

Ю.К. Сікало
М.А. Станіславчук

Вінницький національний
медичний університет
ім. М.І. Пирогова

ОСОБЛИВОСТІ МЕЛАТОНІНОВОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА РЕВМАТОЇДНИЙ АРТРИТ

Ключові слова: ревматоїдний артрит, мелатонін, ФНП- α .

Обстежено 105 хворих на ревматоїдний артрит (РА) та 30 здорових осіб контрольної групи. Визначали ранкові та вечірні рівні мелатоніну та фактора некрозу пухлини (ФНП)- α в сироватці крові. Встановлено, що хворим на РА притаманне порушення циркадності продукції мелатоніну, що проявляється підвищенням ранкових та вечірніх рівнів у 2 і 3 рази відповідно, з одночасним зменшенням середньодобового діапазону індивідуальних коливань у 1,8 рази. Показано наявність тісних асоціативних зв'язків між продукцією мелатоніну та ФНП- α ($p < 0,001$), з індексами активності DAS28 та CDAI ($p < 0,001$), кількістю болісних та набряклих суглобів ($p < 0,01$). Отримані дані свідчать, що підвищений рівень мелатоніну в сироватці крові хворих на РА є корелятом запального процесу, тісно асоціюється з функціональним статусом пацієнтів.

ВСТУП

На сьогодні ревматоїдний артрит (РА) розглядається як імунозалежна патологія з аутоімунним механізмом розвитку. Про це свідчить генетичний зв'язок з HLA, інфільтрація синовіальної оболонки імункомпетентними клітинами, циркуляція в організмі певних аутоантитіл, В-клітинний механізм позасуглобових ускладнень, ефективність імуносупресивної терапії (McInnes I.B. et al., 2007; De Almeida D.E. et al., 2010).

Імунна система тісно пов'язана з нервовою та ендокринною системами за рахунок чисельних анатомічних та фізіологічних зв'язків, через дію медіаторів, цитокінів та нейрогормонів на відповідний рецепторний апарат. Узгоджена дія ланок нейроендокриноімунної системи здатна визначати та регулювати імунну відповідь у периферичних тканинах, підтримувати імунний гомеостаз (Steinman L., 2004).

При первинному ураженні будь-якої з підсистем створюється ризик розладів загальної регуляторної системи. Такі розлади можна визначити як дисрегуляторну патологію, патогенез якої може бути пов'язаний із первинно-нервовими, ендокринними чи імунними механізмами. В цьому аспекті розвиток аутоімунної патології пов'язується зі зміною реактивності в нейроендокриноімунній системі. Дисрегуляція в ній виникає за рахунок певних вроджених або набутих нейроендокринних реакцій на ноцицептивні подразники та неноцицептивні стресори (Stark K. et al., 2010).

Тому особливої уваги потребує вивчення мелатоніну — головного нейрогормона епіфіза, який, за останніми даними, вважається ключовим інтегратором нейроендокриноімунної взаємодії (Cutulo M.

et al., 2008). Численні дослідження показали, що мелатонін бере участь у синхронізації циркадних ритмів, впливає на всі гіпоталамо-гіпофізарні гормони та імунну систему. Мелатонін також виявляє адаптогенну, біоритмологічну, антиоксидантну, імунomodulatory, протипухлинну дію, регулює статево поведінку та індукує сон (Claustrat B. et al., 2005; Pandi-Perumal S.R. et al., 2013). Такі біологічні ефекти лягли в основу лікувальної дії екзогенного мелатоніну при багатьох захворюваннях внутрішніх органів.

Порушення ритму і кількісної продукції мелатоніну може призвести до розвитку десинхронозу та в подальшому — до органічної патології. Ось чому при більшості хронічних захворювань із характерними сезонними загостреннями існує порушення його продукції з сезонними коливаннями його утворення (Комаров Ф.І., 2004).

Водночас повідомляється, що у хворих на РА мелатонін може володіти хворобо-модифікуючим впливом через стимуляцію імунної відповіді (Maestroni G.J., 2005). Рівень прозапальних цитокінів інтерферону (IFN)- γ , інтерлейкіну (IL)-1, IL-2, IL-6, IL-12, фактора некрозу пухлини (ФНП)- α підвищується паралельно з досягненням максимальної концентрації мелатоніну в крові протягом ночі та ближче до ранку. Одночасно з цитокіновим піком відбувається зниження концентрації кортизолу як протизапального гормону в плазмі крові до мінімальних значень.

На сьогодні бракує достатньої кількості комплексних клінічних досліджень щодо вивчення місця мелатоніну у формуванні характерних клінічних та функціональних порушень у хворих на РА, а також існують суперечливі дані стосовно рівнів цього нейромедіатора в сироватці крові. Тому метою нашої

роботи стало вивчення рівнів мелатоніну та ФНП- α у хворих на РА, їх взаємозв'язків між собою та впливу на клінічні та функціональні показники.

Мета дослідження — вивчення циркадної продукції мелатоніну, його зв'язку з рівнями ФНП- α та основними клінічними проявами захворювання.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Нами обстежено 105 хворих на РА та 30 практично здорових осіб контрольної групи, репрезентативних за віком та статтю. Середній вік становив $49,8 \pm 12,6$ року, жінок було 75,2%, тривалість захворювання — $8,4 \pm 6,6$ року. Характер перебігу і ступінь активності РА встановлювали відповідно до робочої класифікації ревматоїдного артриту Асоціації ревматологів України (2002) та рекомендацій ACR (1987) та ACR/EULAR (2010). Усім хворим проводили комплексне клінічне обстеження, яке включало виявлення скарг, підрахунок кількості болісних (КБС) та набряклих (КНС) суглобів з 28 (плечові, ліктьові, колінні, променезап'ясткові, плеснофалангові, проксимальні міжфалангові рук), визначення рівня болю та оцінки загального стану хворим та лікарем за 100-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ). Рівень мелатоніну в сироватці крові визначали о 08:00 та 20:00 імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори фірми «IBL», Німеччина. Рівень ФНП- α в сироватці крові визначали о 08:00 та 20:00 імуноферментним методом, використовуючи стандартні набори фірми «Цитокин», Росія.

Активність РА оцінювали за DAS28 та клінічним індексом активності CDAI. Функціональну здатність пацієнтів визначали за анкетною оцінкою стану здоров'я HAQ (Wolfe F. et al., 1998).

Статистико-математичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісного пакета Microsoft Excel та програми Statistica 6.0 («StatSoft Inc.», США). При обробці даних дослідження використовували параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу, враховуючи вид і характер розподілу ознак. Нормальний розподіл підтверджували за допомогою тесту Шапіро — Вілка. За відсутності нормального розподілу ознаки для визначення достовірності відмінностей використовували тест Мана — Уїтні (Z), W-критерій Вілкоксона. Аналіз міри співпряженості ознак проводили за допомогою непараметричного методу рангової кореляції Спірмена. Достовірними вважали результати при рівні значущості $p < 0,05$, а при $p < 0,1$ говорили про тенденцію до переважання того чи іншого показника.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед обстежених хворих на РА серопозитивних за ревматоїдним фактором (РФ) було 68,8%, середній показник індексу DAS28 становив $5,6 \pm 0,9$, індексу CDAI $28,6 \pm 8,6$, що відповідає високій активності захворювання. Значення ВАШ болю становило $63,6 \pm 17,8$ мм, КБС та КНС — $10,1 \pm 3,4$ та $6,7 \pm 2,9$ відповідно. Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів із РА, включених у дослідження

Показник	Хворі на РА (n=105)
Середній вік, років, M \pm SD	49,8 \pm 12,6
Жінки, n (%)	79 (75,2)
Чоловіки, n (%)	26 (24,8)
Тривалість хвороби, років, M \pm SD	8,4 \pm 6,6
Серопозитивні за РФ, n (%)	72 (68,6)
DAS28, M \pm SD	5,6 \pm 0,9
CDAI, M \pm SD	28,6 \pm 8,6
HAQ, M \pm SD	1,5 \pm 0,6
ВАШ болю, мм, M \pm SD	63,6 \pm 17,8
КБС, M \pm SD	10,1 \pm 3,4
КНС, M \pm SD	6,7 \pm 2,9

При аналізі рівнів мелатоніну в сироватці крові у ранковий (08:00) та вечірній (20:00) час виявлено значущі розбіжності між хворими на РА та особами контрольної групи (рис. 1).

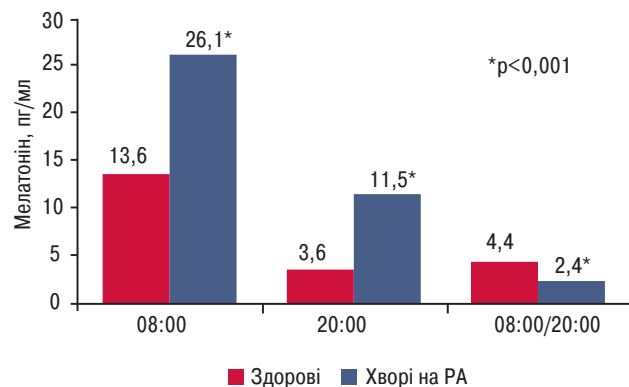


Рис. 1. Циркадна продукція мелатоніну у хворих на РА та здорових осіб контрольної групи

Як видно (див. рис. 1), хворим на РА притаманні суттєво вищі рівні мелатоніну як о 08:00, так і о 20:00: ранкові показники у них були вищими майже вдвічі, а вечірні — майже втричі (13,6 пг/мл проти 26,1 пг/мл та 3,6 пг/мл проти 11,5 пг/мл відповідно). Крім того, у хворих на РА відзначено згладжування середньодобового коливання рівнів мелатоніну: співвідношення показників о 08:00 та о 20:00 у них становить 2,4 раза, тоді як у здорових — 4,4 раза.

Нами також досліджено особливості рівнів ФНП- α у сироватці крові, який є основним медіатором патологічних імунозапальних процесів при РА (табл. 2).

Таблиця 2

Циркадна продукція ФНП- α у хворих на РА та осіб контрольної групи, M \pm SD

Показник	Здорові (n=30)	Хворі на РА (n=105)
ФНП- α о 08:00, пг/мл	20,9 \pm 4,9	169,5 \pm 28,7*
ФНП- α о 20:00, пг/мл	18,6 \pm 5,9	159,4 \pm 29,2*
ФНП- α 08:00/20:00, YO	1,2 \pm 0,5	1,1 \pm 0,1*

*Достовірні відмінності стосовно групи здорових осіб.

Показники вмісту ФНП- α у плазмі крові хворих виявилися очікувано значно вищими, ніж у здорових: $169,5 \pm 28,7$ пг/мл проти $20,9 \pm 4,9$ пг/мл о 08:00 та $159,4 \pm 29,2$ пг/мл проти $18,6 \pm 5,9$ пг/мл о 20:00 відповідно.

Враховуючи виявлені особливості рівнів мелатоніну та ФНП- α у плазмі крові хворих на РА, нами

проведено кореляційний аналіз з метою встановлення ступеня тісноти та значущості зв'язків між цими показниками. При цьому виявлено такі закономірності (табл. 3).

Таблиця 3

Кореляційний аналіз (r_s) показників мелатоніну та ФНП- α у хворих на РА та осіб контрольної групи

Показник	ФНП- α	
	08:00	20:00
Здорові (n=30)		
Мелатонін о 08:00	0,88*	0,93*
Мелатонін о 20:00	0,71*	0,81*
Хворі на РА (n=105)		
Мелатонін о 08:00	0,54*	0,56*
Мелатонін о 20:00	0,54*	0,56*

*Достовірні значення коефіцієнта кореляції.

Так, при аналізі кореляцій між рівнями мелатоніну та ФНП- α як у здорових, так і у хворих в цілому виявляються тісні кореляційні зв'язки, значущість яких дуже висока ($p < 0,001$). При цьому у здорових осіб простежується більш тісний зв'язок між показниками рівнів мелатоніну та ФНП- α (r_s становив 0,71–0,93). Натомість, у хворих на РА коефіцієнти рангової кореляції суттєво нижчі: r_s становив 0,54–0,56, що відповідає силі зв'язку середнього ступеня. Крім того, простежується наявність перехресних кореляцій між значеннями показників мелатоніну та ФНП- α у різні часи вимірювання: показники рівнів мелатоніну о 08:00 виявилися пов'язаними з рівнями ФНП- α о 20:00, і навпаки. Це свідчить про наявність тісних зв'язків між продукцією мелатоніну та ФНП- α в цілому і складний багатofакторний характер їх взаємодії.

Рівень мелатоніну в сироватці виявляє тісні асоціації з різною активністю РА як за DAS28, так і за CDAI: зі зростанням активності рівень мелатоніну підвищується ($p < 0,001$) (рис. 2).

При зіставленні рівнів мелатоніну зі ступенем активності запального процесу за індексами DAS28 та CDAI виявлено значуще зростання рівня мела-

тоніну у хворих із високою активністю о 8 годині на 41% та о 20 годині — на 50% порівнюючи з показниками помірної активності ($p < 0,001$). Водночас, коефіцієнт співвідношення ранішнього та вечірнього рівнів мелатоніну зі зростанням активності достовірно зменшився за DAS28 з $2,5 \pm 0,5$ до $2,3 \pm 0,2$ ($p < 0,001$), за CDAI від $2,5 \pm 0,6$ до $2,3 \pm 0,2$ ($p < 0,006$).

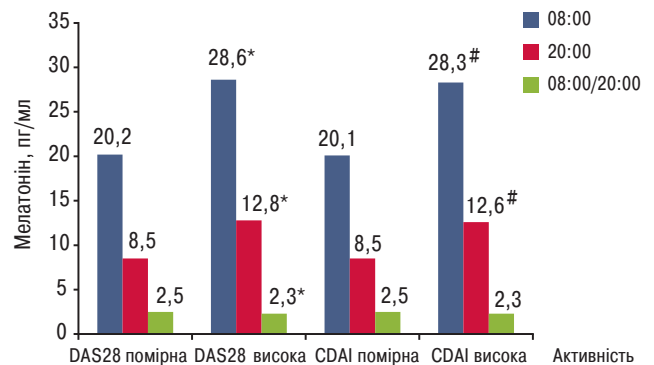


Рис. 2. Рівень мелатоніну у сироватці крові залежно від ступеня активності РА за індексами DAS28 та CDAI

Аналіз розбіжностей у показниках ФНП- α з різним ступенем активності за індексами DAS28 та CDAI виявив зростання його рівнів о 08:00 та 20:00 у хворих із високою активністю майже на 30% ($p < 0,001$); водночас розбіжності у внутрішньодобовому співвідношенні показників ФНП- α виявилися незначущими (табл. 4).

Проведений кореляційний аналіз підтвердив виявлені зв'язки між рівнями мелатоніну і ФНП- α та показниками оцінки за індексом активності хвороби DAS28 та індексом активності захворювання CDAI (табл. 5).

Помірної сили зв'язок виявлено між рівнем мелатоніну о 08:00 та 20:00 та індексом DAS28 ($r_s = 0,40$), між рівнями мелатоніну о 08:00 і 20:00 та індексом CDAI ($r_s = 0,36$). Меншої сили та значущості кореляційний зв'язок виявлено між співвідношенням рівнів мелатоніну о 08:00 і 20:00 та індексами DAS28

Таблиця 4

Рівні ФНП- α у сироватці крові залежно від ступеня активності ревматоїдного процесу за індексами DAS28 та CDAI, $M \pm SD$

Показник	Активність			
	DAS28		CDAI	
	помірна >3,2≤5,1 (n=31)	висока >5,1 (n=74)	помірна >10≤22 (n=28)	висока >22 (n=77)
ФНП- α о 08:00, пг/мл	140,6±18,8	181,6±22,9*	139±18,9	180,3±23,6*
ФНП- α о 20:00, пг/мл	131,2±21,7	171,2±23,4*	130,4±21,6	170±24,1*
Співвідношення ФНП- α 08:00/20:00	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1

Вірогідні відмінності стосовно хворих із помірною активністю: *за DAS28; *за CDAI.

Таблиця 5

Кореляційний аналіз між показниками мелатоніну і ФНП- α та індексами активності захворювання за DAS28 та CDAI у хворих на РА

Показник	DAS28		CDAI	
	r_s	p	r_s	p
Мелатонін о 08:00	0,40	<0,001	0,36	<0,001
Мелатонін о 20:00	0,40	<0,001	0,36	<0,001
Співвідношення мелатоніну 08:00/20:00	-0,32	<0,01	-0,26	<0,01
ФНП- α о 08:00	0,71	<0,001	0,68	<0,001
ФНП- α о 20:00	0,68	<0,001	0,64	<0,001
Співвідношення ФНП- α 08:00/20:00	-0,12	>0,05	-0,10	>0,05

Кореляційні зв'язки між рівнями мелатоніну в сироватці крові, показниками суглобового синдрому та функціональним станом хворих на РА

Показник	Значення показників кореляції					
	Мелатонін о 08:00		Мелатонін о 20:00		Мелатонін 08:00/20:00	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
КБС	0,37	<0,01	0,37	<0,01	-0,33	<0,01
КНС	0,39	<0,01	0,39	<0,01	-0,27	<0,01
HAQ	0,12	>0,05	0,12	>0,05	-0,13	>0,05
ВАШ болю	0,16	>0,05	0,16	>0,05	-0,11	>0,05

Таблиця 7

Кореляційні зв'язки між рівнями ФНП- α в сироватці крові, показниками суглобового синдрому та функціональним станом хворих на РА

Показник	Значення показників кореляції					
	ФНП- α о 08:00		ФНП- α о 20:00		ФНП- α 08:00/20:00	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
КБС	0,66	<0,01	0,62	<0,01	-0,08	>0,05
КНС	0,66	<0,01	0,61	<0,01	0,004	>0,05
Індекс HAQ	0,54	<0,01	0,50	<0,01	-0,005	>0,05
ВАШ болю	0,41	<0,01	0,39	<0,01	-0,09	>0,05

($r_s=-0,32$) та CDAI ($r_s=-0,26$). Сильний кореляційний зв'язок виявлений між рівнями ФНП- α о 08:00 та значенням індексу DAS28 ($r_s=0,71$), зв'язок помірної сили — між ФНП- α о 20:00 та значенням індексу DAS28 ($r_s=0,68$), між рівнем ФНП- α о 08:00 та значенням індексу CDAI ($r_s=0,68$), між ФНП- α о 20:00 та значенням індексу CDAI ($r_s=0,64$). Щодо зв'язку між співвідношенням рівнів ФНП- α о 08:00 і 20:00 та індексами DAS28 та CDAI, то виявлені кореляції статистично незначущі ($p>0,05$).

Нами також проаналізовано важливі показники функціонального стану хворих на РА, зокрема КБС та КНС, індекс HAQ, а також характеристику больового синдрому за ВАШ.

Аналіз зв'язків між особливостями клінічної маніфестації захворювання на РА і рівнями мелатоніну та ФНП- α дозволив виявити ряд кореляцій. Зокрема, встановлено наявність значущих кореляцій між КБС та рівнем мелатоніну о 08:00 і 20:00 ($r_s=0,37$; $p<0,01$) та КНС і рівнем мелатоніну о 08:00 та 20:00 ($r_s=0,39$; $p<0,01$). Зворотний зв'язок помірної інтенсивності встановлено між КБС і КНС та коефіцієнтом середньодобового співвідношення мелатоніну (відповідно $r_s=-0,33$; $p<0,01$ та $r_s=-0,27$; $p<0,01$). Щодо решти показників функціонального стану, значущих кореляцій між ними та рівнем мелатоніну у сироватці крові не виявлено (табл. 6).

Більш виражені кореляції встановлено між рівнями ФНП- α о 08:00 та 20:00 та всіма досліджуваними показниками функціонального стану, що зумовлено прямим зв'язком рівня ФНП- α з активністю ревматоїдного процесу, а відтак — з вираженістю обмежень, що накладаються патологічними змінами (табл. 7).

Сильний кореляційний зв'язок встановлено між рівнем ФНП- α о 08:00 і 20:00 та КБС і КНС (r_s становив 0,61–0,66; $p<0,01$). Також сильні кореляції виявлено між рівнем ФНП- α о 08:00 і 20:00 та індексом HAQ (r_s становив 0,54–0,50; $p<0,01$ відповідно). Прямий зв'язок помірної сили встановлено між ВАШ болю та рівнем ФНП- α о 08:00 ($r_s=0,41$; $p<0,01$) та 20:00 ($r_s=0,39$; $p<0,01$). Статистично не-

значущими були кореляції між співвідношенням рівнів ФНП- α о 08:00 і 20:00 та показниками функціонального стану ($p>0,05$).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що підвищений рівень мелатоніну в сироватці хворих на РА є корелятом запального процесу, він тісно пов'язаний з імунологічним індикатором активності (ФНП- α), показниками суглобового синдрому та функціональної здатності хворих.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на РА встановлено порушення циркадної продукції мелатоніну, що проявляється у підвищенні ранкових рівнів у 2 рази, вечірніх рівнів у 3 рази, з одночасним зменшенням середньодобового діапазону індивідуальних коливань його рівнів у 1,8 рази ($p<0,001$).

2. Зростання рівнів мелатоніну в крові хворих на РА асоціюється з підвищенням вмісту в крові ФНП- α ($p<0,001$), з підвищенням активності за індексами DAS28 та CDAI ($p<0,001$), зі збільшенням КБС та КНС ($p<0,01$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Комаров Ф.И.** (2004) Мелатонин в норме и патологии. Медпрактика, Москва, 307 с.
- Claustrat B., Brun J., Chazot G.** (2005) The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep. Med. Rev.*, 9: 11–24.
- Cutolo M., Straub R.H., Buttgerit F.** (2008) Circadian rhythms of nocturnal hormones in rheumatoid arthritis: translation from bench to bedside. *Ann. Rheum. Dis.*, 67(7): 905–908.
- De Almeida D.E., Ling S., Pi X. et al.** (2010) Immune dysregulation by the rheumatoid arthritis shared epitope. *J. Immunol.*, 185: 1927–1934.
- Maestroni G.J., Cardinali D.P., Esquifino A.I. et al.** (2005) Does melatonin play a disease-promoting role in rheumatoid arthritis? *J. Neuroimmunol.*, 158(1–2): 106–111.
- McInnes I.B., Schett G.** (2007) Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat. Rev. Immunol.*, 7: 429–442.
- Pandi-Perumal S.R., BaHammam A.S., Brown G.M. et al.** (2013) Melatonin antioxidative defense: therapeutical implications for aging and neurodegenerative processes, *Neurotox Res.*, 23(3): 267–300.

Stark K., Straub R.H., Blazicková S. et al. (2010) Genetics in neuroendocrine immunology: implications for rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1193: 10–14.

Steinman L. (2004) Elaborate interactions between the immune and nervous systems. *Nat. Immunol.*, 5(6): 575–581.

Wolfe F., Kleinheksel M.S. et al. (1998) The clinical value of the Stanford health Assessment Questionnaire functional disability index in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 15: 1480–1487.

ОСОБЕННОСТИ МЕЛАТОНИНОВОГО И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Ю.К. Сикало, Н.А. Станиславчук

Резюме. Обследовано 105 больных ревматоидным артритом (РА) и 30 здоровых лиц контрольной группы. Определяли утренние и вечерние уровни мелатонина и фактора некроза опухоли (ФНП)- α в сыворотке крови. Установили, что у больных РА характерно нарушение циркадной продукции мелатонина, что проявляется в повышении утренних и вечерних уровней в 2 и 3 раза соответственно, а также уменьшение среднесуточного диапазона индивидуальных колебаний в 1,8 раза. Показано наличие тесных ассоциативных связей между продукцией мелатонина и ФНП- α ($p < 0,001$), индексами активности DAS28 и CDAI ($p < 0,001$), числом болезненных и опухших суставов ($p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют, что повышенный уровень мелатонина в сыворотке крови больных РА является коррелятом воспалительного процесса, тесно ассоциируется с функциональным статусом пациентов.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, мелатонин, ФНП- α .

CHARACTERISTICS OF MELATONIN AND CYTOKINE PROFILE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Yu.K. Sikalo, M.A. Stanislavchuk

Summary. The study included 105 patients with rheumatoid arthritis (RA) and 30 persons of control group. The morning and evening levels of melatonin and TNF- α in a serum were determined. It is established, that patients with RA has altered circadian melatonin production, which is manifested by increased both morning and evening levels in two and three times, with a decrease in the average daily range of individual variation in its levels by 1.8 times. It was established the close association between melatonin production and TNF- α ($p < 0.001$), the activity index DAS28 and CDAI ($p < 0.001$), the number of painful and swollen joints ($p < 0.01$). These data suggest that in patients with RA increased melatonin levels in the serum is associated with inflammation and functional state.

Key words: rheumatoid arthritis, melatonin, TNF- α .

Адреса для листування:

Станіславчук Микола Адамович
21018, Вінниця, вул. Пирогова, 56
Вінницький національний медичний
університет ім. М.І. Пирогова
E-mail: mstanislav53@yahoo.com

РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ

Застосування еторикоксибу у хворих на подагру в клінічній практиці

За матеріалами: *Елисеєв М.С., Барскова В.Г.*
Применение эторикоксиба у больных подагрой в реальной клинической практике (2013)
Соврем. ревматология, № 2.

Проведено відкрите дослідження для оцінки ефективності і безпеки еторикоксибу у хворих на подагру з гострим нападом артриту в клінічній практиці за участю 30 пацієнтів із кристалверифікованою подагрою (25 чоловіків, 5 жінок, середній вік — 52,4 \pm 13,5 року). Включали хворих із наявністю артриту, зокрема й тих, які раніше застосовували інші НПЗП без ефекту. Всі отримували еторикоксиб протягом 7 днів в дозі 120 мг/добу, при збереженні артриту — ще 7 днів 90 мг/добу. Оцінювали суглобовий індекс, індекс припухлості, гіперемії, біль у спокої та при рухах за ВАШ і переносимість терапії у пацієнтів до і через 7 чи 14 днів лікування. Супутня терапія (антигіпертензивні, гіпоглікемічні засоби) не змінювалася. Продовжували прийом антигіперурикемічної терапії, якщо хворий застосовував алопуринол у стабільній дозі >3 міс.

Через 7 днів лікування загострення артриту купірували у 24 із 28 пацієнтів, а через 14 днів артрит зберігався лише у 1 хворого, однак кількість ура-

жених суглобів зменшилася з 8 до 2. Через 7 днів відзначали зниження середнього показника ШОЕ з 37,2 \pm 10,2 мм/год (до прийому еторикоксибу) до 15,3 \pm 8,3 мм/год ($p < 0,001$), зменшення вираженості болю за ВАШ у спокої з 48,6 \pm 21,4 до 5,2 \pm 3,5 мм ($p < 0,001$), індексів припухлості ($p < 0,001$), гіперемії ($p < 0,001$), суглобового індексу ($p < 0,001$). У 2 пацієнтів із неконтрольованою АГ на початку прийому препарат відмінили внаслідок підвищення АТ, у 1 випадку до завершення терапії відзначено періорбітальний набряк. Підвищення в сироватці крові печінкових ферментів, креатиніну та сечовини, швидкості клубочкової фільтрації не виявлено.

Відзначено швидку і тривалу дію однократної дози еторикоксибу, високий потенціал проникнення у спинномозкову рідину та зіставний з іншими НПЗП ризик виникнення кардіоваскулярних ускладнень. Популярний показник ефективності лікувальних заходів NNT препарату — <2 хворих та недостовірно поступається лише більш високим дозам еторикоксибу (180–240 мг) при поєднанні оксидону 10 мг та парацетамолу 1000 мг. Еторикоксиб — високоефективний та безпечний для застосування у хворих на гострий подагричний артрит, навіть за відсутності ефекту від лікування іншими НПЗП та у разі оліго- чи поліартриту.