

Остеоартрит:

можливості впливу на гіперурикемію та порушення вуглеводного обміну

Остеоартрит (ОА) розглядають як деструктивний процес суглобів, в основі якого лежить продукція цитокінів, що запускають каскад запальних реакцій. Поширеність цього захворювання значно вища в людей похилого віку з коморбідними метаболічними порушеннями, зокрема з ожирінням, гіперурикемією та цукровим діабетом (ЦД). Супутня патологія суттєво погіршує опорно-рухові функції організму та скорочує тривалість життя хворих на ОА. Цю проблему не оминули увагою на Національному конгресі ревматологів України, що відбувся 26-29 жовтня. На заході неодноразово зазначалося, що лікування має спрямовуватися не лише на пригнічення руйнування хрящової тканини, а й на відновлення порушеного обміну речовин. У такому разі ідеальним рішенням може бути застосування препарату Флексерин (діацереїн виробництва АТ «Київський вітамінний завод»). Цей лікарський засіб проявляє протизапальну, знеболювальну та протикатаболічну дію на суглобовий хрящ. До того ж його перевагою є нормалізація вмісту глюкози та сечової кислоти в сироватці крові, що вкрай важливо для пацієнтів із супутніми ЦД та гіперурикемією.

Головний науковий співробітник відділу некоронарних хвороб серця та ревматології Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України (м. Київ), доктор медичних наук, професор Олег Петрович Борткевич зауважив, що ОА – це захворювання всіх суглобових структур, яке характеризується їх запаленням, атрофією м'язів, ремоделюванням і склерозом кістки, руйнуванням хряща, пошкодженням меніска, гіпертрофією синовіальної оболонки, розвитком остеофітів і дисфункцією зв'язкового апарату. Крім того, цю патологію супроводжує велика кількість коморбідних станів.

Невід'ємним симптомом ОА є хронічний біль, який у Міжнародній класифікації хвороб 11-го перегляду виділено в окрему нозологічну одиницю та поділено на 6 градацій. Негативними чинниками, що зумовлюють його розвиток, є рівень урбанізації населення, малорухливий спосіб життя, нераціональне харчування та тривале психоемоційне напруження. У результаті сукупного впливу цих чинників поширеність болю набула загрозливих масштабів пандемії. Хронічний біль, на відміну від гострого, який виконує фізіологічну функцію, є патологічним станом, що призводить до формування гіперальгезії й алодинії, котрі своєю чергою зумовлюють посилення страждань хворого. Безперечно, цей процес ускладнює лікування коморбідних нозологій. Менеджмент пацієнтів із хронічним болем полягає в мультиmodalному підході, який поряд із фармакотерапією передбачає навчання пацієнта, фізичну реабілітацію, психотерапію, когнітивну терапію, психологічну підтримку, соціальну адаптацію, медитацію, релаксацію та низку інших методів.

У 94% хворих на ОА відзначається щонайменше одна коморбідна патологія, зокрема:

- метаболічний синдром (МС);
- артеріальна гіпертензія (АГ) внаслідок спільних патогенетичних механізмів, які призводять до ушкодження як судин, так і суглобів;
- ЦД, який розвивається шляхом індукції оксидативного стресу та гіперпродукції прозапальних цитокінів, накопичення глікозильованих залишків у суглобовій порожнині внаслідок тривалого підвищення рівня глюкози та стимуляції

інсулінорезистентністю запалення в суглобах;

- атеросклероз та ішемічна хвороба серця, за яких оксидативний стрес знижує життєздатність хондроцитів внаслідок індукції різних каскадів клітинної регуляції;

- надлишкова маса тіла й ожиріння, котрі крім механічного впливу (перевантаження суглобового апарату вагою) є чинниками системного запалення;

- ментальні порушення;

- підвищений гастроінтестинальний ризик.

Експериментальні дані свідчать про те, що ЦД, дисліпідемія, АГ можуть бути незалежними чинниками розвитку ОА навіть за відсутності ожиріння. Імовірно, деструктивні зміни суглобів пов'язані з МС або з кожним із його компонентів. Психосоціальні розлади також є підґрунтям для виникнення хронічних захворювань, оскільки вони є невід'ємною складовою коморбідності та мають суттєвий несприятливий вплив на ризик розвитку, перебіг і прогноз серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ОА. До найвагоміших порушень належать посттравматичний стресовий розлад, низький соціально-економічний статус, соціальна ізоляція, хронічний стрес на роботі й у сім'ї, депресія та тривожність. Зрештою, ці відхилення пов'язані з поведінковими чинниками: нездоровим способом життя, курінням, уживанням алкоголю, незбалансованим харчуванням, гіподинамією, які надалі спричиняють маніфестацію серцево-судинних захворювань. Важливо наголосити, що пацієнти з ОА – це переважно літні люди, яким притаманні прояви геріатричного синдрому. Цей багатофакторний вік-асоційований стан спільно з основною патологією підвищує ризик функціональних порушень та інших несприятливих наслідків – смерті, повторної госпіталізації, залежності від сторонньої допомоги та потреби в тривалому догляді. Найчастіше він маніфестує явищами деменції, деліріуму, нетриманням сечі, падінням, запамороченням, синкопе, остеопенією, порушенням ходьби, зору, слуху, харчування, сну й поведінки. Стареча астенія (R54 за МКХ-10) – це кардинальний стан, що потребує модифікації всієї служби охорони здоров'я, тому вкрай важливо своєчасно спрямовувати сили на профілактику і полегшення перебігу

супутньої патології. Геріатричний синдром тісно пов'язаний із коморбідністю й, на відміну від традиційного клінічного симптомокомплексу, відображає сукупність змін у декількох системах організму. Звичайно, психосоматичні розлади також супроводжують прояви захворювань літнього віку. Все частіше говорять про активацію декількох механізмів розвитку болю – ноцицептивного, невропатичного й, особливо, дисфункціонального – у пацієнтів старшого віку з ОА в анамнезі. На жаль, психосоціальні та розумові порушення мають тенденцію до помолодшання, і зазвичай вони потребують комплексного підходу з проведенням не лише медикаментозного лікування, а й психо- та когнітивної терапії. У тяжких випадках необхідне залучення психіатра.

Вплив тривалої гіперглікемії на прогресування ОА

Одними з чинників ризику ОА є ЦД та порушення толерантності до глюкози. Підвищення концентрації глюкози в суглобі призводить до змін хрящової тканини, збільшення вмісту кінцевих продуктів гліколізу, що активує вироблення хондроцитами й синовіоцитами прозапальних медіаторів і змінює структуру субхондральної кістки. До того ж гіперглікемічні стани, які розвиваються внаслідок дефіциту інсуліну, порушують метаболічні процеси в сполучній тканині, зумовлюють розлади обміну гіалуронової кислоти та хондроїтинсульфату, пригнічують синтез мукополісахаридів, що в сукупності призводить до деградації суглобового хряща. Тривале підвищення рівня глюкози спричиняє ад'ювантне системне запалення, що посилює прояви ОА. Своєю чергою, вплив гіперглікемії на нервову тканину, розвиток симетричної периферичної полінейропатії та стопи Шарко небезпечний прогресуванням нервово-м'язової недостатності, слабкості, дестабілізації з'єднань кісток і виникненням вторинного ОА. Крім того, добре відомо, що ЦД 2 типу асоційований з ожирінням. За індексу маси тіла >27 кг/м², що свідчить про її надлишковість, ризик ураження суглобів зростає на 15%. Як бачимо, порушення вуглеводного обміну запускає каскад декількох патогенетичних механізмів пошкодження кісткової та хрящової тканин.



О.П. Борткевич

Вплив гіперурикемії на розвиток ОА

Підвищений рівень сечової кислоти в сироватці крові асоціюється з генералізованими деструктивними процесами опорно-рухової системи в пацієнтів, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба. Також було виявлено тісний зв'язок між тяжкістю ОА та вмістом сечової кислоти в синовіальній рідині хворих на гонартроз без подагри в анамнезі. Зростання рівнів маркерів запалення (С-реактивного білка, інгібітора активатора плазміногена 1 типу, розчинних внутрішньоклітинних молекул адгезії 1 типу), ендотеліальна дисфункція й оксидативний стрес є чинниками прогресування ОА за гіперурикемії. Тривале підвищення активності сечової кислоти також є чинником ризику АГ, хронічної хвороби нирок, МС й обструктивного апное уві сні, ураження каротидних і коронарних артерій, інсульту, судинної деменції та прееклампсії. Сумарний вплив цих патологічних станів зумовлює тяжкий перебіг ОА, що значно знижує якість життя пацієнта, призводить до інвалідизації та потреби в сторонній допомозі.

Лікування

Призначення ефективної терапії у хворих на ОА потребує складних підходів, оскільки пацієнти віком понад 40 років здебільшого мають не одну коморбідну патологію. Це дає підстави вважати, що при їх лікуванні важливо враховувати вплив застосованих препаратів на показники пуринового, вуглеводного та ліпідного обміну. Патогенетична терапія передбачає використання засобів, які інгібують ключовий медіатор запалення – інтерлейкін-1. Саме він спричиняє пошкодження хряща шляхом стимуляції продукції інших цитокінів і матриксних металопротеаз, активує апоптоз хондроцитів і діяльність остеокластів субхондральної кістки й індукує синтез простагландинів. Сумарна дія цих чинників призводить до деструкції всіх елементів суглоба та стійкого больового синдрому.

Діацереїн – перший інгібітор інтерлейкіну-1, який застосовується при ОА (табл. 1). Діацереїн ефективно пригнічує синтез і активність цього прозапального цитокіна та підвищує продукцію трансформувального фактора росту-β, який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює синтез колагену II, протеоглікану й гіалуронової кислоти. Отже, лікарський засіб проявляє протизапальну, знеболювальну, антипиретичну й антикатаболічну дію на суглобовий хрящ. Рекомендації Міжнародного товариства з вивчення ОА (OARSI) передбачають призначення діацереїну, який у низці досліджень продемонстрував достовірне зменшення больового синдрому порівняно з плацебо.

На відміну від нестероїдних протизапальних засобів діацереїн не інгібує синтез простагландинів, тому не пригнічує фактори захисту слизової оболонки шлунка та дванадцятипалої кишки.

Ще одним аргументом на користь застосування діацереїну при ОА є зниження рівня сечової кислоти, що вкрай важливо для лікування пацієнтів із супутньою гіперурикемією. Механізм такого ефекту пов'язаний з інгібуванням інтерлейкіну-1, який шляхом активації інфламасоми (поліпротеїнового комплексу, що дає клітинам змогу швидко реагувати на дію пошкоджувальних чинників) спричиняє загибель клітин і виведення внаслідок їх руйнування сечової кислоти. У хворих на ОА з гіперурикемією застосування діацереїну сприяє зниженню рівня цього метаболіту.

На жаль, на ранній стадії захворювання пацієнти рідко звертаються по медичну допомогу, тому через відсутність своєчасної раціональної терапії і, відповідно, неуповільнення темпів прогресування дегенеративного процесу руйнування суглобів досягає критичних меж. Натомість за раннього застосування діацереїну можливо впливати на різні ланки патогенезу ОА, підтримувати фізіологічні показники вуглеводного та пуринового обміну.

Таблиця 1. Основні ефекти діацереїну на суглоб

Структура	Ефект
Хрящ/хондроцити та синовіальна мембрана/синовіоцити	↓ інтерлейкіну-1b (IL-1b), IL-1R1, інтерлейкін-конвертувальний ферменту ↓ IL-1b-індукованої матричної металопротеази-3 (MMP-3), білків ADAMTS-4, оксиду азоту (NO), індукційної синтази азоту (iNO) ↑ IL-1b-індукованого простагландину E2, циклооксигенази-2 ↓ IL-1b-інгібування колагену та протеогліканів
Субхондральна кістка	↓ MMP-13
Остеобласти	↓ вітамін D ₃ -індукованого остеокальцину ↓ уриноазного активатору плазміногену (uPA) ↑ простагландину E2 та циклооксигенази-2
Остеокласти	↓ MMP-13 та катепсину K ↓ виживання та диференціації

Також виявлено, що в пацієнтів із ЦД 2 типу й ожирінням, які раніше не застосовували будь-які цукрознижувальні препарати, прийом діацереїну підвищував секрецію інсуліну та знижував рівень глюкози в крові. Це пов'язано з пригніченням активності прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлини й інтерлейкіну-1β, які беруть участь в апоптозі В-клітин підшлункової залози та спричиняють зниження секреції інсуліну з подальшим розвитком гіперглікемії.

Дослідження, проведені під керівництвом професорки кафедри терапії та ревматології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Неоніли Михайлівни Шуби, продемонстрували, що діацереїн (Флекцерин) здатний впливати на синтез проанаболічних цитокінів, одним з яких є інсуліноподібний фактор росту-1 – структурний аналог інсуліну, який має низку спільних із ним властивостей (табл. 2). У 12 пацієнтів із ЦД 2 типу глюкоза крові статистично достовірно (p<0,007) знизилася із 7,15 до 6,0 ммоль/л. Зважаючи на значну гіпоглікемічну дію діацереїну, його доцільно призначати хворим на ОА з ЦД в анамнезі. Рекомендовано дотримуватися наведеної схеми лікування: впродовж перших 2-4 тиж препарат

Таблиця 2. Динаміка показників запалення у хворих на ОА до та після лікування Флекцерином

Показник	До лікування		Після лікування		p
	Me	IQR	Me	IQR	
Інтерлейкін-1, пг/мл	19,47	15,22-23,81	12,00	9,00-16,20	0,001
Оксид азоту, ммоль/л	4,09	3,0-4,19	2,20	1,0-3,44	0,001
Інсуліноподібний фактор росту-1, нг/мл	38,0	22,0-57,50	98,00	77,00-119,25	0,001
Фактор некрозу пухлини, пг/мл	22,31	17,33-29,30	11,20	8,70-14,70	0,001
Трансформувальний фактор росту, пг/мл	25,96	11,66-43,58	109,11	97,47-163,87	0,001

приймати по 1 капсулі (50 мг) після їди на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня терапевтичну дозу збільшити до 100 мг/день у 2 прийоми, тобто по 1 капсулі зранку та ввечері після їди. Лікарський засіб слід застосовувати протягом тривалого часу (не менш як 6 міс).

Коморбідні стани за ОА потребують хворобоорієнтованого підходу, який щею відрізняється від лікування пацієнтів без супутньої патології. Індивідуальна спрямованість урахує насамперед якість життя людини, її функціональний і когнітивний стан

та ступінь залежності від сторонньої допомоги. Особам старшого віку з обтяженим анамнезом перед призначенням препаратів потрібно обов'язково дослідити функцію печінки та нирок, а також виключити або скорегувати «фармакологічні каскади» – призначення додаткових лікарських засобів для ліквідації ускладнень терапії. Діареїн (Флекцерин, АТ «Київський вітамінний завод») – це дієвий препарат, який здатен полегшити перебіг ОА, а також покращити метаболізм глюкози й сечової кислоти у хворих на ОА із супутніми ЦД та гіперурикемією.

Підготувала **Олеся Андронік**



Флекцерин *diacerein 50 mg*

— для лікування остеоартриту та остеоартрозу

- Діацереїн є найбільш правильним вибором при лікуванні пацієнтів із поєднанням коксартрозу з гонартрозом¹
- Рекомендований Європейською протиревматичною лігою¹

КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

1. Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. Вибір структурно-модифікуючих і протизапальних препаратів у пацієнтів з остеоартрозом, Український ревматологічний журнал, №2 (52), 2013.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин

Скорочена інструкція для медичного застосування препарату Флекцерин: Склад: 1 капсула містить діацереїн 50 мг. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТХ M01A X21. Показання. Ревматичні захворювання суглобів (остеоартрити, остеоартрози). Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату або до антрахінону в анамнезі. Спосіб застосування та дози. Протягом перших 2-4 тижнів лікування Флекцерин призначають дорослим по 1 капсулі (50 мг) після прийому їжі на ніч. Починаючи з 2-4-го тижня лікування, дозу препарату збільшують до 100 мг на добу за 2 прийоми (по 1 капсулі вранці і ввечері після їди). Препарат застосовують протягом тривалого періоду (не менше 6 місяців). Тривалість курсу лікування встановлює лікар індивідуально. Пацієнти з хронічною нирковою недостатністю. При нирковій недостатності може змінюватися фармакокінетика діацереїну. У цих випадках рекомендується знижувати дозу до 1 капсули на добу (кліренс креатиніну < 30 мг/мл). Побічні реакції. Можливі диспепсичні явища, діарея, біль у животі, які виникають протягом першого місяця лікування. Інші побічні ефекти включають підвищення рівня печінкових ферментів, інтенсивне забарвлення сечі в жовтий колір, алергічні шкірні реакції (кропив'янка, свербіж). Передозування. При випадковому або навмисному прийомі великих доз діацереїну може виникнути діарея. Специфічного антідоту не існує. Невідкладне лікування полягає у відновленні електричного балансу. Застосування у період вагітності або годування груддю. Протипоказано. Діти. Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому діацереїн протипоказано застосовувати у цієї вікової групи. Особливості застосування. З огляду на пізній початок дії (через 2-4 тижні) протягом першого місяця лікування Флекцерином його можна поєднувати з іншими нестероїдними протизапальними препаратами та анальгетиками. Під час терапії діацереїном слід періодично (1 раз на 2-3 місяці) робити розгорнутий аналіз крові, визначення ферментів печінки та аналіз сечі. Слід тимчасово припинити лікування у випадку терапії антибіотиками, оскільки останні можуть вплинути на кишкову флору та кінетику препарату. Лікування діацереїном може посилити симптоми ентероколіту у хворих, які приймають антибіотики та хіміотерапію, що впливають на кишкову флору. З обережністю призначати пацієнтам із хронічною нирковою недостатністю. У ході досліджень не відбувалося фармакокінетичних змін діацереїну при помірному і тяжкому широзі печінки. При застосуванні діацереїну з їжею зростає всмоктування препарату (на 24%); з іншого боку, тривалий дефіцит їжі зменшує біодоступність діацереїну. Як частота виникнення побічних ефектів, так і прискорений транзит через кишечник прямо пропорційно залежать від кількості діацереїну, що всмоктався. Прийом препарату натщесерце або після дуже невеликої кількості їжі може призвести до розвитку побічної дії. Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати при спадковій непереносимості галактози, дефіциті лактази Лаппа або порушенні мальабсорбції глюкози-галактози. Фармакодинаміка. Флекцерин – це лікарський засіб для лікування остеоартриту та остеоартрозу, який має анальгетичні, антипиретичні та протизапальні властивості. Діацереїн класифікується як повільно діючий засіб, ефект якого з'являється протягом 2-4 тижнів лікування і досягає клінічної значущості після 4-6 тижнів. Він має оригінальний механізм дії, що відрізняється від механізму дії нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ). Діацереїн, як і його активний метаболіт реїн, інгібує синтез та активність інтерлейкіну-1 (IL-1), що відіграє провідну роль у патогенезі остеоартриту, і водночас підвищує продукцію трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукцію колагену II, протеогліканів і гіалурону. На відміну від нестероїдних протизапальних засобів діацереїн не інгібує синтез простагландинів і, отже, не має гастроудоденальних побічних ефектів. Упаковка. По 10 капсул у блистері; по 1 або 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. Реєстраційне посвідчення МОЗ України №UA/12618/01/01 з 16.08.2017

САМОЛІКУВАННЯ МОЖЕ БУТИ ШКІДЛИВИМ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я!