

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОГО ХОНДРОПРОТЕКТОРНОГО ПРЕПАРАТУ NEMOLIX C3 В СИСТЕМІ ЛІКУВАННІ ХВОРИХ З РАННІМИ СТАДІЯМИ ОСТЕОАРТРОЗА

У роботі проведено аналіз сучасних патогенетичних підходів до лікування остеоартрозу з урахуванням рекомендацій міжнародних організацій з вивчення остеоартрозу OARSI, EULAR, NICE, ACR та даних доказової медицини. Показана актуальність, доказовість і результативність застосування метаболічних засобів в лікуванні, необхідність подальшого пошуку патогенетично обґрунтованих, безпечних та ефективних засобів для стимуляції метаболізму хондроцитів і відновлення хрящового матриксу. На підставі проведеного клінічного дослідження у 50 пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба I-II стадії (за Келлгрена і Лоуренсу) із застосуванням ВАШ, шкали WOMAC, LYSHOLM, TEGNER оцінена ефективність і безпека застосування комплексного препарату NEMOLIX C3® в системі лікування хворих з ранніми стадіями остеоартрозу колінного суглоба.

Результати проведеного клінічного дослідження показали ефективність застосування комбінованого препарату NEMOLIX C3® при лікуванні хворих з початковими стадіями остеоартрозу. У рамках спостереження встановлено статистично достовірне, зменшення болювого синдрому ранкової скрутості за шкалою VAS в 3,2 рази і WOMAC в 2,1 рази. Відзначено зростання функціональної здатності та активності хворих за шкалою оцінки функціонального стану колінного суглоба LYSHOLM в 1,6 рази і шкалою визначення рівня активності хворих за TEGNER в 2 рази.

Ключові слова: NEMOLIX C3, остеоартроз, патогенетичне лікування.

Згідно сучасної дефініції, остеоартроз це гетерогенна група захворювань різної етіології, що мають подібні біологічні, морфологічні та клінічні наслідки, в основі яких лежить ураження всіх компонентів суглоба (суглобового хряща, субхондральної кістки, зв'язок, капсули, синовіальної мембрани і періартикулярних м'язів) [3, 7, 10, 34, 37]. Розвиток ОА характеризується хронічним перебігом і тенденцією до прогресування з первинною дегенерацією суглобового хряща та подальшим приєднанням структурних змін субхондральної кістки та інших елементів суглоба.

Проведені епідеміологічні дослідження показали, що на ОА хворіє 10 – 12% обстеженого населення. Це захворювання уражає осіб працездатного віку, а у 18,3% хворих перші ознаки захворювання з'являються до 30 років [21, 25, 34, 37].

У США остеоартроз посідає друге місце після ортопедичної патології у рейтингу захворювань, які обмежують функціональну активність пацієнтів. За кількістю осіб зі зниженою функціональ-

ною активністю на тлі остеоартрозу (7 млн американців) він значно випереджає такі види патології, як ішемічна хвороба серця (5,5 млн), артеріальна гіпертензія (3 млн), бронхіальна астма (2,5 млн) та ін. (G.E. Lester, 2005)[10,20].

В Україні також відзначається висока поширеність остеоартрозу. Так, ця патологія виявляється у 47,7% жінок у віці 40-49 років, 62,8% – 50-59 років, 74,9% – 60-69 років, 79,9% – старше 65 років [37]. У чоловіків ці показники відповідно становлять 56,6%; 72,3%; 83,7% і 88,6% [37]. Причини остеоартрозу різноманітні, нерідко вони поєднуються, при цьому внесок багатьох факторів у становленні хвороби на етапах її розвитку може бути різним. Тут мають значення і механічні дії, і біологічні (генетичні) особливості суглобових структур, і запалення [15, 25, 33, 34, 36]. Як зазначалося вище, патологічний процес при остеоартрозі характеризується в першу чергу деградацією хряща. Гістологічні зміни в хрящі при цьому стосуються двох основних компонентів матриксу – колагену і протеогліканів, і виявляються вже на ранніх стадіях захворювання. Деградація хряща обумовлена зміною структури протеогліканів, агрегованих протеогліканів і зниженням агрегаційних властивостей мономерів [7, 10, 22, 34]. Ураження суглоба виявляється не лише деструкцією хряща, а й супроводжується запаленням синовіальної оболонки як внаслідок порушення процесів мікроциркуляції, так і в результаті пошкодження матриксу хряща. Протеолітичні ферменти та продукти деградації, які в надлишку надходять в синовіальну рідину, викликають запальну реакцію. Це супроводжується синтезом прозапальних цитокінів та матриксних металопротейназ: інтерлейкіну-1, фактора некрозу пухлини-альфа та ін., що в свою чергу посилює руйнування матриксу та хондроцитів [1, 9, 12, 30, 36]. 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 акту-

альною. Сьогодні, перелік протиартрозних заходів та протиартрозних фармакологічних засобів постійно переглядаються з позицій доказової медицини, обґрунтованості їхньої патогенетичної дії, ефективності та безпечності для хворих. Ще донедавна, серед протиартрозних препаратів, що найбільш активно застосовувалися практично на 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, неомілюючі сполуки авокадо та сої, діасереїн) [3, 4, 5, 7, 13, 27].

На сьогоднішній день, за результатами проведених багатоцентрових досліджень та їхнього 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 [10, 19, 20, 22, 26].

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» [22, 33].

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 фармакоекономічні аспекти лікування не є добре вивченими» [22].

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 міркуван-

ня, в тому числі через відсутність стандартизованих оцінок результатів, а також через нестачу чіткої інформації про дизайн досліджень у цих опублікованих доповідях» [10, 20].

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 вище викладеного, 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 [19, 22]. 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 [10, 20, 26]. Лише для небагатьох засобів ДАМЛ наявні докази ефективності у лікуванні остеоартрозу. Найбільшу доказову базу мають аденозин-метионін, метилсульфонілметан (MSM) [22, 26, 28, 31].

Сьогодні доведена значна роль запалення та активації процесів вільнорадикальної ліпопероксидації в патогенезі остеоартрозу (рис. 1.), що знаходить відображення практично у всіх сучасних рекомендаціях з лікування ранніх стадій остеоартрозу [1, 2, 3, 8, 9, 17, 18, 30, 22]. Зокрема, всі вони містять рекомендації, про включення до комплексу лікування стероїдних або/та нестероїдних протизапальних препаратів і антиоксидантних засобів [10, 16, 17, 20, 22, 33].

Встановлено, що прогресування остеоартрозу напряму пов'язано з частотою загострень, які характеризуються перш за все активізацією реактивного запалення, синовітом, посиленням больового синдрому, а також хронізацією та часто субклінічним перебігом запального процесу в суглобі [1, 2, 6, 11, 12, 14, 15, 23, 24] (рис. 2.).

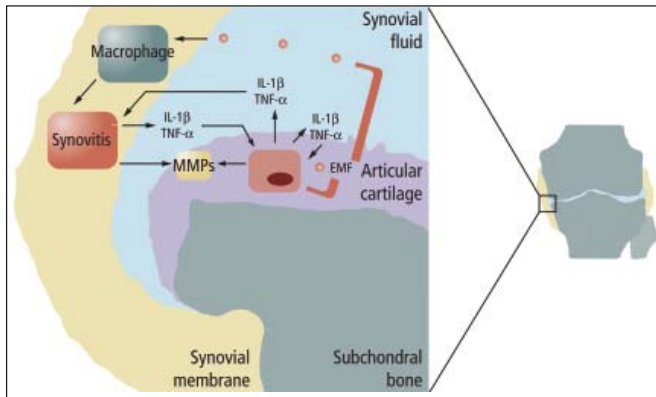


Рис. 1. Вивільнення позаклітинних фрагментів хрящового матриксу в синовіальну рідину, при механічних перевантаженнях, як фактор активації макрофагів та запуску синовіїту. Позаклітинні (екстрацелюлярні) фрагменти матриксу (EMF) активують макрофагальні клітини синовіальної оболонки, що є похідними синовіоцитів типу А. В результаті активації макрофагів ініціюється синовіїт. Активовані синовіальні клітини при синовіїті виділяють цитокіни – інтерлейкін (IL) - 1 β , фактор некрозу пухлин (ФНП) - α , а також матриксні металопротеїнази (MMP), які ушкоджують хрящ та в свою чергу активують хондроцити на вивільнення цитокінів. Одночасно, в хрящі фрагменти позаклітинного матриксу (EMF) також стимулюють хондроцити на вивільнення цитокінів та матриксних металопротеїназ. Все вищевказане замикає хибне коло, що призводить до руйнування хряща та субхондральної кістки [6, 12, 14, 11, 32].

В той же час, враховуючи наявність низки потенційних негативних сторонніх ефектів від застосування стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів (хондропатичний вплив гормонів, гастропатія, порушення з боку серцево-судинної системи та ін.), а також через наявність коморбідних станів у пацієнтів літнього віку, застосування цих важливих компонентів у лікуванні остеоартрозу часто обмежене або неможливе.

Все вищевказане обумовлює актуальність пошуку ефективних та безпечних засобів для профілактики і лікування остеоартрозу.

Саме тому предметом вивчення даного клінічного дослідження стали ефективність та безпечність дії комбінації біостандартизованих протиаартрозних, протизапальних та антиоксидантних речовин у препараті NEMOLIX C3[®].

NEMOLIX C3[®] є комбінацією трьох природних біостандартизованих компонентів. Випускається у формі желатинових капсул. До складу препарату входить природна сполука **biovaflex** у дозі 500 мг, що містить природні колаген, еластин, хондроїтин, глюкозамін, гіалуронову кислоту та трансформуючий фактор росту TGF- β . In vitro показано, що дані речовини, додані до культури хондроцитів, стимулюють синтез протеогліканів [19]. Результати ранніх короткострокових досліджень свідчать про ефективність колагену, еластину та глюкозаміну при пероральному прийомі. Глюкозаміну моносульфат та колаген є субстра-

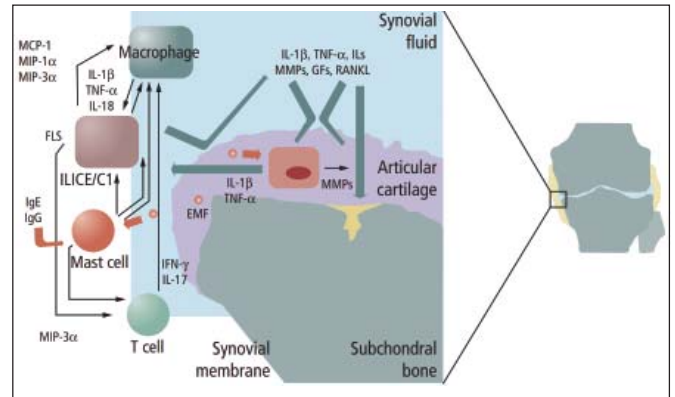


Рис. 2. Схема, що відображає значення запалення (синовіїту), як пускового механізму або як фактора прогресування остеоартрозу.

Після того, як тучні клітини (Mast cell) активуються від імуноглобуліну IgE/IgG або від позаклітинних фрагментів матриксу (EMF), вони в свою чергу активують Т-клітини, фіброblastоподібні синовіоцити (FLS) і макрофаги; синовіальні клітини вивільнюють цитокіни (наприклад інтерлейкін (IL) - 1 β і фактор некрозу пухлини (ФНП) - α), матриксні металопротеїнази (MMP), фактори росту і активатори ядерного (нуклеарного) фактора-NF- κ B ліганда (RANKL) в синовіальну рідину. Останні в свою чергу активують хондроцити на вивільнення цитокінів та туморнекротичного фактору, що посилює пошкодження позаклітинного матриксу та субхондральної кісткової тканини.

тами синтезу протеогліканів та колагену хондроцитами, крім того, глюкозамін бере участь у синтезі гіалуронової кислоти (речовини, що забезпечує в'язкість внутрішньосуглобової рідини), а також пригнічує активність металопротеїназ (колагенази, фосфоліпази).

Серія досліджень, проведених у США [20, 26, 32], дозволила сформулювати основні механізми дії унікальної біологічної сполуки **biovaflex**, як стимулятора метаболічної активності клітин суглобового хряща при остеоартрозі, а також інших клітин сполучної тканини:

- 1) стимуляція синтезу колагену через анаболічну дію завдяки наявності та збільшення експресії трансформуючого фактора росту TGF- β 1;
- 2) гальмування колагенолітичної активності хондроцитів за допомогою збільшення синтезу інгібітора плазміногенової активності, що веде до зменшення активності металопротеїназ (колагеназа, агреккіназа);
- 3) зменшення продукції прозапальних цитокінів та ПГЕ;
- 4) стимуляція синтезу протеогліканів та гіалуронату хондроцитами.

Другим компонентом препарату є **boswellin** – екстракт Босвелії Серрата (Індійський Ладан) у дозі 75 мг, що являє собою біостандартизовану ацетил-11-кето- β -босвелієву кислоту. Встановлено, що босвелієві кислоти мають унікальну здатність подвійного блокування лейкоцитарної еластази людини (HLE) та ферментативної активності ліпоксигенази-5 (рис.3.), які відіграють важливу

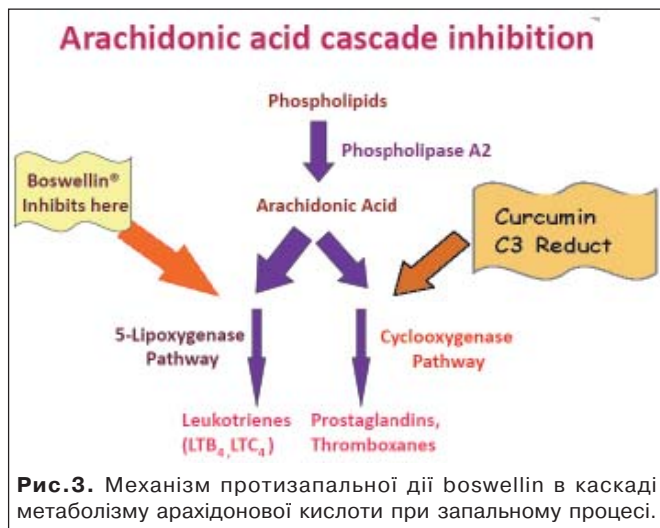


Рис. 3. Механізм протизапальної дії boswellin в каскаді метаболізму арахідонової кислоти при запальному процесі.

роль у розвитку запалення [28,31]. За результатами низки проведених досліджень, протизапальна дія даної речовини у застосованій дозі 75 мг, еквівалентна до дії нестероїдних протизапальних препаратів у відповідних добових дозах [28,31]. При цьому головною перевагою даної природної речовини є відсутність гастропатичного та кардіопатичного впливу при тривалому застосуванні.

Третій компонент препарату NEMOLIX C3® – екстракт куркуми – **curcumin C3 reduct** у дозі 50 мг. Це біостандартизований тетрагідрокуркуміноїд – каскадний антиоксидант. Основним механізмом дії даної речовини є пригнічення активності нуклеарного фактора NF-κB (рис. 2).

NF-κB (енхансер ядерного фактора каппа (легкого ланцюга) активованих В-клітин) – це білковий комплекс, який контролює транскрипцію ДНК. NF-κB знайдений у клітинах майже всіх типів тварин і бере участь в клітинних відповідях на патогенні стимули, такі як стрес, цитокіни, вільні радикали, ультрафіолетове опромінення, бактеріальні або вірусні антигени. Активація та порушення регулювання NF-κB пов'язане з раком, запаленням та аутоімунними захворюваннями. NF-κB відповідає за продукцію цитокінів та виживання клітин. Тетракуркуміноїди зменшують вираженість болю та запалення завдяки пригніченню ЦОГ-1 та ЦОГ-2, а також ліпоксигенази, а також мають виражений антиоксидантний ефект за рахунок активації антиоксидантних ферментів – каталази, SOD, GST, GSH-Px. [6, 16, 29, 30, 31, 32].

Враховуючи значну актуальність проблеми остеоартроза в світі, появу нових знань про патогенез захворювання, доказові дані про ефективність сучасних методів і засобів лікування, з огляду на необхідність пошуку нових ефективних та безпечних препаратів для лікування та профілактики остеоартроза, і нарешті зважаючи на патогенетичну доцільність і адекватність, природність,

біологічну стандартизацію та безпечність компонентів препарату NEMOLIX C3®, було проведено його клінічне дослідження у хворих з ранніми стадіями остеоартроза в українській популяції.

Мета дослідження: оцінити ефективність та безпечність застосування комплексного препарату NEMOLIX C3® у системі лікування хворих на ранніх стадіях остеоартроза колінного суглоба.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

За дизайном дане клінічне дослідження носило проспективний характер. З метою оцінки ефективності препарату була сформована клінічна група пацієнтів, ідентичних за характером та стадією захворювання, що за поінформованою згодою, включалися у дослідження.

Комплексне лікування та обстеження проведено у 50 пацієнтів з ОА колінного суглоба у I-II стадії в періоді загострення без виражених явищ синовііту, середній вік яких складав $48,6 \pm 2,3$ років. Хворих жіночої статі було 29 (61%), чоловічої – 21 (39%). Всім хворим під час лікування призначався препарат NEMOLIX C3® по 1 таблетці 1 раз 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). Пацієнти не мали інших ревматичних захворювань, а також гострих патологічних процесів з боку печінки, нирок, серцево-судинної, ендокринної систем та нервової систем. Також звертали увагу на відсутність алергічних реакцій на компоненти яєць в анамнезі.

Перед включенням в групу дослідження, з метою визначення та уточнення діагнозу, всім хворим проводилися загальноклінічні лабораторні обстеження, що дало можливість провести диференційну діагностику з специфічними і неспецифічними запальними захворюваннями суглобів (ревматоїдний артрит, реактивний артрит та ін).

З метою чіткого визначення рентгенологічної стадії остеоартрозу, перед включенням у групу дослідження, всім хворим виконувалося рентгенологічне обстеження колінних суглобів у навантаженні.

Комплексне клінічне обстеження пацієнтів проводилось при первинному зверненні, та через 30 діб після лікування. При оцінюванні результатів лікування використовувались 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 рівня активності хворого за шкалою Тегнера;
- облік побічних ефектів та небажаних проявів при застосуванні NEMOLIX C3;
- загальна суб'єктивна оцінка результату лікування пацієнтом;
- загальна суб'єктивна 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 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 блоkad суглоба.

Обстеження виконували у положенні стоячи, лежачи та при звшеній 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, наявності реактивного синовіту та ознак ОА, а також інших уражень колінного. 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 Тегнер, 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 су-

глобів. Індекс WOMAC високоінформативний показник, що застосовується для оцінки ефективності як медикаментозного, так і немедикаментозного лікування.

Таблиця 1.

Шкала клінічної оцінки функції колінного суглоба (Lysholm J.)

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

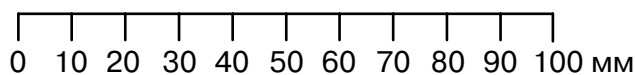
Шкала підрахунку балів колінного суглоба Лісхолма (*The Lysholm knee scoring scale*), що наведена у табл. 1, була запропонована Lysholm та Gillquist. Вона призначена для заповнення пацієнтом за участю лікаря. При загальному підрахунку балів результат класифікується як «незадовільний», «задовільний»,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

Шкала рівня активності Тегнера (*Tegner Activity Level scale*), що наведена в табл. 2 [1]. Ця шкала подана у вигляді запитань, які досліджують 11 рівней можливої активності пацієнта. Пацієнту пропонується самостійно вибрати рівень активності, якій співпадає з його можливостями на момент огляду. При цьому 0 відповідає максимальним порушенням, а рівень 10 – повним функціональним можливостям колінного суглоба.

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 больо-

вих 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 скрутості та функціональних розладів суглоба за шкалою WOMAC, чим нижче суб'єктивна оцінка больового синдрому за ВАШ, чим більше сума балів за шкалою Лісхолма наближалася до 100 та чим більше сума балів за Тегнером наближалася до 10.

Таблиця 3.

Оцінка функціональних результатів проведеного лікування у динаміці

Групи спостереження		Колінний суглоб (n=50)	
		До лікування	Через 30 днів
Параметри оцінки			
Шкала WOMAC (середній показник, мм)		57,3	26,8*
Візуальна аналогова шкала болю (ВАШ), Huskisson		72,7	22,4*
Середній показник за шкалою LYSHOLM (у балах)		53,9	89,6
Оцінка за шкалою LYSHOLM	відмінно	0 %	16,0 %
	добре**	30,6 %	59,7 %
	задовільно**	69,4 %	24,3 %
	незадовільно**	0 %	0 %
Шкала визначення рівня активності (у балах) (TEGNER Activity Level scale)		4,6**	9,3**
Оцінка результату лікування лікарем*	Не ефективно	–	–
	Недостатнє	–	6,8%
	Задовільне	–	49,7%
	Добре	–	41,1%
Оцінка результату лікування пацієнтом*	Відмінно	–	2,4%
	Не ефективно	–	–
	Недостатнє	–	7,9%
	Задовільне	–	53,4%
Оцінка результату лікування пацієнтом*	Добре	–	37,5%
	Відмінно	–	1,2%

Примітка: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ при порівнянні до та після лікування.

Таблиця 2.

Шкала визначення рівня активності Тегнера (Tegner Activity Level scale)

Будь ласка, вкажіть нижче у відповідному місці найвищий рівень активності, в якому Ви брали участь до лікування (до травми) та найвищий рівень активності, в якому Ви можете брати участь зараз.	
До лікування (до травми). Рівень _____	
В теперішній час. Рівень _____	
Рівень 10	Спортивні змагання – американський футбол, футбол, регбі, (національна спортивна еліта)
Рівень 9	Спортивні змагання – американський футбол, футбол, регбі, (нижчі ліги), хокей з шайбою, боротьба, гімнастика, баскетбол
Рівень 8	Спортивні змагання – хокей з м'ячем, бадмінтон, легка атлетика, гірськолижний спорт
Рівень 7	Спортивні змагання – теніс, біг, мотокрос, гандбол. Спортивний відпочинок – футбол, американський футбол, регбі, хокей, баскетбол, бадмінтон, біг
Рівень 6	Спортивний відпочинок – теніс, гандбол, гірськолижний спорт, джогінг (біг) 5 разів на тиждень
Рівень 5	Робота – важка фізична праця (наприклад будівельник) Спортивні змагання – велоспорт, лижний спорт Спортивний відпочинок – джогінг по нерівній поверхні 2 рази на тиждень
Рівень 4	Робота – помірно важка праця (водій вантажного автомобіля)
Рівень 3	Робота – легка фізична праця (медична сестра)
Рівень 2	Робота – легка фізична праця Хода по нерівній поверхні можлива, але неможливо носити вантаж за спиною (рюкзак) або здійснювати довготривалі прогулянки
Рівень 1	Тимчасова непрацездатність або інвалідність через проблеми з колінним суглобом

Оцінка ефективності лікування за індексом WOMAC достовірно засвідчила позитивну динаміку зменшення больового синдрому, ранкової скутості та зростання функціональної активності у хворих до та після проведеного лікування препаратом NEMOLIX C3® у хворих на ОА колінного суглоба. При цьому відзначено приріст позитивної динаміки у досліджуваній групі у 2,1 рази (рис.4). Таким чином, результати проведеного лікування та динамічного спостереження за індексом WOMAC підтвердили ефективність застосування NEMOLIX C3® в межах терміну спостереження.

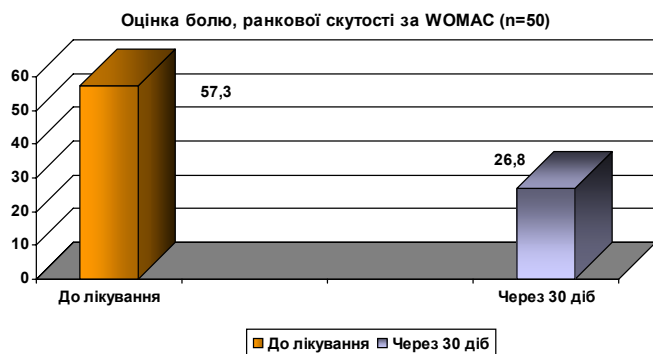


Рис.4. Діаграма оцінки болю та ранкової скутості за WOMAC при лікуванні ранніх стадій остеоартрозу колінного суглоба.

Оцінка результатів лікування за візуальною аналоговою шкалою (VAS, Huskisson) засвідчила істотне зменшення інтенсивності больового синдрому за період спостереження (рис. 5). Так, середній показник інтенсивності больового синдрому у групі до лікування складав 72,7, а через 30 діб відмічено зниження інтенсивності больового синдрому у 3,2 разів (показник VAS – 22,4).

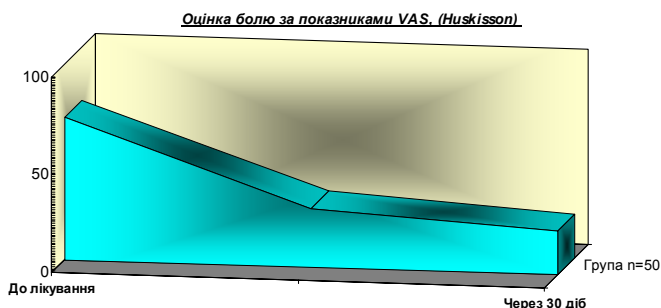


Рис.5. Оцінка болю за VAS, Huskisson в досліджуваній групі при застосуванні NEMOLIX C3®.

Оцінка функціонального стану колінного суглоба за шкалою LYSHOLM в межах 30-денного спостереження за загальною сумою балів і при оцінюванні показників досягнутого результату засвідчила кращий функціональний результат. При цьому, до лікування середній рівень функціональної активності колінного суглоба у групі складав 53,9 бали, що відповідало задовільній оцінці.

Після застосування NEMOLIX C3®, рівень функції зріс в середньому до 89,6 балів, що відповідає доброму функціональному результату (рис.6).

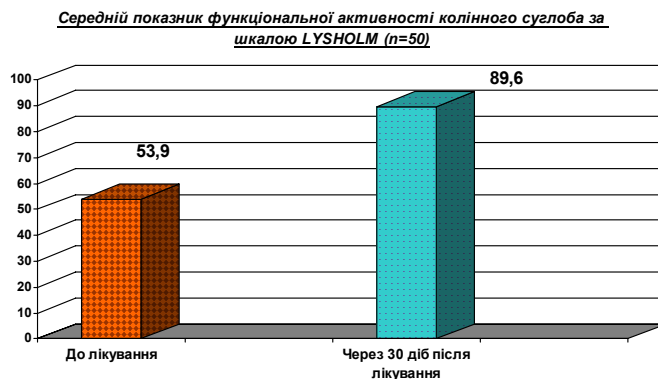


Рис. 6. Динаміка середнього показника функціональної активності колінного суглоба за шкалою LYSHOLM в досліджуваній групі при застосуванні NEMOLIX C3®.

Оцінка перерозподілу результатів лікування у досліджуваній групі за шкалою LYSHOLM виявила, що до початку лікування частка задовільних результатів складала 69,4%, добрі результати відмічали у 30,6% хворих, відмінних результатів взагалі не спостерігали. Через 30 денний період лікування було зафіксовано не тільки 1,7 кратне збільшення загального середнього показника функціональної активності в ураженому колінному суглобі, а і двократне збільшення добрих результатів, поява відмінних результатів у 16% хворих за рахунок майже трикратного зменшення задовільних результатів лікування. Незадовільних результатів відмічено не було (рис.7).

Отже аналіз результатів за шкалою LYSHOLM засвідчив, що застосування комбінації природних біостандартизованих компонентів **biovaflex**, **boswellin** та **curcumin C3 reduct** у препараті NEMOLIX C3® 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.

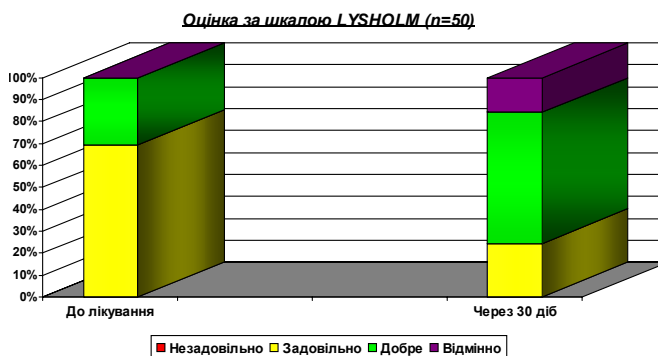


Рис. 7. Перерозподіл задовільних, добрих та відмінних результатів лікування при 30-денному застосуванні NEMOLIX C3® в досліджуваній групі.

Визначення рівня активності хворих за шкалою TEGNER засвідчило зростання активності хворих через тридцять днів після початку лікування з 4,6 балів до 9,3 балів, що також статистично доводить позитивний ефект ($p < 0,05$) NEMOLIX C3®. Комплексність застосування даного препарату в системі лікування хворих на остеоартроз дозволить підсилити його ефективність та стійкість досягнутих ефектів (рис. 8).

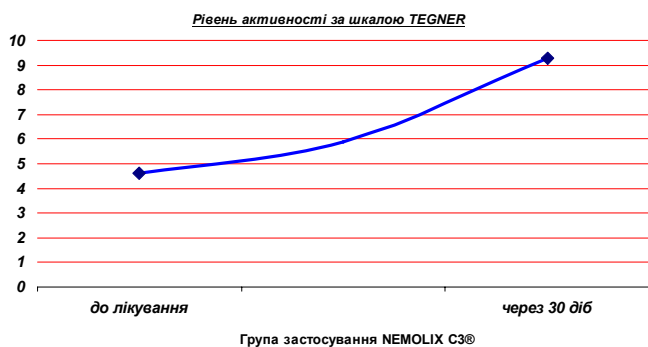


Рис. 8. Динаміка рівня активності хворих за шкалою Тегнер у досліджуваній групі.

За суб'єктивною оцінкою лікаря через 30 днів у досліджуваній групі хворих відмінний клінічний результат був відмічений у 2,4% хворих, добрий – у 41,1%, задовільний у 49,7%, а недостатній ефект був відмічений у 6,8% пацієнтів.

Оцінка результатів лікування пацієнтами показала аналогічний результат, однак кількість відмінних та добрих результатів була дещо нижчою.

Оцінку переносимості препарату NEMOLIX C3® проводили у всіх 50 хворих, за стандартною схемою, оскільки загальний стан, стадія остеоартрозу та статеві-віковий склад хворих був 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 порушен-

нями 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 NEMOLIX C3® швидко усувалися шляхом корекції режиму застосування препарату, а також корекції дієти.

ВИСНОВКИ

Результати проведеного клінічного дослідження засвідчили ефективність застосування комбінованого препарату NEMOLIX C3® при лікуванні хворих з початковими стадіями остеоартрозу. В межах спостереження встановлено статистично достовірне, зменшення больового синдрому та ранкової скруті за шкалою VAS у 3,2 рази та WOMAC у 2,1 рази. Відмічено зростання функціональної здатності та активності хворих за шкалою оцінки функціонального стану колінного суглоба LYSHOLM у 1,6 рази та шкалою визначення рівня активності хворих за TEGNER у 2 рази.

Характер та частота виникнення побічних реакцій в групі спостереження засвідчили, що при застосуванні NEMOLIX C3® 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 з наявністю коморбідних станів.

На підставі отриманих результатів можна зробити висновок, що NEMOLIX C3® виявляє ефективну знеболюючу та протизапальну дію, має високий профіль безпеки та патогенетично зумовлену активуючу дію на клітини сполучної тканини (хрящової, кісткової та ін.) завдяки комплексу природних метаболічних компонентів, що дозволяє застосовувати його в системі профілактики та лікування дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ayral X, Pickering EH, Woodworth TG, et al., Synovitis: a potential predictive factor of structural progression of medial tibiofemoral knee osteoarthritis—results of a 1 year longitudinal arthroscopic study in 422 patients, Osteoarthritis Cartilage, 2005; 13:361–7.
2. Benito MJ, Veale DJ, FitzGerald O, et al., Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis, Ann Rheum Dis, 2005;64:1263–7.
3. Bijlsma JW, Berenbaum F, Lefeber FP. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lancet 2011; 377:2115–26.

Таблиця 4.
Частота виникнення небажаних побічних реакцій при застосуванні NEMOLIX C3® ($n_{\text{reaction}} = 50$)

№	Побічна реакція	Застосування NEMOLIX C3® (n = 50)	
		абс.	%
2	Головний біль	-	-
2	Порушення сну, безсоння	-	-
3	Запаморочення	1	9%
4	Відчуття нудоти	4	32%
5	Біль і дискомфорт в епігастральній ділянці	7	63%
6	Метеоризм	2	18%
7	Діарея	3	24%
8	Закреп	-	-
9	Алергічні реакції	-	-

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. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, et al., Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis, *N Engl J Med*, 2006;354:795–808.
6. Ding Y, Huang X, Liu T, Fu Y, Tan Z, Zheng H, Zhou T, Dai J, Xu W (June 2012). "The Plasmodium Circumsporozoite Protein, a Novel NF-κB Inhibitor, Suppresses the Growth of SW480". *Pathol Oncol Res* **18** (4): 895–902. doi:10.1007/s12253-012-9519-7. PMID 22678765.
7. Ge Z, Hu Y, Heng BC, et al., Osteoarthritis and therapy, *Arthritis Rheum*, 2006;55:493–500.
8. Goldring MB, Update on the biology of the chondrocyte and new approaches to treating cartilage diseases, *Best Pract Res Clin. Rheumatol*, 2006;20:1003–25.
9. Hill CL, Hunter DJ, Niu J, et al., Synovitis detected on magnetic resonance imaging and its relation to pain and cartilage loss in knee osteoarthritis, *Ann Rheum Dis*, 2007; Epub ahead of print.
10. 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.
11. Jomphe CGM, Hale TM, H roux L, et al., Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of NF-κB in IL-1β-stimulated chondrocytes, *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2007 Nov 5 (Epub ahead of print).
12. Lauder SN, Carty SM, Carpenter CE, et al., Interleukin-1beta induced activation of nuclear factor-kappaB can be inhibited by novel pharmacological agents in osteoarthritis, *Rheumatology (Oxford)*, 2007;46:752–8.
13. Leeb B. A metaanalysis of chondroitinsulfate in the treatment of Osteoarthritis / B. Leeb, K. Montag // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27, № 1. – P. 205–211.
14. Li X, Makarov SS, An essential role of NF-kappaB in the "tumorlike" phenotype of arthritic synoviocytes, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006;103:17432–7.
15. Li Y, Xu L, Olsen BR, Lessons from genetic forms of osteoarthritis for the pathogenesis of the disease, *Osteoarthritis Cartilage*, 2007;52:579–84.
16. Loeser RF, Molecular mechanisms of cartilage destruction: mechanics, inflammatory mediators, and aging collide, *Arthritis Rheum*, 2006;54:1357–60.
17. Loeuille D, Chary-Valckenaere I, Champigneulle J, et al., Macroscopic and microscopic features of synovial membrane inflammation in the osteoarthritic knee: correlating magnetic
18. Luyten FP, Lories RJ, Verschueren P, et al., Contemporary concepts of inflammation, damage and repair in rheumatic diseases, *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2006;20:829–48.
19. 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.
20. 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.
21. Martel-Pelletier J, Pelletier JP, New insights into the major pathophysiological processes responsible for the development of osteoarthritis, *Semin Arthritis Rheum*, 2005;34:6–8.
22. 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.
23. Nigrovic PA, Lee DM, Synovial mast cells: role in acute and chronic arthritis, *Immunol Rev*, 2007;217:19–37.
24. Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S, Synovial activation in rheumatoid arthritis, *Front Biosci*, 2004;9:2323–34.
25. 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.
26. 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.
27. Richey 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.
28. Rozema E, Atanasov AG, Fakhrudin N, Singhuber J, Namduang U, Heiss EH, Reznicek G, Huck CW, Bonn GK, Dirsch VM, Kopp B (2012). "Selected Extracts of Chinese Herbal Medicines: Their Effect on NF-κB, PPARβ and PPARγ and the Respective Bioactive Compounds". *Evid Based Complement Alternat Med* 2012: 983023. doi:10.1155/2012/983023. PMC 3366346. PMID 22675394.
29. Sakkas LI, Platsoucas CD, The role of T cells in the pathogenesis of osteoarthritis, *Arthritis Rheum*, 2007;56:409–24.
30. Saklatvala J, Inflammatory signaling in cartilage: MAPK and NFκappaB pathways in chondrocytes and the use of inhibitors for research into pathogenesis and therapy of osteoarthritis, *Curr Drug Targets*, 2007;8:305–13.
31. Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, Fakhrudin N, Atanasov AG, Heiss EH, Wawrosch C, Reznicek G, Dirsch VM, Saukel J, Kopp B (October 2013). "Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine—an unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs". *J.Ethnopharmacol* 149 (3):75071. doi:10.1016/j.jep.2013.06.007. PMC 3791396. PMID 23770053.
32. Xu H, He Y, Yang X, et al., Anti-malarial agent artesunate inhibits TNF-alpha-induced production of proinflammatory cytokines via inhibition of NF-kappaB and PI3 kinase/Akt signal pathway in human rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes, *Rheumatology (Oxford)*, 2007;46:920–26.
33. 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.
34. Бур'янов О. А. Остеоартроз : генезис, діагностика, лікування / О. А. Бур'янов, Т. М. Омельченко, О. Е. Міхневич [та ін.] ; за ред. О. А. Бур'янова, Т. М. Омельченка. – К. : Ленвіт, 2009. – 203 с. : іл. – Бібліогр. : с.175 – 200.
35. Бур'янов О.А., Чекман І.С., Омельченко Т.М., Стьожка В.А., Соболевський Ю.Л. Вплив хондроїтину сульфату на процес ліпопероксидації при лікуванні експериментального післятравматичного остеоарт-

розу // Ортопедия травматология и протезирование – 2007. – № 2. – С. 56-61.

36. Виноградова Е.В. Механизмы деструкции и регенерации хряща коленного сустава при остеоартрозе / Е.В. Виноградова // Ортопед. травматол. – 2000. – № 2. – С. 97.
37. Корж М. О. Остеоартроз. Консервативная терапия / М.О. Корж, Н.В. Дедух, И. А. Зупанец – Х.: Золотые страницы, 2007. – 424 с.

Бурьянов А. А., Омельченко Т. Н.

Национальный медицинский университет имени
А.А. Богомольца

**Оценка эффективности комплексного
хондропротекторного препарата NEMOLIX C3
в системе лечения больных с ранними стадиями
остеоартроза**

В работе проведен анализ современных подходов к патогенетическому лечению остеоартроза с учетом рекомендаций международных организаций по изучению остеоартроза OARSI, EULAR, NICE, ACR и данных доказательной медицины. Показана актуальность, доказательность и результативность применения метаболитических средств в лечении, необходимость дальнейшего поиска патогенетически обоснованных, безопасных и эффективных средств для стимуляции метаболизма хондроцитов и восстановления хрящевого матрикса.

На основании проведенного клинического исследования у 50 пациентов с остеоартрозом коленного сустава I-II стадии (по Келлгрэну и Лоуренсу) с применением ВАШ, шкалы WOMAC, LYSHOLM, TEGNER оценена эффективность и безопасность применения комплексного препарата NEMOLIX C3® в системе лечения больных с ранними стадиями остеоартроза коленного сустава.

Результаты проведенного клинического исследования показали эффективность применения комбинированного препарата NEMOLIX C3® при лечении больных с

начальными стадиями остеоартроза. В рамках наблюдения установлено статистически достоверное уменьшение болевого синдрома и утренней скованности по шкале VAS в 3,2 раза и WOMAC в 2,1 раза. Отмечен рост функциональной способности и активности больных по шкале оценки функционального состояния коленного сустава LYSHOLM в 1,6 раза и шкале определения уровня активности больных по TEGNER в 2 раза.

Ключевые слова: NEMOLIX C3, остеоартроз, патогенетическое лечение.

Burjanov A., Omelchenko T.

Bogomolets National Medical University

**Evaluating the effectiveness of NEMOLIX C3
in the treatment of patients with early osteoarthritis**

The analysis of modern approaches to pathogenetic treatment of osteoarthritis with the recommendations of international organizations on the study of osteoarthritis OARSI, EULAR, NICE, ACR data and evidence-based medicine. The urgency, conclusiveness and efficiency of use in the treatment of metabolic resources, the need for further research pathogenetic, safe and effective means to stimulate the metabolism of chondrocytes and cartilage matrix recovery. Based on the clinical study in 50 patients with osteoarthritis of the knee stages I-II (on Kellgren and Lawrence) using VAS scale WOMAC, LYSHOLM, TEGNER evaluated the efficacy and safety of complex preparation NEMOLIX S3® in the treatment of patients with early osteoarthritis knee.

The results of clinical studies have demonstrated the efficacy of a combined preparation NEMOLIX S3® in patients with early stages of osteoarthritis. As part of the monitoring found a statistically significant, reduction in pain and morning stiffness, VAS score of 3.2 times and 2.1 times WOMAC. Marked increase in functional capacity and activity of patients on the scale of assessment of the functional state of the knee LYSHOLM 1.6 times the scale of the activity level of patients TEGNER 2 times.

Keywords: NEMOLIX C3, osteoarthritis, pathogenetic treatment.