



УКРАЇНА

(19) UA (11) 57217 (13) A

(51) 7 A61P19/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ДЕКЛАРАЦІЙНОГО ПАТЕНТУ
НА ВИНАХІДВидається під
відповідальність
власника
патенту

(54) СПОСІБ ЛІКУВАННЯ РЕВМАТОЇД-АСОЦІЙОВАНОЇ ОСТЕОПЕНІЇ

1

2

(21) 2002031804

(22) 05 03 2002

(24) 16 06 2003

(46) 16 06 2003, Бюл. №6, 2003р

(72) Головач Ірина Юріївна, Нейко Євген Михай-
лович, Митник Зіновій Миколайович(73) Головач Ірина Юріївна, Нейко Євген Михай-
лович, Митник Зіновій Миколайович(57) Спосіб лікування остеопенічного синдрому,
асоційованого з ревматоїдним артритом, який

передбачає визначення структурно-
функціонального стану кісткової тканини,
активності її метаболізму і проведення, ґрунтую-
чись на отриманих результатах,
диференційованих профілактичних і лікувальних
заходів. Проведення постійного контролю
дозволяє чітко визначати медикаментозні підходи
та вчасно змінювати тактику лікування.

Винахід відноситься до медицини, й розділу
внутрішніх захворювань, а саме до способу ліку-
вання ревматоїд-асоційованої остеопенії.

Ревматоїдний артрит – одне з найбільш час-
тих системних ревматичних захворювань невідомої
етіології, провідним симптомом якого є хронічний
ерозивно-деструктивний поліартрит (Коваленко В.М. с соавт. Ревматоидный артрит. Диагностика и лечение – К. Морион, 2001 – 272 с).

Перебіг ревматоїдного артриту супроводжується порушеннями структурно-функціонального стану кісткової тканини, які постають його важливим клінічним симптомом і невід'ємним патогенетичним компонентом (Баженов А.Н., Трусев В.В. Ревматоидный артрит и остеопороз // Клин. медицина – 1998 – № 7 – С. 15-20, Борткевич О.П. Состояние костной системы у больных ревматоидным артритом // Укр. кардіол. журн. – 1998 – № 9 – С. 76-78). Поряд із запаленням суглобів до характерних ознак ревматоїдного артриту відносять розвиток періартикулярного і генералізованого остеопорозу (Власова І.С., Гукасян Д.А., Смирнов А.В., Насонов Е.Л. Особенности генерализованного остеопороза у больных ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии – 1999 – № 3 – С. 14-17, Suzuki Y., Mizushima Y. Osteoporosis in rheumatoid arthritis // Osteoporosis Intern. – 1997 – Vol. 7, Suppl. I – S. 217-222, Towheed T.E., Brouillard D., Yendt E., Anastassiades T. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: findings in the metacarpal, spine, and hip and a study of the determinants of both localized and generalized osteopenia // J. Rheumat. – 1995 – Vol. 22, № 3 – P. 440-443). При цьому пері-

артикулярний остеопороз розглядається як рання діагностично значуща ознака (Peel N.F.A., Spittlehouse A.J., Bax D.E., Eastell R. Bone mineral density of the hand in rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum. – 1994 – Vol. 37 – P. 983-991), а генералізований остеопороз – як індикатор тяжкості системного запального процесу, що лежить в основі захворювання (Celiker R., Gokce-Kutsal Y., Cindas A., et al. Osteoporosis in rheumatoid arthritis: effect of disease activity // Clin Rheumat. – 1995, – Vol. 14, № 4 – P. 429-433).

Формування остеопенічного синдрому і остеопорозу при ревматоїдному артриті залежить від віку пацієнтів і статі та міцно пов'язаний із клінічними особливостями ревматоїдного процесу. Так, на структурно-функціональний стан кісткової тканини впливають тривалість захворювання і його активність, час дебюту ревматоїдного процесу, рентгенологічна стадія, ступінь функціональної недостатності опорно-рухового апарату, застосування глюкокортикоїдів і інших базисних засобів (Laan R.F., Builjs W.C., Verbeek A.L. et al. Bone mineral density in patients with recent onset rheumatoid arthritis: influence of disease activity and functional capacity // Ann. rheum. Dis. – 1993 – Vol. 52, № 1 – P. 21-26, Kotaniemi A., Savolainen A., Kroger H. et al. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis // Scand. J. Rheumatol. – 1999 – Vol. 28, № 1 – P. 19-26). Це дозволяє говорити про існування остеопенії, асоційованої з ревматоїдним артритом, та не-

(13) A

(11) 57217

(19) UA

розривно пов'язаної з його перебігом, прогресуванням і прогнозом

Провідним механізмом у формуванні ревматоїд-асоційованої остеопенії є підвищений резорбтивний потенціал поряд із адекватним процесом формування кісткової тканини (Suzuki Y, Mizushima Y. Osteoporosis in rheumatoid arthritis // *Osteoporosis Intern* – 1997 – Vol 7, Suppl 1 – S 217-222). За даними різних авторів, виявлення остеопенічного синдрому і остеопорозу, асоційованих із ревматоїдним артритом, відзначається у 33-75% пацієнтів (Нейко Є М, Головач І Ю. Вікові особливості формування ревматоїд-асоційованої остеопенії // *Укр ревматол журнал* – 2001 – № 2 (4) – С 43-47).

Невпинне прогресування остеопорозу при ревматоїдному артриті, значні втрати кісткової маси, відсутність вираженої клінічної симптоматики впритул до розвитку ускладнень, значне обмеження рухової активності хворих наголюють на необхідності вдосконалення методів діагностики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини та розробки цілеспрямованих програм профілактики й лікування остеопорозу при ревматоїдному артриті.

Лікування вторинних форм остеопорозу представляє важке завдання, оскільки це захворювання має гетерогенну природу, і, як правило, пізно діагностується, перебігає тривало, без яскравої клінічної симптоматики, зі спонтанними загостреннями і періодами ремісії, нерідко проявляючись клінічно лише в стадії ускладнень.

У даний час для профілактики й лікування остеопорозу, зокрема ревматоїд-асоційованої остеопенії, випробовуються різні лікарські препарати, їх умовно можна поділити на дві групи препаратів, що гальмують кісткову резорбцію або антирезорбенти, і препарати, що стимулюють утворення нової кістки.

У лікуванні ревматоїд-асоційованої остеопенії і остеопорозу в різні роки використовувалися різні препарати, існували різні методологічні підходи до терапії. Так, універсальною базисною терапією вважається комбінована тривала терапія препаратами кальцію (добова доза 10 мг елементарного кальцію) і активних метаболітів вітаміну D (440 ME) (Насонов Е Л, Скрипникова І А. Лечение глюкокортикоидного остеопороза // *Клин, медицина* – 1997 – № 11 – С 14-19). Клінічними дослідженнями встановлено, що прийом вітаміну D (по 50000 ОД 3 рази на тиждень) чи 25-гідроксिवітаміну D (40 мкг/добу) у поєднанні з 500 мг елементарного кальцію позитивно впливає на мінеральну щільність кісткової тканини дистальної частини передпліччя (Hahn T J, Halstead L R, Teitelbaum S L. Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia: effect of 25-hydroxyvitamin D administration // *J Clin Invest* – 1979 – Vol 64 – P 655-665). Самим перспективним препаратом для базисної терапії і профілактики вторинних форм остеопорозу вважається альфакальцидол, оскільки він добре переноситься хворими, побічні ефекти у вигляді гіперкальціурії і гіперкальціємії зустрічаються рідко.

Оскільки при ревматичних захворюваннях відбувається дисбаланс у системі статевих гормонів,

а у жінок, хворих на ревматоїдний артрит, у постменопаузі спостерігається дефіцит естрогенів, то застосування заміної гормональної терапії є показаним для цієї групи пацієнток. Механізм захисного впливу естрогенів на кісткову тканину зумовлений збільшенням синтезу кальцитоніну, зниженням активності паратгормону, підсиленням всмоктування кальцію в кишечнику, модуляцією активності та синтезу цитокінів (особливо ІЛ-6), стимуляцією синтезу інсуліноподібного фактора росту і трансформуючого фактора росту- β (Сметник В П. Постменопаузальний остеопороз: принципи замістительної гормонотерапії // *Остеопороз и остеопатии* – 1998 – № 2 – С 21-24, Bjarnason N H, Hassager C, Christiansen C. Postmenopausal bone remodelling and hormone replacement // *J Int Menopause Soc* – 1998 – Vol 1, № 1 – P 72-79).

Ще одним препаратом із антирезорбтивною активністю є кальцитонін – ендогенний поліпептид з 32 амінокислот, що виявляє виражену антиостеокластичну активність. Антирезорбтивний ефект його пов'язаний із зв'язуванням зі специфічними кальцитоніновими рецепторами, які експресують на остеокластах (Баркова Т В. Механізм дії кальцитоніну (кальцитоніна лососа) в лікуванні і профілактиці постменопаузального остеопороза // *Остеопороз и остеопатии* – 1998 – № 1 – С 39-40). Важливою перевагою кальцитоніну є його анальгезуючий ефект, який опосередковується взаємодією з опіатними системами мозку та пригніченням синтезу тромбоксану A_2 і простагландину E_2 . Це уможливило його застосування у хворих на ревматоїдний артрит, ускладненим компресійними переломами хребта, та вираженим больовим синдромом.

Досить широко застосовуються найпотужніші модулятори кісткової тканини – група бісфосфонатів. Головний вплив бісфосфонатів на скелет – пригнічення резорбції кісткової тканини, що викликається остеокластами, та сповільнення мінералізації кістки і хряща (Fleish H. Bisphosphonates in bone disease from the laboratory to the patient – New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1995 – 176 p).

У лікуванні остеопорозу можна виділити три основні принципи (Рожинская Л Я. Основные принципы и перспективы профилактики и лечения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии* – 1998 – № 1 – С 36-38). Перший – етіологічний, пов'язаний із лікуванням основного захворювання чи відміною "ятрогенних" щодо остеопорозу препаратів. Другий принцип – симптоматичний – застосування дієти, збалансованої за кальцієм, мікроелементами, вітамінами, застосування дозованих фізичних навантажень, лікувальної фізкультури тощо. Третій – основний принцип лікування – патогенетичний, спрямований на нормалізацію процесів кісткового ремоделювання.

Велика кількість препаратів, що запропоновані для лікування остеопорозу і його окремих форм, викликає розгубленість у практичних лікарів та, нерідко, зумовлює неправомірний вибір тактики. Тому необхідно оцінити не лише переваги і недоліки окремих препаратів, але й вирішити питання про оптимальну комбінацію для поєданого чи

послідовного їх застосування, розробити принципи та підходи до лікування певних форм остеопорозу з урахуванням клінічної ситуації, ступеня ураження кісткової тканини та діагностичних і лікувальних можливостей

В основу винаходу поставлено завдання вдосконалення способу лікування ревматоїд-асоційованої остеопенії, що розвивається при ревматоїдному артриті, шляхом розробки системи фармакологічного контролю відповідно до стану кісткової тканини і активності процесів кісткового ремоделювання. Це дозволяє досягти зменшення втрат кісткової маси, попередження виникнення остеопорозу і остеопоротичних переломів кісток, зменшення інтенсивності больового синдрому.

Бажаний технічний результат полягатиме у припиненні втрат кісткової маси, наростання кісткової маси, відновлення структурно-функціональних порушень кістки, покращання функціональної здатності опорно-рухового апарату і поліпшення якості життя пацієнтів.

Поставлена задача досягається тим, що всім хворих із вірогідним діагнозом ревматоїдного артриту проводиться денситометричне обстеження і визначення активності кісткового метаболізму, після чого пацієнти відносяться до певних груп ризику виникнення остеопорозу. Водночас їм призначається лікування, що відповідає ступеню порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини. Щорічний моніторинг стану кісткової тканини і її функції дозволяє контролювати перебіг ревматоїд-асоційованої остеопенії, завчасно проводити фармакологічну корекцію. Система включає також корекцію способу життя і харчування. Система моніторингу визначає диференційовані реабілітаційні заходи з огляду на функціональний стан кісткової системи, що включають медикаментозні і немедикаментозні заходи.

На фіг. Представлена розроблена нами система, за допомогою якої здійснюється спосіб лікування ревматоїд-асоційованої остеопенії.

Таким чином, призначення системи полягає у наступному:

- оцінка структурно-функціонального стану у хворих із ревматоїдним артритом,
- визначення групи ризику щодо розвитку ревматоїд-асоційованої остеопенії,
- проведення реабілітаційних заходів і оцінка їх дієвості,
- лонгітудинальні спостереження щодо зазначеного контингенту.

Ефективність даної системи апробована у 237 хворих на ревматоїдний артрит, що дозволило з одного боку покращати діагностику ревматоїд-асоційованої остеопенії, з іншого – попередити виникнення нетравматичних переломів кісток і зниження кісткової маси скелета. Так, у 81,3% спостерігали наростання кількості кісткової маси упродовж 2-х років спостереження, у 17,3% – стабілізацію кісткової маси і лише у 3-х пацієнтів відзначалися прогресуючі втрати кісткової маси, що не піддавалися медикаментозній корекції.

Наводимо приклади клінічних спостережень.

Приклад 1. Хвора К., 1939 року народження, пенсіонерка, жителька Івано-Франківської області. В 1991 році виставлений діагноз Ревматоїдний

артрит, поліартрит, серопозитивний, активна фаза, активність II, поволі прогресуючий перебіг, клініко-рентгенологічна стадія II-III, ФНС I-II. Проводила лікування нестероїдними протизапальними препаратами, базисні засоби не приймала. Періодично лікувалася стаціонарно. Генералізацію процесу та погіршення стану відмітила в 1993 році. З цього ж часу приймає перорально преднізолон. Середня добова доза коливається залежно від активності процесу і самопочуття хворої від 30 мг/добу до 5 мг/добу. Хворий декілька разів проходила терапія глюкокортикоїдами по нисхідній схемі від 30 мг/добу. Постійно хвора приймає 5-10 мг/добу преднізолону та застосовує нестероїдні протизапальні препарати (диклоберл, месулід, вольтарен, інші). Менопауза тривалістю 6 років із початком у 53 роки.

При огляді, зріст 161 см, вага 58 кг, індекс маси тіла – 22,3 кг/м². Пониженого відживлення. Суглобовий апарат: дрібні суглоби кистей рук деформовані за типом "лебединої шиї" з незначною ульнарною девіацією - згинальна контрактура п'ястково-фалангових суглобів, перерозгинання в проксимальних міжфалангових суглобах та згинання нігтьових фаланг. Гіпотрофія й атрофія м'язів тенара, піотенара і міжкистистих м'язів тілу кисті. Різка болючість суглобів кистей при активних та пасивних рухах. Тест на згинання кисті в кулак – 50%. Запальні зміни у вигляді припухлості п'ястково-фалангових суглобів та почервоніння проксимального міжфалангового суглоба III-го пальця справа. Ревматоїдне ураження колінних суглобів із вальгусною поставою, анкілоз променезоп'ясткових суглобів, обмеження рухомості, біль при активних та пасивних рухах у ліктьових суглобах, плечовому суглобі справа, гомілковоступневих суглобах, дрібних суглобах ступень, hallus valgus III-го ступеня з обох сторін. Сколіотичне викривлення хребта, виражений нижньогрудний кіфоз, нахил таза до переду. Загальна кількість суглобів, що втягнуті в патологічний процес, – 37. Тривалість ранкової скрутості – до 15⁰⁰-16⁰⁰. Суглобовий індекс за Річі – 52 бали, больовий – 48 балів, запальний – 29 балів, функціональний – 47 балів.

Рентгенографія кистей від 20.07.1998 року виразний білясуглобовий остеопороз, узури головок п'ясткових кісток та бокових поверхонь, що утворюють міжфалангові суглоби, кістоподібні просвітлення в головках п'ясткових кісток, підвивихи в ульнарний бік у п'ястково-фалангових суглобах II-III-IV-го пальців обох кистей, анкілоз у суглобах зап'ястка, у проксимальному міжфаланговому суглобі II-го пальця кисті зліва. Метакарпальний індекс справа – 0,36 од, зліва – 0,34 од.

Рентгенографія поперекового відділу хребта в боковій проекції від 23.04.1999 року виражений остеопороз тіл хребців, витончення замикальних пластинок, звуження міжхребцевих просторів. Остеопоротичний індекс – 0,71 од.

Ультразвукова денситометрія 17.07.1998 року швидкість поширення ультразвуку – 1473 м/с, широкосмугове ослаблення ультразвуку – 88 дБ/МГц, індекс міцності – 47%, T-індекс – -4,98 SD, Z-індекс – -3,01 SD.

Концентрація остеокальцину в сироватці крові – 2,87 нг/мл, концентрація загального кальцію в

сироватці крові - 2,16ммоль/л, екскреція кальцію із сечею - 9,45ммоль/л

Отримані дані засвідчили діагноз вторинного остеопорозу і дозволили віднести хвору до III групи ризику. Хворій призначено препарати кальцію у добовій дозі 1500мг, альфакальцидол у дозі 0,75мкг/добу та курси кальцитоніну по 100МЕ дом'язово № 10 тричі на рік. Зважаючи на низький кістковий обмін призначено ін'єкції ретаболілу по 1,0 дом'язово № 3 1 раз в 10 днів тричі на рік.

Ультразвукова денситометрія від 15.03.2000 року швидкість поширення ультразвуку - 1512м/с, широкосмугове ослаблення ультразвуку - 92дБ/МГц, індекс міцності - 51%, Т-індекс - -3,77 SD, Z-індекс - -2,53 SD.

Упродовж дворічного спостереження у хворої спостерігалось вірогідний приріст кісткової маси (індекс міцності зріс на 4%), зменшення больового синдрому, розширення рухового режиму, також у хворої не виникло переломів кісток, незважаючи на низькі показники кісткової щільності. Хвору й далі відносимо до III групи, вона продовжує отримувати запропоновану схему лікування.

Приклад 2. Хвора Д., 1951 року народження, не працює, інвалід II-ої групи, жителька Івано-Франківської області. На ревматоїдний артрит хворіє 3 роки, коли вперше з'явився суглобовий синдром у ділянці променево-зап'ясткових суглобів, а пізніше в патологічний процес були втягнуті суглоби кистей, а також колінні, гомілковоступеневі і ліктьові суглоби. У 1996 році виставлено діагноз Ревматоїдний артрит, поліартрит, серопозитивний, активна фаза, активність II, поволі прогресуючий перебіг, клініко-рентгенологічна стадія II, ФНС I-II. Проходила лікування нестероїдними протизапальними препаратами, з базових засобів приймала півроку делагіл (0,25мг на ніч). У зв'язку з відсутністю ефекту делагіл був відмінений, інших препаратів базового ряду не застосовувала. Генералізація процесу - у 1997 році.

При огляді: зріст 164см, вага тіла - 68кг, індекс маси тіла - 25,28кг/м². Суглобовий апарат загальна кількість суглобів, втягнутих у патологічний процес, - 28. Суглобовий індекс - 46 балів, больовий - 48 балів, запальний - 34 бали, функціональний - 28 балів. Відзначається виразна припухлість суглобів зап'ястку та п'ястково-фалангових суглобів обох кистей, веретеноподібна деформація II-го та III-го пальців кистей. Позитивний симптом "бо-

кового стиску". Тест на згинання кисті в кулак - 50%. Атрофія м'язів тенара й плотенара. Різка болючість при пасивних і активних рухах в променево-зап'ясткових суглобах, анкілоз правого променево-зап'ясткового суглоба "Ревматоїдне коліно" з вальгусною поставою, атрофією м'язів гомілки, різким обмеженням активних і пасивних рухів. Hallus valgus II-III-го ступенів обох ступень. Скопіотичне викривлення хребта, поперековий перелом, верхньогрудний кіфоз.

Рентгенографія кистей від 28.02.1998 року виражений білясуглобовий остеопороз із множинними кістковидними просвітленнями в головках п'ясткових кісток, звуження суглобової щілини в суглобах зап'ястку, у п'ястково-фалангових суглобах, у міжфалангових суглобах II-III-IV-го пальців обох кистей суглобова щілина не прослідковується. Метакарпальний індекс зліва - 0,38 од, справа - 0,36 од.

Ультразвукова денситометрія 13.03.1999 року справа ШПУ - 1533м/с, ШОУ - 98дБ/МГц, ІМ - 72%, Т-індекс - -1,92 SD, Z-індекс - -2,56 SD.

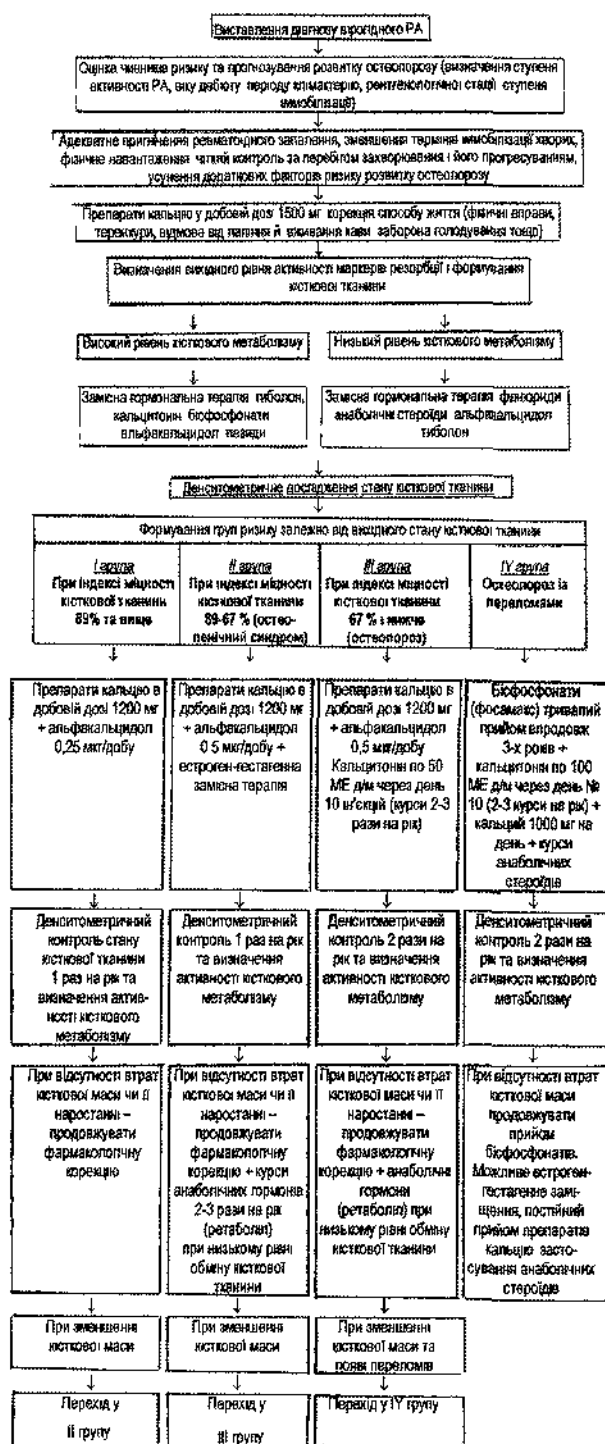
Остеокальцин сироватки крові - 5,12нг/мл, загальний кальцій - 2,34ммоль/л, екскреція кальцію із сечею - 8,78ммоль/л.

Зважаючи на отримані результати у хворої діагностовано остеопенічний синдром, та високий рівень кісткового обміну, що дозволило віднести пацієнту до II групи ризику і призначити їй відповідне лікування.

Ультразвукова денситометрія 16.03.2001 року зліва ШПУ - 1536м/с, ШОУ - 106дБ/МГц, ІМ - 78%, Т-індекс - -1,5 SD, Z-індекс - -2,33 SD.

Впродовж клінічного спостереження за хворою відзначається покращання загального самопочуття хворої, зменшення виявів суглобового синдрому, больових відчуттів у хребті, збільшення об'єму рухів у суглобах. Клінічні спостереження підтверджує реальність приріст кісткової маси, зареєстрований інструментально.

Запропонований спосіб лікування забезпечить стійкий терапевтичний ефект, зниження швидкості втрат кісткової тканини, наростання кісткової маси, відновлення структурно-функціональних порушень кисті, покращання функціональної здатності опорно-рухового апарату і попередження виникнення остеопоротичних переломів кісток у хворих на ревматоїдний артрит.



Фіг.