

Н.М. Шуба¹
Т.Д. Воронова¹
А.С. Крилова¹
О.І. Гуленко²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

²Клінічна міська лікарня № 7, Київ

Ключові слова: гонартроз, гіперурикемія, діацереїн, сечова кислота.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ ПОВІЛЬНОЇ ДІЇ У ХВОРИХ НА ГОНАРТРОЗ ІЗ ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

У статті проведено оцінку ефективності діацереїну за показниками суглобового синдрому, а саме ВАШ, індексів Лекена, WOMAC. Досліджено вплив діацереїну на рівень цитокінів (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β), вільних радикалів (NO), рівень сечової кислоти, загальноклінічні показники. Враховуючи отримані дані, можна зробити висновок, що застосування діацереїну при лікуванні пацієнтів із остеоартрозом зменшує вираженість болю, поліпшує якість життя і впливає на рівень сечової кислоти, що важливо при лікуванні хворих із супутньою гіперурикемією.

Остеоартроз (ОА) — одна з основних причин втрати працездатності, що поступається лише ішемічній хворобі серця, а зростання захворюваності та поширеності ОА є важливою медичною, соціальною та економічною проблемою. Запалення, яке раніше вважали вторинним, на сьогодні розглядається як первинна подія при ОА (Saxne T. et al., 2003; Venito M.J. et al., 2005). Серед різних факторів, відповідальних за патогенетичні зміни та запалення в суглобі, виділяють цитокіни.

Інтерлейкін (IL)-1 β та фактор некрозу пухлини (TNF)- α — найкраще вивчені прозапальні цитокіни при ОА (Stannus O. et al., 2010). Катаболічна дія IL-1 β і TNF- α здійснюється через інгібування синтезу протеогліканів та колагену II типу (Keny M.S. et al., 2014).

Серед анаболічних цитокінів найбільший інтерес становлять інсуліноподібний фактор росту (IGF)-1 і трансформуючий фактор росту (TGF)- β . IGF-1 сприяє проліферації та диференціюванню хондроцитів у пошкодженому матриксі та гальмує апоптоз (Hutchison M.R. et al., 2007), що свідчить про його участь у процесах репарації. TGF- β регулює клітинну проліферацію, диференціювання та функціонування екстрацелюлярного матриксу (Roberts A.B., Sporn M.B., 1993). TGF- β стимулює синтез колагену і протеогліканів та знижує діяльність металопротеаз, індукованих IL-1 (Finnsen K.W. et al., 2010).

Тому в обґрунтуванні вибору лікування пацієнтів із ОА важливе значення має нейтралізація прозапальних цитокінів та вільних радикалів на фоні стимуляції факторів росту. Серед симптоматичних препаратів повільної дії, виділяють хондроїтин сульфат-4 і -6, глюкозаміни (глюкозаміну сульфат) і діацереїн. Нещодавно проведені дослідження препаратів цієї групи, зокрема діацереїну, показали його вплив на окремі катаболічні та анаболічні медіатори (Moldovan F. et al., 2000; Martin G. et al., 2003; Sanchez C. et al., 2003).

Пацієнти з ОА зазвичай віком старше 40 років, а отже, мають не одне коморбідне захворювання. У зв'язку з чим важливо враховувати вплив застосованої терапії на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обміну та можливість безпечного застосування препарату в пацієнтів із супутньою патологією, зокрема гіперурикемією, яка здатна впливати на перебіг ОА.

Мета роботи — вивчити ефективність застосування діацереїну у хворих на гонартроз із гіперурикемією.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження виконане на базі терапевтичного відділення Клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. З метою вивчення ефективності діацереїну у хворих на ОА з гіперурикемією оцінено результати дослідження за участю 54 хворих (49 жінок і 5 чоловіків) віком від 30 до 75 років, I–III рентгенологічної стадії за Kellgren — Lawrence. Загальну характеристику обстежених хворих наведено у табл. 1.

Таблиця 1
Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група
Кількість хворих, із них:	54
- чоловіки	5
- жінки	49
Середній вік, років	60,65 \pm 1,41
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	30,30 \pm 0,59
Тривалість захворювання, років	7,24 \pm 0,78
<5	18
5–10	29
>10	7
Кількість хворих на ОА зі стадією за Kellgren — Lawrence:	
- I	4
- II	38
- III	12
Кількість хворих із супутньою патологією:	
- гіпертонічна хвороба	52
- ішемічна хвороба серця	44
- цукровий діабет II типу	11

Критерії включення у дослідження:

- діагноз ОА колінних суглобів, що відповідає критеріям ACR (Altman R. et al., 1986), EULAR (Zhang W. et al., 2010);
- гіперурикемія (рівень сечової кислоти у сироватці крові >360 мкмоль/л) (Hamburger M. et al., 2011);
- чоловіки та жінки будь-якої раси віком 35–75 років;
- до початку дослідження у пацієнтів відзначали больові відчуття не менше 15 із 30 днів, а загальні симптоми захворювання — протягом не менше півроку;
- рентгенологічне підтвердження діагнозу ОА (I–III стадія за Kellgren — Lawrence);
- оцінка за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) ≥ 40 мм при ходьбі;
- індекс Лекена від 4 балів;
- супутні захворювання: артеріальна гіпертензія I–III ступеня (систолический артеріальний тиск (АТ) >140 мм рт. ст., діастолічний АТ >90 мм рт. ст.), ішемічна хвороба серця, стенокардія напруження I–III функціонального класу, цукровий діабет 2-го типу;
- доза гіпотензивних та гіпоглікемічних препаратів має бути незмінною протягом усього дослідження, тривалість прийому на момент включення у дослідження має становити не менше 3 міс. Пацієнти, які не приймали на момент первинного огляду препаратів зазначених груп, також можуть бути включені у дослідження.

Критерії виключення:

- гіперчутливість до досліджуваного препарату;
- одночасне застосування інших хондропротекторів;
- супутні захворювання: загострення виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, захворювання органів кровотворення, тяжкі інфекційні захворювання, печінкова, ниркова недостатність, клінічно значимі стадії серцево-легеневої недостатності;
- наявність злоякісних новоутворень;
- недієздатність або обмежена дієздатність;
- участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні.

Усім хворим до початку лікування та через 3 і 6 міс терапії проводили традиційні клінічні методи дослідження, що включали збір сімейного й індивідуального анамнезу. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \frac{\text{маса тіла (кг)}}{\text{зріст}^2 (\text{м}^2)}$$

Вираженість суглобового синдрому оцінювали за такими параметрами: біль під час руху (0–10 см за ВАШ), індекс WOMAC, індекс Лекена. Усім пацієнтам на початку спостереження проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів у прямій і боковій проекціях. Рентгенологічну стадію ОА визначали за класифікацією J.H. Kellgren, J.S. Lawrence (1957). Усім хворим, які перебували під спостереженням, проводили загальноклінічні обстеження:

загальний аналіз крові та сечі, глюкоза у крові, біохімічний аналіз крові з визначенням рівнів білірубіну, аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), креатиніну, сечовини. Імунологічні дослідження включали кількісне визначення в сироватці крові рівнів ІЛ-1 β («Bender MedSystems GmbH», Австрія), ІGF-1 («DRG», Німеччина), TGF- β («DRG», Німеччина). Облік реакції проводили на імуоферментному аналізаторі «Lab-line-100» («WestMedica», Австрія). Для аналізу стану обміну оксиду азоту (NO) вивчали вміст у крові обстежених хворих рівня нітритів як кінцевого продукту метаболізму NO за допомогою реактиву Гріса. Визначення концентрації холестерину в крові проводили за допомогою набору реактивів «HUMAN», Німеччина, сечової кислоти — «Філіст-Діагностика», Україна.

Для статистичного оброблення даних застосували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних «Біостатистика», «STATISTICA® 6.0» («StatSoftInc.», США), «SPSS Statistics 20» («IBM», США).

Для лікування використано діацереїн (Флексерин, ПАТ «Київський вітамінний завод») у дозі 50 мг двічі на добу протягом 6 міс у 54 пацієнтів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Біль оцінювали за шкалою ВАШ, відзначено статистично достовірне зменшення його інтенсивності вже через 3 міс лікування та майже вдвічі — через півроку застосування діацереїну порівняно з початковими показниками. Результати оцінки тяжкості гонартрозу за індексом Лекена свідчать про його позитивну динаміку. Так, відзначено статистично достовірне зниження альгофункціонального індексу Лекена через 3 та 6 міс лікування (табл. 2).

Таблиця 2
Динаміка показників артрологічного статусу у пацієнтів на фоні прийому діацереїну (M \pm m)

Показник	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
ВАШ у спокої, мм (0–100)	44,81 \pm 1,02	27,30 \pm 0,94*	23,37 \pm 0,83*
ВАШ при ходьбі, мм (0–100)	58,17 \pm 1,11	43,09 \pm 1,38*	26,41 \pm 0,96*
Індекс Лекена, балів (0–25)	10,54 \pm 0,37	8,35 \pm 0,34*	5,80 \pm 0,23*
WOMAC (біль), мм (0–500)	250,70 \pm 8,54	170,48 \pm 6,70*	133,57 \pm 5,80*
WOMAC (скупість), мм (0–200)	110,00 \pm 4,48	64,72 \pm 2,27*	55,20 \pm 2,21*
WOMAC (функціональна активність), мм (0–1700)	761,43 \pm 21,75	589,98 \pm 19,81*	550,80 \pm 20,34*

У табл. 2–5: *p<0,0001, різниця вважається достовірною при p<0,05. M — середнє арифметичне значення, m — стандартна похибка.

Розраховували індекс WOMAC, який також достовірно знижувався. Рівень болю за WOMAC на початку становив 250,70 \pm 8,54 мм, після 3 міс — 170,48 \pm 6,70 мм (p<0,0001) та після 6 міс лікування — 133,57 \pm 5,80 мм (p<0,0001). Показник об-

меження рухів у суглобі вранці та протягом дня за WOMAC на початку виявився 110,00±4,48 мм, після 3 міс — 64,72±2,27 мм (p<0,0001) та після 6 міс лікування — 55,20±2,21 мм (p<0,0001). Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC на початку становив 761,43±21,75 мм, після 3 міс — 589,98±19,81 мм (p<0,0001) та після 6 міс лікування — 550,80±20,34 мм (p<0,0001).

Загальну характеристику динаміки показників артрологічного статусу у пацієнтів на фоні застосування діацереїну — див. у табл. 2.

Кількість загострень захворювання у групі хворих, які застосовували діацереїн, у середньому становила 4,48±0,14 за весь період спостереження. Середня тривалість днів застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) у групі хворих за весь період спостереження становила 51,81±1,18 дня.

Наприкінці дослідження через 6 міс лікування отримано результати, що свідчать про статистично достовірне зниження рівня прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1), вільних радикалів (NO) (табл. 3), статистично достовірне підвищення рівня анаболічних цитокінів (TGF-β, IGF-1). Отримані дані демонструють властивість діацереїну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації у пацієнтів із гонартрозом.

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників у хворих на ОА до та після лікування діацереїном (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування
IL-1, пг/мл	20,42±1,04	12,46±0,54*
NO, мкмоль/л	3,72±0,10	2,22±0,16*
IGF-1, нг/мл	40,69±3,27	103,07±5,34*
TNF-α, пг/мл	23,74±1,02	12,88±0,90*
TGF-β, пг/мл	30,08±2,86	127,85±6,86*

Не відзначено динаміки показників рівня білірубіну, печінкових маркерів, холестерину, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах норми (табл. 4).

Рівень С-реактивного білка (СРБ) статистично достовірно (p<0,0001) знизився з 6,59±0,53 мг/л до 4,02±0,45 мг/л після лікування. Також статистично достовірно (p<0,0001) знизилася швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) з 17,76±1,42 мм/год до 14,04±0,76 мм/год, що також свідчить про протизапальний ефект діацереїну (див. табл. 4).

Таблиця 4

Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування діацереїном (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування	p*
Білірубін, мкмоль/л	15,07±0,54	14,78±0,51	0,711
АлАТ, ??	0,126±0,005	0,122±0,004	0,873
АсАТ, ??	0,127±0,005	0,122±0,005	0,383
Холестерин, ммоль/л	5,20±0,19	5,10±0,18	0,912
Глюкоза, ммоль/л	5,69±0,23	4,96±0,11	0,0001
ШОЕ, мм/год	17,76±1,42	14,04±0,76	0,0001
СРБ, мг/л	6,59±0,53	4,02±0,45	0,0001

Крім того, нами виявлене статистично достовірне (p<0,0001) зниження глюкози у крові

з 5,69±0,23 ммоль/л до 4,96±0,11 ммоль/л (див. табл. 4).

Нами проведено дослідження впливу діацереїну на пуриновий обмін. При оцінці показників пуринового обміну, а саме креатиніну та його кліренсу, динаміки не спостерігалось. Проте виявлено статистично достовірне (p<0,001) зниження рівня сечової кислоти, яка до лікування становила 415,50±14,15 мкмоль/л, після лікування — 373,76±11,55 мкмоль/л (табл. 5).

Таблиця 5

Динаміка показників пуринового обміну на фоні лікування діацереїном (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування
Креатинін крові, мкмоль/л	88,33±2,28	85,06±1,56
Кліренс креатиніну, мл/хв	79,99±2,79	82,63±2,94
Сечова кислота, мкмоль/л	415,50±14,15	373,76±11,55*

ВИСНОВКИ

1. Виявлено позитивний вплив діацереїну на динаміку показників суглобового синдрому, а саме — статистично достовірне зменшення вираженості болю за шкалою ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена.

2. При застосуванні діацереїну отримано статистично достовірне зниження рівнів прозапальних цитокінів (TNF-α, IL-1), вільних радикалів (NO), а також статистично достовірне підвищення рівнів анаболічних цитокінів (TGF-β, IGF-1). Ці дані свідчать про властивість діацереїну знижувати інтенсивність запального процесу та підвищувати процеси регенерації у пацієнтів із гонартрозом.

3. Не відзначено динаміки показників рівня білірубіну, печінкових маркерів, холестерину, креатиніну, що свідчить про безпеку застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією.

4. При застосуванні діацереїну відзначали зниження рівня сечової кислоти та глюкози у крові.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Altman R., Asch E., Bloch D. et al. (1986) Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum.*, 29(8): 1039–1049.
- Benito M.J., Veale D.J., Fitz Gerald O. et al. (2005) Synovial tissue inflammation in early and late osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 64(9): 1263–1267.
- Finnson K.W., Parker W.L., Chi Y. et al. (2010) Endoglin differentially regulates TGF-β-induced Smad2/3 and Smad1/5 signalling and its expression correlates with extracellular matrix production and cellular differentiation state in human chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage.*, 18(11): 1518–1527.
- Hamburger M., Baraf H.S., Adamson T.C. et al. (2011) 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Phys. Sportsmed.*, 39(4): 98–123.
- Hutchison M.R., Bassett M.H., White P.C. (2007) Insulin like growth factor I and fibroblast growth factor, but not growth hormone, affect growth plate chondrocyte proliferation. *Endocrinology.*, 148(7): 3122–3130.
- Kellgren J.S., Lawrence J.S. (1957) Radiologic assessment of osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 16: 494–501.
- Keny M.S., Bhounsule S.A., Rataboli P.V. (2014) Knee osteoarthritis a pathological basis for use of newer drug therapies. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 3(3): 424–430.

Martin G., Bogdanowicz P., Domagala F. et al. (2003) Rhein inhibits interleukin-1 beta induced activation of MEK/ERK pathway and DNA binding of NF-kappa B and AP-1 in chondrocytes cultured in hypoxia: a potential mechanism for its disease-modifying effect in osteoarthritis. *Inflammation.*, 27(4): 233–246.

Moldovan F., Pelletier J.P., Jolicoeur F.C. et al. (2000) Diacerhein and rhein reduce the ICE induced IL-1 β and IL-18 activation in human osteoarthritic cartilage. *Osteo Cart.*, 8: 186–196.

Roberts A.B., Sporn M.B. (1993) Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor beta (TGF beta). *Growth Factors.*, 8(1): 1–9.

Sanchez C., Mathy-Hartert M., Deberg M.A. et al. (2003) Effects of rhein on human articular chondrocytes in alginate beads. *Biochem. Pharmacol.*, 65(3): 377–388.

Saxne T., Lindell M., Maynsson B. et al. (2003) Inflammation is a feature of the disease process in early knee joint osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford).*, 42(7): 903–904.

Stannus O., Jones G., Cicuttini F. et al. (2010) Circulating levels of IL-6 and TNF- α are associated with knee radiographic osteoarthritis and knee cartilage loss in older adults. *Osteoarthritis and Cartilage.*, 18: 1441–1447.

Zhang W., Donerty M., Peat G. et al. (2010) EULAR evidence-based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(3): 483–489.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ У БОЛЬНЫХ ГОНАРТРОЗОМ С ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

**Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова,
А.С. Крылова, О.И. Гуленко**

Резюме. В статье проведена оценка эффективности диацереина по показателям суставного синдрома, а именно ВАШ, индексов Лекена, WOMAC. Исследовано влияние диацереина на уровень цитокинов (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β), свободных радикалов (NO), уровень мочевой кислоты, общеклинические показатели. Учитывая полученные данные, можно сделать

вывод, что применение диацереина при лечении пациентов с остеоартрозом уменьшает выраженность боли, улучшает качество жизни и влияет на уровень мочевой кислоты, что немаловажно при лечении больных с сопутствующей гиперурикемией.

Ключевые слова: остеоартроз, гиперурикемия, диацереин, мочевая кислота.

EVALUATION EFFICACY OF SLOW ACTION ANTI-INFLAMMATORY DRUGS IN PATIENTS WITH KNEE OSTEOARTHRITIS AND HYPERURICEMIA

**N.M. Shuba, T.D. Voronova,
A.S. Krylova, O.I. Gulenko**

Summary. This article presents an evaluation efficacy of diacerein by indicators of articular syndrome, such as VAS, indices Lequesne, WOMAC. Investigated influence of diacerein on cytokines levels (IL-1 β , TNF- α , IGF-1, TGF- β), free radicals (NO), uric acid levels, general clinical indicators. Taking into account received data, we can conclude that the administration of diacerein in the treatment of osteoarthritis reduces pain, improves quality of life and impacts the levels of uric acid, which is important when treating patients with concomitant hyperuricemia.

Key words: osteoarthritis, hyperuricemia, diacerein, uric acid.

Адреса для листування:

Шуба Неоніла Михайлівна
04112, Київ, вул. Дорогожицька, 9
Національна медична академія
післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика