

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ВИТРУМ-ОСТЕОМАГА И КАРБОНАТА КАЛЬЦИЯ НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ, ПОЛУЧАЮЩИХ ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

*И.С. Дыдыкина, Ю.В. Муравьев
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва*

Резюме

Цель. Оценить эффективность и безопасность длительного приема Витрум® Остеомага при профилактике остеопороза у больных ревматоидным (РА) на фоне терапии глюкокортикоидами (ГК).

Материал и методы. 50 больных РА жен. в возрасте от 50 до 70 лет, с остеопенией, с менопаузой длительностью не менее двух лет, получающие низкие дозы глюкокортикоидов (ГК) (до 15 мг преднизолона/сут) были включены в открытое, рандомизированное, сравнительное 12-мес. изучение эффективности и безопасности препарата Витрум® Остеомаг по 1 табл. 2 раза/сут и карбоната кальция по 1500 мг/сут. Больные распределены в две группы по 25 чел. Оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) выполнена на рентгеновском компьютерном костном денситометре QDR 1000 plus Hologic (США).

Результаты. Через год лечения показатель МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра у больных РА, принимавших Витрум® Остеомаг, был достоверно выше, чем у больных, принимавших карбонат кальция. Переносимость препарата хорошая.

Заключение. Витрум® Остеомаг стабилизирует МПКТ у больных РА в постменопаузе на фоне терапии ГК и может быть включен в комплексную терапию для профилактики постменопаузального остеопороза (ОП) и ОП, индуцированного ГК.

Ключевые слова: Витрум® Остеомаг, глюкокортикоиды, менопауза, остеопороз, ревматоидный артрит.

Остеопенический синдром при ревматоидном артрите (РА) - явление доказанное, достаточно хорошо изученное, многократно подтвержденное и описанное, в том числе отечественными исследователями [1,2,3,4,5]. Интерес к проблеме снижения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в нашей стране в последние десять лет обусловлен, в том числе, появившейся возможностью неинвазивного контроля за ее динамикой при помощи рентгеновских, фотонных и ультразвуковых абсорбциометров (денситометров), а также количественных компьютерных томографов [6,7,8,9,10].

При изучении патогенеза остеопороза (ОП) у больных РА, помимо анализа общепринятых факторов (пол, возраст наступления менархе и менопаузы, длительность менопаузы, особенности питания, физической активности, вредных привычек и т.д.), большое внимание уделяется оценке активности иммунного воспаления, степени функциональной недостаточности суставов, метаболическим нарушениям, сопутствующим заболеваниям, длительности применения болезнь-модифицирующих препаратов, характеру противовоспалительной терапии, в том числе использованию глюкокортикоидов (ГК), которые ассоциируются с потерей костной массы и увеличением риска переломов [11,12,13,14].

Разработаны основные принципы, сформулированы задачи профилактики и лечения постменопаузального и стероидного ОП, конечной целью которых является предупреждение переломов [15,16]. В 1996г рабочая группа по ОП Американской Коллегии Ревматологов рекомендовала при длительном применении ГК, как минимум, назначение комбинации витамина Д и препаратов кальция. Такого же мнения придерживаются члены Российской Ассоциации по остеопорозу [17,18,19,20,21].

Опубликованы результаты многочисленных исследований по применению различных фармпрепаратов в терапии стероидного ОП у больных РА. Следует отметить, что используются практически все существующие антиостеопоротические средства [22,23,24,25,26,27]. Однако поиск оптимальной комбинации для профилактики постменопаузального и стероидного ОП продолжается.

Витрум® Остеомаг относится к средствам для профилактики и лечения ОП. В его состав входят карбонат кальция 1500 мг, витамин Д3 (холекальциферол) - 200 МЕ, магний (окись) - 40 мг и микроэлементы: цинк (окись) - 7,5 мг, медь (окись) - 1 мг, марганец (сульфат) - 1,8 мг, бор (натрия борат) - 250 мкг.

Перечисленные химические элементы принимают участие в ремоделировании костной ткани, в процессах кальцификации кости, образовании прочных связей с фосфатными группами, обновлении органического матрикса костной ткани, продукции коллагена I типа, способствуют увеличению плотности кости, задерживают экскрецию кальция и магния с мочой, принимают участие в ферментативных реакциях [28,29,30,31,32,33,34].

Цель настоящей работы - в открытом, сравнительном, рандомизированном, длительном (в течение 12-месяцев) исследовании изучить эффективность, переносимость и безопасность Витрум® Остеомага при профилактике ОП у больных РА в постменопаузе на фоне противовоспалительной терапии ГК.

Материал и методы

В исследование включено 50 женщин с достоверным диагнозом РА по критериям Американской Коллегии Ревматологов 1987г., отвечающих следующим критериям: возраст от 50 до 70 лет, наличие менопаузы длительностью не

менее двух лет, применение противовоспалительной терапии ГК (до 15мг преднизолона/сут), с остеопенией в поясничном отделе позвоночника и/или шейке бедра, установленной с помощью дихроматической рентгеновской абсорбциометрии (DXA), значения МПКТ составляют от -1,0 до -2,5 стандартных отклонений по Т-критерию (отклонение от пика костной массы).

В исследование не включались пациентки с компрессионными переломами тел позвонков или проксимального отдела бедра в анамнезе, индивидуальной непереносимостью компонентов Витрум®Остеомага, нарушением функции печени, почек, мочекаменной болезнью, хроническим тромбозом, первичным гипер- или гипопаратиреозом, тиреотоксикозом и сахарным диабетом, осложненным полинейропатией или нефропатией. Прием эстрогенов, кальцитонина, бисфосфонатов, препаратов фтора был исключен за 3 месяца до включения в исследование.

Таким образом, в исследование были включены больные РА, без ОП, но с остеопенией, имеющие, как минимум, два фактора риска: физиологическую менопаузу (эндогенный фактор) и терапию ГК (экзогенный фактор), которые являются показанием для назначения профилактического лечения.

Больные были рандомизированно распределены в две группы (основную и группу сравнения) по 25 чел в каждой. Пациенткам основной группы был назначен Витрум®Остеомаг рег ос по 1 табл 2 раза/сут, пациенткам группы сравнения – карбонат кальция рег ос по 1 порошку 2 раза/сут (1500мг/сут) при нормальном потреблении кальция с пищей. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1. Группы были сопоставимы по всем изучаемым показателям.

Таблица 1
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

Показатель	Основная группа n = 25	Группа сравнения n = 25
Возраст, годы	59,3±9,1	57,6±7,6
Длительность болезни, годы	9,4±3,6	8,9±4,1
Длительность менопаузы, годы	11,1±9,7	10,0±7,1
Возраст наступления менопаузы, годы	47,4±2,3	48,2±2,1

Клиническое обследование пациентов проводили в начале исследования, на третий, шестой, девятый и двенадцатый месяц лечения с определением биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена (общий и ионизированный кальций, фосфор, активность щелочной фосфатазы, креатинин сыворотки крови, суточная экскреция кальция с мочой).

Оценивали интенсивность боли в суставах, шейном и поясничном отделах позвоночника по пяти-балльной шка-

ле (0 баллов – нет боли, 1 – небольшая боль, 2 – умеренная, 3 – сильная боль, 4 – очень сильная), эффективность лечения по мнению врача и больного (лучше, без изменений, хуже), а также влияние терапии на состояние волос, ногтей, зубов, десен, кожи (лучше, без изменений, хуже).

Оценка МПКТ выполнена методом DXA (бизэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) на рентгеновском компьютерном костном денситометре QDR 1000 plus Hologic (США) в проксимальном отделе бедренной кости и L1-L4 и представлена в абсолютных значениях (г/см²) и в величинах стандартного отклонения от пика костной массы (SD).

Статистическая обработка проведена с использованием статистической программы "Statistica 5,5". Анализ качественных показателей осуществлен с помощью теста χ^2 , количественных показатели с помощью непараметрической статистики.

Результаты и обсуждение

Из 50 больных, включенных в исследование, полный 12-мес курс завершили 44 чел, по 22 в каждой группе. В течение первых трех месяцев препарат был отменен у двух больных из группы сравнения из-за развития нежелательных реакций; одна пациентка из основной группы отозвала согласие на участие в исследовании. В течение последующих трех месяцев у двух больных основной группы препарат был отменен по причинам, не связанным с приемом Витрум®Остеомага: у одной – проведено оперативное лечение в Онкологическом центре по поводу опухоли молочной железы, у другой – выявлен амилоидоз с поражением почек. После семи месяцев наблюдения выбыла одна больная из группы сравнения в связи со сменой места жительства.

При анализе интенсивности боли получены данные (табл. 2), свидетельствующие о достоверном ее снижении в шейном отделе позвоночника на фоне лечения в обеих группах. Статистически достоверно значимые изменения интенсивности боли в спине и суставах получены в основной группе больных, получавших Витрум®Остеомаг.

Оценки эффективности проводимой терапии у больных РА по мнению врача и больного полностью совпали. В 52,5% случаев врач и пациент отметили клиническое улучшение в основной группе, в 46,8% – в группе сравнения. Состояние осталось без изменений у 36,4% больных основной группы и 34,3% – группы сравнения. Ухудшение отметили 11,1% больных, получавших Витрум®Остеомаг, и 18,9% – карбонат кальция. В основной группе улучшилось состояние волос, ногтей, зубов, десен, кожи у 21,7% больных, осталось без изменений у 78,3%, в группе сравнения улучшение отметили 17,4% больных, отсутствие изменений – 82,6%.

В течение всего периода наблюдения не отмечено значимых изменений биохимических показателей фосфорно-кальциевого обмена у больных РА в обеих группах.

При анализе динамики МПКТ получены следующие данные: отклонение от пика костной массы в поясничном отделе позвоночника (L1-4) в основной группе до лечения

ДИНАМИКА БОЛЕВОГО СИНДРОМА

Таблица 2

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения n=25	после лечения n=22	до лечения n=25	после лечения n=22
Боль в шейном отделе позвоночника (баллы)	3,3±0,6	1,5±0,9*	1,8±1,0	1,2±1,0*
Боль в спине (баллы)	1,5±0,9	0,7±0,8*	1,8±1,3	1,1±0,9
Боль в суставах (баллы)	2,5±0,7	1,8±0,8*	2,5±0,8	2,0±0,7

* p < 0,05

Таблица 3

ДИНАМИКА МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТИ КОСТНОЙ ТКАНИ (г/см²)

Область измерения	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения n=25	после лечения n=22	до лечения n=25	после лечения n=22
L1-4	0,820±0,095	0,830±0,075	0,846±0,097	0,830±0,092*
Neck	0,654±0,060	0,655±0,055	0,695±0,070	0,692±0,063

* p < 0,05

составило -1,88±0,77 стандартных отклонений (SD), в группе сравнения -1,83±0,81 SD; в шейке бедра в основной группе отклонение от пика костной массы составило -1,78±0,53 SD, в группе сравнения -1,41±0,66 SD.

Абсолютные значения МПКТ (табл. 3) в L1-4 до лечения в основной группе составляли 0,820±0,095 г/см², через 12 мес лечения стали 0,830±0,075 г/см², положительная динамика составила 2,1±8,3%. В группе сравнения отрицательная динамика МПКТ составила -1,5±3,5%. Получены достоверные различия динамики МПКТ в L1-4 между группами. Внутри групп достоверные различия отсутствуют.

Положительная динамика МПКТ в области шейки бедра в основной группе составила 0,3±6,9%. Отрицательная динамика МПКТ в группе сравнения -0,1±5,9%.

Жалобы на дискомфорт при приеме Витрум®Остеомага в течение первых трех месяцев лечения предъявляли 4 чел (по одному случаю - чувство тяжести в желудке, неприятного привкуса во рту, запор, не требующий медикаментозной коррекции и изжога). По мере дальнейшего приема препарата эти явления прошли самостоятельно и не потребовали отмены лечения. Пациенты, получавшие карбонат кальция, в течение всего периода лечения предъявляли жалобы на запоры (3 случая в течение первых трех ме-

сяцев лечения, в т.ч. два, потребовавших отмены препарата, 2 случая через 6 месяцев наблюдения, 4 случая через 12 месяцев). У одной пациентки из группы сравнения в возрасте 69 лет с давностью заболевания РА и длительностью приема ГК до года через 5 месяцев наблюдения произошел перелом луча в типичном месте при падении во время гололеда. В группе сравнения в первые три месяца лечения отмечен один случай цистита и два случая боли в области проекции почек. За весь период наблюдения неблагоприятные реакции возникли у 16 % больных в основной группе и у 48% - в группе сравнения.

Таким образом, Витрум®Остеомаг - новое эффективное средство, которое может быть рекомендовано для включения в комплексную терапию больных РА с целью профилактики развития постменопаузального ОП, а также профилактики ОП, индуцированного приемом ГК. Витрум®Остеомаг стабилизирует минеральную плотность костной ткани. Препарат безопасен, частота наблюдавшихся неблагоприятных реакций при его приеме была значительно меньше, чем при приеме карбоната кальция. Неблагоприятные реакции были слабо выражены и не потребовали отмены препарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мазуров В.И., Зоткин Е.Г., Шемеровская Т.Г. и др. Особенности развития стероидного остеопороза у больных ревматоидным артритом и возможности его профилактики активными метаболитами витамина Д. Остеопороз и остеопатии, 1998, 3, 28-31.
2. Власова И.С., Гукасян Д.А., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом. Остеопороз и остеопатии, 1999, 2, 14-17.
3. Насонов Е.Л., Насонова М.Б., Гукасян Д.А. Иммунопатология ревматоидного артрита и остеопороз: новые данные. Остеопороз и остеопатии, 2000, 2, 4-7.
4. Супоницкая Е.В. Влияние низких доз глюкокортикоидов на деструкцию суставов и минеральную плотность костной ткани при раннем ревматоидном артрите. Научно-практич. ревматол., 2003, 4, 78-81
5. Касумова К.Я., Сатыбалдыев А.М., Иванова М.М., Смирнов А.В. Остеопороз и его осложнения у больных ревматоидным артритом, начавшимся в пожилом возрасте. Научно-практич. ревматол., 2003, 2 (приложение), 56
6. Спиртус Т.В. Распространенность остеопороза и остеопении в популяционной выборке лиц 50 лет и старше по количественной оценке минеральной плотности костной ткани. Автореф. к.м.н., М, 1997
7. Беляева Е.А., Сороцкая В.Н. Скрининг минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста. Научно-практич. ревматол., 2001, 3, 15.
8. Раскина Т.А., Ушаков А.В. Оценка состояния костной ткани методом компьютерной томографии у больных ревматоидным артритом. Научно-практич. ревматол., 2001, 1, 20-22.
9. Dykman T.R., Gluck O.S., Murphy W.A. et al. Evaluation of factors associated with glucocorticoid-induced osteopenia in patients with rheumatic diseases. Arthr.Rheum., 1985, 28, 361-368.
10. Martin J.C., Munro R., Campbell M.K., Reid D.M. Effects of disease and corticosteroids on appendicular bone mass in postmenopausal women with rheumatoid arthritis: Comparison with axial measurements. Br.J.Rheumatol., 1997, 36, 1, 43-49.
11. Saag K.G., Criswell L.A., Sems K.M. et al. Low-dose corticosteroids in rheumatoid arthritis: A meta-analysis of their moderate-term effectiveness. Arthr. Rheum., 1996, 39, 11, 1818-1825.
12. Slegg D.O., Egger M.J., Ward J.R. Osteoporotic vertebral compression fractures in rheumatologic patients treated with prednisone. Arthr. Rheum., 1983, 26, 47.
13. Cortet B., Flipo R.M., Blanckaert F., et al. Evaluation of bone mineral density in patients with rheumatoid arthritis: Influence of disease activity and glucocorticoid therapy. Rev. Rheum. Engl. Ed., 1997, 64, 7-9, 451-458.
14. Dequeker J., Maenaut K., Verwilghen J., Westhovens R. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. Clin. Exp. Rheumatol., 1995, 13, 12, 21-26.
15. Bijlsm J.W. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. Ann. Rheum.Dis., 1997, 56, 507-509.
16. Sambrook P.N. Which treatments are effective in preventing and treating glucocorticoid-induced bone loss: comment on the American College of Rheumatology recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis [letter]. Arthr.Rheum., 1997, 40, 1550-1551.
17. American College of Rheumatology Task Force on Osteoporosis Guidelines. Recommendations for the preven-

- tion and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthr.Rheum.*, 1996, 39, 1791-1801.
18. Рожинская Л.Я. Системный остеопороз. М, КРОН-ПРЕСС, 1996, С 208.
 19. Руководство по остеопорозу (под редакцией Беневоленской Л.И.). М, БИНОМ Лаборатория знаний, 2003, 262-282, 321-338.
 20. Насонов Е.Л., Скрипникова И.А., Насонова В.А. Проблема остеопороза в ревматологии. М, СТИН, 109-118.
 21. Насонов Е.Л., Чичасова Н.В., Ковалев В.Ю. Глюкокортикоиды в ревматологии. М, 1998, 61-74.
 22. Дыдыкина И.С., Муравьев Ю.В. Влияние отечественного бисфосфоната ксидифон на минерализацию костной ткани у больных ревматоидным артритом: двойное слепое 12-месячное исследование. *Клинич. ревматол.*, 1996, 1, 42-45.
 23. Купавцева Е.А., Клюквина Н.Г. Балабанова Р.М., Лебедева Т.В., Смирнов А.В. Изменение обмена и минеральной плотности костной ткани при 6 месячной терапии оссином у больных ревматоидным артритом. *Научно-практич. ревматол.*, 2003, 4, 53-57.
 24. Kotaniemi A., Piirainen H., Paimela L. et al. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 11, 1875-1879.
 25. Eggelmeijer F., Papapoulos S.E., Van Paasen H.C. et al. Increased bone mass with pamidronate treatment in rheumatoid arthritis. *Arthr.Rheum.*, 1996, 39, 3, 396-402.
 26. Hall G.M., Daniels M., Doyle D.V., Spector T.D. Effect of hormone replacement therapy on bone mass in rheumatoid arthritis patients treated with and without steroids. *Arthr.Rheum.*, 1994, 37, 11, 1499-1505.
 27. Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F. et al. Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: A 3 years follow up. *J.Rheumatol.*, 1996, 23, 6, 995-1000.
 28. Дедух Н.В., Бенгус Л.М., Басти А. Магний и костная ткань. (Обзор литературы и собственные данные). *Остеопороз и остеопатии*, 2003, 1, 18-21.
 29. Strain J.J. A reassessment of diet and osteoporosis: possible role for copper. *Med. Hypoth.*, 1998, 27, 333-338.
 30. Conlan D, Korula R, Tallentire D. Serum copper levels in elderly patients with femoral-neck fractures. *Age Ageing.*, 1990, 19, 212-214.
 31. Nielsen F.H., Hunt C.D., Mullen L.M., Hunt JR. Effect of dietary boron on mineral, estrogen and testosterone metabolism in postmenopausal women. *FASEB J.*, 1987, 1, 394-397.
 32. Folders J., Herzberg M., Leichter I. et al. Increased urinary zinc in postmenopausal osteoporosis. In: Christiansen C., Johansen J.S., Riis B.J., eds. *Osteoporosis, Denmark: Osteopres*, 1987, 717-718.
 33. Freudenheim J.L., Johnson N.E., Smith E.L. Relationship between usual nutrient intake and bone mineral content of women 35-65 years of age: longitudinal and cross sectional analysis. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1986, 44, 863-876.
 34. Reginster J.Y., Strause L., Deroisy R. et al. Preliminary report of decreased serum magnesium in postmenopausal osteoporosis. *Magnesium*, 1989, 8, 106-109.

Поступила 29.01.04

Abstract

I.S Dydykina, Y.V. Muravyov

Vitrum Osteomag and calcium carbonate efficacy comparative assessment in pts with rheumatoid arthritis receiving glucocorticoids.

Objective. To study efficacy and safety of Vitrum Osteomag (VO) in prophylaxis of osteoporosis in pts with rheumatoid arthritis (RA) during 12 months.

Material and Methods. 50 female with osteopenia confirmed with densitometry were included aged 50 to 70 years in the menopause for more than 2 years receiving small doses of glucocorticoids (<15 mg/day). In an open randomized comparative study of efficacy and safety of VO was administered to 25 pts per os a tablet twice a day and 25 pts received calcium carbonate powder 1000 mg/day for prophylaxis of steroid osteoporosis in RA pts consuming normal quantity of calcium with food.

Results. After one year of therapy in pts treated with VO lumbar and femoral BMD was significantly higher than in those receiving calcium carbonate. Tolerability of the drug was good.

Conclusion. VO stabilizes BMD in postmenopausal RA pts receiving glucocorticoid therapy and may be included in complex therapy for prophylaxis of steroid osteoporosis.

Key words: *Vitrum Osteomag, glucocorticoids, menopause, osteoporosis, rheumatoid arthritis.*