

БЛОКАТОРИ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРИТ НА ФОНІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Д. В. Шорікова, Є. І. Шоріков

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Ключові слова:
остеоартрит,
хронічна серцева
недостатність,
діацереїн,
артросонографія,
шкала WOMAC.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.16, №3
(61). С.77-81.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVI.3.61.2017.40

E-mail:
shorikova.dina@
bsmu.edu.ua

Резюме. У статті представлені дані клінічної ефективності інгібітора системи інтерлейкіну-1 діацереїну в хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю.

Мета роботи: вивчити ефективність діацереїну в лікуванні хворих на остеоартрит на фоні хронічної серцевої недостатності.

Матеріал та методи. Обстежено 30 хворих із первинним остеоартритом колінних суглобів та хронічною серцевою недостатністю. Пацієнти отримували діацереїн за стандартною схемою 24 тижні. Проводився контроль артрозонографічних параметрів, рівня холестерину та якості життя за шкалою WOMAC.

Результати. Відмічено вірогідний вплив діацереїну на вміст загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та тригліцеридів. За даними артрозонографії встановлено зменшення вираженості та розповсюдженості синовіиту - зменшення розміру верхнього завороту та локального потовщення. Через 24 тижні відмічено вірогідне зменшення болювого синдрому та ригідності, збільшення рухливості колінних суглобів за шкалою WOMAC, при добрій та задовільній переносимості препарату.

Висновки. Інгібітор системи інтерлейкіну-1 діацереїн є високоефективним у лікуванні хворих на остеоартрит на фоні хронічної серцевої недостатності.

Ключевые слова:
остеоартрит,
хроническая
сердечная
недостаточность,
артросонография,
шкала WOMAC,
диацереин.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.16, №3
(61). С.77-81.

БЛОКАТОРЫ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 ПРИ ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ С ОСТЕОАРТРИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Д. В. Шорикова, Е. И. Шориков

Цель работы: изучить эффективность диацереина при лечении больных остеоартритом на фоне хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы. Обследовано 30 больных с первичным остеоартрозом коленных суставов и хронической сердечной недостаточностью. Пациенты получали диацереин в течении 24 недель. Проводился контроль параметров артрозонографии, уровня холестерина и качества жизни по шкале WOMAC.

Результаты. Отмечены достоверные изменения уровня общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и триглицеридов в динамике лечения. По данным артрозонографии установлено уменьшение выраженности и распространенности синовита - размеров верхнего заворота и локального утолщения. Через 30 дней отмечено достоверное уменьшение болювого синдрома и ригидности, увеличение подвижности коленных суставов по шкале WOMAC при хорошей и удовлетворительной переносимости.

Выводы. Ингибитор системы интерлейкина-1 диацереин высокоэффективен в лечении больных остеоартритом на фоне хронической сердечной недостаточности.

Key words:
osteoarthritis,
chronic heart
failure,
arthrosonography,
WOMAC scale,
diacerein.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.16,
№3 (61). P.77-81.

INTERLEUKIN-1 BLOCKERS AT TREATMENT OF PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND CHRONIC HEART FAILURE

D. V. Shorikova, E. I. Shorikov

The purpose - to estimate diacerein clinical efficiency in patients with osteoarthritis and chronic heart failure.

Material and methods. 30 patients with primary osteoarthritis of the knee-joints and chronic heart failure were examined. All patients received diacerein on a standard chart during 24 weeks. Control of arthrosonography parameters, cholesterol level and life quality was carried out according to WOMAC scale.

Results. The reliable changes of the level of general cholesterol, cholesterol of low-density lipoproteins and triglycerides were marked after treatment. The reduction of intensity and prevalence of synovitis during arthrosonography as well as reliable influence of diacerein on the morphological changes of acute inflammation such as reduction of upper bend and local bulge sizes were determined. Reliable reduction of pain syndrome, reduction of the rigidity and increase of the mobility of the knee joints

according to WOMAC scale in case of good and satisfactory tolerance of the drug during 30 days of the treatment was marked.

Conclusions. Interleikin-1 inhibitor diacerein is of high-efficiency in the treatment of patients with osteoarthritis against a background of chronic heart failure.

Вступ

Серед захворювань серцево-судинної системи, що носить соціально-економічний характер, призводить до тривалої втрати працездатності та погіршенню якості життя хронічна серцева недостатність (ХСН) грає провідну роль [2, 3]. Нажаль, частим супутнім захворюванням у цій ситуації є остеоартрит (ОА) колінних суглобів [6]. У медичних публікаціях останніх років все частіше з'являються дані про те, що люди, які страждають на ОА, мають більш високий ризик розвитку серцево-судинної смертності в порівнянні з популяцією. Також на сьогоднішній день залишається актуальним питання впливу терапії ОА на перебіг ХСН [7].

Медикаментозне лікування ОА включає ряд препаратів, які розділяються за механізмами дії. На сьогоднішній день Європейське товариство з клінічних та економічних аспектів остеопорозу та остеоартриту (ESCEO) рекомендує використовувати модулятори інтерлейкіну в якості базисної терапії для тривалого лікування ОА [1, 3].

Діацереїн є одним із представників цієї групи препаратів. Основна патогенетична дія полягає в інгібуванні системи інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β) та пов'язаних із ним низхідних сигнальних шляхів [6]. Препарат впливає на активацію ІЛ-1 β за допомогою зменшення продукції ІЛ-1 конвертуючого ферменту, зменшує експресію рецепторів ІЛ-1 на поверхні хондроцитів [4, 5]. У той же час, клінічна ефективність цього препарату у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю в нашій країні, фактично, не досліджувалася, як і не проводився аналіз якості життя та артросонографічних параметрів в даній категорії пацієнтів.

Мета роботи

Оцінити динаміку показників ліпідограми, даних артросонографії, ефективність та безпеку діацереїну в хворих остеоартритом на тлі хронічної серцевої недостатності.

Матеріал та методи дослідження

Робота виконана на базі лікарні швидкої медичної допомоги "Університетська клініка" та клініки Angelholm. Клінічний діагноз ОА встановлювали згідно критеріїв Американського Коледжу Ревматологів (ACR) 2012 [2], верифікація хронічної серцевої недостатності проводилася за Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2016 [1].

Обстежено 30 хворих із первинним ОА з ураженням колінних суглобів. Всі пацієнти отримували діацереїн ("Флекцерин", Україна) в дозі 50 мг 1 раз на день на ніч упродовж 15 днів, потім по 50 мг двічі на день. Тривалість лікування склала 24 тижні.

Для визначення стану синовіальної оболонки проводили УЗД суглобів. Обстеження проводили на апараті SONOLINE Omnia (Siemens). Рентгенологічну стадію

визначали за допомогою класифікації, запропонованої Kellgren J.H., Lawrence.

Рівень загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) та холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали колориметричним методом. Імунологічне дослідження рівня С-реактивного протеїну (СРП) проводилось ІФА-методом (Rayto-2100C, China).

Для дослідження ефективності лікування пацієнтів із ОА та дисліпідемією та з метою аналізу якості життя застосовувалася шкала WOMAC (Westren Ontario and McMaster Universities).

Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою пакета прикладним програм STATISTICA 7.0 (StatSoft. Inc., США). Кількісні показники представлені у вигляді $M \pm m$, де M - середнє, m - стандартне відхилення. Достовірність різниці визначали за допомогою t -критерію Стьюдента для параметричних даних. Вірогідність різниці частотного розподілу визначали за критерієм χ^2 з поправкою Фішера. При $p < 0,05$ розбіжності вважали статистично вірогідними.

Результати та їх обговорення

За оцінки змін ліпідного спектру крові в динаміці лікування хворих на ОА та ХСН через 30 днів контрольованого спостереження були отримані дані, представлені на рис. 1.

Зокрема, було відмічено зниження рівня загального холестерину з $5,88 \pm 0,95$ до $5,29 \pm 0,76$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПНЩ з $5,11 \pm 0,15$ до $4,54 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХС ЛПДНЩ з $0,89 \pm 0,09$ до $0,62 \pm 0,07$ ммоль/л ($p < 0,05$), тригліцеридів з $1,90 \pm 0,32$ до $1,42 \pm 0,19$ ммоль/л ($p < 0,05$).

Результати УЗД колінних суглобів у хворих з ОА та ХСН в динаміці лікування діацереїном представлені в таблицях 3-6. Зокрема, за аналізу морфологічних змін суглобової порожнини було встановлено вірогідне зменшення розміру верхнього завороту справа ($p < 0,05$) та зліва ($p < 0,05$), а також локального потовщення справа ($p < 0,05$) та зліва ($p < 0,05$), табл. 1.

Встановлено зменшення вираженості синовіїту за стадією - з $1,63 \pm 0,64$ до $1,04 \pm 0,75$ справа ($p < 0,05$) та з $1,42 \pm 0,72$ до $0,67 \pm 0,23$ зліва ($p < 0,05$), табл. 2.

Відмічено також вірогідне зменшення розповсюдженості синовіїту - одностороннього з 33,3 до 20,0% (справа з 20,0 до 13,3%, зліва з 13,3 до 7,7%, $p < 0,05$) та двобічного (з 67,3 до 16,7%, $p < 0,05$), табл. 3.

Прояви кісти Бейкера в динаміці лікування справа зменшились з 10,0 до 6,7%, зліва з 10,0 до 3,3%, табл. 4.

При аналізі симптомів захворювання хворими на ОА та ХСН було встановлено вірогідне зниження больової симптоматики (WOMAC А, $p < 0,05$), вираженості ригідності суглобів (WOMAC Б, $p < 0,05$) та зменшення обмеження рухомості колінних суглобів Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

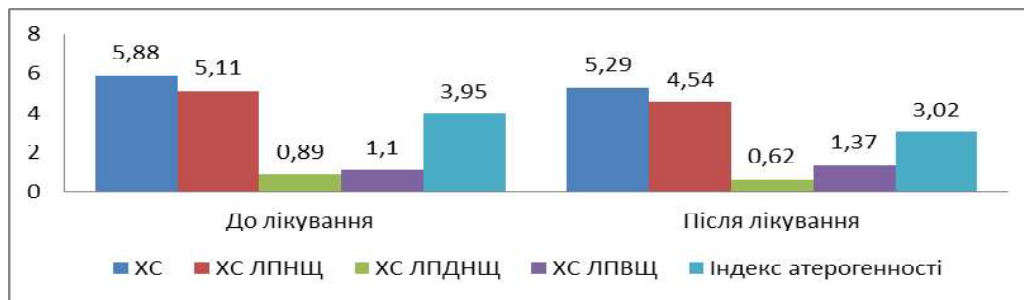


Рисунок. 1. Показники ліпідного обміну в динаміці лікування у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

Таблиця 1

Морфологічні зміни суглобової порожнини в динаміці лікування у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

	До лікування	Після лікування	р
Розмір верхнього завороту справа	41,5±5,8	18,4±15,8	<0,05
Розмір верхнього завороту зліва	40,0±8,2	36,4±5,4	<0,05
Локальне потовщення справа	7,42±2,5	1,36±0,21	<0,05
Локальне потовщення зліва	6,73±1,44	1,31±0,85	<0,05

р – ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування Стьюдентом.

Таблиця 2

Вираженість синовіту в динаміці лікування у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

	До лікування	Після лікування	р
Стадія синовіту справа	1,63±0,64	1,04±0,75	<0,05
Стадія синовіту зліва	1,42±0,72	0,67±0,23	<0,05

р – ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування за Стьюдентом.

(WOMAC B, $p < 0,05$). Відповідно, знижувався також сумарний показник шкали WOMAC, що дозволяє зробити висновок про покращення функціонального стану, а також якості життя хворих на ОА та ХСН в динаміці ліку-

вання діацереїном (таблиця 5).

Ефективність лікування за оцінки пацієнта представлена на рис. 2. При цьому, покращення відмічали - 80% хворих, значне покращення - 7%, без змін - 13,0%. Та-

Таблиця 3

Ефективність лікування синовіту за даними артросонографії у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

Наявність синовіту	До лікування	Після лікування	р
Однобічний	10 (33,3%)	6 (20,0%)	<0,05
- справа	6 (20,0%)	4 (13,3%)	<0,05
- зліва	4 (13,3%)	2 (7,7%)	<0,05
Двобічний	20 (67,3%)	5 (16,7%)	<0,05

р – ступінь достовірності різниці показників в динаміці за χ^2 .

Таблиця 4

Прояви кісти Бейкера за даними ультразвукового дослідження у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

	До лікування	Після лікування	р
Кіста Бейкера справа	3 (10,0%)	2 (6,7%)	>0,05
Кіста Бейкера зліва	3 (10,0%)	1 (3,3%)	>0,05

р – ступінь достовірності різниці показників в динаміці за χ^2 .

ким чином, можна сказати, що даний препарат ефективний при лікуванні хворих на ОА колінних суглобів на фоні ХСН.

Оцінка переносимості препарату впродовж 30-ти-Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

денного курсу лікування наведена на рис. 3. Звертає увагу, 70,0% хворих (21 чол.) відмічали переносимість препарату як добру, а 30,0%- як задовільну (9 чол.).

Таким чином, у пацієнтів з ОА колінних суглобів та

Показники шкали WOMac в динаміці лікування у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

	До лікування	Після лікування	p
WOMAC загальна	322,5±123,2	172,8±106,1	<0,05
WOMAC A	71,6±32,1	45,5±28,7	<0,05
WOMAC B	17,6±13,6	5,0±3,9	<0,05
WOMAC B	240,5±109,5	122,1±80,5	<0,05

p – ступінь достовірності різниці показників в динаміці лікування Стьюдентом.

ХСН застосування препарату діацереїн сприяло зменшенню больового синдрому, зменшенню ригідності, збільшенню рухливості колінних суглобів, з істотним покращенням загального стану, при добрій та задовільній переносимості препарату.

Окрім того, важливим є те, що, окрім симптоматичного ефекту, отримані результати показали позитивний вплив препарату діацереїн на морфологічні показники активного запалення за даними УЗД суглобів при задовільному впливі на ліпідний профіль крові у хворих з

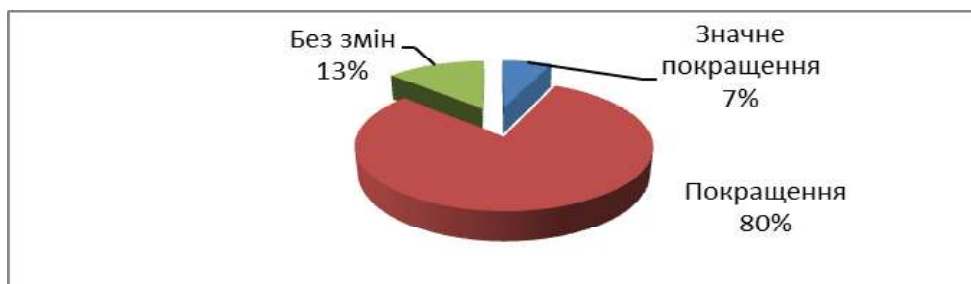


Рисунок. 2. Оцінка ефективності лікування діацереїном у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

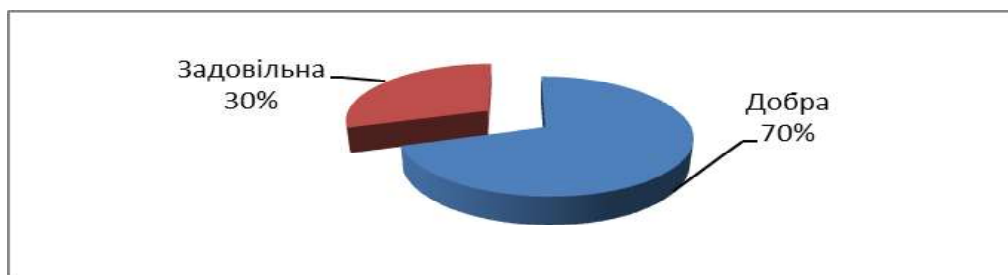


Рисунок.3. Оцінка переносимості лікування діацереїном у хворих із остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю

остеоартритом та хронічною серцевою недостатністю.

Висновки

1. При вивченні клінічного ефекту препарату діацереїн у хворих із остеоартритом колінних суглобів на фоні хронічної серцевої недостатності було встановлено позитивний вплив щодо вмісту загального холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та тригліцеридів.

2. За даними ультразвукового дослідження суглобів встановлено зменшення вираженості та розповсюдженості синовіту на тлі впливу діацереїну щодо морфологічних ознак гострого запалення - зменшення розміру верхнього завороту та локального потовщення.

3. Через 30 днів лікування за оцінки пацієнтами власного стану за шкалою WOMAC відмічено вірогідне зменшення больового синдрому, зменшення ригідності та збільшення рухливості колінних суглобів, при добрій та задовільній переносимості препарату.

Перспективою подальших досліджень

Перспективним напрямком є продовження дослід-

ження клінічної ефективності препарату діацереїн із вивченням віддаленого прогнозу в хворих із хронічною серцевою недостатністю та остеоартрозом.

Список літератури.

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.

2. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Apr;64(4):465-74.

3. Bruyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. 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). Semin Arthritis Rheum. 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.

4. Lopez-Andrés N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuèe J, Клінічна та експериментальна патологія. 2017. Т.16, №3 (61)

Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jan;14(1):74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151.

5.Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP, Lopes MC. Diacerhein and Rhein prevent interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alfa. *Pharmacol Toxicol.* 2002 Jul;91(1):22-8.

6.Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.

7.Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor - alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):753-62.

References.

1.Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2016 Aug;18(8):891-975. doi: 10.1002/ejhf.592.

2. Hochberg MC, Altman RD, April KT, Benkhalti M, Guyatt G, McGowan J, et al. American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of non-pharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012 Apr;64(4):465-74.

3.Brüyère O, Cooper C, Pelletier JP, Branco J, Luisa Brandi M, Guillemin F, et al. 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). *Semin Arthritis Rheum.* 2014 Dec;44(3):253-63. doi: 10.1016/j.semarthrit.2014.05.014.

4.Lopez-Andrès N, Rossignol P, Iraqi W, Fay R, Nuèe J, Ghio S, et al. Association of galectin-3 and fibrosis markers with long-term cardiovascular outcomes in patients with heart failure, left ventricular dysfunction and dyssynchrony: insights from CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012 Jan;14(1):74-81. doi: 10.1093/eurjhf/hfr151.

5.Mendes AF, Caramona MM, de Carvalho AP, Lopes MC. Diacerhein and Rhein prevent interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappa B activation by inhibiting the degradation of inhibitor kappa B-alfa. *Pharmacol Toxicol.* 2002 Jul;91(1):22-8.

6.Martel-Pelletier J, Pelletier JP. Effects of diacerein at the molecular level in the osteoarthritis disease process. *Ther Adv Musculoskel Dis.* 2010 Apr;2(2):95-104. doi: 10.1177/1759720X09359104.

7.Martel-Pelletier J, Mineau F, Jolicoeur FC, Cloutier JM, Pelletier JP. In vitro effects of diacerhein and rhein on interleukin 1 and tumor necrosis factor - alpha systems in human osteoarthritic synovium and chondrocytes. *J Rheumatol.* 1998 Apr;25(4):753-62.

Відомості про авторів:

Шорікова Д. В. - к. мед. н., ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, доцент.

Шоріков Є. І. - д. мед. н., ВДНЗ України "Буковинський державний медичний університет", кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних хвороб, доцент.

Сведения об авторах:

Шорикова Д. В. - к. мед. н., ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, доцент.

Шориков Е. И. - д. мед. н., ВДНЗ Украины "Буковинский государственный медицинский университет", кафедра внутренней медицины, клинической фармакологии и профессиональных болезней, доцент.

Information about authors:

Shorikova D. V. - PhD, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

Shorikov E. I. - PhD, Doctor of Medical Sciences, Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine), Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases, associate professor.

Стаття надійшла до редакції 10.08.2017

Рецензент – проф. І.А.Плеш

© Д. В. Шорікова, Є. І. Шоріков, 2017