

УДК 616.7-002.77-085:615.27](045)

## Влияние препарата «Остеогенон» на показатели минеральной плотности костной ткани и динамику болевого синдрома у пациентов с ревматоидным артритом

А. В. Курята<sup>1</sup>, И. Л. Караванская<sup>1</sup>, Т. К. Лысунец<sup>2</sup>, И. П. Гармиш<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

<sup>2</sup> КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И. И. Мечникова». Украина

*Rheumatoid arthritis (RA) accompanied by extension of local (periarticular) osteopenia and of generalized bone loss. Patients with RA require prevention of osteoporosis the first basic drugs of which is calcium and vitamin D3. Objective: to evaluate bone mineral density (BMD) in patients with RA and dynamics of pain on the background of treatment with «Osteogenon» comparing with a combination of calcium / vitamin D. 47 patients with RA were divided into two groups. Patients of the first group obtained basic therapy and «Osteogenon», and of the second one — basic therapy and calcium with vitamin D. Results: pain decreased on 35,4 % ( $p < 0,05$ ) and on 9,1 % ( $p < 0,05$ ) in the first group and second one, respectively, after 6 months. BMD increased in patients of the first group on 4,13 % ( $p < 0,01$ ) after 6 months, probable positive dynamics was not registered in patients of the second group. Significant increasing of BMD was observed in patients of the first group comparing with those who obtained standard combination of calcium carbonate with vitamin D at recommended doses. Key words: rheumatoid arthritis, osteopenia, bone mineral density, treatment.*

*Ревматоїдному артриту (РА) притаманний розвиток локальної (періартикулярної) остеопенії та генералізованої втрати кісткової маси. Пацієнти з РА потребують профілактики остеопорозу, першими базисними засобами якої є кальцій і вітамін D<sub>3</sub>. Мета роботи: оцінити мінеральну щільність кісткової тканини (МЩКТ) у хворих на РА і динаміку болювого синдрому на фоні лікування «Остеогеноном» у порівнянні з комбінацією кальцій/вітамін D. Пацієнтів (47 осіб) з РА розділили на дві групи. Хворі першої отримували базисну терапію і «Остеогенон», другої – базисну терапію і кальцій з вітаміном D. Результати: больовий синдром зменшився на 35,4 % ( $p < 0,05$ ) у першій групі, а в другій – на 9,1 % ( $p < 0,05$ ) через 6 міс. МЩКТ збільшилась у пацієнтів першої групи на 4,13 % ( $p < 0,01$ ) через 6 міс. лікування, у другій не зареєстровано вірогідну динаміку. Висновок: значуще збільшення МЩКТ відзначено в пацієнтів першої групи порівняно з тими, хто отримував стандартну комбінацію кальцію карбонату з вітаміном D у рекомендованих дозах. Ключові слова: ревматоїдний артрит, остеопенія, мінеральна щільність кісткової тканини, лікування.*

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопения, минеральная плотность костной ткани, лечение

### Введение

По оценке Всемирной организации здравоохранения проблема остеопороза (ОП) по социально-экономической и медицинской значимости занимает четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Особенно большой интерес вызывает изучение ОП при ревматоидном артрите (РА), для которого характерно развитие как локальной (періартикулярной) остеопении, так и генерализованной потери костной массы [11]. Следует подчеркнуть,

что періартикулярный ОП является хорошо известным ранним проявлением РА, развивающимся до образования костных эрозий и одним из рентгенологических диагностических признаков этого заболевания [1]. Системный ОП при РА имеет гетерогенную структуру.

К факторам риска развития ОП при РА относят: тяжелое течение болезни с высокой степенью активности, глюкокортикоидную терапию, низкую массу тела, менопаузальный период, низкую физическую активность.

Значение глюкокортикоидов (ГК) в развитии ОП общеизвестно. ОП в результате терапевтического применения ГК развивается у 30–50 % пациентов [4]. На фоне лечения высокими дозами ГК потеря костной массы в среднем составляет 5–15 % в год [2]. В настоящее время широко обсуждается вопрос о раннем назначении при РА низких доз ГК, возможном их позитивном и негативном воздействии на костное ремоделирование. ГК при РА могут оказывать определенный протективный эффект за счет снижения активности воспалительного процесса и улучшения функциональной способности пациентов [13]. Вместе с тем в ряде контролируемых исследований показано, что даже назначение минимальных доз ГК (2,5 мг/сут) может оказывать нежелательное действие на метаболизм костной ткани и способствовать снижению костной массы [1]. В исследовании А. К. Gough и соавт. [12] было отмечено, что наибольшая потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) наблюдалась при использовании низких доз ГК, достаточно «токсичных» для формирования кости, но недостаточных (малоэффективных) для подавления активности болезни [12]. Вызывает настороженность и тот факт, что подавляющее большинство пациентов, непрерывно принимающих стероиды, не проводят никакой профилактики ОП [9].

Болевой синдром, самое частое проявление патологии опорно-двигательной системы, является именно тем фактором, который значительно ухудшает качество жизни больных [6]. Выделяют три причины возникновения болевого синдрома: компрессионный перелом тела позвонка или частичный его надлом с периостальным кровоизлиянием, механическое сдавление связок и мышц; кифоз грудного отдела позвоночника и снижение роста и укорочение параспинальной мускулатуры [6]. Боль в различных отделах позвоночника может быть первым признаком снижения МПКТ у пациентов и требует проведения исследований, подтверждающих ОП.

Для диагностики ОП применяют различные методы: обычную рентгенографию, количественную оценку МПКТ с помощью костного денситометра, биохимический анализ крови и мочи, морфологические исследования. «Золотым стандартом» в определении МПКТ считается метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). В настоящее время МПКТ рассматривают как маркер активности и тяжести заболевания. Установлено, что показатели МПКТ имеют обратную корреляционную зависимость с уровнем С-реактивного белка, СОЭ, ДАС 28, рентгенологической стадией заболевания [3].

ОП относится к числу заболеваний, требующих длительного применения препаратов. Для его профилактики и лечения используют как нормализующие минеральный состав костной ткани средства, так и препараты, влияющие на ее органическую основу. Назначение только препаратов кальция и витамина D не всегда позволяет предотвратить потерю костной массы, что диктует необходимость назначать специфическую антиостеопоротическую терапию, которую необходимо проводить в течение всей жизни пациента. Согласно рекомендациям EULAR 2007 г. по проведению системной ГК-терапии при ревматических заболеваниях, диагноз ГК-остеопороза устанавливается при снижении МПКТ по данным DEXA (Т-индекс) на 1,5 стандартных отклонения от пиковой костной массы, а не на 2,5, как это принято при постменопаузальном ОП [5]. Поэтому профилактику, а при необходимости и лечение ГК-индуцированного ОП следует начинать как можно раньше, практически параллельно с проведением самой ГК-терапии. Назначение бисфосфонатов рекомендовано уже при наличии ГК-индуцированного ОП, приеме ГК в дозе больше 7,5 мг в сутки или при высоком риске развития ОП [5]. Но первыми базисными средствами в профилактике и лечении ОП являются кальций и витамин D<sub>3</sub>.

На фармацевтическом рынке Украины представлено множество препаратов, содержащих кальций, одним из которых является препарат «Остеогенон» («Pierre Fabre Medicament Production», Франция). По фармакологическому действию препарат относится к регуляторам кальциево-фосфорного обмена. Кальций содержится в препарате в виде гидроксилата (в соотношении с фосфором 2:1), что способствует более полному его всасыванию в желудочно-кишечном тракте, ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани. Фосфор, участвующий в кристаллизации гидроксилата, способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками. Оссеин — органический компонент препарата, содержащий локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста-β, инсулиноподобные факторы роста-1 и 2, остеокальцин, коллаген I типа), которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани. В научной литературе описано более эффективное применение «Остеогенона» у женщин в постменопаузе в сравнении с карбонатом и трифосфатом кальция [7].

*Цель исследования:* оценить минеральную плотность костной ткани у больных с РА и динамику

болевого синдрома на фоне лечения «Остеогеноном» в сравнении с комбинацией кальций/витамин D.

## Материал и методы

В исследование включено 47 больных РА, 9 мужчин и 38 женщин, средний возраст ( $51,60 \pm 5,62$ ) лет. Длительность заболевания РА составила ( $10,22 \pm 0,9$ ) лет. Наибольшее количество пациентов было в возрасте от 41 до 60 лет. Средний возраст начала заболевания варьирует от 29 до 43 лет ( $37 \pm 4,6$ ). В постменопаузальном периоде находилось 17 женщин. Количество женщин в менопаузе сопоставимо в двух выборках: в первой группе 9, во второй 8. В качестве базисной терапии больные принимали метатрексат в дозах 7,5–15 мг в неделю — 20 (42,55 %) пациентов, метатрексат в сочетании с ГК в средней дозе 5–10 мг в сутки — 23 (48,94 %), лефлуномид в дозе 20 мг ежедневно — 3 (6,38 %), сульфасалазин (2000 мг в сутки — 1 (2,13 %)). Диагноз РА и ОП был установлен на основе диагностических критериев ревматических заболеваний [9]. Активность РА характеризовали согласно DAS28.

*Критерии включения в исследование:* возраст пациентов (мужчин и женщин) до 60 лет, РА первой и второй активности процесса по DAS28, II и III рентгенологической стадии по Штейнбрökerу, с функциональной недостаточностью суставов II–III степени, согласие пациентов на участие в исследовании.

*Критерии исключения:* IV рентгенологическая стадия РА и функциональная недостаточность III степени; прием препаратов с остеопоротическим действием — цитостатических средств (за исключением метатрексата), антиконвульсантов, алюминийсодержащих антацидов, тиреоидных гормонов; гиперпаратиреоз; острая и хроническая почечная и печеночная недостаточность; наличие переломов тел позвонков или внепозвоночных переломов в анамнезе.

Выявлено преобладание больных со второй степенью активности РА — 33 (70,2 %), II рентгенологической стадией РА и II степенью функциональной недостаточности суставов. В структуре МПКТ преобладала остеопения — 24 пациента (51,1 %), сред-

ний Т-критерий составлял  $-1,55 \pm 0,31$ , ОП был диагностирован у 15 больных (31,9 %), средний Т-критерий  $-2,89 \pm 0,25$ . Нормальные показатели МПКТ обнаружены у 8 больных (17 %).

Исследование проводили на протяжении 6 мес. Больных разделили на две группы, сопоставимые по возрасту, заболеванию, базисной терапии. Пациенты первой группы ( $n = 23$ ) наряду с базисной терапией дополнительно получали «Остеогенон» перорально (по 2 таблетки два раза в сутки, суточная доза кальция 712 мг), второй группы ( $n = 24$ ) — препарат кальция (1 000 мг) с витамином D<sub>3</sub> (800 ME).

МПКТ определяли методом двойной фотонной рентгеновской абсорбциометрии (аппарат DPX MD LUNAR) в поясничном отделе позвоночника до начала и через 6 мес. после лечения.

Болевой синдром оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) до начала лечения и через 1, 3 и 6 мес., а субъективное самочувствие больных (хорошее, удовлетворительное, плохое) — до начала лечения и через 6 мес.

Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Анализировали взаимосвязь двух признаков с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Результаты этого анализа представлены коэффициентом корреляции R и значением p. Различия считали достоверными при значении  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Перед проведением денситометрического исследования через 6 мес. терапии пациенты отмечали улучшение общего самочувствия, расширение двигательной активности, уменьшение выраженности болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника. Субъективное улучшение состояния преобладало в группе, где был назначен «Остеогенон» (табл. 1). Количество пациентов, состояние которых оценено как хорошее, увеличилось в первой группе на 10 человек (43,48 %), а во второй — на 5 (20,83 %).

Динамика болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника у больных первой группы от-

Таблица 1  
Оценка эффективности применения «Остеогенона» по общему состоянию до и после лечения в исследуемых группах

Общее состояние больного	Срок обследования			
	до лечения		через 6 мес. лечения	
	Группа больных			
	первая	вторая	первая	вторая
Хорошее	9 (39,1 %)	12 (50,0 %)	19 (82,6 %)	17 (70,8 %)
Удовлетворительное	12 (52,2 %)	9 (37,5 %)	3 (13,0 %)	6 (25,0 %)
Плохое	2 (8,7 %)	3 (12,5 %)	1 (4,4 %)	1 (4,2 %)
Всего	23	24	23	24

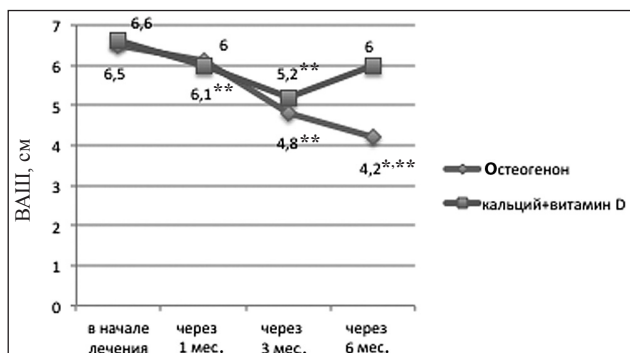


Рис. 1. Динамика интенсивности болевых ощущений в поясничном отделе позвоночника по ВАШ: достоверность различий между группами (\*,  $p < 0,05$ ), а также до и после лечения (\*\*,  $p < 0,05$ )

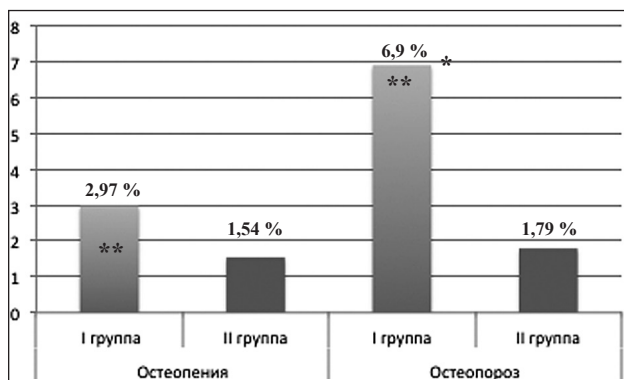


Рис. 2. Процент прироста МПКТ у пациентов с остеопенией и ОП: достоверность различий между группами (\*,  $p < 0,01$ ), до и после лечения (\*\*,  $p < 0,05$ )

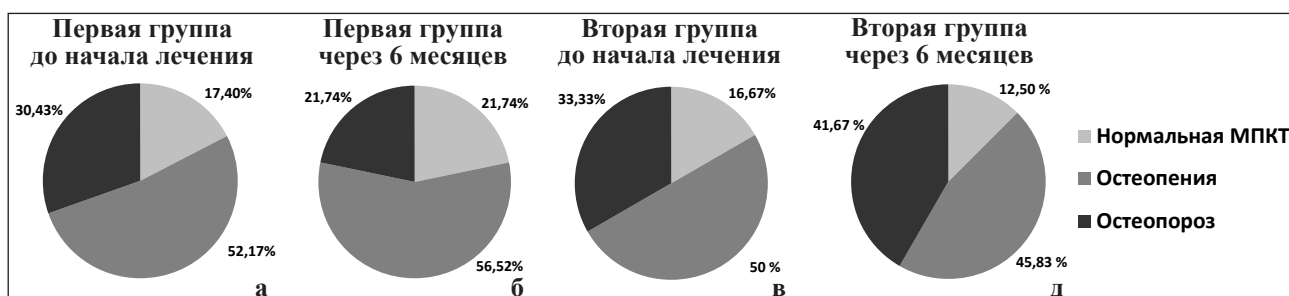


Рис. 3. Изменение структуры МПКТ среди пациентов обеих групп до начала лечения (а, в) и через 6 мес. (б, г)

разила достоверное влияние проводимой терапии на клинические проявления ОП по сравнению с результатами во второй группе (рис. 1).

Болевой вертеброгенный синдром поясничного отдела через 6 мес. терапии уменьшился по шкале ВАШ до  $(42,00 \pm 3,66)$  мм в первой группе и до  $(60,00 \pm 3,84)$  мм во второй (различия между группами достоверны,  $p < 0,05$ ).

Таким образом, у группы пациентов, принимающих «Остеогенон», болевой синдром уменьшился через 1 мес. на 6,15 % ( $p < 0,05$ ), через 3 мес. на 26,15 % ( $p < 0,05$ ) и через 6 мес. на 35,4 % ( $p < 0,05$ ), а в группе принимающих стандартную комбинацию кальция и витамина  $D_3$ : через 1 мес. на 9,09 % ( $p < 0,05$ ), через 3 мес. на 21,21 % ( $p < 0,05$ ) и через 6 мес. — на 9,1 % ( $p < 0,05$ ). Уменьшение болевого вертеброгенного синдрома позволило расширить двигательный режим и повысить способность к самообслуживанию.

Данные динамики МПКТ у пациентов первой группы, принимавших «Остеогенон», и у пациентов второй группы, принимавших препараты кальция с витамином D, представлены в табл. 2.

МПКТ поясничного отдела позвоночника достоверно увеличилась в получавшей «Остеогенон» группе на 4,13 % ( $p < 0,01$ ) через 6 мес. лечения в отличие от второй группы, где достоверную динамику не наблюдали. У пациентов, принимающих «Остеогенон», наибольшее увеличение МПКТ зафиксировано у больных с ОП — на 6,9 %. ( $p < 0,01$ ). У пациентов с выявленной на момент начала лечения остеопенией МПКТ в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 2,97 % ( $p < 0,05$ ). У тех, кто получал кальций с витамином  $D_3$ , прирост МПКТ среди больных с ОП составил 1,79 %, а с остеопенией — 1,54 % (рис. 2).

Изменение структуры пациентов с различной МПКТ среди двух групп представлено на рис. 3.

Таблица 2

Динамика показателей МПКТ у больных РА

Общее состояние	Срок обследования			
	до лечения		через 6 мес. лечения	
	Группа больных			
	первая	вторая	первая	вторая
Т-индекс. SD	-1.45 ± 0.08	-1.59 ± 0.03	-1.39 ± 0.05*	-1.57 ± 0.07

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с показателями до начала лечения.



В процессе длительного применения «Остеогенон» у больных РА и ОП побочных реакций, требующих отмены или изменения дозы препарата, не зарегистрировано. Среди пациентов, принимающих кальций и витамин D<sub>3</sub>, два человека (8,33 %) отмечали запоры, один (4,16 %) — снижение аппетита.

## Выводы

Таким образом, действуя как физиологический регулятор восстановления костной ткани, «Остеогенон» оказался эффективным в профилактике и терапии остеопении и ОП. Выявлен больший прирост МПКТ, более выраженное уменьшение боли в поясничном отделе позвоночника при использовании оссеин-гидроксилатапатитного комплекса в сравнении со стандартной комбинацией кальция и витамина D<sub>3</sub> в рекомендуемых дозах.

## Список литературы

1. Фармакотерапия остеопороза: возможности использования бисфосфонатов / Е. Л. Насонов, И. А. Скрипникова, Л. И. Беневоленская, В. А. Насонова // Клиническая медицина. — 1996. — № 9. — С. 16–22.
2. Рожинская Л. Я. Системный остеопороз: практическое руководство для врачей / Л. Я. Рожинская // Издатель Мокеев, 2000. — 195 с.
3. Лесняк О. М. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленская. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 272 с.
4. Насонов Е. Л. Глюкокортикоидный остеопороз: современные рекомендации / Е. Л. Насонов // Consiliummedicum, 2002. — № 4. — С. 8.
5. Поворознюк В. В. Современные принципы профилактики и лечения остеопороза и остеоартроза / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева, Н. И. Шпилева // Газета «Новости медицины и фармации». — 2008. — № 19 (261). — С. 8–10.
6. Курята О. В. Особливості хронічного больового синдрому при запальних захворюваннях суглобів та ефективність контролю болю на тлі корекції тривожно-дипресивних розладів / О. В. Курята, О. Ю. Нода, Т. К. Лисунець // Український ревматологічний журнал. — 2012. — № 48 (2). — С. 14–18.
7. Торопцова Н. В. Остеопороз, клинические рекомендации / Н. В. Торопцова, Л. И. Беневоленская, О. А. Никитинская // Журнал лечащий врач. — 2006. — № 10. — С. 5–7.
8. Поворознюк В. В. Болевой синдром при остеопорозе и методы его коррекции / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Боль. Суставы. Позвоночник. — 2011. — № 1 (01). — С. 7–10.
9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12.10.2006 № 676 Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із ревматоїдним артритом (РА).
10. Dambacher M. A. Anamnesis and diagnostic course in osteoporosis patients and in patients at risk / M. A. Dambacher, H. Bröll // Ther. Umsch. — 1991. — Vol. 48 (2). — P. 66–76.
11. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOSTudy / P. J. Meunier, J. L. Sebert, J. Y. Reginster [et al.] // Osteoporosis Int. — 1998. — Vol. 8 (1). — P. 4–12.
12. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis / A. K. Gough, J. Lilley, S. Eyre [et al.] // Lancet. — 1994. — Vol. 344 (8914). — P. 23–27.
13. Brosch S. Pathogenesis of osteoporosis in rheumatoid arthritis / S. Brosch, K. Redlich, P. Pietschmann // Acta Med. Austriaca. — 2003. — Vol. 30 (1). — P. 1–5.

Статья поступила в редакцию 24.02.2014

## EFFECT OF «OSTEOGENON» ON BONE MINERAL DENSITY AND DYNAMICS OF PAIN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

A. V. Kuryata<sup>1</sup>, I. L. Karavanskaya<sup>1</sup>, T. K. Lysunets<sup>2</sup>, I. P. Garmish<sup>2</sup>

<sup>1</sup> SI «Dnepropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine». Ukraine

<sup>2</sup> CHI «Mechnikov Dnepropetrovsk Regional Clinical Hospital». Ukraine