

УДК 616.72-002:616.155.2:576.52:611.018.74-008.6-08:615.276

В.В. Родіонова, О.С. Хмель

АГРЕГАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ ТА ФАКТОР ВІЛЛЕБРАНДА У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПРИ ЛІКУВАННІ МЕЛОКСИКАМОМ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Резюме. Мета дослідження. Дослідити агрегацію тромбоцитів та рівень фактора Віллебранда у хворих на остеоартроз колінних суглобів при лікуванні Мелоксикамом. **Матеріал і методи.** Обстежений 21 хворий на остеоартроз колінних суглобів II ст. за Kellgren-Lawrence. До контрольної групи входило 15 практично здорових осіб. Обстеження проводили протягом 10 днів до та після лікування. На час дослідження призначався Мелоксикам у дозі 15 мг 1 раз на добу перорально. Проводилися загальноклінічні обстеження, анкетування, оптична агрегатометрія. **Результати.** Після лікування у хворих на остеоартроз спостерігалось достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів з аденозин-

дифосфатом (АДФ) та колагеном ($p \leq 0,05$), залишився достовірно підвищеним ступінь агрегації з тромбіном порівняно з групою контролю ($p \leq 0,05$). Фактор Віллебранда достовірно підвищився після лікування. **Висновки.** Тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (Мелоксикаму) може сприяти підвищенню функції тромбоцитів та рівня фактора Віллебранда, що може призводити до порушення функції ендотелію судин та схильності до тромбоутворення.

Ключові слова: остеоартроз, агрегація тромбоцитів, Мелоксикам.

Вступ. У країнах Європейського Союзу поширеність остеоартрозу (ОА) становить 2,8-18,3 % населення старше 60 років [5]. По всьому світу 9,6 % чоловіків і 18,0 % жінок віком старше 60 років мають симптоматичний ОА [2]. Рентгенологічні ознаки ОА колінних суглобів наявні приблизно у 30 % чоловіків і жінок віком старше 65 років [6]. 80 % пацієнтів з ОА мають обмеження в русі, а 25 % – не можуть виконувати своєї основної повсякденної діяльності [2]. Через біль та погіршення якості життя хворі на ОА вимушені приймати нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) [6]. Одним із представників НПЗЗ, що вважається відносно безпечним, є мелоксикам, який відноситься до групи низького ризику розвитку побічних дій та негативних явищ [3]. Проте мелоксикам, який здебільшого селективно інгібує ЦОГ-2, може викликати пригнічення біосинтезу простагліну судинного ендотелію, який є вазодилатором, не впливаючи суттєво на продукцію тромбосану, що сприяє вазоконстрикції [1]. У дослідженні Singh G. [4] вказувалось, що Мелоксикам не збільшує ризику розвитку гострого інфаркту міокарда, застійної серцевої недостатності або гіпертензії порівняно з іншими НПЗЗ, проте його вплив на можливість тромботичних ускладнень ще потребує вивчення.

Мета дослідження. Дослідити агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозиндифосфатом, колагеном і тромбіном, а також рівень фактора Віллебранда у хворих на ОА колінних суглобів при лікуванні мелоксикамом.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 21 хворого (13 чоловіків та 8 жінок) на ОА колінних суглобів II ст. за Kellgren-Lawrence, II ст. порушення функції суглобів (ПФС). Середній вік пацієнтів склав $56,7 \pm 1,98$ року. Тривалість захворювання на ОА становила $8,3 \pm 0,9$ року. Діагноз «Остеоартроз» встановлювали відповідно до клініко-рентгенологічних критеріїв Американської колегії ревматологів і формували згідно з ви-

могами Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю „Ревматологія“». До контрольної групи входило 15 практично здорових осіб, зівставних за віком та статтю.

Критерії включення в дослідження: вік 40-65 років, наявність верифікованого діагнозу ОА, одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні. Критерії виключення з дослідження: вік >65 років, наявність виражених симптомів АГ та ІХС, серцевої аритмії, що спричинює порушення гемодинаміки та потребує корекції із застосуванням антиаритмічних препаратів; гострого порушення мозкового кровообігу; цукрового діабету; гіпер- та гіпотиреозу; хронічної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) <60 мл/хв/1,73 м²); ожиріння III-IV ступеня.

Обстеження проводили протягом 10 днів до та після лікування. За 10 днів до включення в дослідження пацієнтам відміняли препарати, що можуть вплинути на показники функції тромбоцитів. На час дослідження їм призначався Мелоксикам у дозі 15 мг 1 раз на добу перорально.

Проведено загальноклінічне обстеження із визначенням індексу маси тіла, окружності талії; загальний аналіз крові (кількість еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів, ШЗЕ); біохімічний аналіз крові, у тому числі показники загального холестерину, сечової кислоти, С-реактивного білка.

Для підтвердження діагнозу ОА використовували дані анамнезу, фізикального та рентгенологічного обстеження суглобів. Хворим пропонували заповнити візуальну аналогову шкалу (ВАШ) для оцінки виразності больового синдрому, анкету для визначення альгофункціонального індексу Lequesne, індекс тяжкості ОА Western Ontario and McMaster Universities (WOMAC), опитувальник SF-36 для оцінки якості життя, що включав в себе оцінку стану здоров'я за параметрами: фізичне функціонування (Physical Functioning – PF); ро-

льове функціонування, зумовлене фізичним станом (Role-Physical Functioning – RP); інтенсивність болю (Bodily pain – BP); загальний стан здоров'я (General Health – GH); життєва активність (Vitality – VT); соціальне функціонування (Social Functioning – SF); рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (Role-Emotional – RE); психічне здоров'я (Mental Health – MH), (Physical Health – PH); оцінка порушення функції суглобів (ПФС), рентгенологічне обстеження уражених суглобів.

Для оцінки агрегаційної властивості тромбоцитів проводили оптичну агрегатометрію, визначали ступінь, час та швидкість агрегації тромбоцитів. Як індуктори агрегації тромбоцитів використали аденозиндифосфат (АДФ), колаген, тромбін (2 мкМ). Для оцінки функції ендотелію був використаний показник рівня фактора Віллебранда, за допомогою агрегації тромбоцитів із ристоміцином (2 мкМ) (аналізатор агрегації тромбоцитів AP 2110, НТЦ «Солар»).

Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням пакета програм

STATISTICA (6.1, серійний номер AGAR909E415822FA). Аналізували вид розподілу показників за допомогою W-критерію Шапіро-Уїлка. Визначали достовірності відмінностей між показниками з урахуванням типу розподілу за допомогою t-тесту з визначенням середніх величин (M) та стандартної похибки ($\pm m$), U-критерію Манна-Уїтні з визначенням медіани (Me) та верхнього і нижнього квантилів (25-75 %). Залежність між змінними оцінювалася за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена (R). Вірогідність відмінностей відносних показників (розподілу даних) проводилася за критерієм Хі-квадрат (χ^2). Результати вважалися статистично значимими при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Дані анамнезу та фізикального обстеження основної групи та групи контролю представлені в таблиці 1.

За допомогою опитувальників оцінена тяжкість перебігу ОА, виразність больового синдрому та якість життя обстежуваних хворих. Отримані дані представлені в таблиці 2.

Таблиця 1

Анамнестичні дані та дані фізикального обстеження

Показник	Хворі на остеоартроз, n=21	Група контролю, n=15
Вік, роки $M \pm m$	56,7 \pm 1,98	55,4 \pm 2,02
Стать		
Чоловіки, n (%)	13 (61,9 %)	9 (60 %)
Жінки, n (%)	8 (38,1 %)	6 (40 %)
Маса тіла (кг)		
Нормальна маса тіла, n (%)	2 (9,5 %)	10 (66,7 %)
Надмірна маса тіла, n (%)	6 (28,6 %)	5 (33,3 %)
Ожиріння, n (%)	13 (61,9 %)	—
Окружність талії, см		
Чоловіки, n (%)	94,5 [87 – 111]	86,5 [72 – 100]
Жінки, n (%)	91 [80 – 110,5]	82 [70,5 – 92,5]
ІМТ, кг/м ²		
Чоловіки, n (%)	28,27 [27,15 – 30,53]	26,8 [24,14 – 29,67]
Жінки, n (%)	33,1 [25,7 – 35,5]	25,54 [22,1 – 29,2]
Скарги:		
біль у суглобах, n (%)	21 (100 %)	—
порушення ходьби, n (%)	12 (57,1 %)	—
обмеження рухів у колінних суглобах, n (%)	15 (71,4 %)	—
болючість у проекції суглоба, n (%)	14 (66,7 %)	—
обмеження згинання, n (%)	11 (52,4 %)	—
хрускіт і крепітація при русі, n (%)	8 (38 %)	—
Рентгенологічні дані:		
загострення і подовження міжвиросткової горбистості, n (%)	17 (81 %)	—
склероз суглобових поверхонь, n (%)	10 (47,6 %)	—
звуження суглобової щілини, n (%)	9 (42,8 %)	—
остеофіти, n (%)	3 (14,3 %)	—

При аналізі даних біохімічного дослідження крові виявлено, що показники загального холестерину та сечової кислоти не перевищували норми та достовірно не змінювалися протягом лікування, проте рівень С-РП до лікування був підвищений у 9 (42,85 %) пацієнтів до 12 г/л (при нор-

мі до 6 г/л) і знизився нижче 6 г/л після лікування ($p \leq 0,05$).

При порівнянні показників адгезії та агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, колагеном та тромбіном були отримані дані, представлені в таблиці 3.

Таблиця 2

Середні показники за даними опитувальників на початку та наприкінці лікування досліджених пацієнтів (Med [25–75 %])

Опитувальник	Хворі на ОА до лікування, n=21	Хворі на ОА після лікування, n=21	p
ВАШ, мм	53,5 [50–69]	28 [17–41]*	p=0,015
Анкета Lequesne, бали	15 [13–20]	12 [3–22]*	p=0,028
Індекс WOMAC, мм	141 [111–187]	100 [14–177]*	p=0,018
Опитувальник SF-36:			
PF	22,5 [5–45]	40 [20–65]*	p=0,028
RP	12,5 [0–25]	25 [0–50]	p=0,48
BP	41 [31–41]	51 [41–62]*	p=0,043
GH	50 [50–50]	56 [55–62]*	p=0,031
VT	42 [40–50]	52,5 [45–60]*	p=0,022
SF	68,7 [62,5–87,5]	87,5 [75–100]	p=0,024
RE	33,3 [0–66,7]	49,95 [0–66,7]	p=0,44
MH	58 [48–64]	62 [56–64]	p=0,07
RH	32,7 [25,1–33,8]	38,3 [29,1–43,3]*	p=0,035
MH сум	38,5 [36,7–46,1]	42,6 [41,4–45,3]*	p=0,046

Примітка. * – вірогідність розбіжностей між результатами до та після лікування $p \leq 0,05$

Таблиця 3

Середні показники адгезії та агрегації тромбоцитів, індукованої АДФ, колагеном та тромбіном (Med [25–75 %])

Показник	Хворі на ОА до лікування, n=21	Хворі на ОА після лікування, n=21	p
Ступінь агрегації з АДФ, %	52,3 [39,5 – 98,2]	83,5 [38,3 – 127]*	p=0,017
Час агрегації, с	444,5 [103 – 590]	428 [407 – 600]	p=0,17
Швидкість агрегації за 30 с	33,7 [9,6 – 72]	37,2 [23,2 – 69,6]*	p=0,73
Ступінь агрегації з колагеном, %	46,5 [29,5 – 91]	68,3 [34,9 – 115,4]*	p=0,025
Час агрегації, с	385,5 [230 – 540]	465 [314 – 600]*	p=0,12
Швидкість агрегації за 30 с	32,7 [12,4 – 65,4]	48,6 [47 – 87]*	p=0,045
Ступінь агрегації з тромбіном, %	64,6 [23,7 – 86,7]*	78 [62,6 – 93,6]*	p=0,24
Час агрегації, с	483 [214 – 577]	396 [279 – 576]	p=0,6
Швидкість агрегації за 30 с	43,8 [17,8 – 58,2]	59,8 [31,4 – 69,8]*	p=0,046
Фактор Віллебранда, %	150,4 [138,9 – 225]	206,8 [171,9 – 257,4]*	p=0,017

Примітка. * – вірогідність розбіжностей між результатами порівняно з групою контролю $p \leq 0,05$

Визначено, що у хворих на ОА спостерігалось достовірне підвищення ступеня агрегації з тромбіном 64,6 [23,7 – 86,7] порівняно з групою контролю 37,8 [32,11 – 42,26] ($p \leq 0,05$), що виразно відбувається за рахунок стимуляції синтезу ендотеліну-1 з подальшим порушенням співвідношення прокоагулянтів та антикоагулянтів. Зазначені зміни в подальшому сприяють поглибленню дисфункції ендотелію судин. Стосовно інших досліджуваних показників, виявлені окремі тенденції без наявності достовірної різниці порівняно з групою контролю, що потребує подальшого вивчення

Після лікування у хворих на ОА спостерігалось достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів з АДФ (до лікування – 52,3 [39,5 – 98,2]%; після лікування – 83,5 [38,3 – 127]%; $p \leq 0,05$), що може вказувати на виразне підвищення ініціації незворотної агрегації циркулюючих тромбоцитів. Також підвищився ступінь агрегації з колагеном (до лікування – 46,5 [29,5 – 91]%, після лікування – 68,3 [34,9 – 115,4]%; $p \leq 0,05$) та швидкість агрегації за 30 с (до лікування – 32,7 [12,4 – 65,4], після лікування – 68,3 [34,9 – 115,4]; $p \leq 0,05$). Ці дані свідчать на користь імовірного посилення синтезу тромбоксану А₂, який сприяє вазоконстрикції ($p \leq 0,05$). Після лікування в пацієнтів залишився достовірно підвищеним ступінь агрегації з тромбіном порівняно з групою контролю (після лікування – 78 [62,6 – 93,6]%, група контролю – 37,8 [32,11 – 42,26]; $p \leq 0,05$); показник швидкості агрегації за 30 с також залишався достовірно вищим порівняно як з даними до лікування, так і з групою контролю (до лікування – 43,8 [17,8 – 58,2], після лікування – 59,8 [31,4 – 69,8], група контролю – 36,2 [28,4 – 41]; $p_{1-2, 2-3} \leq 0,05$) (рис. 1).

Фактор Віллебранда, як непрямий показник ушкодження ендотелію судин, достовірно підвищився після лікування (до лікування – 150,4 [138,9 – 225]%, після лікування – 206,8 [171,9 – 257,4]%), що може свідчити на користь посилення ураження ендотелію внаслідок застосування мелоксикаму і подальшої та більш вираженої дисфункції ендотелію ($p \leq 0,05$) (рис. 2).

Висновки

1. У хворих на остеоартроз до початку лікування визначене достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів з тромбіном.

2. Внаслідок лікування із застосуванням Мелоксикаму (15 мг), у хворих на остеоартроз спостерігалось зменшення болю за шкалами ВАШ,

WOMAC, індексу Lequesne, покращення показників фізичного здоров'я та якості життя за шкалою SF-36.

3. Достовірне підвищення ступеня агрегації тромбоцитів з аденозиндифосфатом, ступеня та швидкості їх агрегації з колагеном свідчить на користь того, що тривалий прийом нестероїдних протизапальних засобів (Мелоксикаму) сприяє підвищенню функціональної активності тромбоцитів та схильності до тромбоутворення.

4. Застосування нестероїдних протизапальних засобів, у тому числі Мелоксикаму, у хворих на остеоартроз сприяє достовірному підвищенню рівня фактора Віллебранда, що є непрямим доказом порушення функції ендотелію судин та фактором сприяння розвитку чи маніфестації серцево-судинних подій і потребує відповідної корекції.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити агрегацію тромбоцитів, індуковану аденозиндифосфатом, колагеном і тромбіном, а також рівень фактора Віллебранда у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з остеоартрозом колінних суглобів при лікуванні мелоксикамом та амлодипіном.

Література

1. Лукьянчук Е. Коморбидность при остеоартрозе: рациональный подход к выбору нестероидного противовоспалительного препарата / Е. Лукьянчук // Укр. ревматол. ж. – 2014. – № 4. – С. 67-71.
2. Chronic diseases and health promotion [Електронний ресурс] // World Health Organization: Chronic Rheumatic Conditions. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.who.int/chp/topics/rheumatic/en>.
3. Fitzgerald G. A. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2 / G.A. Fitzgerald, C. Patrono // The New England Journal of Medicine. – 2001. – № 345. – P. 433-442.
4. Singh G. Meloxicam does not increase the risk of acute myocardial infarction, congestive heart failure, edema or hypertension compared to NSAIDs: results from a pooled analysis of 27,039 patients / G. Singh // European Congress of Rheumatology, Prague. – 13-16 June, 2001. – P. 13.
5. European Musculoskeletal Conditions Surveillance and Information Network. Musculoskeletal Health in Europe: Report v5.0. [Електронний ресурс] // European League Against Rheumatism. – 2012. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.eumusc.net/myUploadData/files/Musculoskeletal%20Health%20in%20Europe%20Report%20v5.pdf>
6. Wittenauer R. Update on 2004 Background Paper Written by Saloni Tanna, Pharm.D. MPH Background Paper 6.12 Osteoarthritis / R. Wittenauer, L. Smith, K. Aden // Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation". – 2013. – P. 31.

АГРЕГАЦИЯ ТРОМБОЦИТОВ И ФАКТОР ВИЛЛЕБРАНДА У БОЛЬНЫХ ОСТЕОАРТРОЗОМ ПРИ ЛЕЧЕНИИ МЕЛОКСИКАМОМ

В.В. Родионова, Е.С. Хмель

Резюме. Цель исследования. Изучить агрегацию тромбоцитов и уровень фактора Виллебранда у больных остеоартрозом коленных суставов при лечении Мелоксикамом. **Материал и методы.** Обследован 21 больной с остеоартрозом (ОА) коленных суставов II ст. по Kellgren-Lawtence. В контрольную группу вошло 15 практически здоровых лиц. Обследование проводили в течение 10 дней до и после лечения. На время исследования назначался

Мелоксикам в дозе 15 мг 1 раз в сутки перорально. Проводились общеклинические исследования, анкетирование, оптическая агрегатометрия. **Результаты.** После лечения у больных наблюдалось достоверное повышение степени агрегации тромбоцитов с АДФ и коллагеном ($p \leq 0,05$), осталась достоверно повышенной степень агрегации с тромбином по сравнению с группой контроля ($p \leq 0,05$). Фактор Виллебранда достоверно повысился после лечения. **Выводы.** Длительный прием нестероидных противовоспалительных средств (Мелоксикама) может способствовать повышению функции тромбоцитов и уровню фактора Виллебранда, что может приводить к нарушению функции эндотелия сосудов и повышенному тромбообразованию.

Ключевые слова: остеоартроз, агрегация тромбоцитов, Мелоксикам.

PLATELET AGGREGATION AND VON WILLEBRAND FACTOR IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS IN TREATMENT WITH MELOXICAM

V.V. Rodionova, O.S. Khmel

Abstract. Objective. To study the platelet aggregation and level of von Willebrand factor in patients with osteoarthritis of the knee in the treatment with meloxicam. **Materials and Methods.** The study included 21 patients with osteoarthritis (OA) of the knee II stage according to the Kellgren-Lawrence. The control group consisted of 15 healthy individuals. The survey was carried out for 10 days before and after treatment. During the research period Meloxicam was administered in a dose of 15 mg 1 time per day orally. All-clinical studies, questionnaires, optical agregatometry were held. **Results.** After the treatment, patients experienced a significant increase in the degree of platelet aggregation with ADP and collagen ($p \leq 0,05$), the degree of aggregation with thrombin remained significantly increased in comparison with the control group ($p \leq 0,05$). Von Willebrand factor was significantly increased after the treatment. **Conclusions.** A long-term use of NSAIDs (Meloxicam) may enhance platelet function and level of von Willebrand factor, which can lead to disruption of vascular endothelial function and increased thrombosis.

Key words: osteoarthritis, platelet aggregation, meloxicam.

SI "Dnipropetrovsk Medical Academy, Ministry of Health of Ukraine" (Dnipro)

Рецензент – проф. О.І. Волошин

Buk. Med. Herald. – 2016. – Vol. 20, № 4 (80). – P. 161-165

Надійшла до редакції 27.09.2016 року