

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 15, №4*

2016



УДК 615.036.8

## ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РИЗЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТЕОАРТРОЗОМ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

© Васильева Л.В.<sup>1</sup>, Лахин Д.И.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Россия, 394036, Воронеж, ул. Студенческая, 10

<sup>2</sup>Липецкая областная клиническая больница, Россия, 398005, Липецк, ул. Московская, 6а

*Резюме:* целью исследования явилась оценка влияния ризендроновой кислоты на течение остеоартроза у пациентов с метаболическим синдромом. В исследование включено 45 пациентов с диагностированным остеоартрозом и метаболическим синдромом, которые на фоне стандартной патогенетической терапии получали ризендроновую кислоту по 35 мг в неделю на протяжении года. Среди пациентов оценивались показатели воспалительной активности (СОЭ, СРБ, ФНО- $\alpha$ ). Интенсивность суставного синдрома оценивалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес.. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения денситометрии. На фоне применения ризендроновой кислоты было отмечено достоверное снижение показателей СРБ, СОЭ, ФНО- $\alpha$ , положительные изменения со стороны показателей суставного статуса, тенденция к увеличению МПКТ, при снижении потребности в нестероидных противовоспалительных препаратах.

*Ключевые слова:* остеоартроз, метаболический синдром, ризендроновая кислота

## EXPERIENCE OF USING RIZEDRONIC ACID IN PATIENTS WITH OSTEOARTHRITIS AND METABOLIC SYNDROME

Vasilyeva L.V.<sup>1</sup>, Lakhin D.I.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Russia, 394036, Voronezh, Studencheskaya St, 10

<sup>2</sup>Lipetsk Regional Clinical Hospital, Russia, 39805, Lipetsk, Moscovskaya St., 6a

*Summarv:* the aim of this study was to assess the impact of risedronic acid on the symptoms of osteoarthritis in patients with metabolic syndrome. The study included 45 patients with diagnosed osteoarthritis and metabolic syndrome, which on the background of standard pathogenetic therapy received risedronic acid 35 mg per week throughout the year. The indicators of inflammatory activity (ESR, CRP, TNF- $\alpha$ ) were assessed in these patients. The intensity of the articular syndrome was assessed according to the scale VAS at rest and at movement. Lequesne index and WOMAC - initially and after 3, 6 and 12 months. Mineral bone density (BMD) was assessed at the lumbar spine by carrying out densitometry. With the use of risedronic acid, we observed a significant decline in CRP, ESR, TNF- $\alpha$ , positive changes in the articular status indicators, a trend for increasing BMD, reducing the need for nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

*Key words:* osteoarthritis, metabolic syndrome, risedronic acid

## Введение

Термин «метаболический синдром» (МС), появившийся в 1988 г., прочно вошел в современную науку, что связано не только с широким распространением данной патологии в популяции взрослого населения, достигающей 25-30% [4], но и с патогенетическими механизмами, позволяющими обобщить компоненты МС, каждый из которых представляет собой независимые предикторы сердечно-сосудистых осложнений [9]. Таким образом, при своевременной диагностике и лечении МС можно будет добиться существенного снижения смертности от сердечно-сосудистых катастроф, которые, по оценкам ВОЗ, занимают первое место среди причин смертности населения индустриально развитых стран [2].

Остеоартроз (ОА), в свою очередь, представляет собой наиболее распространенную форму суставной патологии, затрагивающую не менее 20% населения земного шара [6]. Поздняя диагностика и малоэффективная терапия приводят к снижению качества жизни больных, росту

временной нетрудоспособности и ранней инвалидизации лиц трудоспособного возраста. В настоящее время известно, что в основе патогенеза ОА лежит преобладание катаболических процессов над анаболическими, при этом под воздействием определенных импульсов хондроциты начинают продуцировать провоспалительные цитокины, которые повышают катаболическую активность хондроцитов. Центральная роль при этом отводится ИЛ-1, ИЛ-6, фактору некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), которые приводят к повышению активности металлопротеиназ, способствуют росту остеофицитов и повышению жесткости субхондральной кости, что, в свою очередь, стимулирует деградацию суставного хряща, замыкая патологический круг [7]. Однако на сегодняшний день получены данные о взаимосвязи ОА с метаболическими нарушениями [3]. Инсулинорезистентность, лежащая в основе МС, вызывает повышенное образование кислородных радикалов, провоцирующих эндотелиальную дисфункцию. Известно, что повреждения, вызванные свободными радикалами, вносят существенный вклад в развитие как атеросклероза, так и заболеваний суставов [10].

Проблема поражения субхондральной кости при ОА, особенно первичности ее поражения, в настоящее время привлекает пристальное внимание. С одной стороны, деструктивные изменения хрящевой ткани приводят к существенным изменениям подлежащей субхондральной кости, провоцируя формирование микропереломов, трабекулярных микротрещин и вследствие нарушения нагрузки опосредуют склеротические процессы в ней и разрастание остеофицитов. С другой стороны, субхондральная кость представляет собой метаболически активную ткань, которая способна продуцировать значительное количество провоспалительных цитокинов, оказывающих негативное влияние на суставной хрящ [1]. Кроме того, есть данные, подтверждающие, что первичные изменения при ОА происходят именно в субхондральной кости [14]. Для лечения ОА широко применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обладающие противовоспалительным и обезболивающим действием. Однако НПВП способны задерживать жидкость в организме, снижая эффективность гипотензивных препаратов, усугубляя течение артериальной гипертензии, являющейся одним из компонентов МС, а также способствуя сохранению избыточной массы тела, тем самым усугубляя течение МС. Поэтому применение иных препаратов, обладающих противовоспалительным эффектом, позволит снизить дозировку НПВП у таких больных. В этом отношении большой интерес представляют бисфосфонаты, особенно современные препараты 3 поколения (ибандронат, золендронат, ризендронат), способные оказывать влияние на процессы ремоделирования костной ткани и, возможно, снижать интенсивность болевого синдрома при ОА.

Цель исследования – оценка эффективности ризендроновой кислоты в отношении показателей суставного статуса у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом.

## Методика

В обследование включено 45 пациентов ОА с МС, находившихся под наблюдением ревматолога в Липецкой областной клинической больнице за 2013-2015 гг. Среди больных было 27 женщин и 18 мужчин в возрасте от 43 до 61 года (среднем  $54,1 \pm 1,77$  лет). При поступлении в стационар у всех больных, включенных в исследование, был диагностирован МС на основании критериев, разработанных Международной федерацией диабета в 2005 г. (IDF, 2005 г.).

Среди пациентов длительность течения ОА составила до 5 лет у 37,9% больных, 5-10 лет – у 62,1% пациентов. При рентгенологическом исследовании изменения II ст. (по I. Kellgren, I. Lawerens) были выявлены у всех 100% больных. Наличие синовитов выявлялось клинически и подтверждалось инструментально (с помощью УЗИ-диагностики суставов). Среди сопутствующей патологии отмечалась артериальная гипертензия (100%), ожирение (100%), ИБС (78,1%).

Оценка тяжести суставного синдрома проводилась путем оценки интенсивности болевого синдрома в покое и при движении по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) (мм). Этот тест отражал общую выраженность суставной боли по оценке больного, с использованием 100-миллиметровой шкалы боли, где 0 означает отсутствие боли, а 100 – максимальную интенсивность боли [5]. При этом была оценена отдельно интенсивность болевого синдрома в покое и при движении. Индекс Lequesne включал оценку боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), максимально проходимого расстояния (1 вопрос) и повседневной активности (4 вопроса). Балльная оценка каждого вопроса суммировалась и составляла счет тяжести заболевания. Индекс WOMAC (Western Ontario and McMaster University) определялся с помощью опросника для самостоятельной оценки пациентом выраженности боли в покое и при ходьбе (5 вопросов), выраженности и длительности скованности (2 вопроса) и функциональной недостаточности в повседневной

деятельности (17 вопросов). При этом оценка проводилась по шкале ВАШ (в см), а затем все показатели суммировались [5].

Во время лечения пациенты обеих групп получали НПВП (нимесулид 100 мг ×2 раза, либо мелоксикам 15 мг/утром), при наличии синовитов внутрисуставно вводили лорноксикам 8 мг после пункции сустава. Также пациенты получали препараты ацетилсалициловой кислоты и гипотензивные средства, причем метаболически нейтральные – ингибиторы АПФ и блокаторы кальциевых каналов. При осмотре (спустя 3, 6 и 12 мес.) и наличии синовитов пациентам вводили 8 мг лорноксикама внутрисуставно после пункции сустава. Ризендроновая кислота (ризендрол) назначалась пациентам по 35 мг 1 раз в неделю на протяжении 12 мес. В исследование не включались больные, имевшие противопоказания к назначению ризендроновой кислоты: гипоксические состояния (сердечная или дыхательная недостаточность); декомпенсация функций печени и почек; гипокальциемия; эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Среди пациентов оценивались показатели воспалительной активности: СОЭ (по Вестергрену), С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α. Интенсивность суставного синдрома оценивалась по шкале ВАШ в покое и при движении, индексам Lequesne и WOMAC изначально, а также спустя 3, 6 и 12 мес. Минеральную плотность костной ткани (МПКТ) оценивали в поясничном отделе позвоночника путем проведения 2-энергетической рентгеновской абсорбциометрии (денситометрии) с помощью аппарата Stratos. При этом анализировали динамику Т-критерия. При значениях данного показателя от -1 до -2,5 SD у пациентов диагностировали остеопению, при снижении Т-критерия до -2,5 SD и ниже выявляли остеопороз. Среди пациентов явлений остеопороза отмечено не было, однако остеопения регистрировалась у 4 больных (8,9%).

Статистическую обработку полученных данных проводили на ПЭВМ с помощью программы Microsoft Excel пакета Microsoft Office 2003. Подсчитывали величину средней, ошибки средней. Достоверность различий изученных показателей в контрольной и основной группах определяли по критерию t Стьюдента. Проверка выборочных совокупностей на нормальный закон распределения осуществлялась с помощью критерия Пирсона.

## Результаты исследования

На фоне применения ризендроновой кислоты среди больных за время наблюдения нежелательных побочных реакций препарата, потребовавших его отмены, зарегистрировано не было. При этом регистрировалось достоверное снижение значений СРБ с  $15,5 \pm 1,01$  мг/л до  $5,4 \pm 0,27$  мг/л ( $p < 0,001$ ) через 3 мес.; до  $4,82 \pm 0,18$  мг/л ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; до  $4,3 \pm 0,15$  мг/л ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. При этом отмечалось и снижение значений СОЭ с  $17,7 \pm 0,79$  мм/л до  $13,1 \pm 0,37$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес.; до  $13,0 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 6 мес.; до  $12,2 \pm 0,47$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. Значения ФНО-α также достоверно снизились с  $8,8 \pm 0,62$  пг/мл до  $4,8 \pm 0,49$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив  $4,1 \pm 0,41$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $3,6 \pm 0,38$  пг/мл ( $p < 0,001$ ) к концу исследования (табл. 1).

Таблица 1. Динамика показателей СРБ, СОЭ и ФНО-α у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 мес.

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
СРБ (мг/л)	$15,5 \pm 1,01$	$5,3 \pm 0,27^{***}$	$4,8 \pm 0,18^{***}$	$4,3 \pm 0,15^{***}$
СОЭ (мм/ч)	$17,7 \pm 0,79$	$13,1 \pm 0,37^{***}$	$13,0 \pm 0,47^{***}$	$12,2 \pm 0,47^{***}$
ФНО-α (пг/мл)	$8,8 \pm 0,62$	$4,8 \pm 0,49^{***}$	$4,1 \pm 0,41^{***}$	$3,6 \pm 0,38^{***}$

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

Число болезненных суставов (ЧБС) за время наблюдения достоверно не менялось, однако число припухших суставов (ЧПС) достоверно снизилось с  $1,9 \pm 0,26$  до  $0,1 \pm 0,08$  ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес. и в дальнейшем припухших суставов не регистрировалось. При этом интенсивность боли в покое по шкале ВАШ достоверно снизилась с  $22,3 \pm 0,61$  мм до  $12,0 \pm 0,28$  мм уже спустя 3 мес. и до конца исследования оставалась достоверно ниже первоначальных показателей, составив  $10,2 \pm 0,25$  мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $9,4 \pm 0,30$  мм ( $p < 0,001$ ) через 12 мес. Аналогичная картина была характерна и для показателя выраженности боли по шкале ВАШ при движении: с  $57,4 \pm 0,73$  мм он достоверно снизился до  $33,2 \pm 0,34$  мм ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив  $31,5 \pm 0,38$  мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и  $27,5 \pm 0,52$  мм ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. Индекс Lequesne снизился с  $8,3 \pm 0,24$  баллов до

7,1±0,25 баллов ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес. и достиг значений в 6,8±0,21 баллов ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и 6,4±0,24 баллов ( $p < 0,001$ ) к концу исследования. При этом индекс WOMAC также достоверно уменьшился 104,3±1,15 мм до 74,4±0,95 мм ( $p < 0,001$ ) через 3 мес., составив 70,1±0,86 мм ( $p < 0,001$ ) через 6 мес. и 69,8±0,76 мм ( $p < 0,001$ ) к концу исследования (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей суставного статуса у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 месяцев

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
ЧБС	4,8±0,23	4,3±0,19	4,3±0,19	4,3±0,19
ЧПС	1,9±0,26	0,1±0,08***	-	-
ВАШ в покое (мм)	22,3±0,61	12,0±0,28***	10,2±0,25***	9,4±0,30***
ВАШ при движении (мм)	57,4±0,73	33,2±0,34***	31,5±0,38***	27,5±0,52***
Индекс Lequesne (баллы)	8,3±0,24	7,1±0,25***	6,8±0,21***	6,4±0,24***
Индекс WOMAC (мм)	104,3±1,15	74,4±0,95***	70,1±0,86***	69,8±0,76***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

Достоверных изменений МПКТ по результатам денситометрии поясничного отдела позвоночника на фоне применения ризендроновой кислоты отмечено не было, однако отмечалась тенденция к росту данного показателя по Т-критерию с 0,83±0,24 SD до 0,91±0,23 SD к концу исследования, что составило 9,6%. При этом отмечалось достоверное снижение потребности в НПВП на протяжении всего исследования, в пересчете на диклофенак данный показатель достоверно снизился с 97,1±1,96 мг/сут. до 72,9±4,21 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 3 мес., составив 42,9±4,11 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) через 3 мес. и 24,3±4,22 мг/сут. ( $p < 0,001$ ) спустя 12 мес. (табл. 3), причем к концу исследования 37,8% больных смогли сократить потребность в НПВП в 2 раза, а 28,9% больных отказались от приема НПВП.

Таблица 3. Динамика потребности в НПВП у пациентов с остеоартрозом и метаболическим синдромом за 12 месяцев

	Первоначально	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
Потребность в НПВП в пересчете на диклофенак (мг/сут)	97,1±1,96	72,9±4,21***	42,9±4,11***	24,3±4,22***

Примечание: \*\*\* –  $p < 0,001$

## Обсуждение результатов исследования

На сегодняшний день известно, что поражение субхондральной кости имеет существенное значение в генезе суставной боли из-за формирования микропереломов. Имеются данные, что бисфосфонаты способны модулировать хондрогенез. Кроме того, установлено, что сигнальные молекулы и Wnt-b-катениновый сигнал оказывают воздействие на эндохондральное окостенение, в том числе на апоптоз хондроцитов и мутации определенных генов [13]. Так, в эксперименте было доказано, что использование алендроновой кислоты при ОА приводит к снижению уровня маркеров деградации коллагена, уменьшает при этом площадь и частоту образования остеоцитов [11]. В 2-х рандомизированных клинических исследованиях, посвященных влиянию ризендроновой кислоты на структуру хряща у пациентов с ОА коленных суставов, также подтвердило снижение уровня маркеров деградации хряща [8]. При этом были доказаны и противовоспалительные эффекты бисфосфонатов, в частности экспрессия провоспалительных цитокинов, в числе которых и ФНО- $\alpha$  [12].

В исследовании также были подтверждены положительные эффекты от применения ризендроновой кислоты: при отсутствии значимых побочных эффектов удалось снизить значения острофазовых показателей воспаления, ФНО- $\alpha$ , уменьшить интенсивность боли, снизить потребность в НПВП, что подтверждает эффективность препарата в отношении проявлений ОА.

## Выводы

1. Применение ризендроновой кислоты у больных ОА с МС позволяет достичь достоверного снижения воспаления, оказывая влияние не только на показатели СРБ и СОЭ, но и на ФНО- $\alpha$ .

Включение её в стандартную терапию позволяет достичь достоверно положительных изменений со стороны показателей суставного статуса, способствует увеличению МПКТ.

2. Использование ризендровой кислоты при лечении больных ОА с МС приводит к снижению потребности в НПВП. Данные факты позволяют рекомендовать включение ризендровой кислоты в комплексную терапию пациентов ОА с МС.

## Литература

1. Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Роль субхондральной кости при остеоартрозе // Научно-практическая ревматология. – 2009. – №4. – С. 41-48.
2. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Российский медицинский журнал. – 2001. – №2. – С. 56-60.
3. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Остеоартроз и метаболический синдром – современное видение проблемы // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т.19, №4. – С. 40-43.
4. Дедов И.И. Ожирение. Метаболический синдром. Сахарный диабет 2 типа. – М., 2000. – 106 с.
5. Международные индексы оценки активности, функционального статуса и качества жизни больных ревматическими заболеваниями // М.: «Ассоциация ревматологов России», 2007. – 78 с.
6. Рациональная фармакотерапия ревматических заболеваний / Под ред. В.А. Насоновой, Е.Л. Насонова. – М.: Литтерра, 2003. – 506 с.
7. Ревматология: национальное руководство / Под. ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 714 с.
8. Bingham C.O. Risedronate decreases biochemical markers of cartilage degradation but does not decrease symptoms or slow radiographic progression in patients with medial compartment osteoarthritis of the knee: results of the two-year multinational knee osteoarthritis structural arthritis study // Arthritis & Rheumatology. – 2006. – V.54. – P. 3494-3507.
9. Daskalopoulou S.S., Mikhailidis S.S., Elisaf M. Prevention and treatment of metabolic syndrome // Angiology. – 2004. – V.55, N6. – P. 589-612.
10. Droge W. Free radical in the physiological control of cell function // Physiological Reviews. – 2002. – V.82. – P. 45-47.
11. Hayami T. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model // Arthritis & Rheumatology. – 2004. – V.50, N4. – P. 1193-1206.
12. Papapoulos S.E., Schimmer R.S. Changes in bone remodeling and antifracture efficacy of intermittent bisphosphonate therapy: implications from clinical studies with ibandronate // Annals of the Rheumatic Disease. – 2007. – N66. – P. 853-858.
13. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt-proteins in arthritis // Nature Clinical Practice Rheumatology. – 2008. – V.4, N9. – P. 473-480.
14. Westacott C.I. Alteration of cartilage metabolism by cells from osteoarthritic bone // Arthritis & Rheumatology. – 1997. – V.40, N7. – P. 1282-1291.

## Информация об авторах

*Васильева Людмила Валентиновна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии Института дополнительного профессионального образования Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко. E-mail: Dmitrylakhin@yandex.ru

*Лахин Дмитрий Иванович* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии Института ДПО Воронежского государственного медицинского университета им. Н.Н. Бурденко, врач-ревматолог ревматологического отделения Липецкой областной клинической больницы. E-mail: Dmitrylakhin@yandex.ru