

Обґрунтування оптимального вибору препаратів для лікування остеоартрозу із супутньою гіперурикемією

Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Т.С. Хамбір, А.В. Пилипенко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: визначення диференційованого підходу щодо лікування остеоартрозу (ОА) залежно від наявності гіперурикемії.

Матеріали та методи. Досліджено 176 пацієнтів (144 жінок, 32 чоловіків) з ОА колінних суглобів I–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence. Тривалість захворювання становила 5,00 (IQR 4,00–10,00) року. Розподіл на 5 груп був проведений залежно від лікування. Пацієнти 1-ї групи (n=30) отримували німесулід у дозі 100 мг двічі на добу; 2-ї групи (n=30) – мелоксикам у дозі 15 мг 1 раз на добу протягом 14 днів; 3-ї групи (n=54) – діацереїн у дозі 50 мг двічі на добу, 4-ї групи (n=32) – хондроїтину сульфат (ХС) у дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 міс; 5-ї групи (n=30) – глюкозаміну сульфат (ГС) 400 мг 3 рази на тиждень протягом 1,5 міс. Оцінено динаміку ВАШ, індексів WOMAC, Лекена, сечової кислоти, СРБ, ІЛ-1, загальноклінічних показників. Статистичний аналіз проведено за допомогою SPSS Statistics.

Результати. У статті наведено сучасні дані літератури щодо поєднання ОА та гіперурикемії. Проаналізовано стадію ураження за рентгенологічними ознаками, клінічні особливості суглобового синдрому у хворих на ОА та гіперурикемію. Проведена характеристика найбільш поширених лікарських засобів при лікуванні ОА – нестероїдних протизапальних препаратів (німесулід, мелоксикам) і симптоматичних протизапальних препаратів (діацереїну, ХС, ГС). Доведена їхня ефективність за показниками суглобового синдрому, а саме: ВАШ, індексів Лекена, WOMAC. Досліджено вплив на рівень сечової кислоти, а також можливість застосування у разі гіперурикемії.

Заключення. У дослідженні було показано, що препаратом вибору для зняття больового синдрому протягом перших 14 днів є німесулід, який більш ефективний, ніж мелоксикам, а крім того зменшує рівень ІЛ-1 (важливого прозапального фактору). Наявність гіперурикемії у хворих на ОА у 63,63% випадках призвело до більш тяжкого перебігу ОА. Застосування діацереїну у даній категорії хворих сприяло зниженню гіперурикемії, що дає перевагу діацереїну у лікуванні таких хворих. Водночас вживання ХС у таких хворих підвищує рівень сечової кислоти.

Ключові слова: остеоартроз, гіперурикемія, німесулід, діацереїн, хондроїтину сульфат.

Остеоартроз (ОА) є найбільш поширеним та найбільш інвалідизуючим захворюванням суглобів у світі. Поширеність ОА збільшується з кожним роком. За результатами епідеміологічних досліджень у США протягом останнього десятиліття зросла з 21 до 27 млн чоловік серед дорослого населення [17].

Захворюваність ОА значно вища у людей похилого віку з коморбідними метаболічними порушеннями, у тому числі гіперурикемією. Існує думка, що ОА може бути пов'язаний

або з метаболічним синдромом (до його складу входить підвищений рівень сечової кислоти), або з кожним із його компонентів [18]. Останнє десятиліття все більше почали приділяти уваги взаємозв'язку ОА з гіперурикемією. Підвищений рівень сечової кислоти асоціюється з генералізованим ОА у хворих, які перенесли ендопротезування кульшового суглоба [21], тісний зв'язок було також продемонстровано між тяжкістю ОА і рівнем сечової кислоти синовіальної рідини у пацієнтів з гонартрозом і відсутністю в анамнезі подагри [11]. У 2013 році була виявлена асоціація між гіперурикемією та ОА колінних суглобів [9], у 2016 році були опубліковані дані щодо підвищення рівня сечової кислоти у пацієнтів з ОА [12].

Рівень сечової кислоти у синовіальній рідині корелює з ІЛ-1β. Солі моноурату натрію стимулюють інфламасому та каспазу-1 у моноцитах та синовіальних мононуклеарних клітинах з активацією ІЛ-1β [16]. Утворення ІЛ-1β підвищує приплив нейтрофільних гранулоцитів у суглоб та розвиток запалення [10]. Кристали моноурату натрію також стимулюють синтез моноцитами та синовіоцитами і TNF-α. Прозапальні цитокіни у свою чергу викликають розвиток хронічного синовіїту, запалення периартикулярних тканин та спричиняють поступове руйнування хряща, а отже розвиток вторинного АО [13].

Призначення ефективної терапії у хворих на ОА завжди було складною проблемою. На сьогодні медикаментозне лікування ОА проводиться препаратами, які розподіляють на дві групи: модифікуючі симптоми захворювання (симптоматичні) – швидко діючі і повільно діючі (symptomatic slow acting drugs for osteoarthritis – SYSADOA) та модифікуючі хворобу (патогенетичні) [1]. До першої групи належать симптоматичні препарати швидкої дії, а саме: аналгетики та нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), що здатні зменшувати інтенсивність болю, припухлість, скутість і покращувати функцію суглобів.

На сьогодні все більш значне місце в терапії ОА належить симптоматичним препаратам повільної дії (SYSADOA). У рекомендаціях ESCEO (Європейська спільнота з клінічних та економічних аспектів остеоартрозу та ОА) 2014 року, рецептурні препарати даної групи були включені до алгоритму лікування ОА [7]. У 2016 році була підтверджена їхня ефективність внаслідок вивчення результатів клінічних досліджень щодо впливу на симптоми та структуру ОА препаратів різних груп, у тому числі SYSADOA [20]. Проте вплив даних препаратів на гіперурикемію залишається ще недостатньо вивченим.

Існують дані щодо застосування німесуліду при гострому і хронічному подагричному артриті [2, 14]. Дуже важливо, що призначення препарату дозволяло домогтися зворотного розвитку проявів артриту навіть у тих пацієнтів, у яких була недостатньо ефективна попередня терапія високими дозами диклофенаку. За даними авторів, німесулід не впли-

вав на пуриновий обмін, а саме на рівні сечової кислоти, креатиніну та його кліренсу.

Досліджували вплив і хондроїтину сульфат (ХС) на рівень сечової кислоти. Н.М. Burt і Y.C. Dutt [8] виявили, що ХС і фосфатидилхолін сприяли кристалізації солей моноурата натрію *in vitro*, що приводило до їхнього депонування у тканинах. У їхньому дослідженні була використана суміш із двох ізомерів ХС, хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат у невідомих пропорціях, тому не виключено, що ці два ізомера можуть мати зовсім різний вплив на депонування кристалів сечової кислоти. Т.С. Laurent та А.Е. Denoble [11, 15] підтвердили, що сечова кислота *in vitro* була менш розчинна із збільшенням у синовіальній рідині кількості ХС. Крім того, ХС має тваринне походження. Гідрофільний сульфатований глікозамінглікан може бути отриманий з натуральних джерел (пташиний, бичачий, акулячий хрящ, які мають різне співвідношення хондроїтин-4-сульфат до хондроїтин-6-сульфат) або в лабораторних умовах [3], тобто багатий на пурини, що також впливає на підвищення рівня сечової кислоти.

Завдяки своїм протизапальним властивостям діацереїн призначають і при комбінації ОА та подагри або гіперурикемії [4]. Згідно з останніми дослідженнями, діацереїн може бути застосований для попередження рецидиву подагричного артриту та загострення подагри як монотерапія, або у комбінації з іншими уратнижувальними чи протизапальними препаратами. На сьогодні проводять дослідження, в якому пропонують лікування подагричного артриту комбінацією діацереїну з фебуксостатом, розглядають питання щодо включення до комплексного лікування подагри препаратів з групи, до якої входять діацереїн або реїн [6, 19].

Проте вплив глюкозаміну сульфат (ГС) на гіперурикемію залишається ще недостатньо вивченим. Так, при вживанні ГС рівень сечової кислоти не змінювався за даними літератури, а за даними FDA на 2017 рік серед 674 пацієнтів, які застосовували ГС лише 13 (1,93%) з них констатували в якості побічної дії погіршення симптомів подагри.

Аналіз сучасної терапії ОА став приводом для вивчення особливостей перебігу ОА при гіперурикемії та ефективності НПЗП і симптоматичних повільнодіючих протизапальних препаратів при лікуванні ОА із супутньою гіперурикемією.

Мета дослідження: визначення диференційованого підходу щодо терапії ОА залежно від наявності гіперурикемії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження увійшли 176 пацієнтів (жінок – 144, чоловіків – 32) з ОА колінних суглобів I–III рентгенологічної стадії за Kellgren–Lawrence. Діагноз ОА встановлювали за критеріями Американського коледжу ревматології (ACR) 1986 року та Європейської антиревматичної ліги (EULAR) 2010 року перегляду. Усім пацієнтам проводили рентгенологічне дослідження колінних суглобів у прямій (передньозадній) і боковій проекції за допомогою стаціонарного рентгенівського апарату Sirescop CX (ВАТ «Київський завод реле та автоматики», Україна, 1999) у положенні стоячи без навантаження на досліджуваний суглоб при згинанні коліна

на 30°. Стадію ураження визначали за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence (1957).

Розподіл на 5 груп був проведений залежно від лікування:

– 1-а група (n=30) – пацієнти вживали німесулід (Німесил, «Берлін-Хемі АГ/Менаріні Груп», Німеччина) у дозі 100 мг двічі на добу;

– 2-а група (n=30) – хворі застосовували мелоксикам (Ревмоксикам, ПАТ «Фармак», Україна) у дозі 15 мг 1 раз на добу протягом 14 днів

– 3-я група (n=54) – пацієнти вживали діацереїн (Флекцерин, ПАТ «Київський вітамінний завод», номер реєстраційного посвідчення UA/12618/01/01) у дозі 50 мг двічі на добу;

– 4-а група (n=32) – хворі застосовували хондроїтину сульфат-4,6 пташиного походження (Структум, PierreFabreMedicament, номер реєстраційного посвідчення P.01.03/05713) у дозі 500 мг двічі на добу протягом 6 міс;

– 5-а група (n=30) – пацієнти вживали ГС (Сінарта, ПАТ «Фармак», Україна) у дозі 400 мг тричі на тиждень протягом 1,5 міс.

Оцінено динаміку:

– загальноклінічних показників: збір скарг та анамнезу, об'єктивне обстеження, оцінювання астрологічного статусу хворих, анкетування (заповнення пацієнтами адаптованих опитувальників WOMAC, Лекена, ВАШ);

– лабораторних: показників ліпідного (холестерин) та вуглеводного обміну (глюкоза крові), печінкові маркери (білірубін, АЛТ, АСТ), креатинін, сечова кислота в крові, С-реактивний білок (СРБ).

Визначення у сироватці крові рівня ІЛ-1 β (Bender MedSystems GmbH, Австрія) проводили методом твердофазної ферментної аглютинації, використовуючи діагностичні набори реагентів згідно з інструкцією. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі Lab-line-100 (WestMedica, Австрія).

Відповідність розподілу даних клінічного дослідження закону нормального розподілу перевіряли тестом Колмогорова–Смірнова. Для опису даних використовували медіану та міжквартильний інтервал (Me, IQR), за нормального розподілу – середнє арифметичне значення та стандартну похибку ($M \pm m$), частоту та стандартна похибку ($P \pm m$). Оскільки отримані в результаті клінічного дослідження дані мали відхилення від нормального розподілу варіаційного ряду, для порівняння груп ми використовували непараметричні методи статистики – U-критерій Манна–Уїтні (для незалежних груп) та критерій Вілкоксона (для залежних груп).

Для дослідження взаємозв'язку кількісних показників використовували кореляційний аналіз, знаходили критерій Спірмена (r), для якісних – використовували аналіз таблиць спряженості, знаходили критерій χ^2 , силу взаємозв'язку ϕ та відносний ризик RR, 95% СІ. Застосовували програмно-математичний комплекс для персонального комп'ютера «Microsoft Excel 2007» (Microsoft) та комп'ютерні програми для статистичного аналізу та оброблення даних «STATISTICA® 6.0» (StatSoft Inc., США), «SPSS Statistics 20» (IBM, США).

Таблиця 1

Розподіл хворих на ОА і гіперурикемію за рентгенологічною стадією

Рентгенологічна стадія хвороби	Пацієнти			
	ОА		ОА і гіперурикемія	
	Абс. число	%	Абс. число	%
I	14	22	9	8
II	41	64	74	66
III	9	14	29	26
Разом	64	100	112	100

Показники артрологічного статусу в обстежених хворих

Показник	ОА, n=64		ОА і гіперурикемія, n=112		Критерій Манна-Уїтні, U	Рівень значущості, p*
	Me	IQR	Me	IQR		
ВАШ, мм (0-100)	54,00	48,00-58,00	60,00	56,00-65,75	553,5	0,001
Індекс Лекена, бали (0-25)	9,00	7,75-12,00	11,00	9,0-12,25	1213,5	0,049
WOMAC (біль), мм(0-500)	220,00	179,25-246,75	241,0	218,0-287,750	1171,5	0,028
WOMAC (скутість), мм(0-200)	96,00	70,50-114,00	114,0	69,5-138,0	1156	0,022
WOMAC (функціональна активність), мм(0-1700)	727,00	578,75-844,25	766,0	692,0-890,0	1173,0	0,029
WOMAC (сумарний), мм (0-2400)	1040,5	852,5-1126,0	1148,0	1004,75-1261,5	1088,5	0,007

Примітка: * – різниця достовірна при $p < 0,05$.

Таблиця 3

Динаміка суглобового синдрому та імунологічних показників у хворих на ОА в результаті лікування німесулідом і мелоксикамом

Показник	Німесулід, n=30				Мелоксикам, n=30			
	До лікування		Після лікування		До лікування		Після лікування	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR	Me	Me
ВАШ, мм	57,5	53,5-65,5	35*	31,25-42,25	60,00	57,00-67,00	55,00*	57,5
WOMAC, мм:								
Біль	193,00	117,5-340,25	91,00*	48,75-160,75	342,50	51,75-434,75	197,00*	26,25-261,50
Скутість	100,00	76,75-111,00	68,5*	48,00-88,00	93,00	14,00-107,50	64,00*	11,25-87,75
Функціональна недостатність	725,00	332,25-1167,75	414,00*	166,25-734,00	646,00	64,00	436,50*	44,25-577,00
Індекс Лекена, бали	9,5	8,00-12,75	6,5*	5,25-9,00	11,00	8,00-14,00	8,00*	6,00-11,00

Примітка: * – $p < 0,001$ при використанні критерію Вілкоксона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження у 63,63% обстежених пацієнтів була виявлена гіперурикемія. Тому було проведено порівняння показників рівня сечової кислоти і показників ІМТ, рівнів болю за ВАШ і WOMAC, тривалості скутості та обмеження повсякденної активності за WOMAC, індексу Лекена, рентгенологічної стадії, рівнів С-реактивного білку, ШОЕ, ІЛ-1 у хворих на ОА з гіперурикемією та без неї.

Аналізуючи важкість ураження за рентгенологічними ознаками, можна зазначити, що хворі на ОА (n=64) та ОА з гіперурикемією (n=112) мали переважно II стадію за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence (64% та 66% відповідно). Проте слід зазначити, що у другій групі із більшою частотою спостерігалась III рентгенологічна стадія – 26% порівняно з 1-ю групою – 14% (табл. 1).

Більш детальний аналіз характеру ураження опорно-рухового апарату свідчить про більшу частоту олігоартрозного ураження в обох групах (67% та 51% відповідно). У хворих з поєднаною патологією було виявлено більшу частоту виникнення поліостеоартрозу (45%), ніж у пацієнтів лише з ОА (21%). Моноартроз спостерігали у невеликого відсотка в обох групах.

Було виявлено відмінності у клінічній картині ОА у хворих із супутньою гіперурикемією. Спостерігали достовірно більш виражений больовий синдром. Так, рівень болю за ВАШ у хворих на ОА та гіперурикемією був достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у пацієнтів на ОА з нормальним рівнем сечової кислоти у середньому на 11,1%. Індекс Лекена даної групи також був вищим у середньому на 22% порівняно із пацієнтами без гіперурикемії (табл. 2).

Крім того, рівень болю за індексом WOMAC у хворих із супутньою гіперурикемією також виявився вищим ($p < 0,05$),

ніж в осіб з нормальним рівнем сечової кислоти у середньому на 9,5% (див. табл. 2). Показник обмеженості рухливості суглоба вранці і протягом дня за WOMAC у пацієнтів з гіперурикемією був також достовірно вищим ($p < 0,05$), ніж в осіб без неї, у середньому на 18%. Показник обмеження повсякденної активності за WOMAC у осіб на ОА та гіперурикемією був достовірно вищим ($p < 0,001$), ніж у хворих на ОА із нормальним рівнем сечової кислоти у середньому на 5,3%. Таким чином, сумарний індекс WOMAC у пацієнтів з гіперурикемією був достовірно вищим ($p < 0,001$) у середньому на 10,3% у порівнянні з особами з нормальним рівнем сечової кислоти.

У хворих на ОА рівень ШОЕ не перевищував норму та склав 12,5 (IQR: 8,00–17,00) мм/год, у той самий час, як у хворих із супутньою гіперурикемією він був вищий – 15,00 (IQR: 8,00–21,5) мм/год, хоча і статистично недостовірно.

Слід зазначити, що СРБ був значно вищий ($p < 0,0001$) – 6,4 (IQR: 5,00–9,00) мг/л у пацієнтів з гіперурикемією порівняно з хворими на ОА із нормальним рівнем сечової кислоти – 4,0 (IQR: 3,00–6,00) мг/л.

Під час дослідження прозапальних цитокінів було виявлено, що ІЛ-1 статистично достовірно ($p < 0,0001$) більше, ніж в 1,5 разу був вищий у пацієнтів на ОА з гіперурикемією: 11,0 (5,75–16,0) пг/мл та 19,6 (IQR: 13,4–24,09) пг/мл відповідно.

Дані результати можуть свідчити про наявність більш вираженого запального процесу у пацієнтів з ОА та гіперурикемією.

Отже, пацієнти з ОА з гіперурикемією мали більш виражену рентгенологічну стадію порівняно з хворими на ОА без гіперурикемії. Для пацієнтів з ОА з гіперурикемією більш характерний поліостеоартроз та менший відсоток моноартрозу. Дані клінічного обстеження показали, що пацієнти на

Динаміка біохімічних показників крові у хворих на ОА в результаті лікування німесулідом і мелоксикамом

Показник	Німесулід, n=30		Мелоксикам, n=30	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Білірубін, мкмоль/л	17,59±0,55	17,59±0,55	17,01±0,9	16,81±0,89
АлАТ, мккат/л	0,12±0,007	0,13±0,009	0,19±0,02	0,19±0,02
АсАТ, мккат/л	0,17±0,05	0,17±0,05	0,18±0,022	0,21±0,026
Глюкоза, ммоль/л	5,1±0,16	5,05±0,12	5,03±0,22	5,14±0,23
Креатинін, мкмоль/л	92,6±3,24	92,2±2,74	90,9±1,94	91,1±2,13

Примітка: * – $p < 0,001$ при використанні критерію Вілкоксона.

Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на тлі застосування діацереїну

Показник	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм(0-500)	238,00	217,25-287,75	186,00*	125,00-202,25	130,50*	98,00-168,50
WOMAC (скутість), мм(0-200)	114,00	92,00-134,25	68,00*	55,50-76,00	56,50*	46,00-68,00
WOMAC (функціональна активність), мм(0-1700)	765,50	612,00-902,75	617,00*	528,00-692,00	578,00*	437,00-643,50
Сумарний індекс WOMAC(0-2400)	1115,5	920,00-1312,25	852,00*	721,75-969,25	750,00*	657,50-858,00

Примітка: * – $p < 0,001$; різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Динаміка загальноклінічних показників до та після лікування діацереїном

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значущості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,0	12,35-17,05	16,0	10,15-17,25	0,711
АлАТ	0,12	0,11-0,14	0,12	0,11-0,14	0,873
АсАТ	0,12	0,107-0,14	0,12	0,08-0,15	0,383
Холестерин, ммоль/л	5,4	4,3-6,23	5,0	4,1-6,0	0,912
Глюкоза, ммоль/л	5,1	4,8-5,8	4,98	4,00-5,40	0,001
Креатинін, мкмоль/л	84,00	76,00-97,00	84,00	74,00-94,00	0,149
Кліренс креатиніну, мл/хв	77,00	63,75-92,25	82,00	68,00-96,75	0,125
Сечова кислота, мкмоль/л	415,50	347,00-452,5	374,00	318,75-423,50	0,001

Примітка: * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

ОА з гіперурикемією відрізнялися більш тяжким перебігом ОА, а саме: вираженістю болю за ВАШ та WOMAC, більшими показниками індексу Лекена та обмеженістю функціональної активності за індексом WOMAC. Хворі на ОА з гіперурикемією характеризувалися наявністю більш вираженого запального процесу (за даними СРБ, ШОЕ, ІЛ-1). Отже надалі ми вивчали ефективність НПЗП та симптоматичних повільнодіючих протизапальних препаратів при лікуванні ОА із супутньою гіперурикемією.

Було проведено дослідження щодо вивчення ефективності німесулідом (1-а група) та мелоксикамом (2-а група). На тлі проведеної терапії відзначено достовірне зменшення вираженості больового синдрому за ВАШ: під час вживання німесулідом – на 35,6%, при застосуванні мелоксикамом – на 13,34%. При оцінюванні альгофункціонального індексу Lequesne виявлено статистично достовірне зменшення вираженості болю на 30,3% через 2 тиж вживання німесулідом, а в пацієнтів, які приймали мелоксикамом, – на 25,7% через 2 тижні лікування (табл. 3).

На фоні лікування німесулідом було відмічено достовірне зменшення вираженості болю на 53,9%, скутість – на 29,7% і функціональних порушень – на 41,6%. У

пацієнтів, які вживали мелоксикамом, інтенсивність зменшення болю, скутість і функціональних порушень була менш вираженою: біль – на 37,3%, скутість – на 20%, функціональні порушення – на 26,6% через 2 тиж лікування (див. табл. 3).

Виявлено статистично достовірне зниження рівнів СРБ у плазмі крові – у групі німесулідом – на 64,4%, у групі мелоксикамом – на 50,48%, що може свідчити про зниження запальної відповіді в обох групах. Під час вживання німесулідом виявлено статистично достовірне зниження рівня ІЛ-1 на 14% (з 22,63 (IQR: 12,75–34,15) пг/мл до 17,06 (IQR: 11,08–29,84) пг/мл, на відміну від групи із застосуванням мелоксикамом, де рівень ІЛ-1 не змінювався: з 22,63 (IQR: 17,43–32,43) пг/мл до 23,54 (IQR: 17,32–32,58) пг/мл.

Результати аналізу даних біохімічних показників крові (білірубін, АЛТ, АСТ, глюкоза, креатинін) свідчать про те, що при застосуванні обох препаратів статистично достовірних змін даних не виявлено (табл. 4). Проте відмічена тенденція до зниження рівня сечової кислоти з 375,33±24,6 мкмоль/л до 321,57±19,6 мкмоль/л після застосування німесулідом, у той час як мелоксикамом не впливав на її рівень, що може бути корисним при лікуванні пацієнтів з гіперурикемією.

Динаміка показників індексу WOMAC у пацієнтів на фоні застосування ХС

Показник	До лікування		Через 3 міс		Через 6 міс	
	Me	IQR	Me	IQR	Me	IQR
WOMAC (біль), мм(0-500)	243,00	225,00-272,75	215,00*	196,50-227,50	194,00*	174,00-198,00
WOMAC(скутість), мм(0-200)	116,00	96,00-140,25	67,00*	63,25-71,75	63,00*	49,50-68,00
WOMAC (функціональна активність), мм(0-1700)	751,00	737,75-785,50	718,50*	696,00-731,00	686,50*	674,00-697,75
Сумарний WOMAC, мм(0-2400)	1127,0	1082,50-1207,25	1001,50*	973,0-1040,5	937,50*	908,75-962,50

Примітка: * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 8

Динаміка загальноклінічних показників у хворих на ОА до та після лікування ХС

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значущості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Білірубін, мкмоль/л	16,10	12,80-16,80	16,00	13,00-17,00	0,384
АлАТ	0,125	0,10-0,14	0,12	0,11-0,14	0,616
АсАТ	0,12	0,083-0,140	0,12	0,11-0,14	0,940
Холестерин, ммоль/л	5,85	5,20-6,70	6,0	5,00-6,00	0,06
Глюкоза, ммоль/л	5,55	4,56-6,53	6,00	5,00-6,00	0,926

Примітка: * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 9

Динаміка показників пуринового обміну на фоні лікування ХС

Показник	До лікування		Після лікування		Рівень значущості, p^*
	Me	IQR	Me	IQR	
Креатинін, мкмоль/л	84,00	75,00-99,25	87,00	82,00-96,00	0,261
Кліренс креатиніну, мл/хв	91,00	69,75-102,75	81,00	70,75-98,75	0,210
Сечова кислота, мкмоль/л	404,00	292,25-533,00	437,00	365,75-547,5	0,001

Примітка: * – різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Було проведено дослідження щодо вивчення ефективності діацереїну (3-я група) у 54 хворих (49 жінок і 5 чоловіків) віком від 30 до 75 років з I–III рентгенологічною стадією за Kellgren–Lawrence.

У результаті дослідження виявлено позитивний вплив діацереїну на динаміку показників суглобового синдрому, а саме: статистично достовірне зниження вираженості болю за WOMAC – на 46,7%, скутісті – на 50,2%, покращення функціональної активності – на 27,6% (табл. 5).

Серед показників запального процесу також було оцінено динаміку СРБ та ШОЕ на фоні лікування діацереїном. Рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився з 5,6 (IQR: 3,6–8,00) мг/л до 3,00 (IQR: 1,95–4,30) мг/л після лікування. Також статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився і рівень ШОЕ з 15,00 (IQR: 10,00–25,00) мм/год до 12,00 (IQR: 10,00–18,00) мм/год. Наприкінці дослідження, через 6 міс лікування, ми отримали статистично достовірне зниження рівня ІЛ-1 з 19,47 (IQR: 15,22–23,81) пг/мл до 12,00 (IQR: 9,00–16,20) пг/мл. Отримані результати підтверджують властивість діацереїну знижувати інтенсивність запального процесу.

Не було відмічено динаміки лабораторних показників ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів, креатиніну та його кліренсу, що свідчить про можливість безпечного застосування препарату у пацієнтів із супутньою патологією, а статистично достовірне зниження рівня глюкози крові – у пацієнтів із цукровим діабетом II типу. При застосуванні діацереїну констатували зниження рівня сечової кислоти, що важливо при лікуванні хворих із супутньою гіперурикемією (табл. 6).

З метою вивчення ефективності ХС (4-а група) у хворих на ОА були оцінені результати дослідження за участю 32

хворих (26 жінок і 6 чоловіків) віком від 35 до 75 років з I–III рентгенологічною стадією за Kellgren–Lawrence. Тривалість захворювання пацієнтів цієї групи – від 5 до 10 років.

Як видно з наведених даних, хондроїтин сульфат-4,6 довів досить високу ефективність через 6 міс, а саме: зменшення болю (26,4%), скутісті (50,6%) та відновлення функціональної активності (11,4%) при лікуванні гонартрозу (табл. 7).

Наприкінці дослідження, через 6 міс лікування, ми отримали статистично достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня ІЛ-1 з 20,00 (IQR: 11,50–26,52) пг/мл до 16,70 (IQR: 9,80–18,62) пг/мл. При дослідженні інших показників запалення було виявлено, що рівень ШОЕ статистично достовірно не змінювався протягом дослідження: 15,00 (IQR: 8,00–17,75) мм/год на початку лікування та 12,00 (IQR: 10,00–18,00) мм/год після проведеної терапії. І лише рівень СРБ статистично достовірно ($p < 0,001$) знизився з 6,0 (IQR: 3,25–9,00) мг/л до 3,10 (IQR: 1,81–6,00) мг/л після вживання ХС протягом 6 міс.

Не було відмічено динаміки лабораторних показників глюкози крові, ліпідного обміну, білірубину, печінкових маркерів, які у більшості хворих до включення у дослідження були в межах норми, що важливо для пацієнтів з ОА, які мають супутню патологію (табл. 8).

У дослідженні було проаналізовано впливу ХС на пуриновий обмін (зокрема рівень сечової кислоти). Під час оцінювання показників пуринового обміну, а саме креатиніну та його кліренсу, динаміка не спостерігалась. Проте було виявлено статистично достовірне ($p < 0,001$) підвищення рівня сечової кислоти, яка до лікування була 404,00 (IQR: 292,25–533,00) мкмоль/л, після лікування ХС – 437,00 (IQR: 365,75–547,5) мкмоль/л (табл. 9).

Динаміка показників артрологічного статусу у пацієнтів на фоні вживання ГС

Показник	До лікування		Через 1,5 місяців	
	Me	IQR	Me	IQR
ВАШ у спокої, мм (0-100)	23,50	10,00-41,75	12,50*	4,75-28,00
ВАШ при ходьбі, мм(0-100)	58,00	40,75-69,50	41,50*	20,75-51,25
Індекс Лекена, бали (0-25)	10,50	7,00-15,00	6,50*	4,00-9,25
WOMAC (біль), мм (0-500)	158,00	89,00-263,00	82,00*	32,25-155,25
WOMAC(скутість),мм(0-200)	52,00	37,25-103,50	24,00*	15,00-50,50
WOMAC (функціональна активність), мм (0-1700)	529,00	261,00-905,00	342,00*	128,00-637,00
Сумарний індекс WOMAC(0-2400)	730,50	387,25-1195,00	462,50*	170,75-841,50

Примітка: * – $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 11

Динаміка загальноклінічних показників у хворих на ОА до та після лікування ГС

Показник	До лікування		Через 1,5 міс	
	Me	IQR	Me	IQR
СРБ, мг/л	6,00	4,00-8,40	4,00*	4,00-6,00
ШОЕ, мм/год	12,00	7,75-15,25	10,00	7,75-12,50
Сечова кислота, мкмоль/л	408,00	317,25-477,50	410,50	311,50-475,50
Білірубін, мкмоль/л	16,30	10,38-16,80	16,20	10,85-16,90
АЛТ	0,18	0,11-0,29	0,21	0,11-0,30
АСТ	0,24	0,14-0,28	0,24	0,15-0,32
Креатинін, мкмоль/л	89,00	82,00-94,75	86,5	79,50-98,00
Холестерин, ммоль/л	5,20	4,90-6,23	5,20	4,70-6,00
Глюкоза, ммоль/л	5,15	4,58-5,40	4,80	4,60-5,50

Примітка: * – $p < 0,001$, різниця вважається достовірною при $p < 0,05$.

Як видно з наведених даних, ХС достовірно підвищує рівень сечової кислоти у хворих на ОА з гіперурикемією. Проте не підвищує рівень сечової кислоти у хворих з її нормальним вмістом за даними дослідження, яке було проведено на базі Київської міської клінічної лікарні № 7 у 2015 році (Н.М. Шуба, А.С. Крилова, 2015).

Було проведено дослідження ефективності вітчизняного ГС (5-а група). У дослідженні брали участь 30 хворих (18 жінок і 12 чоловіків) віком від 29 до 80 років.

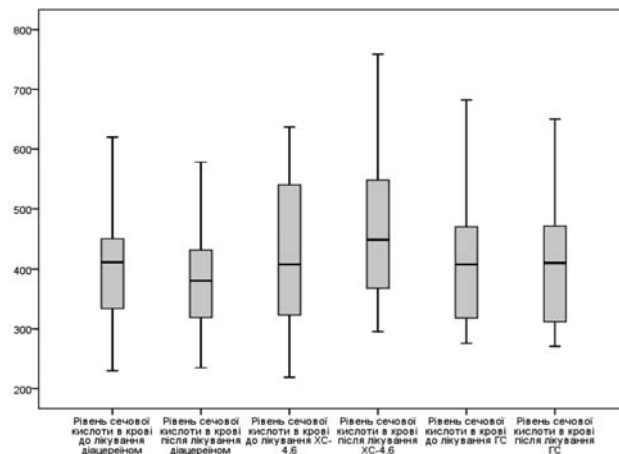
Через 1,5 міс після терапії ГС показники ВАШ у спокої зменшилися на 33%, під час ходьби – на 31%. Оцінюючи тяжкість гонартрозу за допомогою альгофункціонального індексу Лекена, було встановлено, що у процесі лікування показники достовірно зменшилися на 35%. Через 1,5 міс після лікування ГС було констатовано їхнє вірогідне зниження. Зокрема показники індексу WOMAC (біль) зменшилися на 40%, WOMAC (скутість) – на 49%, WOMAC (функціональна активність) – на 33% (табл. 10).

Під час дослідження не виявлено динаміки таких лабораторних показників, як білірубін, АЛТ, АСТ, креатинін, сечова кислота, глюкоза та ШОЕ, які в більшості пацієнтів до включення у дослідження були в межах норми (табл. 11). ІЛ-1 статистично достовірно знизився з 3,69 (IQR: 2,50–7,59) пг/мл до 2,52 (IQR:1,75–3,94) пг/мл. Зафіксовано достовірне зниження показників СРБ на 29%, що свідчить про протизапальний ефект ГС.

ГС засвідчив позитивний терапевтичний ефект при гонартрозі, але не впливав на рівень сечової кислоти.

Отже, при лікуванні пацієнтів з ОА та гіперурикемією, діасереїн статистично достовірно знижував рівень сечової кислоти, ГС не впливав на її рівень, а ХС – підвищував (малюнок).

Вплив на гіперурикемію препаратів можливо пов'язаний з їхньою дією на ІЛ-1, адже ІЛ-1 через активацію інфламасом підвищує загибель клітин (А.Е. Denoble, 2011). У даному дослідженні ми отримали зниження рівня ІЛ-1 при застосуванні усіх SYSADOA, проте більш виражене зниження спостерігалось під час застосуванні діасереїну (власне інгібітору ІЛ-1). Так, на тлі вживання діасереїну рівень ІЛ-1 зменшився на 38,3%, ГС – на 31,7%, ХС – на 16,5%. Крім того, під час вживання німесулідю виявлено статистично достовірне зниження рівня ІЛ-1 на 14% на відміну від групи із застосуванням мелоксикаму, що і знайшло відображення у тенденції до зниження (хоча і статистично не достовірній) рівня сечової кислоти.



Динаміка рівня сечової кислоти на тлі вживання симптоматичних повільнодіючих протизапальних препаратів

ВИСНОВКИ

Встановлено, що у 63,63% пацієнтів з ОА виявлено гіперурикемію, яка спричиняла до більш тяжкого перебігу ОА та більш виражених рентгенологічних змін.

У дослідженні було показано, що препаратом вибору для зняття болювого синдрому протягом перших 14 днів є німесулід, який є більш ефективний, ніж мелоксикам, а крім того зменшує рівень ІЛ-1 (важливого прозапального фактору). Німесулід, на відміну від мелоксикама, надає більш виражений клінічний ефект, а саме: зменшення вираженості болювого синдрому, скутості і функціональних порушень, що, можливо, пов'язано з його коротким механізмом дії (3,2–6 год), у той самий час, як мелоксикам володіє більш

продовженим механізмом дії (15–20 год). Крім того, вживання німесуліду має тенденцію до зниження рівня сечової кислоти, водночас мелоксикам не впливав на її рівень, що може бути корисним при лікуванні пацієнтів з гіперурикемією.

За наявності гіперурикемії у хворих на ОА застосування діацереїну приводило до зниження рівня сечової кислоти та більшої ефективності порівняно з хондроїтин сульфатом (ХС), у зв'язку з чим діацереїн може бути препаратом вибору у даній групі пацієнтів. Як видно із представлених даних, ХС достовірно підвищує рівень сечової кислоти у хворих на ОА з гіперурикемією, але не підвищує рівень сечової кислоти у хворих з її нормальним вмістом. Глюкозамін сульфат довів позитивний терапевтичний ефект при гонартрозі, проте не впливав на рівень сечової кислоти.

Обоснование оптимального выбора препаратов для лечения остеоартроза

с сопутствующей гиперурикемией

Н. М. Шуба, Т. Д. Воронова, А. С. Крылова, Т. С. Хамбир, А. В. Пилипенко

Цель исследования: определение дифференцированного подхода к лечению остеоартроза (ОА) в зависимости от наличия гиперурикемии.

Материалы и методы. Исследованы 176 пациентов (144 женщины, 32 мужчин) с ОА коленных суставов I–III рентгенологической стадии по Kellgren–Lawrence. Длительность заболевания составляла 5,00 (IQR 4,00–10,00) года. Деление на 5 групп было проведено в зависимости от лечения. Пациенты 1-й группы (n=30) принимали нимесулид в дозе 100 мг дважды в сутки; 2-й группы (n=30) – мелоксикам в дозе 15 мг 1 раз в сутки в течение 14 дней; 3-й группы (n=54) – диацереин в дозе 50 мг дважды в сутки; 4-й группы (n=32) – хондроитинсульфат (ХС) в дозе 500 мг дважды в сутки в течение 6 мес; 5-й группы (n=30) – глюкозамин сульфат (ГС) 400 мг 3 раза в неделю в течение 1,5 мес. Оценена динамика ВАШ, индексов WOMAC, Лекена, мочевиной кислоты, СРБ, ІЛ-1, общеклинических показателей. Статистический анализ проведен с помощью SPSS Statistics.

Результаты. В статье приведены современные данные литературы о сочетании остеоартроза и гиперурикемии. Проанализирована стадия поражения по рентгенологическим признакам, клинические особенности суставного синдрома у больных с остеоартрозом и гиперурикемией. Приведена характеристика наиболее распространенных лекарственных средств при лечении остеоартроза – нестероидных противовоспалительных препаратов (нимесулида, мелоксикама) и симптоматических противовоспалительных препаратов (диацереина, хондроитин сульфата, глюкозамина сульфата). Показана их эффективность по показателям суставного синдрома, а именно ВАШ, индексов Лекена, WOMAC. Исследовано влияние на уровень мочевиной кислоты, а также возможность применения при гиперурикемии.

Заключение. В исследовании было показано, что препаратом выбора для снятия болювого синдрома в течение первых 14 дней является нимесулид, который более эффективен, чем мелоксикам, а кроме того снижает уровень ІЛ-1 (важного провоспалительного фактора). Наличие гиперурикемии у больных с ОА в 63,63% случаев привело к более тяжелому течению ОА. Применение диацереина у данной категории больных привело к снижению гиперурикемии, что дает преимущество диацереину в лечении таких больных. В то же время использование ХС у таких больных повышает уровень мочевиной кислоты.

Ключевые слова: остеоартрит, гиперурикемия, нимесулид, диацереин, хондроитин сульфат.

Grounding optimal choice of the drugs for the treatment of osteoarthritis with hyperuricemia

N. Shuba, T. Voronova, A. Krylova, T. Khambir, A. Pilipenko

The objective: differentiated approach to the treatment of OA depending of presence of hyperuricemia.

Patients and methods. Was examined 176 patients (144 women, 32 men), aged (59,71±0,86) years with confirmed radiographic OA according to Kellgren and Lawrence scale. Division into groups was performed depending on treatment. For 14 days group 1 (n=30) had been received nimesulide 100 mg twice daily, and group 2 (n=30) – meloxicam 15 mg 1 time a day. For 6 months 3rd group (n=54) had been received diacerein 50 mg twice a day and the 4th group (n=32) – chondroitin sulfate (CS) 500 mg twice daily. 5th group (n=30) had been received glucosamine sulfate (GS) 400 mg 3 times per week for 1,5 months. Was estimated dynamics of VAS, WOMAC, Lequesne, uric acid (UA), CRP, ІL-1β, ESR, biochemical indicators. Statistical analysis – SPSS Statistics.

Results. The article presents the current data on the combination of hyperuricemia and osteoarthritis. Was analyzed stage lesions by radiographic characteristics, clinical features articular syndrome in patients with osteoarthritis and hyperuricemia. The article presents the characteristics of the most common drugs in the treatment of osteoarthritis – NSAIDs (nimesulide, meloxicam) and symptomatic anti-inflammatory drugs (including diacerein, chondroitin sulfate, glucosamine sulfate). Was investigated efficacy by indicators of articular syndrome, such as VAS, indices Lequesne, WOMAC. As well as effects on uric acid levels and the opportunity of use in patients with hyperuricemia.

Conclusions. Was showed that nimesulide is more effective than meloxicam during first 14 days, and reduces ІL-1, an important proinflammatory factor. The presence of hyperuricemia in 63,63% patients with OA, resulted in a more severe OA. Diacerein decreases UA, given an advantage in treatment these patients, which isn't presented with CS (which increased the level of UA

Key words: osteoarthritis, hyperuricemia, nimesulide, diacerein, chondroitin sulfate.

Сведения об авторах

Шуба Неонила Михайловна – Кафедра терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Воронова Татьяна Дмитриевна – Кафедра терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, Клиническая городская больница №7, 03179, г. Киев, Котельникова, 95

Крылова Анна Сергеевна – Кафедра терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 384-81-65; тел.: (044) 224-24-33

Хамбир Татьяна Сергеевна – Кафедра терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

Пилипенко Анастасия Владимировна – Кафедра терапии и ревматологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

діацереїн 50 мг

Флекцерин

— **правильний вибір**
в лікуванні остеоартрозу!



- Діацереїн є найбільш правильним вибором при лікуванні пацієнтів із поєднанням коксартрозу з гонартрозом¹
- Має оригінальний комплексний (знеболюючий та хондропротекторний) механізм дії*
- Рекомендований Європейською противоревматичною лігою¹
- Не інгібує синтез простагландинів (не має гастроудоденальних побічних ефектів)²



* - інгібує синтез та активність інтерлейкіну-1 (IL-1), що відіграє провідну роль у патогенезі остеоартриту, - підвищує продукування трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукування колагену II, протеогліканів і гіалурону²

Література:
1. Н.М. Шуба, Т.Д. Воронова, А.С. Крилова, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шухевича. Вибір структурно-модифікуючих і противовоспалительних 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 АТС M01A X21.

Показання. Ревматичні захворювання суглобів (остеоартрит, остеоартроз). **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 знизити дозу до 1 капсули на добу (колірен 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'як, свербіж). **Передозування.** При випадковому або навмисному прийомі великих доз діацереїну може виникнути діарея. Специфічного антідоту не існує. Невідкладне лікування полягає у відновленні електролітного балансу. Застосування у період вагітності або годування груддю. **Протипоказано. Діти.** Ефективність і безпека застосування препарату дітям не встановлені, тому діацереїн протипоказано застосовувати у цій віковій групі. 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 відбувалися фармакокінетичні зміни діацереїну при помірному і тяжкому широкій 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, антипретичні 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 ренін, інгібує синтез та активність інтерлейкіну-1 (IL-1), що відіграє провідну роль у патогенезі остеоартриту, і водночас підвищує продукування трансформуючого фактора росту- β (TGF- β), який ініціює проліферацію хондроцитів і стимулює продукування 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. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері по 1 або 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері по 1 або 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом. **Упаковка.** По 10 капсул у блистері по 1 або 3 блистери у паці. Категорія відпуску. За рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Флекцерин.

Інформація призначена для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозіумах на медичну тематику.



КІЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

Регістраційне посвідчення МОЗ України №UA/12618/01/01 від 30.11.12

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алексеева Л.И. Симптоматические препараты замедленного действия при лечении ОА. / Л.И. Алексеева // *Consilium medicus*. – 2009. – № 11 (9). – С. 100–104.
2. Барскова В.Г., Насонова В.А. Цалина Т.Н. и др. Эффективность и безопасность применения нимесулида (нимесил) у больных подагрическим артритом. *Клин мед.* – 2004. – № 12. – С. 49–54.
3. Первичный (возрастзависимый, инволюционный) остеоартроз / В.К. Казимирко, В.Н. Коваленко, В.И. Мальцев. – К.: Морион, 2006. – 176 с.
4. Проценко Г. О. Застосування інгібіторів ІЛ-1 у хворих на подагру та остеоартроз / Г.О. Проценко, Н.С. Бойчук, Т.І. Гавриленко // *Український ревматологічний журнал*. – 2009. – № 2. – С. 75–78.
5. Шуба Н.М., Крилова А.С. Эффективность структурно-модифицируемых препаратов у пациентов с остеоартрозом і гіперурикемією. / Н.М. Шуба, А.С. Крилова // *Ортопедия, травматология и протезирование*. – 2015. – № 4. – С. 69–73.
6. Ashton Acton Q. Metabolic disorders: new insights for the healthcare professional / Q. Ashton Acton. // *Scholarly Paper*. – 2013. – P. 57–58.
7. Bruyere O. 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.
8. Burt H.M. Growth of monosodium urate monohydrate crystals: effect of cartilage and synovial fluid components on in vitro growth rates / H.M. Burt, Y.C. Dutt // *Ann Rheum Dis*. – 1986. – Vol. 45. – P. 858–864.
9. Challa S. Association of hyperuricemia and osteoarthritis knee in costal indian population / S. Challa, M.S. Sudhir, N. Alavalapati, J. Satyaprasad // *International Journal of Recent Trends in Science And Technology*. – 2013. – Vol. 7 (3). – P. 129–131.
10. Cronstein B.N. The inflammatory process of gout and its treatment / B.N. Cronstein, R. Terkeltaub // *Arthritis Res Ther*. – 2006. – Vol. 8 (1). – P. 3.
11. Denoble A.E. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation / A.E. Denoble, K.M. Huffman, T.V. Stabler [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. – 2011. – Vol. 108. – P. 2088–2093.
12. Ding X, Zeng C The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. / X. Ding, C. Zeng // *Rheumatol Int*. – 2016. – Vol. 36 (4). – P. 567–73.
13. Inokuchi T. Plasma interleukin (IL)-18 (interferon-gamma-inducing factor) and other inflammatory cytokines in patients with gouty arthritis and monosodium urate monohydrate crystal-induced secretion of IL-18 / T. Inokuchi, Y. Moriwaki, H. Tsutsui // *Cytokine*. – 2006. – Vol. 33 (1). – P. 21–27.
14. Klumb E. The treatment of acute gout arthritis. Double-blind randomized comparative study between nimesulid and indomethacin. / E. Klumb // *Revista Brasileira De Medicina*. – 1996. – Vol. 53. – P. 540–546.
15. Laurent T.C. Solubility of sodium urate in the presence of chondroitin-4-sulphate / T.C. Laurent // *Nature*. – 1964. – Vol. 202. – P. 1334.
16. Martinon F. Gout: new insights into an old disease / F. Martinon, L.H. Glimcher // *J Clin Invest*. – 2006. – Vol. 116. – P. 2073–2075.
17. Plotnikoff R. Osteoarthritis prevalence and modifiable factors: a population study / R. Plotnikoff // *BMC Public Health*. – 2015. – Vol. 15. – P. 1195.
18. Sellam J, Berenbaum F. Is osteoarthritis a metabolic disease? / J Sellam, F Berenbaum // *Joint Bone Spine*. Dec. – 2013. – Vol. 80 (6). – P. 568–73.
19. Shaoxian H.U. Diacerein combined with febuxostat relieves symptoms of gout / H.U. Shaoxian // 2014. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02060552.htm>.
20. Sharma L. (2016) Osteoarthritis year in review 2015: clinical. / Sharma L. // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2016. – Vol. 24 (1). – P. 36–48.
21. Sun Y. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis – the Ulm osteoarthritis study / Y. Sun, H. Brenner, S. Sauerland [et al.] // *Scand J Rheumatol*. – 2000. – Vol. 29. – P. 380–386.

Статья поступила в редакцию 06.06.17