УДК: 616.151.5:616.72-002-036.87-071.4-008.6-08:615.4

В.В. Родіонова, О.С. Хмель

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
Кафедра внутрішньої медицини № 2 та профпатології

ЗМІНИ СИСТЕМИ ЗГОРТАННЯ КРОВІ У ХВОРИХ НА ВТОРИННИЙ ОСТЕОАРТРОЗ З БОЛЬОВИМ СИНДРОМОМ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ ОРОДИСПЕРГУЄМОЮ ФОРМОЮ МЕЛОКСИКАМУ

Резюме
Стаття присвячена дослідженню зміни показників системи згортання крові при корекції больового синдрому прийомом 15 мг нової ородиспергуємої форми мелоксикаму у хворих на вторинний остеоартроз (ОА). Виявлено, що при прийомі ородиспергуємої форми мелоксикаму відмічалося достовірне покращення за показниками виразності болю згідно зі шкалою ВАШ та анкетою Lequesne, зменшення важкості остеоартрозу за індексом WOMAC. За даними опитувальника SF-36 було виявлено достовірне покращення якості життя в пацієнтів, хворих на вторинний остеоартроз. У пацієнтів, хворих на вторинний ОА, виявлені порушення показників системи згортання за типом гіперкоагуляції, що може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних подій та свідчить про те, що ці хворі потребують моніторингу даних показників. Виявлені на початку лікування у хворих на ОА порушення системи згортання за типом гіперкоагуляції суттєво не змінювалися протягом лікування, що дозволяє рекомендувати більш тривалий прийом призначеної терапії саме у хворих із коморбідною патологією серцево-судинної системи.

Ключові слова
Вторинний остеоартроз, показники системи згортання, ородиспергуєма форма мелоксикаму.

Через виражений та тривалий больовий синдром хворі на ОА вимушені тривало приймати великі дози нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Зважаючи на те, що здебільшого на остеоартроз страждають люди старшого віку, які до того ж мають супутню патологію, в першу чергу — артеріальну гіпертензію (АГ), це може сприяти підвищенню ризику розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи внаслідок створення патогенетичних передумов для порушення системи згортання в першу чергу з-за пригнічення виробки та функціонування простогландинів і розвитку негативних наслідків, в тому числі підвищенню ризику тромбоутворення та кровотеч.

При наявності у хворих коморбідної патології (ОА у сукупності із захворюваннями серцево-судинної системи), виникає стан підвищеного ризику розвитку негативних явищ у системі згортання крові, що обумовлює необхідність більш детального і ретельного вивчення впливу на неї НПЗЗ, в тому числі нової форми мелоксикаму. Ородиспергуєма форма мелоксикаму розчиняється в ротовій порожнині, що мінімізує негативний вплив на слизову оболонку шлунка, зменшуючи таким чином вірогідність розвитку виразки шлунку, що є достатньо привабливим при необхідності тривалого прийому. Проте його вплив на систему згортання потребує подальшого вивчення.

© В.В. Родіонова, О.С. Хмель

Мета дослідження: оцінити стан системи згортання у хворих на вторинний остеоартроз (ОА) в динаміці лікування та безпечність застосування 15 мг нової ородиспергуємої форми мелоксикаму з метою корекції больового синдрому.

Матеріали та методи

На базі Центру профпатології КЗ «Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4» ДОР» (клінічна база кафедри внутрішньої медицини 2 та профпатології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України») було проведене обстеження в динаміці лікування 23 хворих на ОА колінних суглобів (серед них 16 жінок та 7 чоловіків), середній вік яких склав 53,62±2,91 років. Тривалість захворювання на ОА становила 8,1±1,4 роки. Діагноз «Остеоартоз» встановлювали відповідно до

клініко-рентгенологічних критеріїв Американської колегії ревматологів і формулювали згідно з вимогами наказів Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ревматологія»». В якості терапії хворі отримували мелокискам в новій, ородиспергуємій формі, — це препарат Мовіксикам® ОДТ (Movi Health, Швейцарія), 15 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів. До контрольної групи входило 15 здорових осіб.

Критерії включення в дослідження:

- наявність верифікованого діагнозу ОА;
- вік 40-65 років;
- одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії вилучення із дослідження:

- вік >65 років;
- наявність виражених симптомів АГ та ІХС
- наявність серцевої аритмії, що спричинює порушення гемодинаміки та потребує корекції із застосуванням антиаритмічних препаратів;
- наявність гострого порушення мозкового кровообігу;
- наявність цукрового діабету;
- наявність гіпер- та гіпотиреозу;
- наявність хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м^2);
- наявність ожиріння III-IV ступеня.

Дослідження проводили протягом двох тижнів. Мовіксикам® ОДТ приймався по 15 мг 1 раз на добу перорально.

Методи обстеження: визначення індексу маси тіла, загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШЗЕ), біохімічний аналіз крові (білірубін, печінковий та нирковий комплекси), аналіз показників системи згортання (активований частковий тромбопластиновий час (АЧТВ), тромбіновий час, протромбіновий індекс, активований час рекальцифікації, фібриноген, розчинні фібринмономерні комплекси (РФМК), спонтанна агрегація тромбоцитів, адгезія тромбоцитів, автокоагуляційний тест, еуглобуліновий лізіс, XII-а залежний лізис, протромбінове відношення (ПВ), міжнародне нормалізоване відношення МНВ)), візуальна аналогова шкала (ВАШ) для оцінки виразності больового синдрому [1], анкета для визначення альго-функціонального індексу Lequesne [2], індекс важкості остеоартрозу Western Ontario and Mcmaster Universities (WOMAC) [3], опитувальник SF-36, для оцінки якості життя, що включав в себе оцінку стану здоров'я за параметрами: фізичне функціонування (Physical Functioning — PF); рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning — RP); інтенсивність болю (Bodily pain — BP); загальний стан здоров'я (General Health — GH); життєва активність (Vitality — VT); соціальне функціонування (Social Functioning — SF); рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (Role-Emotional — RE); психічне здоров'я (Mental Health — MH) [4], (Physical Health — PH); оцінка порушення функції суглобів (ПФС) [4], рентгенологічне обстеження уражених суглобів.

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета програм STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415-822FA). Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уілка. Визначали достовірності відмінностей між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою t-тест з визначенням середніх величин (M) та стандартної помилки (±m), U-критерію Манна-Уітні з визначенням медіани (Me) та верхнього і нижнього квартилів ([25%-75%]), та критерію хі-квадрат Пірсона. Результати вважалися статистично значущими при p <0,05.

Результати. Обговорення

Середній індекс маси тіла пацієнтів склав 26,51 кг/м^2, що відповідало надлишковій масі тіла [7]. Згідно з рентгенологічними даними, усі хворі мали II стадію остеоартрозу за Kellgren J.H. та Lawrence J.S. [5] Також усі пацієнти мали II ст. порушення функції суглобів (ПФС). На рентгенограмах суглобів в пацієнтів було виявлено: загострення та подовження міжмищелкових кутів суглобових поверхонь кісткових сполучень колінних суглобів, склероз суглобової поверхні та нерівномірність суглобової щілини.

При оцінюванні виразності больового синдрому, важкості остеоартрозу та якості життя за опитувальниками були отримані наступні дані: (Табл. 1)

Внаслідок лікування було виявлено достовірне покращення за показниками виразності болю згідно зі шкалою ВАШ та анкетою Lequesne, зменшення важкості остеоартрозу за індексом WOMAC. За да-

Таблиця 1. Середні показники за даними опитувальників на початку та наприкінці лікування досліджених пацієнтів. (Med [25%-75%])

№	Опитувальник	На початку лікування (n=23)	Наприкінці лікування (n=23)
1.	ВАШ, мм	52 [50,5-85,75]	21 [18-75,5]*
2.	Анкета Lequesne, бали	14,5 [13,5-24]	10,5 [4-20,5]*
3.	Індекс WOMAC, мм	142,5 [116,5-206,5]	70 [27-199,5]*
4.	Опитувальник SF-36:		
a.	PF	25 [21,25-45]	50 [35-80]
b.	RP	25 [6,25-43,75]	25 [25-87,5]
c.	BP	41 [33,5-41]	51 [43,5-78,5] *
d.	GH	50 [50-53,75]	57 [55,5-64,25]*
e.	VT	45 [41,25-53,75]	55 [47,5-75]*
f.	SF	75 [65,63-96,88]	87,5 [87,5-100]
g.	RE	33,3 [33,3-66,7]	66,6 [41,625-91,68]
h.	MH	64 [52-67]	64 [58-76]
i.	PH	33,1 [37,82-46,77]	40,54 [37,19-50,93]*
j.	MH сум	39,93 [21,25-45]	43,42 [42,2-54,25]*

*Примітка: * — вірогідність розбіжностей між результатами до та після лікування p≤0,05.*

БЕЗКОШТОВНА on-line передплата с. 99

ними опитувальника SF-36 достовірно покращилися результати за шкалами «інтенсивність болю», «загальний стан здоров'я», «життєва активність», «психічне здоров'я сумарне» та «фізичне здоров'я», що свідчить про достовірне покращення якості життя пацієнтів, хворих на остеоартроз при прийомі 15 мг ородиспергуємої форми мелоксикаму 1 раз на добу.

При оцінюванні показників системи згортання були отримані наступні результати: (Табл. 2)

У пацієнтів з остеоартрозом як до лікування так і після були виявлені порушення наступних показників системи згортання: скорочення АЧТВ та активованого часу рекальцифікації, що свідчить про переважання гіперкоагуляції та підвищення ризику розвитку тромбозів, підвищення вмісту РФМК, що свідчить про активацію згортання крові та ризику внутрішньосудинного тромбоутворення. Не дивлячись на те, що ородиспергуєма форма мелоксикаму, як і інші НПЗЗ, має застереження в інструкції для медичного застосування про можливий незначний гіпокоагуляційний ефект, достовірного підтвердження змін показників системи згортання протягом лікування не було виявлено.

Таблиця 2. Середні показники системи згортання на початку та наприкінці лікування досліджених пацієнтів. (Med [25%-75%])

Показник	На початку лікування (n=23)	Наприкінці лікування (n=23)	Група контролю (n=15)
АЧТВ	18,1 [17,51-20,4]*	20,5 [20,62-23,2]*	24,6 [23,12-28,67]
Тромбіновий час	16 [15,6-16,7]	16,4 [15,65-16,9]	16,67 [15,74-17,2]
Протромбіновий індекс	101,8 [96,2-106,4]	98,1 [94,5-101,5]	103 [98,7-104,8]
Активований час рекальцифікації	40,7 [35,2-40,4]*	44,5 [42,3-49,1]*	52 [44,7-58,31]
Фібриноген	3,1 [2,6-3,77]	3,1 [3-3,86]	3,0 [2,2-3,54]
РФМК, $*10^{-2}$/л	4,5 [3,1-10,82]*	5,75 [3,2-7,74]*	2,46 [1,46-3,18]
Адгезія тромбоцитів	37 [25,4-40,1]*	40,2 [27,3-42,4]*	28,7 [21,4-37,31]
Спонтанна агрегація тромбоцитів	2,25 [1,8-3,2]*	2,1 [1,8-2,52]*	2,7 [1,7-2,44]
Аутокоагуляційний тест	103,4 [102,5-104,3]*	101,7 [100,6-102,5]*	100 [100,1-102,38]
Эуглобуліновий лізис	263,8 [242,8-311]	271,4 [192,7-304,5]*	251 [234,8-282,4]
XII-а залежний лізис	9,58 [7,81-18,4]*	11,7 [5,58-16,57]*	8,21 [5,36-9,77]
ПВ	0,99 [0,96-1,04]	1,02 [0,99-1,07]	0,99 [0,98-1,15]
МНВ	0,98 [0,96-1,05]*	1,03 [0,99-1,09]*	1,1 [1,08-1,14]

*Примітка: * — вірогідність розбіжностей з групою контролю p≤0,05.*

Таким чином, при прийомі 15 мг ородиспергуємої форми мелоксикаму відмічалося достовірне покращення за показниками виразності болю згідно зі шкалою ВАШ та анкетою Lequesne, зменшення важкості остеоартрозу за індексом WOMAC. За даними опитувальника SF-36 було виявлено достовірне покращення якості життя в пацієнтів, хворих на вторинний остеоартроз. Виявлені на початку лікування у хворих на ОА порушення системи згортання за типом гіперкоагуляції суттєво не змінювалися протягом лікування.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Прийом 15 мг нової ородиспергуємої форми мелоксикаму (Мовіксикам® ОДТ), призводить до достовірного зменшення болю та покращення якості життя.
2. Протягом лікування негативних наслідків з боку шлунково-кишкового тракту не відмічено завдяки ородиспергуємій формі препарату та мінімальному впливу на слизову оболонку шлунку через відсутність безпосереднього контакту.
3. У пацієнтів, хворих на вторинний ОА виявлені порушення показників системи згортання за типом гіперкоагуляції, що може підвищувати ризик розвитку серцево-судинних подій та свідчить про те, що ці хворі потребують моніторингу даних показників.
4. Прийом ородиспергуємої форми мелоксикаму, (Мовіксикам® ОДТ), по 15 мг 1 раз на добу протягом 2-х тижнів у хворих на ОА не спричиняє достовірних негативних змін показників системи згортання, що дозволяє рекомендувати більш тривалий прийом призначеної терапії саме у хворих із коморбідною патологією серцево-судинної системи.

Перспективи подальших розробок пов'язані з аналізом впливу мелоксикаму на тромбоцитарну ланку гемостазу у хворих на вторинний остеоартроз (ОА).

Список використаної літератури

1. *Ожиріння. Глобальні Практичні Рекомендації Всесвітньої гастроентерологічної Організації (WGO). Практичне керівництво., 2009.*
2. *Bellamy N. WOMAC Osteoarthritis Index User Guide. Version V. / Bellamy N. — Brisbane, Australia, 2002.*
3. *Huskisson E.C. Measurement of pain / Huskisson E.C. // Lancet. — 1974. — № 2 (7889). — P. 1127-1131.*
4. *Kellgren J.H. Radiological signs of rheumatoid arthritis; a study of observer differences in the reading of hand films / Kellgren J.H. // Annals of the Rheumatic Diseases. — 1956. — № 1. — P. 55-60.*
5. *Lequesne M. Indexes of severity for osteoarthritis of the hip and knee / Lequesne M., Mery C. et al. // Scandinavian Journal of Rheumatology. — 1987. — № 65. — P. 85-89.*
6. *Version 2 of the SF-36 ® Health Survey / Ware J.E., Kosinski Jr., Dewey, J.E. — Lincoln, RI: QualityMetric Incorporated Lincoln, R., 2003.*
7. *Steinbrocker O. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis / Steinbrocker O., Traeger C.H., Batterman R.C. // JAMA. — 1949. — № 140. — P. 659-662.*

Надійшла до редакції 10.03.2016

** Збережена авторська стилістика й орфографія. Редакція може не поділяти думку авторів і не несе відповідальність за достовірність інформації.*