

**С.І. Сміян**  
**О.Р. Барладин**  
**Н.В. Грималюк**  
**Л.В. Задорожна**  
**О.С. Маховська**  
**Л.Л. Легка**

Тернопільський державний  
 медичний університет

Тернопільська обласна  
 клінічна комунальна лікарня

## ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ОСТЕМАКСУ В ЛІКУВАННІ ГЛЮКОКОРТИКОЇД- ІНДУКОВАНОГО ОСТЕОПОРОЗУ У ПАЦІЄНТОК У ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРІОД

### Ключові слова:

остеопороз, бісфосфонати,  
 глюкокортикоїди, алендронат,  
 Остемакс.

**Резюме.** Наведено дані про сучасні методи профілактики і лікування глюкокортикоїдіндукованого остеопорозу у пацієнток у постменопаузальний період при ревматичних захворюваннях за умов застосування бісфосфонату — Остемаксу. Показана ефективність антирезорбентної терапії у разі зниження мінеральної щільності кісткової тканини у цих хворих. Встановлено, що ігнорування вихідним станом кісткової тканини призводить до її подальшої втрати.

### ВСТУП

Лікування остеопорозу (ОП) — складна проблема, оскільки захворювання має багатокомпонентний патогенез і гетерогенну природу. На сучасному етапі розвитку науки остеопенічні ураження кісткової тканини становлять складну медико-соціальну проблему на рівні суспільства, сім'ї та особи, оскільки переломи кісток різко знижують якість життя, ведуть до втрати працездатності, обмежують рухову активність і підвищують смертність (Насонов Е.Л., Скрипникова І.А., 1997). Великого значення ця проблема набуває за умов широкого використання в клінічній практиці системних стероїдів, особливо в ревматології (Сміян С.І., 2006).

Відомо, що патогенетична терапія глюкокортикоїдами (ГК) поєднана з їх негативним впливом на процеси резорбції кісткової тканини, що потребує проведення превентивних заходів щодо ОП. Саме тому своєчасна профілактика і лікування остеопенічного синдрому, особливо в постменопаузальний період, набувають першочергового значення (Головач І.Ю., 1999; Сміян С.І. та співавт., 2004).

За останнє десятиріччя бісфосфонати — найбільше досягнення в терапії ОП, оскільки це активні й стабільні аналоги пірофосфату, які інгібують остеокластичну резорбцію та знижують інтенсивність обміну кісткової тканини. Етидронат та більш нові бісфосфонати, включаючи алендронат, памідронат, резидронат, тілудронат, останнім часом найбільш широко досліджують як засоби для лікування пацієнтів з ОП. Бісфосфонати виявилися найбільш ефективними в 5-річний період підвищеного обміну кісткової тканини, що характерне після початку менопаузи. Результати клінічних досліджень продемонстрували зниження ризику переломів тіл хребців (на 40–50%) (Сміян С.І., 2006).

Із врахуванням того, що режим дозування бісфосфонатів та побічні явища з боку кишково-шлункового

тракту за умов щоденного застосування є чинниками, що обмежують їх використання в клінічній практиці, розроблено лікарські форми для застосування 1 раз на тиждень. Одночасно було доведено, що реакція на лікування щодо мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) не відрізнялася від такої за умов терапії щоденного застосування. На сьогодні на ринку України зареєстровано препарат Остемакс («Польфарма», Польща), застосування якого виявляє позитивну динаміку МЩКТ у пацієнток в постменопаузальний період. Тому мета роботи — вивчення ефективності щотижневого застосування Остемаксу в дозі 70 мг у пацієнток ревматологічного профілю з діагностованим глюкокортикоїдіндукованим ОП.

### ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 30 пацієнток віком від 55 до 72 років у постменопаузальний період, які перебували на лікуванні в ревматологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної комунальної лікарні. Всі постійно отримували системні ГК (від 5 до 20 мг/добу в перерахунку на преднізолон — в середньому  $10,4 \pm 2,5$  мг/добу). Середня тривалість прийому системних ГК становила  $9,06 \pm 2,35$  року.

МЩКТ досліджували за допомогою двофотонного рентгенівського денситометра DPX-A фірми «Lunar Corp.» (США). В основі методу лежить порівняння показників, отриманих при дослідженні конкретного хворого, з базою даних, створеною у процесі популяційних досліджень статистично достатніх за об'ємом масивів практично здорових людей різних рас (європеїдної, негроїдної, монголоїдної), статі, віку, маси тіла та зросту. Вивчали такі параметри для поперекового відділу хребта: МЩКТ (bone mineral density — BMD) (г/см<sup>2</sup>), Young adult (%), Young adult (T) — в абсолютному значенні (T — рахунок, одиниця стандартного відхилення). Ці показники розраховували для пер-

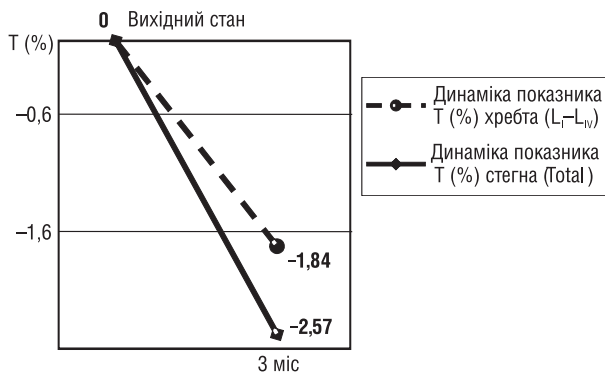
ших чотирьох поперекових хребців L<sub>I</sub>, L<sub>II</sub>, L<sub>III</sub>, L<sub>IV</sub> та ділянки L<sub>I</sub>-L<sub>IV</sub>. Оцінку показників проводили згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, Geneva, 1994): МЩКТ >1,2 г/см<sup>2</sup> оцінюють як остеосклероз; Т в межах від -1,0 до 1,0 — нормальний стан кісткової тканини; від -1,0 до -2,5 — остеопенія; Т <-2,5 — ОП. У всіх обстежених відзначали явища ОП.

Для оцінки впливу терапії хворих розподілили на дві групи по 15 осіб: у першій пацієнтки продовжували отримувати стандартну терапію, в комплекс лікування другої додавали Остемакс 70 мг/тиж одноразово. Моніторинг тривав 3 міс.

Результати опрацьовували на персональному комп'ютері в програмі Microsoft Excel з використанням пакета статистичної обробки даних.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

За даними учасників дослідження з ОП проведено порівняльну оцінку ефективності стандартної терапії захворювання і включення Остемаксу (модифікована терапія) на стан кісткової тканини. Аналіз денситограм після стандартної терапії свідчив про негативну динаміку величин, що вивчали. Так, за нашими даними МЩКТ у хребті зменшилася на 1,8% (рис. 1), в ділянці стегнової кістки — на 2,6%, причому в шийці стегнової кістки — на 2%, в зоні Варда — на 3,1% та у вертелі — на 2,6%. Найбільш значущі зміни діагностовано в зоні Варда проксимального відділу стегнової кістки.



**Рис. 1.** Динаміка стану кісткової тканини у пацієток у постменопаузальний період з глюкокортикоїдіндукованим ОП за показником Т (%)

Таким чином, слід відзначити, що стандартна терапія, яку проводять без урахування вихідного стану кісткової тканини у жінок в постменопаузальний період з ревматичними захворюваннями, що потребують системного застосування ГК, призводить до подальших втрат кісткової маси, на яку мають вплив відомі чинники ризику виникнення ОП. Вагомими факторами, що негативно впливали на кісткову ремоделювання у осіб першої групи, були: 1) постменопауза; 2) системне використання ГК в дозі вище 5–7,5 мг/добу; 3) хронічне аутоімунне запалення (ревматоїдасоційована остеопенія (Поворознюк В.В. та співавт., 1998; Сміян С.І. та співавт., 2004).

Протилежну ситуацію виявлено у групі пацієток, які приймали модифіковане лікування із вклю-

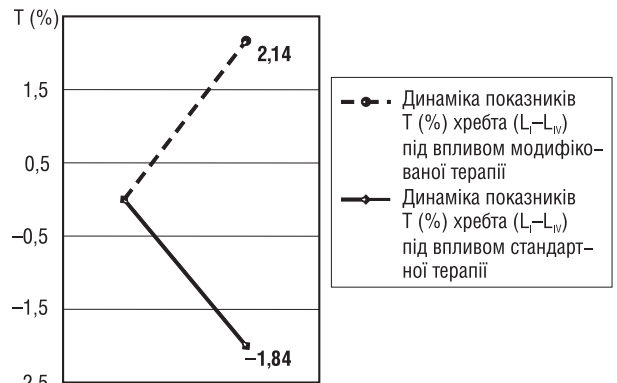
ченням антирезорбенту — Остемаксу (таблиця, рис. 2).

Таблиця

Динаміка показників МЩКТ поперекового відділу хребта (L<sub>I</sub>-L<sub>IV</sub>)

Показник	Метод лікування	До лікування	Після лікування	P
МЩКТ, г/см <sup>2</sup>	Стандартна терапія (n=15)	0,833±0,02	0,734±0,03	<0,01
	Модифікована терапія (Остемакс) (n=15)	0,759±0,03	0,878±0,02	
Т, %	Стандартна терапія (n=15)	73,36±0,9	71,40±0,8	<0,01
	Модифікована терапія (остемакс) (n=15)	72,69±0,7	74,83±0,7	

p — достовірність між показниками у пацієнтів під впливом стандартної та модифікованої терапії.



**Рис. 2.** Порівняльна динаміка показника Т (%) у пацієток ревматологічного профілю в постменопаузальний період під впливом стандартної та модифікованої терапії

Отже, за умов застосування Остемаксу виявлено приріст кісткової маси, що в середньому становить 2,1% за 3 міс, тоді як у разі використання стандартної терапії констатовано втрату кісткової маси, швидкість якої становила 1,8% за 3 міс.

Для підтвердження зазначеного наводимо клінічний випадок: пацієнтка П., 71 рік, хворіє на ревматоїдний артрит 27 років, перебуває на стандартному лікуванні, самостійно приймає ГК (преднізолон 10 мг/добу). Враховуючи наявність ОП, хворій призначали відповідний курс терапії, який вона періодично переривала протягом 4 років спостереження в лабораторії «Проблеми остеопорозу» (науковий консультант — професор С.І. Сміян) (в перші 2 роки нагляду в кабінеті денситометрії простежується негативна динаміка кісткової маси, з 2005 по 2006 р. спостерігається значний приріст МЩКТ за рахунок використання остеотропної терапії, потім різке погіршення з втратою до 11% за рік). Під час моніторингу отримувала Остемакс в дозі 70 мг одноразово на тиждень і демонструвала підвищення МЩКТ у межах 3,8% за 4 міс. Наведений приклад свідчить також про те, що за умов відміни препаратів, спрямованих на лікування ОП, відбувається різке зниження МЩКТ, а також про те, що остеотропна терапія не виявляє пролонгованого остеопротекторного впливу.

### ВИСНОВОК

Таким чином, слід відзначити, що застосування Остемаксу при лікуванні жінок в постменопаузальний період з глюкокортикоїдіндукованим ОП — ефективний засіб, що дозволяє контролювати динаміку змін МЩКТ.

Необхідно зазначити, що ігнорування факту наявності ОП у пацієток з ревматичними захворюваннями призводить до подальших прогресивних втрат кісткової тканини і підвищує ризик виникнення переломів.

**ЛІТЕРАТУРА**

Головач І.Ю. (1999) Зміни структурно-функціонального стану кісткової тканини у хворих на ревматичний артрит, системний червоний вовчак та бронхіальну астму при тривалому застосуванні глюкокортикостероїдів. Укр. мед. альманах, 2(1): 16–18.

Насонов Е.Л., Скрипникова И.А. (1997) Лечение глюкокортикоидного остеопороза (часть II). Клин. медицина, 11: 14–18.

Сміян С.І. (2006) Сучасні погляди на лікування і профілактику остеопорозу. Мистецтво лікування, 9: 37–40.

Сміян С.І., Лозіна Л.Б., Грималюк Н.В., Слаба У.С. (2004) Оцінка вагомості факторів розвитку остеодфіцитних станів у хворих на ревматичні захворювання. Додаток до Укр. ревматол. журн., 3: 48.

Поворознюк В.В., Нейко Є.М., Головач І.Ю. (1998) Глюкокортикоїдіндукований остеопороз. Лікар. справа, 5: 34.

World Health Organization of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis (1994) Technical Report Series 843. WHO, Geneva, Switzerland: WHO.

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
ОСТЕМАКСА В ЛЕЧЕНИИ  
ГЛЮКОКОРТИКОИНДУЦИРОВАННОГО  
ОСТЕОПОРОЗА У ПАЦИЕНТОК  
В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРИОД**

**С.И. Смиян, О.Р. Барладин,  
Н.В. Грымалюк, Л.В. Задорожная,  
О.С. Маховская, Л.Л. Легкая**

**Резюме.** Представлены данные о современных методах профилактики и лечения глюкокортикоидиндуцированного остеопороза у пациенток в постменопаузальный период при ревматических заболеваниях с помощью бисфосфоната — Остемакса. Установлена эффективность антирезорбентной терапии в случае снижения

минеральной плотности костной ткани у этих больных. Продемонстрировано, что игнорирование исходным состоянием костной ткани приводит к дальнейшей ее потере.

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, глюкокортикоиды, алендронат, Остемакс.

**ASSESSMENT OF OSTEMAX  
EFFICACY IN THE MANAGEMENT  
OF GLUCOCORTICOSTEROID-INDUCED  
OSTEOPOROSIS AMONG WOMEN  
IN POSTMENOPAUSAL PERIOD**

**S.I. Smiyan, O.R. Barladin, N.V. Grimalyuk,  
L.V. Zadorozhna, O.S. Mahovska, L.L. Legka**

**Resume.** The given data about contemporary methods of prophylaxis and treatment of glucocorticosteroid-induced osteoporosis of females in the postmenopause with rheumatic diseases under condition of usage biphosphonate — Ostemax (acidum alendronicum). Revealed efficacy of antyresorbptive therapy in this group of the patients. It is demonstrated that ignorance of the initial state of bone tissue causes its future loss.

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonate, glucocorticoids, alendronate, Ostemax.

**Адреса для листування:**  
Сміян Світлана Іванівна  
46001, Тернопіль, вул. Клінічна, 4  
Тернопільська обласна клінічна  
комунальна лікарня,  
ревматологічне відділення

**РЕФЕРАТИВНА ІНФОРМАЦІЯ**

**Повышенная экспрессия фракталкина (CX3CL1) и его рецептора, CX3CR1, при гранулематозе Вегенера — возможная роль в сосудистом воспалении**

*Bjerkeli V., Damas J.K., Fevang B., Holter J.C., Aukrust P., Froland S.S. (2007)*

*Increased expression of fractalkine (CX3CL1) and its receptor, CX3CR1, in Wegener's granulomatosis — possible role in vascular inflammation. Rheumatology, 46(9): 1422–1427.*

Основываясь на функции фракталкина (CX3CL1), уникального члена субсемейства хемокинов, в эндотелий-связанном воспалении, выдвинуто предположение о роли CX3CL1 и его рецептора CX3CR1 в развитии гранулематоза Вегенера (ГВ). Сделана попытка проверить эту гипотезу с использованием различных экспериментальных подходов.

У 18 человек с ГВ и 15 здоровых добровольцев оценивали уровень CX3CL1 (методом ИФА) в плазме крови и экспрессию рецептора CX3CR1 на мононуклеарных клетках периферической крови (МНПК). У 8 лиц определяли CX3CR1-опосредованный хемо-

таксис, адгезию Т-клеток и моноцитов, а также эффекты CX3CL1 на хемоаттрактантный протеин моноцитов (ХПМ) 1-го уровня в супернатанте МНПК. Результаты:

1. У пациентов с ГВ достоверно повышенный уровень CX3CL1 в плазме крови, особенно высокий уровень при активном заболевании.

2. Повышение уровня CX3CL1 сопровождается увеличением экспрессии соответствующего рецептора CX3CR1 в МНПК, главным образом отображая повышенное соотношение между CX3CR1+, CD3+, CD4+ Т-клетками.

3. Изменение регуляции CX3CR1 в МНПК у пациентов с ГВ влияет на их функциональный потенциал на примере усиления CX3CL1-индуцированного хемотаксиса, адгезии и ответа на ХПМ-1- стимуляцию.

Основываясь на способности CX3CL1 повышать лейкоцитарную инфильтрацию в сосудистой стенке до воспалительного уровня, это является подтверждением гипотезы, что повышенные уровни взаимодействия CX3CL1/CX3CR1 могут быть вовлечены в патогенез гранулематозного васкулита, характерного для ГВ.