

Корпачев Вадим Валерійович - професор, керівник відділу клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». Адреса: 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69, тел.: (044) 431-02-18.

Корпачева-Зінч Олесь Вадимівна - старший науковий співробітник, керівник відділення вікової ендокринології та клінічної фармакології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Кушнарєва Наталія Миколаївна - науковий співробітник ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України».

Ковальчук Володимир Миколайович - аспірант кафедри травматології та ортопедії №2 НМАПО імені П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК: 616.153.915

© А.С.КРИЛОВА, 2015

А.С.Крилова

ВИВЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ КОМБІНАЦІЇ ХОНДРОЇТИН СУЛЬФАТА-4,6 ТА ЦИТРАТНОГО КОМПЛЕКСУ У ПАЦІЄНТІВ З ОСТЕОАРТРОЗОМ ТА ГІПЕРУРИКЕМІЄЮ

**Національна медична академія післядипломної освіти
імені П.Л. Шупика**

Вступ. Існуючі терапевтичні підходи не в повній мірі враховують вплив гіперурикемії на механізми розвитку остеоартрозу, що значно знижує ефективність лікування та сприяє взаємообтяженню даних захворювань.

Мета. Дослідити ефективність комбінації хондроїтин сульфата-4,6 та цитратного комплексу пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією.

Матеріали та методи. Проаналізувано 60 хворих на остеоартроз та гіперурикемію (57 жінок і 3 чоловіків, віком $(59,71 \pm 0,86)$ роки). В 1 групу увійшли 30 пацієнтів, які приймали лише хондроїтин сульфат-4,6, у 2 групу - 30 пацієнтів з комбінованою терапією – хондроїтин сульфат-4,6 та калій-натрій-гідроцитратний комплекс. Оцінено динаміку ВАШ, індексів WOMAC, Лекена, сечової кислоти, IL-1 β , IGF-1, NO, загальноно клінічних показників. Статистичний аналіз був проведений за допомогою SPSS Statistics.

Результати. У ході дослідження виявлено статистично достовірне зменшення болю за ВАШ, індексів WOMAC, Лекена через 6 місяців лікування в обох групах. Проте більш виражене ($p < 0,05$) зниження показників ВАШ з $58,67 \pm 0,91$ мм до $27,97 \pm 1,63$ мм, індекса Лекена з $10,60 \pm 0,48$ до $5,47 \pm 0,33$ спостерігалось у пацієнтів другої групи, в порівнянні з першою – ВАШ ($61,2 \pm 1,82$ мм до $37,6 \pm 1,53$ мм) та індекс Лекена ($10,40 \pm 0,39$ до $6,80 \pm 0,29$). В обох групах не відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубіну, печінкових маркерів, креатиніну. Через 6 місяців лікування, в обох групах ми отримали статистично достовірне зниження IL-1, NO, а також статистично достовірне підвищення IGF-1. У пацієнтів другої групи після проведеного лікування було більш значне зниження IL-1 ($p < 0,05$) з $21,84 \pm 1,97$ пг/мл до $15,37 \pm 1,00$ пг/мл, в порівнянні з першою ($20,43 \pm 1,76$ пг/мл та $12,35 \pm 0,67$ пг/мл, відповідно). Була виявлена тенденція підвищення рівня сечової кислоти в першій групі з $457,47 \pm 22,61$ мкмоль/л до $490,23 \pm 18,18$ мкмоль/л, а в другій групі її статистично достовірне зниження з $469,79 \pm 20,71$ мкмоль/л до $353,29 \pm 24,44$ мкмоль/л ($p < 0,05$).

Висновок. Виявлено, що при поєднанні остеоартрозу та гіперурикемії комбінація структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів більш ефективна. В 36. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л.Шупика 24 (2)/2015

подальшому слід планувати диференційований підхід до лікування пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією.

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

Вступ. Остеоартроз (ОА) — найчастіше захворювання суглобів у багатьох популяціях земної кулі, яке зазвичай проявляється у осіб віком старше 40 років та вважається найбільш поширеним інвалідизуючим захворюванням суглобів у світі. Більше того, його поширеність і превалювання зростають, що пояснюється старінням населення, збільшенням тривалості життя та зміною його способу, що веде до подальшого збільшення кількості пацієнтів з остеоартрозом [1]. На сьогодні сульфатовані глікозаміноглікани (хондроїтин сульфат-4,6) внесені до рекомендацій EULAR для лікування ОА колінних суглобів. Зазначені лікарські засоби входять до структурно-модифікуючих препаратів, виявляють симптоматичний ефект і, можливо, здатні впливати на перебіг хвороби. В останні роки отримані цікаві результати, які відображають механізми дії хондроїтин сульфату [2], а саме: запобігання апоптозу хондроцитів, підвищення синтезу протеогліканів, зниження синтезу простагландину E₂, металопротеаз, ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, модуляція протеолітичної активності, протизапальний та антиоксидантний ефект, структурно-модифікуючий вплив на субхондральну кістку.

На остеоартроз переважно хворіють люди похилого віку, які мають коморбідні захворювання, тому на сьогоднішній день розглядається взаємозв'язок остеоартрозу з іншою супутньою патологією та його залежність від віку, статі, ожиріння та гіперурикемії (подагри). У пацієнтів з гіперурикемією дуже важливо провести вибір препаратів, які б позитивно впливали на пуриновий обмін та інші асоційовані з його порушенням стани. На сьогоднішній день все більшого розповсюдження набувають цитратні суміші, так як є більш безпечними при застосуванні в порівнянні з іншими гіпоурикемічними препаратами. Цитратні суміші коригують метаболічний ацидоз, підвищують рН сечі до 6,5-7, розчиняють дрібні уратні конкременти, значно знижують ймовірність їх утворення, збільшують екскрецію з сечею сечової кислоти. Тому їх застосовують навіть при лікуванні подагри при призначенні урикозуричних препаратів для зменшення надмірного закислення сечі [3], а також додатково до інгібіторів ксантиноксидази, що знижує рівень сечової кислоти в крові, збільшує швидкість клубочкової фільтрації і покращує функцію нирок. При уратній нефропатії тривале лікування частково відновлює функцію нирок [4,5].

Тому, враховуючи поширеність даної патології, недостатню вивченість ефективності застосування структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів при остеоартрозі з гіперурикемією, подальше дослідження проблеми залишається актуальним і на сьогоднішній день.

Мета. Дослідити ефективність комбінації хондроїтин сульфату-4,6 та цитратного комплексу у пацієнтів з остеоартрозом та гіперурикемією.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на кафедрі терапії та ревматології на базі терапевтичного відділення Клінічної міської лікарні №7, м. Києва. Включені в дослідження пацієнти відповідно до призначеного лікування розподілені на дві групи. В 1 групу увійшли 30 пацієнтів, які приймали лише хондроїтин сульфат-4,6, у 2 групу - 30 пацієнтів з комбінованою терапією - хондроїтин сульфат-4,6 та калій-натрій-гідроксидний комплекс.

Загальна характеристика обстежених хворих висвітлена у таблиці 1.

Характеристика хворих, обстежених до лікування

Показник	Група I (n=30)	Група II (n=30)
Кількість хворих	30	30
із них: чоловіки	1	2
жінки	29	28
Середній вік, роки	59,00±1,12	60,43±1,32
Середній індекс маси тіла, кг/м ²	33,2±0,48	34,8±0,04
Кількість хворих, які мають надлишкову масу тіла (ІМТ >24,9 кг/м ²)	28	28
Тривалість ОА, роки	7,6±1,69	7,1±1,05
Кількість хворих, які мали стадію за Келлгеном-Лоренсом		
I	1	0
II	18	19
III	11	11
Сечова кислота, мкмоль/л	457,47±22,61	469,79±20,71

Діагноз остеоартрозу встановлювали за критеріями EULAR. Гіперури-кемію вважали, якщо рівень сечової кислоти сироватки крові був вищим 360 мкмоль/л. Всім хворим до початку лікування і через 3 і 6 місяців терапії проводилися традиційні клінічні методи дослідження, що включали збір сімейного та індивідуального анамнеза. Вираженість суглобового синдрому оцінювалася за наступними параметрами: біль при русі (0 -10см за ВАШ), індекс WOMAC, індекс Лекена. Всім пацієнтам на початку спостереження проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів в прямій (передньозадній) і боковій проєкціях. Рентгенологічну стадію остеоартрозу визначали за класифікацією J.H. Kellgren, J.S. Lawrence (1957) [6]. Всім хворим, що знаходились під нашим наглядом, проводилися загальноклінічні обстеження: загальний аналіз крові та сечі, глюкоза крові(ммоль/л), біохімічний аналіз крові з визначенням білірубіну (мкмоль/л), АЛАТ, АсАТ, креатиніну (мкмоль/л). Імунологічні дослідження включали кількісне визначення в сироватці крові рівня ІL-1 β (BenderMedSystemsGmbH, Австрія), IGF-1(DRG, Німеччина), NO імуноферментним методом. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line – 100 (West Medica, Австрія). Визначення концентрації холестерину в крові проводили за допомогою набору реактивів «HUMAN», Німеччина, сечової кислоти – «Філіст-Діагностика», Україна. Для статистичної обробки даних застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера „ SPSS Statistics 20” (IBM, США). Для лікування використовували калій-натрій-гідроцитратний комплекс по 1 мірній ложці три рази на добу після їжі та хондроїтин сульфат -4,6 в дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 місяців, окремо, або в комбінації, залежно від групи пацієнтів.

Результати та їх обговорення. Оцінюючи біль за ВАШ, альгофункціональні індекси WOMAC, Лекена, було відмічено статистично достовірне їх зменшення через 6 місяців лікування в обох групах (табл.2). Проте більш

ВНУТРІШНІ ХВОРОБИ

виражене ($p < 0,05$) зниження показників ВАШ, індекса Лекена спостерігалось у пацієнтів з комбінованою терапією.

Таблиця 2

Динаміка показників артрологічного статусу у пацієнтів до та після лікування

Показник	Група I (n=30)		Група II (n=30)	
	До лікування	Через 6 місяців	До лікування	Через 6 місяців
ВАШ при ходьбі, мм	61,2 ± 1,82	37,6 ± 1,53**	58,67 ± 0,91	27,97 ± 1,63**
Індекс Лекена, бали	10,40 ± 0,39	6,80 ± 0,29**	10,60 ± 0,48	5,47 ± 0,33**
WOMAC (біль), мм	247,43 ± 7,04	190,7 ± 4,83*	239,75 ± 7,39	189,43 ± 7,70*
WOMAC (скутість), мм	112,17 ± 5,01	58,33 ± 2,30*	109,30 ± 4,84	54,93 ± 1,09*
WOMAC (функціональна активність), мм	753,13 ± 4,9	685,9 ± 2,96*	760,67 ± 24,39	678,37 ± 25,87*

Примітка: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$.

В обох групах не відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів, креатиніну, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах нормальних значень (табл.3). Що свідчить про можливість безпечного застосування хондроїтин сульфату як окремо, так і у комбінації з калій-натрій-гідрогенфосфатним комплексом у пацієнтів із супутньою патологією.

Таблиця 3

Динаміка лабораторних показників у хворих до та після лікування

Показник	Група I (n=30)		Група II (n=30)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	14,28 ± 1,13	13,46 ± 0,801	15,3 ± 0,9	14,23 ± 0,7
Креатинін, мкмоль/л	93,76 ± 3,27	92,66 ± 2,51	93,79 ± 2,86	94,93 ± 2,56
АлАТ	0,111 ± 0,008	0,107 ± 0,004	0,112 ± 0,006	0,108 ± 0,004
АсАТ	0,116 ± 0,006	0,114 ± 0,004	0,118 ± 0,008	0,114 ± 0,006
Холестерин, ммоль/л	5,21 ± 0,19	4,86 ± 0,13	4,83 ± 0,12	4,82 ± 0,12
Глюкоза, ммоль/л	5,65 ± 0,28	5,5 ± 0,27	5,97 ± 0,21	5,82 ± 0,21
Сечова кислота, мкмоль/л	457,47 ± 22,61	490,23 ± 18,18	469,79 ± 20,71	353,29 ± 24,44*
IL-1, пг/мл	21,84 ± 1,97	15,37 ± 1,00*	20,43 ± 1,76	12,35 ± 0,67*
NO, мкмоль/л	3,18 ± 0,22	1,69 ± 0,11**	3,38 ± 0,19	1,89 ± 0,15**
IGF-1, нг/мл	44,05 ± 8,95	89,9 ± 7,6*	42,83 ± 5,73	88,43 ± 6,41*

Примітки * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$.

Наприкінці дослідження, через 6 місяців лікування, в обох групах ми отримали статистично достовірне зниження ІЛ-1, NO, а також статистично достовірне підвищення IGF-1 (табл.3). У пацієнтів другої групи після проведеного лікування було більш значне зниження ІЛ-1 ($p < 0,05$) в порівнянні з першою. Була виявлена тенденція підвищення рівня сечової кислоти в першій групі, яка до лікування була $457,47 \pm 22,61$ мкмоль/л, після лікування хондроїтин сульфатом $490,23 \pm 18,18$ мкмоль/л (табл.3). В другій групі, при додаванні до лікування калій-натрій-гідроксидного комплексу, було статистично достовірне зниження рівня сечової кислоти з $469,79 \pm 20,71$ мкмоль/л до $353,29 \pm 24,44$ мкмоль/л (табл. 3).

Висновок. На основі отриманих результатів дослідження встановлено, що в результаті призначення хондроїтин сульфата-4,6 як окремо, так і в комбінації з калій-натрій-гідроксидним комплексом, у хворих відмічалось: достовірне зменшення інтенсивності болю, зменшення скутості та збільшення об'єму рухів в суглобі, покращення функціональної активності, отримано статистично достовірне зниження ІЛ-1, NO, а також статистично достовірне підвищення IGF-1. Проте більш виражене зниження показників ВАШ, індекса Лекена та рівня ІЛ-1 спостерігалось у пацієнтів з комбінованою терапією. Крім того, була виявлена тенденція підвищення рівня сечової кислоти при застосуванні хондроїтин сульфата-4,6 окремо, а при комбінованому лікуванні, тобто при додаванні калій-натрій-гідроксидного комплексу, було статистично достовірне її зниження. Тому, при поєднанні остеоартрозу та гіперурикемії рекомендована комбінація структурно-модифікуючих та гіпоурикемічних препаратів. Подальше дослідження проблеми залишається актуальним.

Література

1. Bijlsma J.W., Berenbaum F., Lefeber F.P. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. // *Lancet*. – 2011. - Vol.377. - P.2115–2126.
2. Yves Henrotin. Review: Advances in the Treatment of Osteoarthritis and the Role of Chondroitin Sulphate. // *European Musculoskeletal Review*. – 2010. – Vol.5(2). – P.11-17.
3. Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al.; EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). // *Ann. Rheum. Dis.* - 2006. - Vol.65(10). - P. 1301–1311.
4. Saito J., Matsuzawa Y., Ito H., Omura M., Ito Y., Yoshimura K., Yajima Y., Kino T., Nishikawa T. The alkalizer citrate reduces serum uric acid levels and improves renal function in hyperuricemic patients treated with the xanthine oxidase inhibitor orallo purinol. // *Endocr Res.* - 2010. - Vol.35(4). - P.145-154.
5. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману/ Под ред. Гилмана, Москва. - 2006. - С.562-453
6. Kellgren J.H., Lawrence J.S. Radiological assessment of osteoarthrosis. // *Ann. Rheum. Dis.* - 1957. - Vol. 16. – P. 494-501

Изучение эффективности комбинации хондроитин сульфата-4,6 и цитратного комплекса у пациентов с остеоартрозом и гиперурикемией

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика

Введение. Существующие терапевтические подходы не в полной мере учитывают влияние гиперурикемии на механизмы развития остеоартроза, что значительно снижает эффективность лечения и способствует взаимоотягощению данных заболеваний.

Цель. Исследовать эффективность комбинации хондроитин сульфата-4,6 и цитратного комплекса у пациентов с остеоартрозом и гиперурикемией.

Материалы и методы. Мы проанализировали 60 больных с остеоартрозом и гиперурикемией (57 женщин и 3 мужчин в возрасте $(59,71 \pm 0,86)$ года). В 1 группу вошли 30 пациентов, которые принимали только хондроитин сульфат-4,6, во 2 группу - 30 пациентов с комбинированной терапией - хондроитин сульфат-4,6 и калий-натрий-гидроцитратный комплекс. Оценено динамику ВАШ, индексов WOMAC, Лекена, мочевой кислоты (МК), IL-1 β , IGF-1, NO, общеклинических показателей. Статистический анализ был проведен с помощью SPSS Statistics.

Результаты. В ходе исследования было выявлено статистически достоверное уменьшение боли по ВАШ, индексов WOMAC, Лекена через 6 месяцев лечения в двух группах. Однако более выраженное ($p < 0,05$) снижение показателей ВАШ с $58,67 \pm 0,91$ мм до $27,97 \pm 1,63$ мм, индекса Лекена с $10,60 \pm 0,48$ до $5,47 \pm 0,33$ наблюдалось у пациентов второй группы, по сравнению с первой - ВАШ ($61,2 \pm 1,82$ мм до $37,6 \pm 1,53$ мм) и индекс Лекена ($10,40 \pm 0,39$ до $6,80 \pm 0,29$). В обеих группах не было отмечено динамики лабораторных показателей глюкозы крови, липидного обмена, билирубина, печеночных маркеров, креатинина. Через 6 месяцев лечения, в обеих группах мы получили статистически достоверное снижение IL-1, NO, а также статистически достоверное повышение IGF-1. У пациентов второй группы после проведенного лечения было более значительное снижение IL-1 ($p < 0,05$) с $21,84 \pm 1,97$ пг / мл до $15,37 \pm 1,00$ пг / мл, по сравнению с первой ($20,43 \pm 1,76$ пг / мл и $12,35 \pm 0,67$ пг / мл, соответственно). Была выявлена тенденция повышения уровня мочевой кислоты в первой группе с $457,47 \pm 22,61$ мкмоль / л до $490,23 \pm 18,18$ мкмоль / л, а во второй группе ее статистически достоверное снижение с $469,79 \pm 20,71$ мкмоль / л до $353,29 \pm 24,44$ мкмоль / л ($p < 0,05$).

Вывод. Выявлено, что при сочетании остеоартроза и гиперурикемии комбинация структурно-модифицирующих и гипоурикемических препаратов более эффективна. В дальнейшем следует планировать дифференцированный подход к лечению пациентов с остеоартрозом и гиперурикемией.

Ключевые слова: остеоартроз, гиперурикемия, структурно-модифицирующие препараты, хондроитин сульфат, цитратные комплексы.

A.S.Krylova

Study the efficacy of combination of chondroitin sulfate and citrate complex in patients with osteoarthritis and hyperuricemia

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Current therapeutical approaches do not fully take into account the effect of hyperuricemia in mechanisms of osteoarthritis, which greatly reduces the efficacy of treatment and induces the burdening of each other.

Aim. To investigate the efficacy of combination of chondroitin sulfate and citrate complex in treatment of osteoarthritis and hyperuricemia.

Materials and methods. We analyzed results of 60 patients with hyperuricemia and osteoarthritis (57 women and 3 men, aged $(59,71 \pm 0,86)$ years). The 1st group included 30 patients who received only chondroitin sulfate-4,6, the 2nd group - 30 patients with combined therapy - chondroitin sulfate-4,6 and potassium-sodium-hydrocitrate complex. There was estimated dynamics of VAS, the Lequesne indices, WOMAC, uric acid, IL-1 β , IGF-1, NO, general clinical indicators. The statistical analysis was performed by using SPSS Statistics.

Results. The study found a significant pain reduction according to VAS, WOMAC, the Lequesne indices after 6 months of treatment in both groups. However, a more significant ($p < 0.05$) decrease of VAS indices $58,67 \pm 0,91$ mm to $27,97 \pm 1,63$ mm, Lequesne index- $10,60 \pm 0,48$ to $5,47 \pm 0,33$ was observed in patients of the second group, compared to the first - VAS ($61,2 \pm 1,82$ mm to $37,6 \pm 1,53$ mm) and Lequesne index ($10,40 \pm 0,39$ to $6,80 \pm 0,29$). In both groups there was not observed dynamics of laboratory indicators of blood glucose, lipid metabolism, bilirubin, markers of liver function, serum creatinine. After 6 months of treatment in both groups, we obtained a significant decrease of IL-1, NO, and significant increase of IGF-1. In patients of the second group after the treatment there was a significant reduction of IL-1 ($p < 0.05$) from $21,84 \pm 1,97$ pg / ml to $15,37 \pm 1,00$ pg / ml, compared to the first ($20,43 \pm 1,76$ pg / ml and $12,35 \pm 0,67$ pg / ml, respectively). There was detected increasing uric acid in the first group from $457,47 \pm 22,61$ μ mol / l to $490,23 \pm 18,18$ μ mol / l, while the second group has its significant decrease from $469,79 \pm 20,71$ μ mol / l to $353,29 \pm 24,44$ μ mol / l ($p < 0.05$).

Conclusion. It was revealed that the combination of structural-modifying and hypouricemic drugs is more effective in treatment of osteoarthritis and hyperuricemia. In the future, a differentiated approach to the treatment of patients with osteoarthritis and hyperuricemia should be planned.

Key words: osteoarthritis, hyperuricemia, structural-modifying drugs, chondroitin sulfate, citrate complex.

Відомості про авторів:

Крилова Анна Сергіївна - очний аспірант кафедри терапії та ревматології НМАПО імені П.Л. Шупика, Клінічна міська лікарня №7. Адреса: 03179, Київ, Котельникова, 95, тел.: (044) 424-24-33.