

ИЗМЕНЕНИЕ ОБМЕНА И МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ ПРИ 6 МЕСЯЧНОЙ ТЕРАПИИ ОССИНОМ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Е.А.Купавцева, Н.Г. Клюквина, Р.М. Балабанова, Т.В. Лебедева, А.В. Смирнов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить влияние препарата оссин ("Грюненталь") на минеральную плотность и обмен костной ткани у больных РА.

Материал и методы. Проведено открытое контролируемое 6 мес. испытание препарата оссин. Набор больных РА проводился в группу женщин с сохраненным менструальным циклом (СМЦ) и группу больных в менопаузе (группы по 15 чел). Контрольные группы (по 15 чел) набирались по методу сходных пар с учетом активности, продолжительности РА, возраста пациенток. Оссин назначался по 80 мг вместе с 500 мг препарата кальция ("Сандоз"). Денситометрия проводилась в начале и конце исследования (QDR 1000 Hologic). Одновременно определялись показатели обмена костной ткани: костная щелочная фосфатаза (КЩФ), остеокальцин, карбокси-терминальный пропептид проколлагена I-го типа в сыворотке крови и пиридинолин, деоксипиридинолин в моче с пересчетом на концентрацию креатинина - иммуноферментным методом "METRA Byosystems".

Результаты. Через 6 мес приема препарата обнаружено повышение уровня КЩФ у больных в менопаузе (с $22,9 \pm 14,0$ до $37,77 \pm 16,0$; $p < 0,001$ - t-тест) и с СМЦ (с $20,7 \pm 8,9$ до $26,7 \pm 12,6$; $p < 0,05$ - t-тест). Изменений иных показателей костного обмена не отмечено. Обнаружено повышение МПК на 2,5% в поясничном отделе позвоночника у больных с СМЦ ($p < 0,05$ - точный метод Фишера). В группе контроля с СМЦ наблюдалось снижение МПК на 4,45%. Таким образом, показано четкое влияние препарата оссин на повышение МПК поясничного отдела позвоночника у больных РА с СМЦ.

Ключевые слова: оссин, минеральная плотность костной ткани, костная фосфатаза, ревматоидный артрит.

Введение

О влиянии флюоридов на костную ткань известно около 100 лет. Нарушение роста костей было замечено у людей, живущих в областях, эндемичных по флюорозу. Более серьезные эпидемиологические данные 50 летней давности подтвердили, что фторирование питьевой воды может защищать от развития остеопороза (ОП) [13].

Результаты терапии фторидами очень противоречивы [11]. К препаратам фтора относятся фторид натрия и двухнатриевый монофторофосфат, которые используются уже более 30 лет, но до сих пор не существует однозначного отношения к их применению. В длительных исследованиях было показано, что, несмотря на увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК), препарат не влияет или влияет незначительно на снижение частоты переломов [9]. B.L. Riggs при 4-х летнем наблюдении за больными, получавшими фторид, отметил значительное увеличение МПК и снижение частоты переломов поясничного отдела позвоночника, однако не пропорциональные степени повышения МПК. Этим же автором при ретроспективном анализе было обнаружено увеличение частоты переломов шейки бедренной кости на 0,3% по сравнению с больными, не принимавшими эти препараты [15, 16].

Наиболее оптимистически данные, подтвердившие способность фторидов значительно увеличивать трабекулярную костную массу, отмечены при стероидном ОП [2, 5, 17]. При сравнении эффекта фторидов в сочетании с кальцием (75 мг - фторида натрия; 1,5 г/сут глюконата кальция) и внутривенного введения памидроната при ГК-индуцированном ОП отмечено увеличение МПК в обеих группах при равном числе последующих переломов [6]. При анализе комбинации этидроната и фторида натрия и этидроната

и плацебо у больных с установленным ОП, находящихся не менее 2-х лет на ГК-терапии, обнаружено значительное увеличение МПК в поясничном отделе позвоночника при использовании комбинированной терапии [7, 12, 14].

Существует крайне мало работ, посвященных анализу динамики МПК на фоне терапии препаратами фтора у больных ревматоидным артритом (РА). Самое последнее исследование (двойное слепое плацебо-контролируемое) проведено канадскими исследователями на 38 больных РА. Отмечено увеличение МПК поясничного отдела позвоночника на 5,2% у принимавших фторид натрия, в контрольной группе - снижение на 1% [3], достоверной динамики МПК в проксимальном отделе бедра (ПОБ) не отмечалось.

Целью нашей работы было выяснение влияния препарата оссин (фирма "Грюненталь") на обмен и минеральную плотность костной ткани у больных РА.

Материал и методы

Биохимические маркеры обмена костной ткани: костная щелочная фосфатаза (КЩФ), остеокальцин (ОКЦ), карбокси-терминальный пропептид проколлагена I-го типа (PICP) в сыворотке крови и пиридинолин (ПИР/Кр), деоксипиридинолин (ДПД/Кр) в моче с пересчетом на концентрацию креатинина - определялись иммуноферментным методом с использованием наборов компании "METRA Byosystems" (США). Группу доноров для сравнения показателей биохимического обследования составили 60 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту: 30 с сохраненным менструальным циклом (СМЦ) и 30 в менопаузе, не принимающие препараты, влияющие на обмен костной ткани.

Определение МПК (методом DXA) включало в себя денситометрию костей предплечья (на аппарате DXA-200 "Osteometer", Дания), поясничного отдела позвоночника и ПОБ (на аппарате QDR 1000 Hologic, США). Изменения МПК оценивались как по абсолютным значениям, так по индексам T и Z. Индекс T- отражает отклонение МПК от

референсного значения пиковой костной массы здоровых людей молодого возраста. Индекс Z- отклонение МПК от среднего значения этого показателя в контрольной группе сходного возраста, деленное на стандартное отклонение от среднего уровня. Абсолютные значения, полученные в результате исследования больных РА, сопоставлялись с нормативной базой данных, разработанной на европейской и американской популяциях для аппарата Hologic.

Общая характеристика обследованных больных

Препарат оссин принимали 30 больных РА (диагноз соответствовал критериям ACR) в течение 6 мес в суточной дозе 80 мг в сочетании с 500 мг кальция, фирмы "Сандоз". Набор больных проводился в 2 группы по 15 чел, принимающих препарат оссин: группа с СМЦ (I) и группа больных в менопаузе (II) и в 2 группы сравнения (по 15 чел) - соответствующих больных РА, не принимавших препараты, прямо влияющие на обмен костной ткани.

Критериями исключения из исследования служили: возраст <20 и >65 лет и от 40 до 50 лет, обострение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, признаки почечной недостаточности, гормональные нарушения (эндокринологические заболевания). Набор больных как в основные группы, так и группы сравнения проводился при наличии исходных признаков ОП или остеопении при денситометрическом обследовании. Подбор больных в группы сравнения проводился по принципу сходных пар в отношении возраста, активности и продолжительности РА. На протяжении исследования у всех больных терапия не менялась.

нерального и костного обмена не претерпели существенных изменений; МПК шейки бедренной кости достоверно снизилась, а в межвертельной области и ПОБ в целом отмечено её увеличение.

У больных в менопаузе на фоне приема оссина достоверно увеличилась КЩФ, изменения МПК не достигли достоверного различия, в то время как в группе сравнения отмечалось достоверное снижение МПК в отделах бедренной кости (БК) (таблица 3). При использовании точного метода Фишера получены достоверные отличия между группами больных, принимавших оссин, и не лечившихся этим препаратом (рисунок 2). У больных с СМЦ, как и в менопаузе, принимающих препарат, увеличилась МПК поясничного отдела позвоночника, ($p=0,02$; $p=0,007$, соответственно).

Положительная динамика МПК отмечена при анализе процентного соотношения у пациентов, принимавших оссин (таблица 4).

Как видно из таблицы 4, в группах пациенток, лечившихся оссином, преобладала доля больных, у которых произошло увеличение МПК, в то время как в группах сравнения чаще выявлялось ее снижение; исключение составляли межвертельная область и ПОБ в целом у пациентов с СМЦ.

За 6 мес наблюдения больных с СМЦ, принимавших оссин, МПК поясничного отдела позвоночника увеличилась на 2,5%, в то время как в группе сравнения произошло снижение этого показателя на 4,45% (рисунок 3). У больных в менопаузе, использующих оссин, увеличение произошло на 1,3%, а в группе сравнения наблюдалось снижение МПК на 1,48%.

Таблица 1

Сравнительная характеристика исследуемых групп больных

Признаки	Больные с СМЦ (M±SD)		Больные в менопаузе(M±SD)	
	Основная группа	Сравнимая группа	Основная группа	Сравнимая группа
Возраст, годы	35,7±7,83	35,7±4,5	57,5±7,9	57±6,4
Длительность болезни, мес	93,8±81,11	63,8±59,5	81,6±59,0	102,6±91,6
Длительность менопаузы, мес.	-	-	105,0±80,5	123,2±115,3
Системность, чел	6	6	4	6
Метотрексат, чел	7	9	4	8
ГК внутрь, чел	5	2	3	5
Золото, чел	4	2	2	0
КЩФ, Ед/л	20,7±8,9	17,21±5,9 *	22,9±14,1	25,6±15,9
ДПД/Кр, нМ/мМ	30,99±13,15	32,94±19,6	69,49±50,97	48,28±43,5
Кальций сыворотки, ммоль/л	2,3±0,14	2,31±0,15	2,3±0,12	2,38±0,19
Кальций мочи, г/сут	9,05±3,2	4,80±1,06	5,65±2,30	5,61±3,17
Фосфор, ммоль/л	1,01±0,11	1,12±0,26	1,21±0,23	1,18±0,31
РФ (+)	9	7	9	8
СОЭ, мм/ч	31,0±15,2	31,5±18,6	39,4±17,5	34,6±12,6
СРБ, мг%	2,75±3,05	1,75±2,02	2,09±1,81	2,74±2,31
L1- L4 T	-1,5±1,14	-1,13±0,75	-2,49±0,71	-1,80±1,24
Шейка БК T	-2,29 ±0,9	-1,95±1,07	-2,35±0,95	-1,80±1,13
Большой вертел T	-1,90±0,54	-1,79±0,9	-2,10±0,7	-2,15±1,23
Межвертельная область T	-1,77±0,64	-1,57±1,011	-1,8±0,91	-1,72±1,29
ПОБ в целом T	-1,77±0,55	-1,51±1,11	-1,85±0,88	-1,69±1,15
Область Варда T	-2,50±0,92	-2,23±1,23	-3,07±0,91	-2,66±1,29

Как видно из таблицы 1, группы были относительно сопоставимы по возрастным и клиническим показателям.

Результаты

При полугодовом приеме оссина (таблицы 2 и 3) отмечено достоверное увеличение КЩФ в обеих группах (рисунок 1) и близкое к достоверному повышение МПК позвоночника, но лишь у больных с СМЦ.

В группе сравнения у больных с СМЦ показатели ми-

При анализе динамики МПК и показателей обмена костной ткани на фоне приема оссина в зависимости от активности процесса у больных с СМЦ 1 и 2 степенью активности РА отмечено достоверное увеличение МПК (Т-тест с поправкой Бонферрони) в большом вертеле (с 0,563±0,05 до 0,585±0,05; $p=0,04$), межвертельной области (с 0,917±0,1 до 0,982±0,15; $p=0,045$) и проксимальном отделе бедра в целом (с 0,785±0,07 до 0,844±0,11; $p=0,03$). При 3 степени активности ревматоидного процесса МПК досто-

Таблица 2

Динамика показателей костного обмена и МПК у больных с СМЦ леченных оссином и группе сравнения (Т-тест для зависимых выборок с поправкой Бонферрони)

Показатели	I группа (M SD)			Контрольная группа (M SD)		
	До терапии	После	p	До	После	p
КЩФ (Ед/л)	20,70±8,9	26,71±12,6	0,044	*	*	*
Кальций мочи (г/л)	5,77±2,6	4,8±1,13	0,091	*	*	*
Пояснич-ный отдел позвоночника МПК	0,871±0,12	0,9±0,12	0,050	0,922±0,8	0,88±0,109	0,08
Шейка БК МПК	*	*	*	0,712±0,106	0,69±0,112	0,048
Межвертельная область МПК	*	*	*	0,924±0,13	0,98±0,14	0,01
ПОБ в целом МПК	*	*	*	0,789±0,11	0,827±0,11	0,02

*- представлены значения только для $p < 0,1$

Таблица 3

Динамика показателей костного обмена и МПК у пациентов в менопаузе в группах, принимавших оссин (II группа) и контроле (Т-тест для зависимых выборок с поправкой Бонферрони)

Показатели	II группа (M SD)			Контрольная группа (M SD)		
	До терапии	После	p	До	После	p
КЩФ (Ед/л)	22,9±14,09	37,77±16,04	0,006	*	*	*
Кальций сыворотки (ммоль/л)	2,31±0,12	2,44±0,15	0,01	*	*	*
Шейка БК МПК	*	*	*	0,709±0,1	0,672±0,09	0,005
Большой вертел	*	*	*	0,526±0,1	0,484±0,11	0,01

*- представлены значения только для $p < 0,1$

Таблица 4

Изменение МПК (+/-) в основных группах и группах сравнения (%) за 6 месяцев (+ - прибавка, - - снижение МПК)

Показатели	Больные с СМЦ (%)				Больные в менопаузе (%)			
	Основная группа		Группа сравнения		Основная группа		Группа сравнения	
Динамика	+	-	+	-	+	-	+	-
Поясничный отдел позвоночника	65,74	31,25	26,6	73,3	69,23	30,77	15,38	84,61
Шейка БК	60	40	23,07	76,92	66,6	33,3	8,3	91,6
Большой вертел	80	20	46,15	53,8	55,5	44,5	8,3	91,6
Межвертельная область	60	40	76,02	23,07	77,7	22,3	48,6	51,4
ПОБ в целом	60	40	69,23	30,77	77,7	22,3	33,3	66,7
Область Варда	50	40	46,15	53,85	44,4	55,5	41,66	58,33

верно снизилось в ПОБ в целом (с $0,73 \pm 0,27$ до $0,694 \pm 0,38$; $p = 0,044$). Изменений биохимических показателей костного обмена не было обнаружено. У больных в менопаузе, наоборот, достоверных различий в динамике МПК не обнаружено, но при I и 2 степени активности отмечено достоверное повышение КЩФ и общего кальция в сыворотке (с $23,71 \pm 15,8$ до $37,4 \pm 17,1$ Ед/л; $p = 0,04$ и с $2,29 \pm 0,14$ до $2,44 \pm 0,16$ ммоль/л; $p = 0,03$, соответственно). В группах контроля подобной динамики не прослеживалось.

Всем пациентам перед началом приема препарата и практически всем (52 чел) через 6 мес проводилась ЭГДС. У двух пациенток диагностированы язвы желудка, у одной на 5 мес терапии и у второй после всего курса. Но учитывая характер терапии РА, этот негативный эффект нельзя было отнести к оссину. У обеих в течение периода наблюдения отмечалось обострение РА и одной из них была увеличена пероральная доза преднизолона до 10 мг/сут, другой впервые назначен преднизолон 10мг/сут.

Обсуждение

Существует мнение, что генерализованный ОП является одним из внесуставных проявлений РА, а выраженность ОП отражает тяжесть РА [8]. Это подтверждается многочисленными данными, свидетельствующими о генерализованном уменьшении МПК с увеличением риска переломов бедра и позвоночника при РА [4, 10, 18, 19].

Нами получены достоверные сведения об увеличении МПК поясничного отдела позвоночника на фоне лечения оссином. Эффективность препарата зависела от активности РА. Препарат хорошо переносился и не обладал серьезными побочными эффектами.

Анализ МПК и показателей костного обмена при шестимесячной терапии оссином показал увеличение МПК поясничного отдела позвоночника в обеих опытных группах при достоверном снижении МПК в группах контроля.

Отсутствие достоверности различий значений DXA при анализе динамики МПК позвоночника у пациентов с СМЦ при использовании Т-теста может быть объяснено весьма низкой чувствительностью этого статистического метода в

Рисунок 1

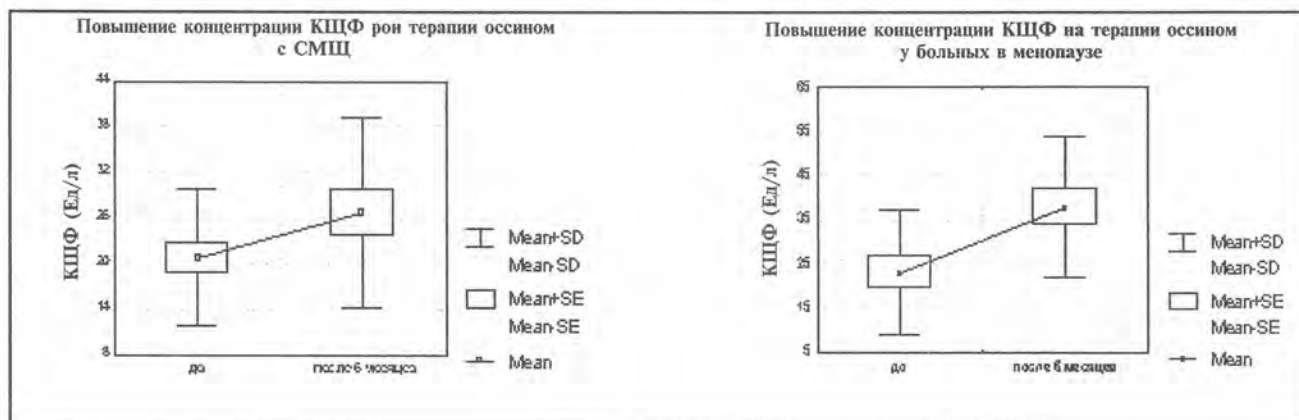


Рисунок 2



Рисунок 3



данной ситуации. Так, для определения изменений показателей МПК на 0,021 при SD 0,12 (численность группы 15 чел) чувствительность Т-теста для зависимых групп не превышает 10% [1]. Чувствительность же критерия Фишера в данном случае приближается к 70%. По тем же причинам, очевидно, не выявлена достоверная разница при использовании Т-теста и в группе больных в менопаузе.

Оссин действует в основном на трабекулярную кость за счет увеличения костного формирования, что отражается в достоверном увеличении КЩФ [2, 5, 16, 17]. Особенно хочется отметить его эффективность у больных с СМЦ, где, как было отмечено в наших предыдущих исследованиях, изначально отмечается более существенное снижение тра-

бекулярной костной ткани и быстрая значительная потеря МПК в первые годы болезни. J.D.Adachi в своем 18-мес двойном слепом контролируемом исследовании обнаружил увеличение МПК позвоночника на 5,2% у больных РА на фоне терапии флюоридами [3]. В нашем исследовании у больных с СМЦ МПК позвоночника увеличилась на 4,45% за 6 мес наблюдения. Таким образом, полученные данные согласуются с оптимистичными результатами испытаний препарата за рубежом. Вопрос о риске развития переломов в нашем исследовании не обсуждался. Повторим, что в мировой литературе мнения по этому вопросу весьма противоречивы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гланц С. Биомедицинская статистика. М., "Практика", 1998
2. Сметник В.П., Карелина С.Н. Изучение действия препарата оссин при снижении минеральной плотности костной ткани в постменопаузе. Препарат оссин для лечения остеопороза. М., 1998
3. Adachi J.D., Bell M.J., Bensen W.G. et al Fluoride therapy in prevention of rheumatoid arthritis induced bone loss. J. Rheumatol., 1997, 24,12, 2308-2313
4. Beat A.M., Bloch D.A., Fries J.F. Predictors of fractures in early rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 1991, 18, 804-808
5. Charles Y, Pak C. Fluoride and osteoporosis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1989, 191, 278-286
6. Devogelaer L.P., Boutsen Y., Depresseux G. Comprison of sodium fluoride + calcium with intravenous pamidronate in the therapy of glucocorticoid-induced osteoporosis. 13th European Congress of Rheumatology., 1995, A35, 15
7. Guanabens N., Paris A., Monegal A. et al Ethyldronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. Gastroenterology, 1997,113,219-24
8. Halverson P.B. Extraarticular manifestations of rheumatoid arthritis. Orthop. Nurs., 1995, 14, 47-50
9. Hooyman J.R., Meiton L.J., Nelson A.M. et al Fractures after rheumatoid arthritis. Arthr. Rheum., 1984, 27, 1353-1361
10. Ingle B.M., Hay S.M., Bottjer H.M. Changes in bone mass and bone turnover following ankle fracture. Osteoporos. Int., 1999,10, 5, 408-15
11. Kleerekoper M. Fluoride and the skeleton. Crit. Rev. Clin. Lab. Sc., 1996, 33, 2, 139-61
12. Lems W.F., Jacobs J.W., Bijlsma J.W. et al. Is addition of sodium fluoride to cyclical ethyldronate beneficial in the treatment of corticosteroid induced osteoporosis? Ann. Rheum. Dis., 1997, 56, 357-63
13. Leone N.C., Stevenson C.A., Hilbish T.F. et al. A roentgenologic study of human population exposed to high-

- fluoride domestic water. Am. J. Roentgenol., 1955, 74, 874-885
14. Pak C.Y., Adams-Huet B., Sakhaee K. et al. Comparison of nonrandomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. J. Bone Miner. Res., 1996, 11, 160-168
 15. Riggs B.L. Clinic of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. N. Engl. Med., 1990, 322, 802-809
 16. Riggs B.L., Hodgson S.F., O'Fallon W.M. Effects of fluoride treatment on the fracture rate postmenopausal women with osteoporosis. N. Engl. Med., 1994, 9, 265-275
 17. Rizzolo R., Chevalley T. Sodium-monofluorophosphate increase vertebral bone mineral density in patients with corticoid-induced osteoporosis. Osteoporos. Int., 1995, 5, 39-46
 18. Spector T.D., Hall G.M., McCloskey E.V., Kanis J.A. Risk of vertebral fracture in women with rheumatoid arthritis. BMJ., 1993, 306, 558
 19. Verstraeten A., Degueker J. Vertebral and peripheral bone mineral content and fracture incidence in postmenopausal patients with rheumatoid arthritis: effect of low dose corticosteroids. Ann. Rheum. Dis., 1986, 45, 852-857

Abstract

Changes of metabolism and mineral density of bone tissue during 6-months therapy with sodium fluoride(ossin) in patients with rheumatoid arthritis

E.A. Kupavtseva, N.G. Klyukvina, R.M. Balabanova, T.V. Lebedeva, A.V. Smirnov

Objective. To investigate sodium fluoride (Ossin, "Grunental") influence on bone mineral density and metabolism in pts with rheumatoid arthritis (RA).

Material and methods. An 6-month open controlled investigation was carried out. 30 women were included in 2 groups: premenopausal (aged 20-40 years) (PRM) and postmenopausal (aged 50-65 years) (PSM). 2 control groups were formed according to similar pairs method. Each contained 15 women of corresponding activity, disease duration and age. Pts received sodium fluoride 80 mg/day and Calcium Sandos 500 mg/day. Densitometry (QDR 1000 Hologic) and bone metabolism biochemical markers examination were performed at the beginning and at the end of the study. Bone phosphatase (BP) C-terminal propeptid of type I collagen (PICP), osteocalcin in serum, deoxypyridinolin and pyridinolin in urine were measured with immunoenzyme assay ("METRA Biosystems").

Results. BP level increased during follow up in both PSM and PRM groups (from $22,9 \pm 14,0$ to $37,7 \pm 16,0$, $p < 0,001$ and from $20,7 \pm 8,9$ to $26,7 \pm 12,6$, $p < 0,05$ respectively). There were no changes of other BM. 2,5% increase of lumbar BMD was detected in PRM group ($p < 0,05$ - Fisher exact test). Control group lumbar BMD decreased by 4,45%.

Conclusion. Ossin significantly increased lumbar BMD in premenopausal RA pts.

Key words: ossin, bone mineral density, bone phosphatase, rheumatoid arthritis