульфонілметан* (MSM) – біоактивна форма сірки, що присутня в тканинах всіх живих організмів, має протизапальний ефект та стимулює регенеративні процеси сполучної тканини. Є докази широкого спектру біологічної дії метилсульфонілметану: антиоксидантної, детоксикаційної, протизапальної, знеболюючої, протиалергічної. Низка препаратів для лікування аутоімунних, алергічних і дегенеративно-дистрофічних захворювань містить MSM в якості додаткового компонента [9,15].

**Мета дослідження:** оцінити ефективність та безпечність застосування комплексного препарату «SAM-e-флекс» у системі лікування хворих на ранні стадії остеоартрозу.

## Матеріал та методи

Комплексне лікування та обстеження проведено у 30 пацієнтів з ОА колінного та 20 пацієнтів ОА кульшового суглоба у I-II стадії в періоді загострення без виражених явищ синовііту, середній вік яких склав 48,6±2,3 років. Хворих жіночої статі було 29 (61%), чоловічої – 21 (39%).

Всім хворим під час лікування призначався препарат «SAM-e FLEX®» по 1 таблетці 2 рази на добу через 1,5-2 години після прийому їжі упродовж 30 діб.

Як зазначалося вище, всі хворі були з початковими стадіями ОА (включно до другої стадії захворювання за класифікацією Kellgren та Lawrence), тобто мали початкові прояви ОА. Пацієнти не

мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної, ендокринної систем та нервової систем.

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів проводилось при первинному зверненні, та через 30 днів після лікування. Окрім загальноновідомих лабораторних (загальний аналіз крові, сечі, цукор крові і т. п.) та інструментальних (рентгенологічний) способів обстеження при оцінці результату лікування використовувались наступні критерії та параметри, що рекомендовані для включення до дизайну клінічних досліджень у системах EULAR (European League Against Rheumatism), SADOA (Slow Acting Drug in Osteoarthritis), OMERACT III (Outcome Measures in Arthritis Clinical Trials):

- визначення тривалості скутості та оцінка виконання повсякденної діяльності за індексом WOMAC;
- оцінка болю за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ);
- оцінка функціонального стану колінного суглоба методом підрахунку балів за шкалою Лісхолма;
- оцінка функціонального стану кульшового суглоба за шкалою Харріса;
- облік побічних ефектів та небажаних проявів при застосуванні SAM-e FLEX;
- визначення лабораторних показників активності біологічних маркерів катаболізму сполучної тканини у сироватці крові;
- загальна оцінка результату лікування пацієнтом;
- загальна оцінка результату лікування лікарем.

Клінічне обстеження хворих складалося зі збору анамнезу, огляду, пальпації суглоба та виконання клінічних тестів, специфічних для дегенеративного ураження суглобового хряща та внутрішньосуглобових елементів колінного та кульшового суглоба.

Опитування хворого починали зі з'ясування скарг, визначаючи гострий чи хронічний характер ураження, наявність запалення, фіксували увагу на анатомічних та/або функціональних відхиленнях. З анамнестичних відомостей найбільш важливим був етіологічний фактор, давнина страждання, наявність та механізм травми, наявність блокад суглоба.

Обстеження виконували у положенні стоячи, лежачи та при звішеній нозі. При огляді визначали вісь кінцівки, наявність згинально-розгинальних контрактур суглоба, зміну контурів суглоба в зв'язку з деформацією або синовітом, положення наколінка. Визначали симптоми ушкодження внутрішньосуглобових структур, наяв-

Таблиця 1. Шкала клінічної оцінки функції колінного суглоба (Lysholm J.)

Показник	Бали
<b>Кульгавість</b>	
Немає	5
Періодична або незначна	3
Значна або постійна	0
<b>Опороздатність</b>	
Повна	5
Тростина або милиці	3
Вагове навантаження неможливе	0
<b>Хода вгору по сходах</b>	
Без проблем	10
Незначно утруднена	6
Можлива по одній сходинці	2
Неможлива або можлива зі значним зусиллям	0
<b>Можливість повністю присісти</b>	
Без проблем	5
Незначно утруднена	4
Можливо до 90°	2
Неможливо	0
<b>Нестійкість</b>	
Немає нестійкості	25
Зрідка нестійкість при атлетичних чи інших значних фізичних навантаженнях	20
Часто нестійкість при атлетичних або інших значних фізичних навантаженнях	15
Нестійкість подеколи при звичайній руховій активності	10
Нестійкість часто при повсякденній руховій активності	5
Нестійкість при кожному кроці	0
<b>Набряклість суглоба</b>	
Немає	10
Виникає при значних фізичних навантаженнях	6
Виникає при повсякденних навантаженнях	2
Є постійно	0
<b>Біль</b>	
Немає	25
Іноді при значних фізичних навантаженнях	20
Часто при великих фізичних навантаженнях	15
Після довготривалої ходи	10
Після ходи менш ніж 2км	5
Постійний	0
<b>Блокада суглоба</b>	
Немає	15
Псевдо блокада "чіпляння"	10
Рідко	6
Часто	2
Блок на момент обстеження	0
<b>ІНТЕРПРЕТАЦІЯ СУМИ БАЛІВ</b>	
<b>Незадовільно</b>	<b>0-64</b>
<b>Задовільно</b>	<b>65-83</b>
<b>Добре</b>	<b>84-94</b>
<b>Відмінно</b>	<b>95-100</b>

ності реактивного синовіту та ознак ОА, а також інших уражень колінного та кульшового суглоба. Об'єм активних та пасивних рухів у суглобі оцінювали у градусах з допомогою кутоміра за нуль-прохідним методом.

Як зазначалося вище, до схеми обстеження хворих на ОА додавали такі клініко-функціональні тести, що давали можливість оцінити стан суглобів, ступінь суглобової декомпенсації на початку лікування та на його етапах: індекс WOMAC, шкалу Lysholm, шкалу Харріса, ВАШ – візуальну аналогову шкалу болю.

Індекс WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities osteoarthritis Index*). Індекс WOMAC відноситься до генеричних методів оцінки здоров'я хворих на остеоартроз. Тест представлено у вигляді опитувальника, що включає 24 питання, які характеризують біль (5 питань), скутість (2 питання) та функціональну здатність (17 питань) у хворих на остеоартроз колінних та кульшових суглобів. Індекс WOMAC високоінформативний показник, що застосовується для оцінки ефективності як медикаментозного, так і немедикаментозного лікування.

Шкала підрахунку балів колінного суглоба Лісхолма (*The Lysholm knee scoring scale*), що наведена у табл. 1, була запропонована Lysholm та Gillquist. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний», «задовільний», «хороший», або «відмінний». Абсолютно здоровому колінному суглобу відповідає показник у 100 балів. Показник 84 бала вважається нижньою межею відмінних/хороших результатів.

Шкала Харріс: оціночна система для кульшового суглоба (*Harris: Evaluation System of the Hip*) була розроблена Харрісом для оцінки результатів ендопротезування кульшового суглоба (Harris W.H., 1969) але, на думку самого автора, вона так само придатна для оцінки і інших методів лікування (табл. 2). Система

Таблиця 2. Харріс: оціночна система для кульшового суглоба (Harris: Evaluation System of the Hip, W. H. Harris, 1969)

Критерії оцінки	Бали
<b>I. БІЛЬ (максимум – 44 бала)</b>	
А. відсутній або може бути проігнорований	44
Б. легкий, періодичний, такий, що не обмежує активність	40
В. м'який біль, що не впливає на звичайну активність, рідко – помірний біль при незвичайному навантаженні, можна прийняти аспірин	30
Г. помірний біль, стійкий; деяке обмеження звичайної активності або роботи; періодично може знадобитися прийом препаратів потужніших ніж аспірин	20
Д. виражений біль, що сильно обмежує активність	10
Е. біль у ліжку, що скалічує, приковує до ліжка	0
<b>II. ФУНКЦІЯ (максимум – 47 балів)</b>	
<b>A. Хода (максимум – 33 бала)</b>	
1. Кульгавість	11
а. відсутня	8
б. легка	5
в. помірна	0
г. виражена	0
2. Додаткові засоби опори	
а. відсутні	11
б. тростинка на довгих дистанціях	7
в. тростинка звичайно	5
г. одна милиця	3
д. дві тростинки	2
е. дві милиці	0
ж. не може ходити	0
3. Дистанція пересування	
а. не обмежена	11
б. шість блоків (близько однієї милі)	8
в. два-три блока	5
г. тільки всередині будинку	2
д. ліжка та стілець	0
<b>Б. Активність (максимум – 14 балів)</b>	
1. Ходьба по сходах	
а. нормально без використання поручнів	4
б. нормально з використанням поручнів	2
в. у незвичайній манері	1
г. не може ходити по сходах	0
2. Взуття та шкарпетки	
а. вдягає легко	4
б. вдягає з утрудненням	2
в. не може вдягнути	0
3. Сидіння	
а. комфортно на звичайному стільці упродовж години	5
б. на високому стільці упродовж пів години	3
в. не може сидіти комфортно на будь-якому стільці	0
4. Їзда у громадському транспорті	1
<b>III. ВІДСУТНІСТЬ ДЕФОРМАЦІЇ (максимум – 4 бала)</b>	
а. фіксована згинальна контрактура менше 30 градусів (мінус 1 бал)	
б. фіксована привідна контрактура менше 10 градусів (мінус 1 бал)	
в. фіксована внутрішня ротація в екстензії менше 10° (мінус 1 бал)	
г. вкорочення кінцівки менше 3,2 см. (мінус 1 бал)	
<b>IV. АМПЛІТУДА РУХІВ (максимум – 5 балів)</b>	
Можлива амплітуда рухів у кожному інтервалі множиться на відповідний індекс	
<b>A. Флексія</b>	0 – 45 градусів * 1,0 45 – 90 * 0,6 90 – 110 * 0,3
<b>Б. Абдукція</b>	0 – 15 градусів * 0,8 більше 20 * 0
<b>В. Зовнішня ротація в екстензії</b>	0 – 15 * 0,4 більше 15 * 0
<b>Г. Внутрішня ротація будь-яка * 0</b>	
<b>Д. Аддукція</b>	0 – 15 градусів * 0,2 0 – 5 -20 * 0,3
<b>Для отримання оцінки цього критерію в балах, сума множин, що отримані по кожному діапазону і по кожній площині, множиться на 0,05</b>	

Харріса передбачає оцінку чотирьох категорій: біль, функція, деформація, амплітуда рухів. При цьому біль та функція є двома базовими категоріями, оскільки саме вони визначають показання до хірургічного втручання в переважній більшості випадків.

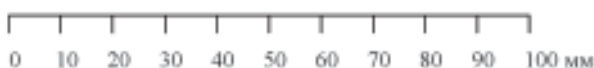
Кожна категорія оцінюється в балах, максимальний бал для категорії „біль” складає 44, для категорії „функція”, „амплітуда рухів” та „деформація” – відповідно 47, 5 та 4.

Для категорій „функція” та „амплітуда рухів” кінцевий бал отримують шляхом складання оцінок, що отримані за набором ознак, відповідних даній категорії. При оцінюванні амплітуди рухів, на думку автора, необхідно враховувати значимість зміни амплітуди руху для функції суглоба. Вважається, що амплітуда рухів в кульшовому суглобі в різних площинах та різних діапазонах має різне практичне значення. Зокрема, перші 45° згинання мають більшу цінність, ніж згинання в діапазоні від 90° до 130°. У зв'язку з цим, кожному діапазону рухів у відповідній площині визначений відповідний коефіцієнт (або індекс), що відображає функціональну значимість даного діапазону.

Для категорії „деформація” відсутність деформації оцінюється максимальним балом, що дорівнює 4. Наявність кожної з перерахованих форм деформації повинна супроводжуватись відніманням одного балу (за наявності 2-х деформацій віднімається 2 бали, 3-х – 3 бали, за наявності всіх чотирьох вказаних деформацій оцінка даної категорії дорівнює нулю). Стан лівого та правого кульшових суглобів визначається сумою балів по всім чотирьом категоріям. Максимальна кількість балів для одного суглоба, яку можна отримати, оцінюючи стан пацієнта за системою Харріса, дорівнює 100. Сума балів від 100 до 90 оцінюється як відмінна функція суглоба, від 89 до 80 – як добра, від 79 до 70 – як задовільна та менше 70 – як незадовільна.

Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ) (Visual analog pain scale (VAS), Huskisson) є загальним інструментом оцінки ступеня больового синдрому при багатьох патологічних станах. Вона являє собою горизонтальну лінію з позначками від 0 до 100 мм, початок якої відповідає відсутності больових відчуттів, а закінчення – максимальному болю. Для відповіді на питання про ступінь своїх больових відчуттів пацієнту пропонується відмітити точку на шкалі.

Оцінка інтенсивності больового синдрому за ВАШ Хаскісона



## Результати та їх обговорення

Клінічне спостереження за хворими проводили в динаміці: до початку лікування та через 30 днів після початку лікування. Функціональний результат був тим кращий, чим менше була вираженість больового синдрому, ранкової скутості та функціональних розладів суглоба за шкалою WOMAC, чим нижче суб'єктивна оцінка больового синдрому за ВАШ, чим більше сума балів за шкалою Лісхолма (для колінного суглоба) та Харріса (для кульшового суглоба) наближалася до 100.

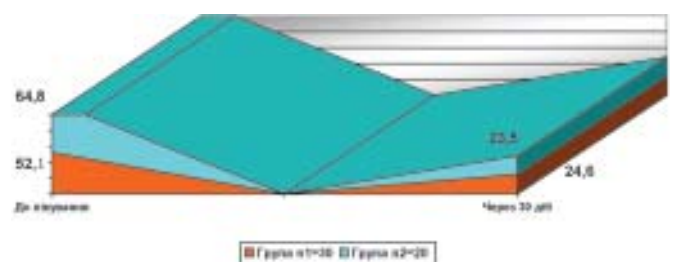
Таблиця 3. Оцінка функціональних результатів проведеного лікування у динаміці

Параметри оцінки	Колінний суглоб (n1=30)		Кульшовий суглоб (n2=20)	
	До лікування	Через 30 днів*	До лікування	Через 30 днів*
Шкала WOMAC (середній показник, мм)	52,1	24,6	64,8	23,5
Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Huskisson	61,8	21,7	73,2	25,8
Середній показник за шкалою LYSHOLM (у балах)	65,3	89,8	-	-
Оцінка за шкалою HARRIS (у балах)	-	-	76,4	87,6

Примітка: \* –  $p < 0,05$  при порівнянні до та після лікування.

Оцінка ефективності лікування за індексом WOMAC достовірно засвідчила позитивну динаміку зменшення больового синдрому, ранкової скутості та функціональної активності у хворих до та після проведеного лікування препаратом SAM-e-FLEX® як у групі хворих на ОА колінного так і кульшового суглобів. При цьому відзначено приріст позитивної динаміки групі  $n_1$  у 2,1 рази, а у групі  $n_2$  у 2,8 разів. Отже, результати проведеного лікування та динамічного спостереження в групах за індексом WOMAC підтвердили ефективність застосування SAM-e-FLEX® в межах терміну спостереження.

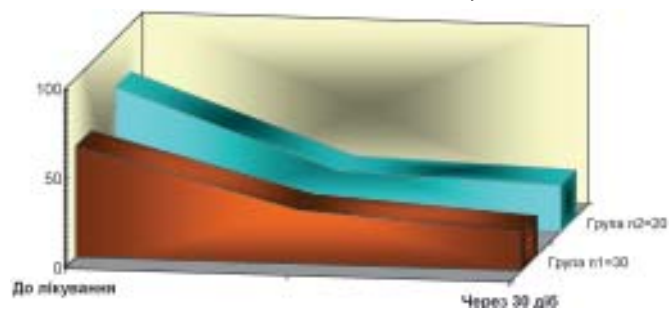
Оцінка болю, ранкової скутості за WOMAC



Оцінка результатів лікування за візуальною аналоговою шкалою (VAS, Huskisson) засвідчила істотне зменшення інтенсивності больового

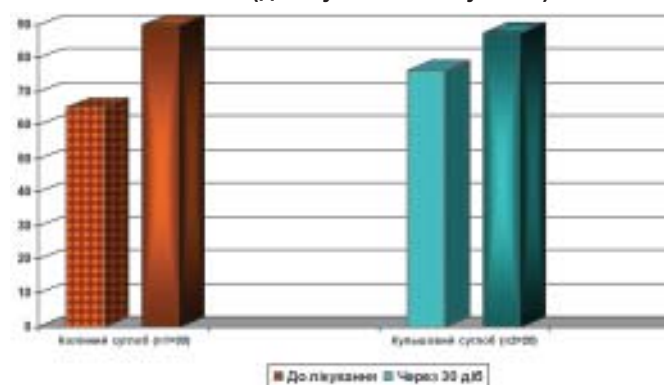
синдрому за період спостереження у обох групах. Так, середній показник інтенсивності больового синдрому у групі  $n_1$  до лікування складав 61,8, а через 30 днів, відмічено зниження інтенсивності больового синдрому у 2,8 разів (показник VAS – 21,7). У групі хворих на остеоартроз кульшового суглоба  $n_2$  спостерігали зменшення болю у 2,7 рази відповідно з рівня 73,2 до 25,8 за ВАШ.

Оцінка болю за показниками VAS, Huskisson



Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою LYSHOLM в межах 30-денного спостереження за загальною сумою балів засвідчила кращий функціональний результат. При цьому, до лікування середній рівень функціональної активності колінного суглоба у групі складав 65,3 бали, що відповідало задовільній оцінці. Після застосування SAM-e-FLEX®, рівень функції зріс в середньому до 89,8 балів, що відповідає доброму функціональному результату. Аналогічна ситуація спостерігалася у другій групі пацієнтів з остеоартрозом кульшового суглоба. Зокрема, в даній групі рівень функціональної активності зріс з 76,4 бали до 87,6 балів за шкалою HARRIS. Отже, перерозподіл результатів лікування за шкалою LYSHOLM та HARRIS засвідчив, що застосування комбінації S-аденозил-L-метіоніну, метилсульфонілметану та глюкозаміну сульфату позитивно впливає на перебіг остеоартрозу зменшуючи больовий синдром та забезпечуючи підвищення рівня активності хворих. При цьому препарат доцільно застосовувати у комплексному фармакологічному лікуванні на ранніх стадіях остеоартрозу.

Оцінка за шкалою LYSHOLM (для колінного суглоба) та HARRIS (для кульшового суглоба)



ідентичний. Небажані побічні ефекти були відмічені у 11 (22%) хворих, але прийому препарату упродовж курсу лікування та спостереження не припинив жоден з пацієнтів. Перш за все це пояснювалося порушеннями режиму прийому препарату, а також порушеннями дієти упродовж лікування та швидко усувалося шляхом їх корекції. Вираженість небажаних реакцій була оцінена на 1 бал у 5 пацієнтів та на 2 бали у 7 хворих. У більшості пацієнтів небажані реакції були виражені слабо або помірно. Найбільш частими були біль та дискомфорт в епігастральній ділянці у 8 хворих, а також відчуття нудоти у 3 хворих. Ці та інші побічні реакції від прийому SAM-e-FLEX® швидко усувалися шляхом корекції режиму застосування препарату, а також корекції дієти.

Таблиця 4. Частота виникнення небажаних побічних реакцій при застосуванні SAM-e-FLEX® ( $n_{\text{reaction}} = 50$ )

Побічна реакція	Застосування SAM-e ( $n=50$ )	
	абс.	%
1. Головний біль	-	-
2. Порушення сну, безсоння	-	-
3. Запаморочення	1	9%
4. Відчуття нудоти	4	32%
5. Біль та дискомфорт в епігастральній ділянці	7	63%
6. Метеоризм	2	18%
7. Діарея	3	24%
8. Закреп	-	-
9. Алергічні реакції	-	-

Результати лабораторного дослідження сироватки крові хворих. Особливо нами проведено визначення лабораторних показників активності запалення та біологічних маркерів катаболізму сполучної тканини у сироватці крові хворих, що отримали курс лікування з застосуванням препарату SAM-e-FLEX®. Дослідження проводилося у 30 хворих до початку лікування, а також після закінчення 30-денного періоду лікування. Результати порівнювалися з відповідними нормативними величинами. Результати лабораторного дослідження подані у таблиці 5.

Дані отримані при динамічному дослідженні сироватки крові досліджуваних хворих по активності колагенази – одного з ключових ферментів в метаболізмі основного білка кістково-хрящової тканини колагену, показали, що активність цього ферменту до початку лікування у 2,5 рази перевищувала норму, а через 30 днів лікування SAM-e-FLEX® зменшилася майже вдвічі, хоча і не досягла нормальної величини. Така динаміка зміни активності зазначеного ферменту вказує на достовірну ефективність застосування SAM-e-FLEX®,

Таблиця 5. Біохімічні показники основних маркерів метаболізму сполучної тканини у сироватці крові досліджуваних хворих (n<sub>lab</sub>=30)

Термін спостереження	Колагеназа, мкмоль/л·ч	Фракції гідроксипроліну, мкмоль/л		ГАГ, г/л	Гіалуронідаза, мкмоль/л·ч	Лужна фосфатаза мккат/л
		вільна	білково зв'язана			
До лікування	3,59±0,20	13,96±0,11	5,36±0,21	0,029±0,002	273,2±11,15	0,73±0,10
Через 30 діб*	1,85±0,17	11,59±0,21	10,10±0,17	0,014±0,001	219,6±3,43	0,77±0,04
Норма	1,52±0,16	11,63±0,20	10,14±0,55	0,057±0,003	228,0±10,10	0,71±0,06

по запобіганню значній активізації колагенази, яка призводить до деструктивних змін основного білка кістково-хрящової тканини – колагену та прогресуванню дегенеративно-дистрофічних змін в суглобі.

Результати дослідження біохімічних маркерів резорбції і синтезу кістково-хрящової тканини – фракцій гідроксипроліну, показав, що концентрація вільної фракції гідроксипроліну (маркера резорбції) до початку лікування переважала норму та становила 13,9 мкмоль/л, а концентрація показника синтезу – білково зв'язаної фракції – була істотно нижче нормальної величини, становлячи 5,36 мкмоль/л (табл. 5). Через 30 діб після проведеного лікування концентрація маркерів резорбції та синтезу у сироватці крові майже досягає норми, що доводить ефективність дії комбінації S-аденозил-L-метіоніну, глюкозаміну сульфату і метилсульфонилметану у препараті SAM-e-FLEX®.

Показники загальної активності фермента лужної фосфатази, яка відображає остеобластичну активність, в нормі значно нижчі у порівнянні з показником, що був визначений у хворих до початку лікування. Відомо, що активність лужної фосфатази значно зростає при активній резорбції кісткової тканини або її руйнуванні. Встановлено, що через 30 денний період лікування, активність ЛФ продовжувала зростати (табл.5), що показало відсутність впливу SAM-e-FLEX® на даний фермент.

Активність гіалуронідази виявилася значно підвищеною у хворих до початку лікування і становила 273,2 мкмоль/л·ч, при нормі 228,0 мкмоль/л·ч. Після проведеного лікування зафіксовано зменшення активності гіалуронідази навіть менше середньо фізіологічного значення (219,6 мкмоль/л·ч), що достовірно вказує на позитивну активність та ефективність дії SAM-e-FLEX® для запобігання руйнуванню глікозаміногліканів матрикса суглобового хряща (табл. 5).

Аналіз даних, одержаних при дослідженні концентрації ГАГ в плазмі крові показав, що на ранніх стадіях остеоартрозу SAM-e-FLEX® зменшує деградацію хряща та вихід вільних ГАГ в кров майже вдвічі у порівнянні з вихідним станом

(табл.5). При цьому середньо фізіологічні показники ГАГ у плазмі крові є значно вищими. Така ситуація ймовірно зумовлена істотним виснаженням сполучної тканини при остеоартрозі та тривалою втратою ГАГ, які дефрагментуються та швидко виводяться.

Таким чином, результати лабораторного дослідження довели, як ефективність застосування SAM-e-FLEX® для корекції низки біохімічних показників обміну кістково-хрящової тканини, так і підтвердили необхідність застосування додаткових фармакологічних і нефармакологічних засобів для комплексного впливу на відомі ланки патогенезу остеоартрозу (табл. 5).

## Висновки

Результати проведеного клінічного дослідження засвідчили ефективність застосування комбінованого препарату SAM-e-FLEX® при лікуванні хворих з початковими стадіями остеоартрозу. Визначено статистично достовірне зменшення больового синдрому та ранкової скутості за шкалою VAS та WOMAC, відмічено зростання функціональної здатності та активності хворих за шкалою оцінки функціонального стану колінного (LYSHOLM) та кульшового (HARRIS) суглобів.

Характер та частота виникнення побічних реакцій в групі спостереження засвідчили, що при застосуванні SAM-e-FLEX® спорадичні випадки негативних побічних ефектів повністю усувалися корекцією режиму застосування та дієтою і не потребували припинення лікування, що підтверджує безпечність його застосування у хворих на остеоартроз.

За даними лабораторного дослідження основних маркерів метаболізму кістково-хрящової тканини встановлено, що SAM-e-FLEX® ефективно впливає на нормалізацію активності колагенази, фракцій гідроксипроліну, гіалуронідази, а також сприяє зменшенню руйнування та виведення ГАГ.

Отже, SAM-e-FLEX® сучасний, ефективний та безпечний препарат, що характеризується метаболічною та хондропротекторною дією, та може застосовуватися в системі лікуванні хворих на остеоартроз.

## Література

1. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lafeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* 2011; 377:2115–26.
2. Bottiglieri T, Godfrey P, Flynn T, Carney MW, Toone BK, Reynolds EH. (1990). «Cerebrospinal fluid S-adenosylmethionine in depression and dementia: effects of treatment with parenteral and oral S-adenosylmethionine». *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53 (12): 1096–8.
3. Bottiglieri T. «Ademetionine (S-adenosylmethionine) neuropharmacology: implications for drug therapies in psychiatric and neurological disorders». *Expert Opin Investig Drugs*. 2007 Vol.6 (4): 417–26.
4. Bruyere O, Reginster JY. Glucosamine and chondroitin sulfate as therapeutic agents for knee and hip osteoarthritis. *Drugs Aging*. 2007;24(7):573-80.
5. Hochberg MC, Altman RD, April KT, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res* 2012;64:455–74.
6. Kagan, BL; Sultzer, DL; Rosenlicht, N; Gerner, RH (2010). «Oral S-adenosylmethionine in depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial». *Am J Psychiatry* 147: 591–595. PMID 2183633.
7. Kubo M, Ando K, Mimura T, Matsusue Y, Mori K. Chondroitin sulfate for the treatment of hip and knee osteoarthritis: current status and future trends. *Life Sci*. 2009 Sep 23;85(13-14):477-83.
8. Leeb B. A metaanalysis of chondroitinsulfate in the treatment of Osteoarthritis / B. Leeb, K. Montag // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 205–211.
9. Marc C. Hochberg, Roy D. Altman, Karine Toupin April et al. Recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee / American college of rheumatology 2012 / *Arthritis care & research* Vol. 64, no. 4, April 2012, pp 465–474.
10. Najm, WI; Reinsch, S; Hoehler, F; Tobis, JS; Harvey, PW (26 February 2004). «S-Adenosyl methionine (SAME) versus celecoxib for the treatment of osteoarthritis symptoms: A double-blind cross-over trial». *BMC Musculoskeletal Disorders* 5 (6): 6.
11. Pereira D, Peleteiro B, Araujo J, et al. The effect of osteoarthritis definition on prevalence and incidence estimates: a systematic review. *Osteoarthritis Cartilage* 2011;19:1270–85.
12. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C., Lee R.L., Lejeune E., Bruyere O., Gi-acovelli G., Henrotin Y, Dacre J.E., Cosset C. Long-term effects of glucosamine sulfate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*, (2011) 357: 251-256.
13. Richy F, Bruyere O, Ethgen O, Cucherat M, Henrotin Y, Reginster JY. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003 Jul 14;163(13):1514-22.
14. Rosenbaum, JF; Fava, M; Falk, WE; Pollack, MH; Cohen, LS; Cohen, BM; Zubenko, GS (May 2009). «The antidepressant potential of oral S-adenosyl-l-methionine». *Acta Psychiatrica Scandinavica* 81 (5): 432–436.
15. McAlindon T.E., Bannuru R.Sullivan., M.C., et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee Osteoarthritis / *Osteoarthritis and Cartilage*, Vol.22, 2014, pp. 363-388.
16. Tchantchou F, Graves M, Ortiz D, Chan A, Rogers E, Shea TB. (2006). «S-adenosyl methionine: A connection between nutritional and genetic risk factors for neurodegeneration in Alzheimer's disease». *J Nutr Health Aging*. 10 (6): 541–4. PMID 17183426.
17. Zhang W, Nuki G, Moskowitz RW, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis. Part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage* 2010;18:476–99.