

УДК 616.72-002.18-085.27(045)

Ефективність структурно-модифікувальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом і гіперурикемією

Н. М. Шуба, А. С. Крилова

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

The goal: to investigate the efficacy of chondroitin-4,6-sulfate (as a monotherapy and combined with potassium-sodium-hydrocitrate complex) in the patients with osteoarthritis (OA) and concomitant hyperuricemia and its influence on the dynamics of indices of inflammation process, purine, carbohydrates, lipidic metabolism. Methods: 78 patients with OA (62 females, 16 males) at the age from 35 to 75 years were included in the investigation. All patients were divided on 3 groups. The patients of I group (30 patients with OA but without concomitant hyperuricemia) and II group (32 patients with OA and concomitant hyperuricemia) took chondroitin-4,6-sulfate; III group (16 patients with OA and concomitant hyperuricemia) took chondroitin-4,6-sulfate and potassium-sodium-hydrocitrate complex. The dynamics of different indices (VAS, WOMAC, Lequesne, uric acid, IL-1 β , IGF-1, NO, CRP, general clinical) on the background of therapy were assessed. Statistical analysis was performed using SPSS Statistics. Results: significant pain relief according to VAS, decrease of indices WOMAC and Lequesne after 6 months of therapy were revealed in all groups. However, more significant (0,05) decrease of VAS score while walking and WOMAC index were observed in III patient group comparing with I and II groups. After 6 months of treatment the statistically significant decrease of IL-1, NO, and statistically significant increase of IGF-1 were observed. Patients of III groups had decrease of IL-1 ($p < 0,05$) more substantial than patients of I and II groups. The tendency towards increase of uricemia in I group, its statistically significant increase in II group and decrease in III group were revealed. Conclusion: the usage of medication with chondroitin-4,6-sulfate to treat the patients with OA and concomitant hyperuricemia is pathogenetically grounded and clinically promising, however, its influence on the uricemia level should be taken into consideration and differential approach to the treatment of patients with OA and concomitant hyperuricemia should be planned prescribing structure modifying agents combined with medication lowering hyperuricemia. Key words: osteoarthritis, hyperuricemia, structure modifying agents, chondroitin sulfate, citrate complex.

Цель: изучить эффективность хондроитин-4,6-сульфата (в качестве монотерапии или в комбинации с калий-натрий-гидроцитратным комплексом) у пациентов с остеоартрозом (ОА) и сопутствующей гиперурикемией и его влияние на динамику показателей воспалительного процесса, пуринового, углеводного, липидного обменов. Методы: в исследование включены 78 больных ОА (62 женщины, 16 мужчин) в возрасте от 35 до 75 лет. Пациентов разделили на три группы. Больные I (30 человек с ОА без гиперурикемии) и II (32, с ОА и сопутствующей гиперурикемией) групп принимали хондроитин-4,6-сульфат; III (16 больных ОА с сопутствующей гиперурикемией) получали хондроитин-4,6-сульфат и калий-натрий-гидроцитратный комплекс. Оценивали динамику показателей ВАШ, индексов WOMAC, Лекена, мочевой кислоты, IL-1 β , IGF-1, NO, СРБ, общеклинических показателей на фоне терапии. Статистический анализ проведен с помощью SPSS Statistics. Результаты: выявлено достоверное уменьшение боли по ВАШ, индексов WOMAC, Лекена через 6 мес. лечения во всех группах. Однако более выраженное ($p < 0,05$) снижение показателей ВАШ при ходьбе, индекса WOMAC наблюдалось у пациентов III группы по сравнению с I и II. Через 6 мес. лечения отмечено достоверное снижение IL-1, NO, а также достоверное повышение IGF-1. У пациентов III группы снижение IL-1 ($p < 0,05$) оказалось более значительным по сравнению с I и II. Выявлена тенденция повышения уровня мочевой кислоты в I группе, достоверное ее повышение во II и снижение в III. Выводы: применение препарата хондроитин-4,6-сульфат у пациентов с ОА патогенетически обоснованно и клинически перспективно, однако следует учитывать его влияние на уровень мочевой кислоты и планировать дифференцированный подход к лечению пациентов с ОА и сопутствующей гиперурикемией, назначать им структурно-модифицирующие препараты в комбинации со снижающими уровень мочевой кислоты. Ключевые слова: остеоартроз, гиперурикемия, структурно-модифицирующие препараты, хондроитин сульфат, цитратные комплексы.

Ключові слова: остеоартроз, гіперурикемія, структурно-модифікувальні препарати, хондроїтин сульфат, цитратні комплекси

Вступ

Лікування пацієнтів з остеоартрозом (ОА) є складною проблемою та базується на сучасних уявленнях про патогенез цього захворювання. Сьогодні медикаментозне лікування остеоартрозу проводять препаратами, які розподіляють на дві групи: які модифікують симптоми захворювання (симптоматичні) — швидкодійні і повільнодійні (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis — SYSADOA) та які модифікують хворобу (патогенетичні).

Тепер усе більшу роль в терапії ОА відводять симптоматичним препаратам повільної дії з можливою структурно-модифікувальною активністю (SYSADOA). Вони, як і нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), включені до рекомендацій Європейської антиревматичної ліги (European League Against Rheumatism — EULAR) з лікування ОА колінних (2003) та кульшових суглобів (2005), суглобів кистей (2007); рекомендацій Міжнародної асоціації з вивчення остеоартрозу (Osteoarthritis Research Society International — OARSI) щодо менеджменту пацієнтів с коксартрозом та гонартрозом (2009), алгоритму лікування колінних суглобів ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартрозу) (2014) [1–5].

На ОА переважно хворіють люди літнього віку, тому під час лікування важливо враховувати вплив структурно-модифікувальної терапії на показники пуринового, вуглеводного, ліпідного обмінів та можливість безпечного застосування цих препаратів у пацієнтів із супутньою патологією.

Дослідження останніх років засвідчили, що застосування хондроїтину сульфату (ХС) може бути корисним і в разі інших захворювань (гепатиту, атеросклерозу, хвороби Альцгеймера, псоріазу, а також деяких аутоімунних) через блокаду хондроїтину сульфатом транслокації NF-κB і фосфоліпази А2 [6, 7].

Проте в сучасній літературі недостатньо висвітлено застосування структурно-модифікувальних препаратів у пацієнтів з ОА і підвищеним рівнем сечової кислоти, тому дослідження у цьому напрямку актуальні й сьогодні.

Мета роботи: вивчення ефективності хондроїтин-4,6-сульфату як монотерапії або комбінації з калій-натрій-гідроцитратним комплексом у пацієнтів з остеоартрозом та супутньою гіперурикемією, визначення його впливу на динаміку показників запального процесу, пуринового, вуглеводного та ліпідного обмінів.

Матеріал та методи

Дослідження проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. Проаналізовані показники 78 хворих на ОА (62 жінки, 16 чоловіків, вік від 35 до 75 років) I–III рентгенологічної стадії за Kellgren-Lawrence. Дослідження схвалено локальною етичною комісією, всі його учасники ознайомилися і підписали інформовану згоду. Залежно від рівня сечової кислоти та отриманої терапії пацієнтів розподілили на три групи: до I увійшли хворі на ОА без гіперурикемії (рівень сечової кислоти становив $304,85 \pm 8,00$ мкмоль/л), які приймали хондроїтин-4,6-сульфат; до II — із ОА та супутньою гіперурикемією (рівень сечової кислоти $412,84 \pm 22,31$ мкмоль/л), які також отримували хондроїтин-4,6-сульфат; до III — хворі на ОА з супутньою гіперурикемією (рівень сечової кислоти $474,25 \pm 32,88$ мкмоль/л), які приймали хондроїтин-4,6-сульфат та калій-натрій-гідроцитратний комплекс. Загальна характеристика обстежених хворих представлена в табл. 1.

ОА діагностували за критеріями EULAR [8]. Гіперурикемію встановлювали, якщо рівень сечової кислоти в сироватці крові був вищим за 360 мкмоль/л [9]. Усім хворим до початку лікуван-

Таблиця 1

Характеристика обстежених до лікування хворих

Показник	Група хворих		
	I	II	III
Кількість хворих, із них:	30	32	16
– чоловіки	7	6	3
– жінки	23	26	13
Середній вік, роки	$59,1 \pm 1,6$	$57,16 \pm 1,44$	$60,75 \pm 1,47$
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	$31,4 \pm 0,93$	$31,45 \pm 1,08$	$32,38 \pm 1,61$
Тривалість ОА, роки	$11,06 \pm 1,03$	$6,38 \pm 0,61$	$7,31 \pm 1,20$
Стадія ОА за Келреном-Лоренсом, кількість хворих			
– I	2	3	
– II	17	22	14
– III	11	7	2
Сечова кислота, мкмоль/л	$304,85 \pm 8,00$	$412,84 \pm 22,31$	$474,25 \pm 32,88$

ня, через 3 і 6 міс. терапії проводили традиційне клінічне обстеження, зокрема збір сімейного та індивідуального анамнезу. Вираженість суглобового синдрому оцінювали за такими параметрами: біль під час руху (0–10 см за ВАШ), індекси WOMAC та Лекена. Усім пацієнтам на початку спостереження проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів у прямій (передньо-задній) і боковій проєкціях. Рентгенологічну стадію ОА визначали за класифікацією J. H. Kellgren, J. S. Lawrence [10]. Також виконували загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові з визначенням білірубину (мкмоль/л), АлАТ, АсАТ, креатиніну (мкмоль/л), оцінювали рівень глюкози в крові (ммоль/л). Імунологічні дослідження мали на меті кількісне визначення в сироватці крові рівня інтерлекціну-1 β (IL-1 β) (Bender MedSystems GmbH, Австрія), інсуліноподібного фактору росту-1 (IGF-1) (DRG, Німеччина) імуноферментним методом. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line-100 (WestMedica, Австрія). З метою аналізу стану обміну NO вивчали вміст у крові обстежених рівня нітритів як кінцевого продукту метаболізму оксиду азоту за допомогою реактиву Гріса. Визначення концентрації холестерину в крові проводили за допомогою набору реактивів «HUMAN» (Німеччина), сечової кислоти — «Філіст-Діагностика» (Україна). З метою статистичного оброблення даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «SPSS Statistics 20» (IBM, США). У лікуванні використовували калій-натрій-гідроцитратний комплекс по 1 мірній ложці три рази на добу після їжі та хондроїтин-4,6-сульфат у дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 міс. (окремо або в комбінації залежно від групи пацієнтів).

Результати та їх обговорення

Оцінюючи біль за ВАШ, альгофункціональні індекси WOMAC та Лекена, відмітили достовірне

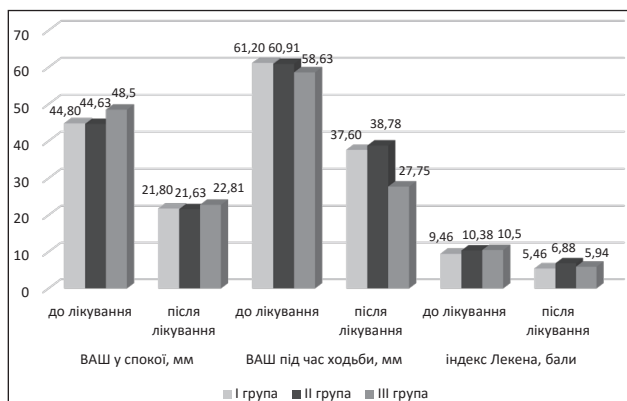


Рис. 1. Діаграма динаміки показників ВАШ та індексу Лекена (* — $p < 0,05$ порівняно з початковими значеннями)

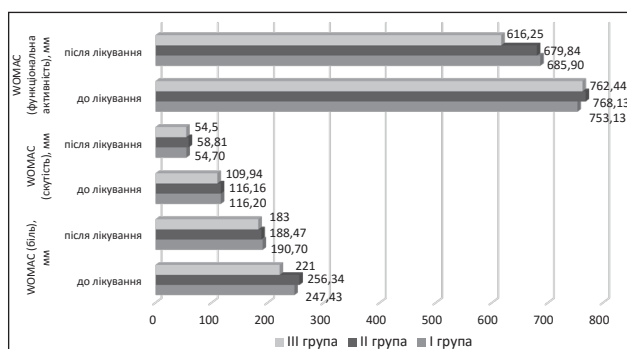


Рис. 2. Діаграма динаміки показників індексу WOMAC, мм (* — $p < 0,05$ порівняно з початковими значеннями)

їх зменшення через 6 міс. лікування в усіх групах (рис. 1, 2). Проте більш виражене ($p < 0,05$) зниження показників ВАШ під час ходьби, індексу WOMAC «функціональна активність» спостерігали в пацієнтів з комбінованою терапією.

У жодній групі не відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів, які в більшості хворих до включення в дослідження були в межах нормальних значень (табл. 2). Це свідчить про можливість безпечного застосування хондроїтину сульфату окремо і в комбінації з калій-натрій-

Динаміка лабораторних показників у хворих до та після лікування

Таблиця 2

Показник	Група хворих					
	I (n = 30)		II (n = 32)		III (n = 16)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Білірубін, мкмоль/л	14,28 ± 1,13	13,46 ± 0,801	15,46 ± 0,69	15,15 ± 0,46	13,60 ± 1,19	12,26 ± 0,79
Креатинін, мкмоль/л	93,76 ± 3,27	92,66 ± 2,51	88,31 ± 2,92	90,28 ± 2,75	90,63 ± 4,38	90,13 ± 4,32
АлАТ	0,111 ± 0,008	0,107 ± 0,004	0,123 ± 0,006	0,124 ± 0,005	0,107 ± 0,005	0,102 ± 0,009
АсАТ	0,116 ± 0,006	0,114 ± 0,004	0,118 ± 0,006	0,118 ± 0,004	0,106 ± 0,006	0,108 ± 0,006
Холестерин, ммоль/л	5,21 ± 0,19	4,86 ± 0,13	5,84 ± 0,18	5,71 ± 0,15	5,51 ± 0,17	5,26 ± 0,15
Глюкоза, ммоль/л	5,65 ± 0,28	5,5 ± 0,27	6,09 ± 0,41	5,67 ± 1,31	5,32 ± 0,15	5,36 ± 0,14
Сечова кислота, мкмоль/л	304,85 ± 8,00	313,29 ± 24,44	412,84 ± 22,31	462,11 ± 20,32*	474,25 ± 32,88	374,50 ± 17,18*

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

Таблиця 3

Динаміка імунологічних показників у хворих на ОА до та після лікування

Показник	Група хворих					
	I (n = 30)		II (n = 32)		III (n = 16)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
IL-1, пг/мл	20,84 ± 1,97	15,37 ± 1,00*	20,96 ± 1,95	15,04 ± 0,96*	19,65 ± 1,73	12,73 ± 0,87*
NO ₂ , мкмоль/л	3,18 ± 0,22	1,69 ± 0,11	2,82 ± 0,16	2,16 ± 0,13	3,38 ± 0,21	2,21 ± 0,18
IGF-1, нг/мл	44,05 ± 8,95	89,9 ± 7,6*	47,79 ± 8,40	86,83 ± 6,17*	38,87 ± 4,98	90,13 ± 4,21*

Примітка. * — $p < 0,05$ порівняно з показниками до лікування.

гідроцитратним комплексом у пацієнтів із супутньою патологією.

Під час оцінювання показників пуринового обміну, а саме креатиніну, також не встановлено змін показників. Проте виявлена тенденція до підвищення рівня сечової кислоти в пацієнтів I групи: до лікування — (304,85 ± 8,00) мкмоль/л, після терапії хондроїтину сульфатом — (313,29 ± 24,44) мкмоль/л. У хворих II групи зафіксовано достовірне підвищення зазначеного показника — від (412,84 ± 22,31) до (462,11 ± 20,32) мкмоль/л. У представників III групи, які разом з хондроїтину сульфатом отримували калій-натрій-гідроцитратний комплекс, відмічено достовірне зниження рівня сечової кислоти від (474,25 ± 32,88) до (374,50 ± 17,18) мкмоль/л (табл. 2).

Наприкінці дослідження, через 6 міс. лікування, в обох групах ми відмітили достовірне зниження IL-1 β та NO і достовірне підвищення IGF-1 (табл. 3). У пацієнтів III групи після проведеного лікування виявлено більше зниження IL-1 β ($p < 0,05$) порівняно з показниками хворих I та II груп.

Висновки

У результаті проведеного дослідження виявлено позитивний вплив хондроїтин-4,6-сульфату на динаміку показників суглобового синдрому, а саме достовірне зниження вираженості болю за ВАШ, альгофункціональних індексів WOMAC і Лекена. Після застосування препарату отримано статистично достовірне зниження прозапальних цитокінів (IL-1 β), NO та підвищення анаболічних цитокінів (IGF-1). Ці результати підтверджують властивості хондроїтин-4,6-сульфату знижувати інтенсивність запального процесу і підвищувати процеси регенерації в пацієнтів з ОА. Не відмічено змін лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів, креатиніну, що свідчить про можливість безпечного застосування препарату в пацієнтів з супутньою патологією. Проте після використання хондроїтин-4,6-сульфату виявлено підвищення рівня сечової кислоти, що важливо враховувати під час лікування хворих з гіперурикемією. У подальшому слід планувати

диференційований підхід до терапії пацієнтів з ОА та гіперурикемією. Доцільно призначати комбінацію хондроїтин-4,6-сульфату та калій-натрій-гідроцитратного комплексу.

Список літератури

1. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, B. F. Leeb [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2007. — Vol. 66. — P. 377–388, doi:10.1136/ard.2006.062091.
2. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT) / W. Zhang, M. Doherty, N. Arden [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2005. — Vol. 64 (5). — P. 669–681, doi:10.1136/ard.2004.028886.
3. EULAR Recommendation 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) / K. M. Jordan, N. K. Arden, M. Doherty [et al.] // Ann. Rheum. Dis. — 2003. — Vol. 62 (12). — P. 1145–1155, doi:10.1136/ard.2003.011742.
4. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: A report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) / O. Bruyere, C. Cooper, J. P. Pelletier [et al.] // Semin. Arthritis Rheum. — 2014. — Vol. 44 (3). — P. 253–263, doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.
5. 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 / W. Zhang, G. Nuki, R. W. Moskowitz [et al.] // Osteoarthritis Cartilage. — 2010. — Vol. 18 (4). — P. 476–499, doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013.
6. Antioxidant, anti-inflammatory and neuroprotective actions of chondroitin sulfate and proteoglycans / J. Egea, A. G. Garcia, J. Verges [et al.] // Osteoarthritis and Cartilage. — 2010. — Vol. 18, Suppl. 1. — P. 24–27, doi: 10.1016/j.joca.2010.01.016.
7. Effect of chondroitin sulphate in a rabbit model of atherosclerosis aggravated by chronic arthritis / G. Herrero-Beaumont, M. E. Marcus, O. Sanchez-Pernaute [et al.] // Br. J. Pharmacol. — 2008. — Vol. 154 (4). — P. 843–851, doi: 10.1038/bjp.2008.113.
8. Development of criteria for the classification and reporting of osteoarthritis. Classification of osteoarthritis of the knee / R. Altman, E. Asch, D. Bloch [et al.] // Arthritis Rheum. — 1986. — Vol. 29 (8). — P. 1039–1049.
9. 2011 recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia / M. Humberger, H. S. Baraf, T. C. Adanson, [et al.] // Phys. Sportsmed. — 2011. — Vol. 39 (4). —

P. 98–123, doi: 10.3810/psm.2011.11.1946.
10. Kellgren J. H., Lawrence J. S Radiological assessment of

osteoarthritis / J. H. Kellgren, J. S. Lawrence // Annals of
The Rheumatic Diseases. — 1957. — Vol. 16. — P. 494–450.

DOI: <http://dx.doi.org/10.15674/0030-59872015469-73>

Стаття надійшла до редакції 14.10.2015

THE EFFICACY OF STRUCTURE-MODIFIED DRUGS IN THE TREATMENT OF PATIENT WITH OSTEOARTHRITIS AND HYPERURICEMIA

N. M. Shuba, A. S. Krylova

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv. Ukraine

ДО УВАГИ СПЕЦІАЛІСТІВ

**ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»
проводить післядипломну підготовку фахівців на курсах інформації та стажування
з актуальних питань ортопедії та травматології
(ліцензія Міністерства освіти і науки України АЕ № 285527 від 27.11.2013)**

Курси для середнього медичного персоналу:

№	Назва	Керівники
1.	Функціональні та фізіотерапевтичні методи лікування хворих з ортопедо-травматологічною патологією	Проф. Маколінець В. І. К.м.н. Стауде В. А.
2.	Гіпсово-ортопедична техніка та лікування хворих з ортопедо-травматологічною патологією	Д.м.н. Мателенок С. М. Д.м.н. Мезенцев А. О.
3.	Лікувальний масаж	К.м.н. Стауде В. А.

Телефон для довідок: (057) 704-14-78

