

УДК 616.72-007.274-08:615.272

АНТИОСТЕОПОРОТИЧНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОАРТРОЗУ

Григор'єва Н.В., Поворознюк В.В., Крочак С.П.

*ДУ "Інститут геронтології НАМН України",
Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, м.Київ*

Резюме. У статті узагальнено існуючі дані літературних джерел про вплив антиостеопоротичних препаратів на клітини хрящової тканини та можливість використання цих препаратів у лікуванні остеоартрозу.

Дані експериментальних та клінічних досліджень свідчать про потенційний позитивний ефект деяких бісфосфонатів (алендронат, ризендронат), препаратів кальцитоніну в зниженні больового синдрому та покращенні функціональної активності в пацієнтів з остеоартрозом.

Результати численних досліджень щодо взаємозв'язку ЗГТ і ризику остеоартрозу неоднозначні, а терапевтична доцільність застосування естрогенів у клініці при остеоартрозі дискутується. Також на сьогоднішній день недостатньо даних щодо використання препарату деносумаб у хворих з остеоартрозом.

Експериментальні та клінічні дослідження щодо вивчення ефекту стронція ранелату свідчать про його потенційний симптом-модифікуючий і структурно-модифікуючий вплив у пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів.

Таким чином, результати існуючих рандомізованих досліджень засвідчують потенційний ефект антиостеопоротичних препаратів різних груп в комплексному лікуванні остеоартрозу.

Остеоартроз (ОА) – хронічне прогресуюче дегенеративне захворювання суглобів, яке характеризується деградацією суглобового хряща з подальшими змінами в субхондральній кістці й розвитком крайових остеофітів, що призводить до втрати хряща та супутнього ураження інших компонентів суглоба (синовіальна оболонка, зв'язки). За

впливом на стан здоров'я ОА займає на Заході четверте місце серед усіх захворювань у жінок і восьме – в чоловіків. Частота ОА збільшується з віком. У цілому, 10-15% людей після 60 років мають остеоартроз, і з постарінням населення захворювання набуває все більшої актуальності. Остеоартроз є однією з основних причин хронічно-

го больового синдрому, порушення працездатності, що значно знижує якість життя пацієнтів. Основу ураження при ОА складають зміни в хрящовій тканині, найважливіша функція якої – адаптація суглоба до механічного навантаження. При ОА відбувається дегенерація та загибель хондроцитів, розвивається деполімеризація основної речовини, що виділяється ними, знижується кількість глікозаміногліканів [1, 2, 11]. Втрата протеогліканів веде до зменшення міцності хряща та його дегенерації [12, 3]. На сьогоднішній день оптимальне лікування ОА передбачає комбінацію немедикаментозних і медикаментозних методів. Згідно з рекомендаціями EULAR щодо лікування остеоартрозу колінних і кульшових суглобів [13, 14], немедикаментозна терапія повинна включати навчання пацієнта, фізичні вправи й фізіотерапевтичні методи, використання допоміжних засобів (супінатори, фіксатори колінного суглоба тощо) р зниження маси тіла. Медикаментозна терапія передбачає використання неопіоїдних і опіоїдних анальгетиків, глюкозаміну та хондроїтину, гіалуронової кислоти, кортикостероїдів та інш. Проте, останнім часом, у літературі все частіше з'являються повідомлення про можливий позитивний вплив різних класів антиостеопоротичних препаратів у лікуванні остеоартрозу колінних і кульшових суглобів. Надзвичайно важливу роль у ремоделюванні кісткової тканини відіграють системи RANK/RANKL/OPG, Wnt і кісткових морфогенетичних протеїнів. Дослідження останніх років свідчать про можливий вплив антиостеопоротичних препаратів за допомогою модулювання хондрогенезу, в тому числі через зміну експресії RANKL [15]. Крім того, дослідження патогенезу ОА показали, що Wnt- β -катеніновий сигнал [16, 17, 18, 19] та інші сигнальні молекули можуть відігравати важливу роль у розвитку ОА за допомогою впливу на процеси ендохондрального скостеніння, включаючи вплив на мутації певних генів і апоптоз хондроцитів. Також у деяких дослідженнях показано, що моделювання продукції кісткових морфогенетичних білків є важливим фактором не тільки в ремоделюванні кісткової тканини, а й в індукції остеоартрозу, пов'язаного із травматичним пошкодженням хряща [16]. Згідно з оновленими Європейськими Ре-

комендаціями щодо лікування остеопорозу в жінок у постменопаузальному періоді (2008), всі препарати розділені на 2 групи – препарати «першої лінії» (бісфосфонати (алендронат, ризедронат, ібандронат, золедронат), стронцію ранелат, препарати паратиреоїдного гормону, селективні модулятори естрогенних рецепторів) і препарати «другої лінії» (замісна гормональна терапія (ЗГТ), кальцитонін, деякі бісфосфонати (етидронат, клодронат) і похідні вітаміну D). **Мета даної статті** – узагальнити існуючі дані літературних джерел щодо впливу антиостеопоротичних препаратів на клітини хрящової тканини й можливість використання цих препаратів у лікуванні остеоартрозу

Бісфосфонати. У даний час найбільшим класом антиостеопоротичних препаратів є бісфосфонати, сім сполук з яких доступні для лікування захворювань кісткової тканини: етидронат, клодронат, памідронат, алендронат, ібандронат, ризедронат і золедронат. Головна дія бісфосфонатів на скелет – уповільнення мінералізації кістки й хряща й пригнічення індукованої остеокластами резорбції кісткової тканини. Механізм дії різних бісфосфонатів на процеси резорбції кісткової тканини істотно розрізняється; це й вплив на ферментативну активність остеокластів (інгібування активності фарнезилпірофосфатсинтетази), інактивацію щіткової облямівки остеокластів, індукцію апоптозу остеокластів та інш. Останнім часом ряд експериментальних досліджень з моделюванням ОА показали, що бісфосфонати можуть бути потенційними хворобо-модифікуючими агентами в лікуванні остеоартрозу [20, 21, 22.]. В експериментальному дослідженні [21] на щурах-самцях лінії Sprague-Dawley з використанням хірургічної моделі остеоартрозу колінного суглоба (перетин передньої хрестоподібної зв'язки) вивчений вплив введення алендронату (0,03 і 0,24 мкг/кг/тиждень підшкірно) на стан субхондральної кістки. Ефект лікування оцінювали через 2 і 10 тижнів. Вивчали стан субхондральної кісткової тканини та ступінь вираженості остеофітозу (гістоморфометрично), локальний рівень трансформуючого фактора росту β (TGF- β), матриксних металопротеїназ (MMP-9 і MMP-13). У даному дослідженні авторами підтверджено позитивний хон-

дропротективний вплив обох доз алендронату як на гістоморфометричні параметри субхондральної кістки, так і на рівень маркерів деградації колагену. Відзначено дозозалежне зменшення частоти формування та площі остеофітів при використанні алендронату на відміну від групи нелікованих тварин. Лікування алендронатом попереджало темпи судинної інвазії в кальцифікованих хрящах тварин з остеоартрозом і блокувало активацію остеокластів субхондральної кістки та розвиток остеофітів. Застосування алендронату призводило до зменшення локального вмісту TGF- β , що можливо, на думку авторів, пов'язано із пригніченням експресії MMP-13 у суглобовому хрящі та MMP-9 у субхондральній кістці. Вплив алендронату на стан хряща й субхондральної кісткової тканини в 3-міс. кролів з моделлю травматичного остеоартрозу (при перетині передньої хрестоподібної зв'язки) вивчено в дослідженнях Ну Н. і співав [23]. Авторами встановлено, що підшкірне введення алендронату призводило до пригнічення темпів деградації хряща, запобігання втрати кісткової тканини та поліпшення мікроархітектоніки субхондральної кістки тварин. У дослідженнях *in vitro* та *in vivo* встановлена позитивна роль алендронату на експресію MMP-13 у хондроцитах.

При моделюванні спонтанного ОА у морських свинок лінії Duncan-Hartley (модель первинного нетравматичного остеоартрозу) застосування бісфосфонатів, зокрема ризедронату, призводило до сповільнення прогресування захворювання, яке оцінювали шляхом вимірювання розмірів пошкодження хряща та величини остеофітів. Авторами відзначено поліпшення параметрів суглобового хряща в піддослідних тварин на 30-40% порівняно з контролем [24].

У даний час існує два проспективних, подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідження, які свідчать про позитивний вплив ризедронату на клінічні симптоми, функціональну активність і темпи прогресування ОА в пацієнтів з гонартрозом. У даних дослідженнях брали участь хворі у віці 40-80 років з легким та помірним ступенем тяжкості ОА. В одному з них, проведеному у Великобританії (British study of risedronate in structure and symptoms of knee OA – BRISK), оцінена ефективність

і безпечність застосування ризедронату в пацієнтів з гонартрозом, в іншому (Knee OA Structural Arthritis – KOSTAR) у пацієнтів північної Америки та Європи оцінювали симптоматичний і потенційний структурно-модифікуючий ефект ризедронату при ОА колінних суглобів. Два інших існуючих у літературі дослідження Buckland-Wright JC і співавт. і Garnero P. та співавт. є субаналізами вищевказаного дослідження KOSTAR.

У дослідженні BRISK [25] встановлено дозозалежне зниження рівня С-термінального телопептиду колагену II типу (CTX-II) і N-термінального телопептиду колагену I типу (NTX-I) в сечі. Також виявлено зменшення інтенсивності болю в колінному суглобі за шкалою PGA (Patient Global Assessment), але не за шкалою WOMAC. Крім того, встановлено зменшення кількості пацієнтів, які використовували допоміжні засоби пересування (милиці), однак, не виявлено достовірного зменшення ширини суглобової щілини колінного суглоба.

В іншому 2-річному багатоцентровому рандомізованому дослідженні KOSTAR [26] за участю 1896 пацієнтів встановлено, що використання ризедронату призводило до зменшення рівня CTX-II і NTX-I в сечі, проте, не сприяло достовірному поліпшенню клінічного перебігу ОА (за шкалами WOMAC, PGA, середня кількість днів непрацездатності, середня кількість використаних аналгетичних засобів), і його рентгенпрогресуванню (ширина суглобової щілини, кількість і розмір остеофітів).

У подальшому в субаналізах даного дослідження, проведеного Buckland-Wright J.C. [27] з використанням комп'ютеризованого методу фрактального аналізу (fractal signature analysis), що дозволяє окремо оцінити зміни в горизонтальних і вертикальних трабекулах кісткової тканини в певній зоні дослідження (в медіальному відділі верхньої третини великогомілкової кістки), виявлено, що в пацієнтів з вираженою втраченою хряща (звуження суглобової щілини $\geq 0,6$ мм), які отримували ризедронат у дозі 15 мг/д, зазначено збереження вертикальної трабекулярної структури кісткової тканини, а у хворих, які отримували ризедронат у дозі 50 мг/тиждень, відзначалося збільшення показника вертикальної трабекулярної структури, що свідчило про збереження структурної цілісності субхондральної

кістки. В інших субаналізах дослідження KOSTAR (під час оцінки даних 1885 пацієнтів) доведено дозозалежне зниження рівнів СТХ-II, NTX-I і II у сечі при використанні терапії ризедронатом [28]. Застосування більш високих доз ризедронату (15 мг/д) призводило до достовірного зниження рівнів СТХ-II і NTX-I в сечі (рис. 1). У пацієнтів зі значним зниженням рівня СТХ-II через 6 міс. лікування ризик рентгенологічного прогресування на 24 міс. дослідження був достовірно нижчим у порівнянні з таким у хворих, у яких рівень СТХ-II був високим як на початку дослідження, так і на 6 міс. терапії (відносний ризик (ВР) – 0,57; 95% ДІ: 0,39-0,85). Ще значніше зниження ризику рентгенпрогресування відзначено у хворих, у яких рівень СТХ-II у сечі був низьким як на початку лікування, так і через 6 міс. (ВР – 0,36, 95% ДІ: 0,21-0,63). Таким чином, на думку авторів вимірювання рівня СТХ-II у сечі на початку терапії ризедронатом і в динаміці лікування може бути важливим прогностичним маркером рентгенпрогресування остеоартрозу (табл. 1).

Таким чином, результати існуючих рандомізованих досліджень свідчать про те, що більш високі дози ризедронату (15 мг/д) достовірно зменшують рівень маркера деградації хряща (СТХ-II), що може сприяти сповільненню темпів рентгенпрогресування ОА шляхом збереження структурної цілісності субхондральної кістки (табл. 2). Проте, існуючі неоднозначні дані про вплив ризедронату на динаміку больового синдрому й функціональної активності в пацієнтів з ОА колінного суглоба утруднюють оцінку клінічної значимості його застосування в пацієнтів з гонартрозом.

Кальцитонін. Первинним місцем впливу кальцитоніну (його органом-мішенню) є кісткова тканина. Основний ефект кальцитоніну проявляється гіпокальціємією та гіпофосфатемією, а його біологічна дія полягає в гальмуванні резорбтивних процесів у

кістці. Кальцитонін інгібує не тільки спонтанну резорбцію кісткової тканини, а й остеолізис, стимульований паратиреоїдним гормоном, вітаміном D та іншими факторами [5, 6, 7].

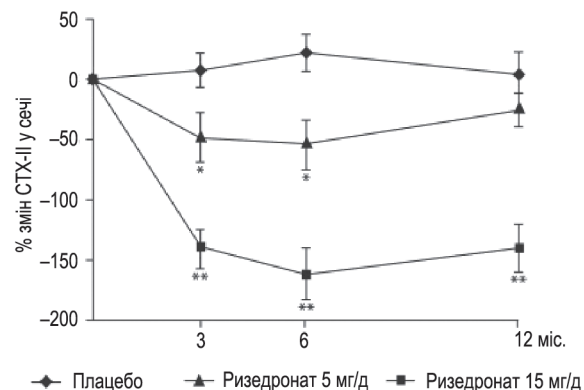


Рис. 1. Динаміка рівня СТХ-II у сечі під впливом терапії ризедронатом.

Примітки: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,001$ – порівняно із плацебо.

Ефекти кальцитоніну модулюються шляхом впливу на високо аффінні рецептори сімейства GPCR, проте, якщо дія кальцитоніну в кістковій тканині опосередкована прямим впливом на специфічні рецептори, розташовані на базолатеральній мембрані остеокластів [29], то наявність специфічних рецепторів у хрящовій тканині до цього часу є предметом дискусій. Одні дослідники підтверджують їх наявність [30, 31], інші при використанні методів полімеразної ланцюгової реакції, імунохімічного аналізу та інш. [32] не одержали подібних даних. У дослідженнях *in vitro* показано, що кальцитонін лосося впливає на процеси протеолізу в суглобовому хрящі, інгібує активність колагенази та фосфоліпази A2 [33, 30]. Крім того, введення кальцитоніну в культуру хондроцитів бичачого хряща стимулює синтез важливого внутрішньоклітинного месенджера – циклічно-

Таблиця 1. Рівень СТХ-II у сечі як маркер рентгенологічного прогресування захворювання в пацієнтів з остеоартрозом колінних суглобів

Рівень СТХ-II (вихідний / через 6 міс.)	Динаміка ширини суглобової щілини за 24 міс., мм	Рентгенпрогресування за 24 міс. (%)	Відносний ризик рентгенпрогресування за 24 міс.
Високий / високий (n=1152)	-0,121 – 0,015	15	1,0
Високий / низький (n=372)	-0,088 – 0,023	11	0,57 (0,39-0,85)
Низький / високий (n=120)	-0,108 – 0,039	13	0,77 (0,43-1,36)
Низький / низький (n=241)	-0,041 – 0,024	6	0,36 (0,21-0,63)

Таблиця 2. Ризендронат (РЗ) у лікуванні остеоартрозу

Дослідники	Групи	Пацієнти, які закінчили дослідження(%)	Критерії оцінювання	Висновки
<i>Spector T.D., BRISK, 2005,</i> термін – 1 рік	РЗ – 5 мг/д	96 (83,3)	Ширина суглобової щілини, WOMAC, PGA, використання допоміжних засобів пересування (милиці), біохімічні маркери ремоделювання кісткової тканини й хряща	Застосування РЗ (15 мг/д) призвело до зниження рівня маркерів деградації хряща та резорбції кісткової тканини й покращило клінічний перебіг ОА
	РЗ – 15 мг/д	90 (78,9)		
	Плацебо	98 (81,6)		
<i>Bingham C.O., KOSTAR, 2006,</i> термін – 2 роки	РЗ – 5 мг/д	628 (78,5)	WOMAC, PGA, шкали рентген-прогресування ОА	РЗ не зменшував вираженість клінічних проявів ОА, не впливав на ступінь його прогресування, проте зменшив рівень маркерів деградації хряща
	РЗ – 15 мг/д	609 (76,5)		
	РЗ – 5мг/тижд.	310 (78,7)		
	РЗ – 50 мг/тижд.	314 (69,4)		
<i>Buckland J.C., KOSTAR, 2007,</i> термін – 2 роки	РЗ – 5 мг/д	310 (38,3)	Стан субхондральної кістки	У пацієнтів з ознаками втрати хряща (звуження суглобової щілини >0,6 мм), які отримували 15 мг/д РЗ, зберігалась вертикальна структура трабекул, а в тих, що отримували 5 мг/тижд. РЗ, збільшувалась кількість вертикальних трабекул, зберігалась структурна цілісність субхондральної кістки
	РЗ – 15 мг/д	305 (37,1)		
	РЗ – 50 мг/тижд.	314 (38,7)		
	Плацебо	313 (38,2)		
<i>Gamero P., KOSTAR, 2008</i>	РЗ – 5 мг/д	(всього 1885 чол)	Біохімічні маркери ремоделювання кісткової тканини й хряща	РЗ зменшував рівень СТХ-II. Рівень після 6 міс. лікування був пов'язаний з рентгенологічним прогресуванням через 2 роки
	РЗ – 15 мг/д			
	РЗ – 35 мг/тижд.			
	РЗ – 50 мг/тижд.			
	Плацебо			

го аденозин-3'5'-монофосфату (цАМФ), що веде до пригнічення процесів деградації хрящового матриксу шляхом зниження синтезу металлопротеїназ. При цьому не встановлено зміни темпів деградації хряща, опосередкованої зміною синтезу агремана [34]. В експериментальних дослідженнях відзначений анаболічний ефект кальцитоніну лосося та людини на формування хряща, синтез протеогліканів і глюкозаміну в хондроцитах у культурі клітин різних ліній [35, 36, 37, 38]. *In vivo* тривале використання кальцитоніну лосося призводило до збільшення кількості гіпертрофованих хондроцитів і товщини епіфізарного хряща в

молодих щурів [39]. В останні десятиліття позитивна роль кальцитоніну підтверджена на різних експериментальних моделях остеоартрозу [40, 41, 42, 43].

На даний час позитивний ефект кальцитоніну на перебіг остеоартрозу підтверджений і в клінічних дослідженнях. Так, встановлена його позитивна роль у зниженні вираженості больового синдрому та поліпшенні альго-функціонального індексу Лекена в пацієнтів з ОА колінних суглобів [44, 45]. В одному з літературних оглядів, опублікованому в 2005 році [46], підсумовані позитивні ефекти кальцитоніну в лікуванні пацієнтів з ОА. Експерименталь-

ні дослідження *in vivo* та *in vitro* підтверджують вплив кальцитоніну як на суглобовий хрящ, так і на субхондральну кістку. Кальцитонін не тільки позитивно впливає на темпи ремоделювання субхондральної кісткової тканини в пацієнтів з ОА, але й вірогідно знижує вираженість пошкодження хряща на деяких моделях ОА, зменшуючи вираженість його альтерації й впливаючи на показники біохімічної та супрамолекулярної організації хрящового матриксу. Виражений анальгетичний ефект кальцитоніну надзвичайно важливий у пацієнтів з ОА при наявності больового синдрому. При порівнянні анальгетичного ефекту кальцитоніну та напроксену показано перевагу кальцитоніну в пацієнтів з гонартрозом [47]. У 3-міс. рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчено дозозалежний (0,15, 0,4, 1,0 і 2,5 мг) ефект перорального кальцитоніну в 152 датських постменопаузальних жінок у віці 55-85 років при лікуванні остеоартрозу [45]. Встановлено, що застосування кальцитоніну призводило до дозозалежного зниження добової екскреції СТХ-II. У пацієток, у яких рівень СХ-II був найвищим (верхня тертіль, 391 ± 18 нг/ммоль), і які отримували 1,0 мг кальцитоніну, відзначено найбільш значне зниження рівня СТХ-II. Автори підтверджують наявність клінічно значущого ефекту кальцитоніну в зменшенні ступеня деградації хряща, особливо в пацієток з високим рівнем ремоделювання хрящової тканини. Таким чином, існуючі дані експериментальних та клінічних досліджень свідчать про потенційний позитивний ефект кальцитоніну в лікуванні пацієнтів з остеоартрозом.

Замісна гормональна терапія. На даний час відомо, що частота остеоартрозу великих суглобів, а також суглобів кистей прогресивно зростає в жінок після настання менопаузи, тому в світовій літературі триває активна дискусія щодо ролі дефіциту статевих гормонів та менопаузи в розвитку ОА різної локалізації.

Ще в 1940 році Silberberg M. і Silberberg N. показали, що введення тваринам екстракту гіпофіза призводить до дистрофії суглобових хрящів, а введення естрогенів позитивно впливає на їх метаболізм. У

1966 році Seze S. і Ryskewaert A. висловили точку зору про те, що порушення в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, які виникають у постменопаузальному періоді, можуть бути патогенетичною ланкою в розвитку ОА [8]. У більш пізніх роботах було показано, що рецептори до естрогенів існують у клітинах і тканинах суглоба, а саме в синовіоцитах, хондроцитах [48], фібробластах, макрофагах [49], синовіальному епітелії, стінках судин суглоба, суглобовій стромі. За даними деяких досліджень, естрогени здатні модулювати запальні реакції в суглобі через синовіоцити та макрофаги.

У даний час доведено, що естрадіол і тестостерон досягають хрящових клітин, в яких піддаються метаболічним перетворенням [50]. При цьому, за даними деяких авторів [51, 9] основний аспект їх впливу на метаболізм хрящової тканини – це участь у ростових процесах і дозріванні клітин. Доведено, що естрогени можуть мати виражену пригнічуючу дію на ріст і метаболізм хрящової тканини, а їх високі концентрації викликають ерозивне пошкодження хрящів [8, 52, 53].

Естрогени впливають на субхондральну кістку та хондроцити хряща як безпосередньо, так і опосередковано через вторинні месенджери, наприклад, трансформуючий фактор росту- β , інсуліноподібний фактор I та II [48, 54]. *In vitro* естрогени володіють модулюючим ефектом на хондроцити через синтез і активність ІЛ-6 [55]. *In vitro* на деяких моделях експериментальних тварин доведено позитивний ефект естрогенів на перебіг ОА [56, 53, 57].

Експериментальні роботи були підтверджені й епідеміологічними дослідженнями, що свідчать про зниження ризику рентгенологічно встановленого ОА в пацієнтів, що приймають ЗГТ [58, 59, 60, 61]. На сьогоднішній день дані про ефект ЗГТ у попередженні та прогресуванні ОА колінного й кульшового суглобів суперечливі. Деякі епідеміологічні дослідження підтверджують достовірне зниження цього ризику в жінок, які приймають ЗГТ [58, 60, 61, 62], інші свідчать про статистично недостовірне зниження або відсутність такого [59, 60, 61, 63, 64, 65, 66]. Мета-аналіз [67] чотирьох досліджень, що стосуються ризику ОА колінних і кульшових

вих суглобів у жінок, які приймають ЗГТ, показав, що ВР ОА є у них дещо нижчим і становить 0,76 (95% ДІ: 0,63-0,91). Spector і співавт. [61] вивчили ефект ЗГТ у прогресуванні ОА кистей і колінних суглобів серед 1003 пацієнток у віці 45-64 роки (середній вік 54,2 року), які брали участь в Chingford Study. В аналіз були включені результати дослідження 606 постменопаузальних жінок зі встановленим ОА (рентгенологічна стадія ОА за класифікацією Kellgren/Lawrence – II). Пацієнтки були розділені на три групи: I – жінки, які ніколи не використовували ЗГТ; II – пацієнтки, що приймають ЗГТ на момент дослідження (понад 12 міс.); III – хворі, які використовували гормонотерапію в минулому (понад 12 міс. тому). У жінок, що застосовували гормонотерапію на момент дослідження (понад 12 міс., середня тривалість ЗГТ ($M \pm SD$) – $33,4 \pm 26,5$ міс.), виявлено значний протекторний її ефект у прогресуванні ОА КС (для стадії остеоартрозу $BP=0,31$ (95% ДІ: 0,11-0,93). Менш виражений недостовірний ефект виявлений для звуження суглобової щілини – $BP=0,41$ (95% ДІ: 0,05-3,15) і для міжфалангового ОА – $BP=0,48$ (95% ДІ: 0,17-1,42). Не виявлено достовірного ефекту ЗГТ при ОА карпо-метакарпальних суглобів ($BP=0,94$ (95% ДІ: 0,44-2,03)). При включенні в аналіз усіх даних жінок, які коли-небудь приймали ЗГТ, вираженість протекторного ефекту гормонотерапії зменшувалася. У жінок, що приймали ЗГТ у минулому (понад 12 міс. тому), не виявлено її захисного ефекту на перебіг ОА. Таким чином, отримані результати вказують на існування зворотнього зв'язку між використанням ЗГТ і рентгенологічними ознаками гонартрозу, що підтверджує її захисний ефект. Для ОА кистей цей вплив був значно слабшим. Дослідження, опубліковане [68, 60] за результатами Study of Osteoporotic Fractures, яке включало 4366 жінок, показало, що в пацієнток, які приймають ЗГТ на момент дослідження, відносний ризик ОА кульшового суглоба становив 0,62 (95% ДІ: 0,49-0,86), з тенденцією до збільшення захисного впливу при прогресуванні захворювання. Ефект використання ЗГТ у минулому на виникнення та прогресування ОА також не виявлено. Таким чином, у великих епідеміологічних досліджен-

нях підтверджено зворотній зв'язок між застосуванням ЗГТ і частотою остеоартрозу колінних (Chingford Study) та кульшових (Study of Osteoporotic Fractures) суглобів. У дослідженні, проведеному Wluka і співавт. [69], за допомогою МРТ вивчено об'єм суглобового хряща колінного суглоба у 81 жінки, 42 з яких понад 5 років приймали естроген-замісну терапію, а 39 – ніколи не використовували її. Встановлено, що в пацієнток, які приймали ЗГТ, об'єм суглобового хряща в колінному суглобі був більшим, ніж у жінок, що не використовували її, незалежно від віку менопаузи, тривалості постменопаузального періоду, ІМТ і рівня фізичної активності. Загальний об'єм великогомілкового хряща був на 7,7% (0,23 мл) більшим у жінок, що приймали естроген-замісну гормонотерапію. У 600 літніх жінок у віці 63 роки та старше, які брали участь у Framingham OA Study і використовували ЗГТ понад 2 роки, виявлено зниження частоти рентгенологічно встановленого ОА КС на одну третину, проте ця різниця не була статистично достовірною в порівнянні з пацієнтками, що не приймали ЗГТ [58]. Статистично достовірний зворотній зв'язок між застосуванням ЗГТ і виникненням ОА КС виявлявся тільки в жінок з двобічним ОА ($BP=0,52$ (95% ДІ: 0,25-1,09)). У проспективному дослідженні жінок, які брали участь у Framingham OA Study, через 8 років спостереження встановлено зниження ризику рентгенологічно встановленого ОА КС у хворих, які приймали ЗГТ на момент дослідження ($BP=0,4$ (95% ДІ: 0,1-3,0)) [63]. Механізм протекторного впливу ЗГТ не зовсім зрозумілий [67], деякі автори [55] висловлюють припущення про можливу роль цитокінів, зокрема, ІЛ-6 у пошкодженні самого хряща або порушенні кісткового ремоделювання в субхондральній кістці. Інші дослідження, проведені серед постменопаузальних жінок з ОА колінних суглобів [58, 59, 70, 61, 63], підтверджують наявність незначного, статистично недостовірного протекторного ефекту ЗГТ, проте досліджувані групи в цих спостереженнях нечисленні для того, щоб зробити висновки про вплив тривалості використання ЗГТ на перебіг ОА. Деякі дослідники заперечують позитивний ефект гормонотерапії в попередженні та прогресуванні ОА. Так,

у дослідженні Ulm Osteoarthritis Study брали участь 475 жінок у віці 50 років і старші, 11,6% з яких приймали ЗГТ (середня тривалість прийому склала 5,4 року) [71], частота білатерального або генералізованого остеоартрозу становила 86,3% і 27,5% відповідно в жінок, що використовували ЗГТ, і 88,7% і 35,7% у пацієток, які не використовували її. Ризик білатерального та генералізованого остеоартрозу склав відповідно 1,21 (95% ДІ: 0,48–3,03) і 1,21 (95% ДІ: 0,53–2,74). Таким чином, авторами зроблений висновок про те, що ЗГТ не має протекторного впливу на розвиток артрозу в жінок у постменопаузальному періоді.

За думкою деяких авторів, застосування ЗГТ не пов'язане з ризиком виникнення карпо-метакарпального остеоартрозу кистей [61] та міжфалангового остеоартрозу [59]. Ще одне проведене дослідження «випадок-контроль» також не виявило зв'язку між поточним прийомом ЗГТ і ризиком ОА кульшових, колінних суглобів і суглобів кисті [70]. Проте, встановлена висока частота ОА в пацієнтів, що приймають естрогенотерапію.

Дослідження ефекту ЗГТ на виникнення симптоматичного остеоартрозу кульшових суглобів проведено за участю 413 жінок старших вікових груп [65]. Встановлено, що ризик ОА кульшових суглобів вірогідно зростає після перенесеної оваріоектомії (відношення шансів (ВШ)=1,9 (95% ДІ: 1,0–3,7). Крім того, встановлено слабкий, недостовірний ефект тривалого курсу ЗГТ (понад 5 років), пов'язаний із 40% зниженням ризику ОА кульшових суглобів (ВШ=0,6 (95% ДІ: 0,2–1,8). Парадоксально, проте короткочасна ЗГТ (до 5 років) призводила до збільшення ризику ОА кульшового суглоба (ВШ=1,7 (95% ДІ: 0,9–3,3). Крім того, в даному дослідженні не виявлено зв'язку між ризиком ОА й прийомом контрацептивів та кількістю пологів.

На підставі того, що мінеральна щільність кісткової тканини вища в жінок з ОА, [73] деякими дослідниками [74] була висунута гіпотеза про те, що використання ЗГТ може відіграти певну роль у виникненні ОА, а ОА є захворюванням, розвиток якого обумовлений надлишком естрогенів, що підтверджується результатами експериментальних та епідеміологічних до-

сліджень [75]. Висловлюються припущення про те, що ефект комбінованої ЗГТ на стан суглобів у постменопаузальних жінок відрізняється від ефекту монотерапії естрогенами [76]. Дослідження Nevitt і співавт. [60] підтверджує факт зниження позитивного впливу естрогенів на перебіг кульшового ОА при комбінованій естроген-гестагенній терапії, проте результати інших досліджень [69] не підтверджують це припущення.

Таким чином, на сьогоднішній день результати численних досліджень щодо зв'язку ЗГТ і ризику ОА неоднозначні, а терапевтична доцільність застосування естрогенів у клініці при остеоартрозах дискутується, особливо враховуючи ряд побічних ефектів з боку серцево-судинної системи та молочної залози при тривалому її використанні, необхідному для профілактики та лікування остеоартрозу.

Стронцію ранелат. У даний час серед всіх антиостеопоротичних препаратів стронцію ранелат є єдиним засобом, що впливає як на резорбцію кісткової тканини, так і на її формування. В останні роки докладно вивчені механізми його різнопланового впливу за допомогою впливу на систему RANK/RANKL/OPG, Wnt- β -катеніновий шлях і кальцій-сенсорні рецептори. Розкриття подібних шляхів впливу дало підставу для вивчення впливу стронцію ранелату не тільки на кісткову, але й на хрящову тканину.

В експериментальних дослідженнях *in vitro* вивчено вплив стронцію ранелату на хондроцити здорових пацієнтів і хворих на остеоартроз [77]. Було продемонстровано, що солі стронцію (ранелат і хлорид) на відміну від кальцію ранелату не впливають на активацію стромелізіну, проте обидва достовірно стимулюють продукцію протеогліканів і посилюють стимулюючий ефект інсулінподібного фактору росту I (IGF-I) на синтез протеогліканів за рахунок зменшення окислювального пошкодження хряща, проте не впливають на пошкоджуючі ефекти інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β). Таким чином було зроблено висновок про важливий стимулюючий вплив стронцію ранелату *in vitro* на формування хрящового матриксу безпосередньо шляхом захисного антиок-

сидантного ефекту без стимуляції хондрорезорбтивних процесів. В експериментальних дослідженнях також було показано, що існуючі фенотипічні особливості субхондральної кістки в пацієнтів з ОА можуть бути пов'язані з темпами резорбтивних процесів у ній. Важливу роль у резорбції кісткової тканини відіграють протеолітичні ферменти, зокрема, металопротеїнази (MMP-2 і 9), а також RANKL, який синтезується остеобластами. При дослідженні модулюючого ефекту стронцію ранелату на функціонування остеобластів субхондральної кістки хворих ОА [78] у клітинах пацієнтів з ОА рівень експресії MMP-2 і 9 був достовірно нижчим при введенні стронцію ранелату (для MMP-2 – 1мМ: $p \leq 0,005$ і $p \leq 0,02$ відповідно і 2 мМ: $p \leq 0,003$ і $p \leq 0,007$ і для MMP-9 – 0,1 мМ ($p \leq 0,05$). У клітинах здорових пацієнтів відзначалося підвищення експресії остеопротегерину (OPG) при додаванні стронцію ранелату в дозі 2 мМ, а у хворих рівень експресії та синтезу OPG були достовірно підвищені (відповідно $p \leq 0,02$ і $p \leq 0,002$) при використанні стронцію ранелату в дозі 1 і 2 мМ. Таким чином, авторами зроблено висновок про те, що стронцію ранелат у дозах 1 і 2 мМ достовірно впливає на рівень експресії загального RANKL і його ізоформ (RANKL-1 і RANKL-3), що пов'язано з протеолітичними процесами в клітинах, проте не впливає на рівень інших месенджерів (MT1-MMP, ADAM-17 і ADAM-19). Крім того, в цьому дослідженні встановлено, що застосування стронцію ранелату в досліджуваних концентраціях достовірно знижує рівень резорбції в субхондральній кістці ($p \leq 0,002$).

При проведенні post-hoc аналізу досліджень SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) і TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis) на підставі результатів 1105 жінок з остеопорозом і супутніми рентгенологічними ознаками ОА міжхребцевих суглобів на початку лікування оцінка його прогресування проводилася через 3 роки застосування стронцію ранелату [79]. Оцінювали наявність і розміри остеофітів, ширину суглобової щілини й вираженість склерозу замикальних пластинок. Крім того, вираженість вертебрального болю оцінювали за 5-баль-

ною шкалою Лікерта (в дослідженні SOTI) і якість життя за анкетною SF-36. Дані пацієнтів з новими вертебральними переломами протягом періоду дослідження не включали в аналіз.

У даному дослідженні було продемонстровано, що використання стронцію ранелату в пацієнтів з остеопорозом призводило до уповільнення прогресування ОА міжхребцевих суглобів у цілому на 42% (табл. 3) у порівнянні із групою плацебо (BP=0,58; 95% ДІ: 0,42 -0,79; $p=0,0005$).

Через 3 роки дослідження встановлено достовірне зменшення вираженості вертебрального болювого синдрому (рис. 2) в пацієнтів, що приймали стронцію ранелат, у порівнянні із групою плацебо ($p=0,03$), проте не виявлено достовірних відмінностей за шкалою SF-36.

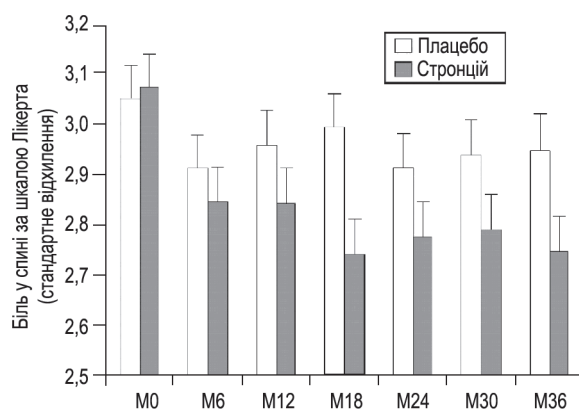


Рис. 2. Динаміка вираженості болю в спині відповідно до 5-бальної шкали Лікерта протягом 3-річного лікування стронцію ранелатом [79].

В іншому post-hoc аналізі рандомізованого плацебо-контрольованого дослідження ефективності стронцію ранелату TROPOS при аналізі результатів 2617 постменопаузальних жінок (середній вік $75,7 \pm 4,4$ років) з остеопорозом [80, 81] оцінювали його вплив на рівень маркерів деградації хряща (співвідношення в сечі рівня СТХ-II до креатиніну (СТХ-II/cr) і кісткової тканини (рівень СТХ-I у сироватці крові). У цьому дослідженні показано, що рівень СТХ-II у пацієнтів з ОА на початку лікування був достовірно вищим у порівнянні з показниками пацієнтів без остеоартрозу ($p < 0,0001$), тоді як рівень СТХ-I не залежав від наявності остеоартрозу. Застосування стронцію ранелату призводило до зниження рівня

СТХ-II під час 3 міс. дослідження у порівнянні з вихідними даними, з достовірним зниженням показника на 36 міс. лікування ($p < 0,001$). Рівень співвідношення СТХ-II до креатиніну був на 15-20% нижчим у групі пацієнтів, які отримували стронцію ранелат, порівняно з даними жінок без ОА протягом усього періоду спостереження. При *post-hoc* аналізі українських багатоцентрових досліджень «Баланс» та «Один рік життя з Бівалосом» нами підтверджена позитивна роль стронцію ранелату в зниженні вираженості больового синдрому в пацієнтів з остеоартрозом II-III ст. [10]. Результати пілотного дослідження, проведеного в Інституті геронтології НАМН України (Григор'єва Н.В., Поворознюк В.В., Крочак С.П., Дзерович Н.І., 2011) у жінок у постменопаузальному періоді з гонартрозом, свідчать про позитивну динаміку вираженості больового синдрому в колінних суглобах (середній рівень болю, біль при підйомі по сходах) через 6 міс. терапії Бівалосом.

У першій половині 2012 року будуть представлені результати 3-річного подвійного сліпого рандомізованого дослідження з оцінки потенційного симптом-модифікуючого та структурно-модифікуючого впливу стронцію ранелату в пацієнтів з ОА колінних суглобів (№ ISRCTN41323372). Дослідження проводиться в 98 центрах 18 країн світу за участю чоловіків і жінок, старших за 50 років, з первинним остеоартрозом колінного суглоба (2-3 ст. за Kellgren-Lawrence), шириною суглобової щілини 2,5-5 мм, больовим синдромом протягом тривалого періоду перед включенням у дослідження (вираженість болю за ВАШ ≥ 40 мм). Пацієнти були рандомізовані в три групи (стронцію ранелат – 1 або 2 г/д або плацебо), первинним критерієм ефективності лікування є оцінка динаміки показників ширини суглобової щілини, вторин-

ними критеріями – динаміка альгофункціонального статусу за анкетною WOMAC [82]. Враховуючи попередньо отримані позитивні результати, найближчим часом можуть розширитися показання до лікування постменопаузальних жінок з остеоартрозом колінних суглобів з використанням стронцію ранелату.

Деносумаб. Останнім часом у літературних джерелах з'являються відомості про позитивну роль ще одного антиостеопоротичного засобу, на жаль, ще не зареєстрованого в Україні, – деносумабу. Деносумаб – це повністю людські моноклональні антитіла (ізотипи імуноглобуліну IgG) до RANKL, механізм дії якого полягає в зв'язуванні з RANKL та запобіганні взаємодії RANK/RANKL. Деносумаб є новим антирезорбтивним лікарським засобом, який має прямий вплив на ключову систему RANK/RANKL/OPG, що регулює резорбцію кісткової тканини. Зростання RANKL і його взаємодія з RANK призводить до каскадних геномних трансформацій кістково-мозкових попередників остеокластів, які перетворюються послідовно в преостеокласти, потім у зрілі активні багатоядерні остеокласти, які здійснюють резорбцію кісткової тканини. Посилений синтез цитокінів, що відіграють важливу роль у розвитку остеопорозу (ІЛ-1, ІЛ-6, ФНП- α), а також дисбаланс у системі RANK/RANKL/OPG відіграє важливу роль у розвитку артритів, зокрема, ревматоїдного артриту. У зв'язку із цим на даний час проводяться численні дослідження ефективності деносумабу в пацієнтів з ревматоїдним артритом, проте дані щодо його позитивної ролі в попередженні остеоартрозу на сьогоднішній день відсутні.

Таким чином, дані літературних джерел свідчать про потенційну роль різних класів антиостеопоротичних препаратів у лікуван-

Таблиця 3. Кількість хворих (%) з ознаками прогресування остеоартрозу міжхребцевих суглобів

Показники / Групи	Стронція ранелат n=566 (%)	Плацебо n=539 (%)	P	ВР (95% ДІ)
Загальний показник	9,9	17,1	0,0005	0,58 (0,42-0,79)
Ширина міжхребцевої щілини	7,9	11,8	0,03	0,67 (0,47-0,97)
Передні остеофіти	12,9	15,5	0,22	0,84 (0,63-1,12)
Задні остеофіти	1,4	2,6	0,16	0,55 (0,23-1,29)
Субхондральний склероз	0	0,2	-	-

ні пацієнтів з остеоартрозом. Результати існуючих у літературі рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, що проводяться в даний час, дозволять накопичити доказову базу для використання препаратів цієї групи, особливо в пацієнтів при поєднанні остеопорозу та остеоартрозу.

Література

1. Насонов С.Л., Алексеева Л.И. Хондроїтин сульфат (структум) при лікуванні остеоартрозу: патогенетичне обґрунтування й клінічна ефективність. // Терапевт. арх. – 2001. – №11. – С. 87-89.
2. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 2 т. – К., 2004. – 460 с.
3. Коваленко В.М., Борткевич О.П. Остеоартроз. – К.: Моріон, 2003. – 320 с.
4. Поворознюк В.В., Озеров І.О. Застосування кальцитоніну в лікуванні остеоартрозу: огляд літератури та результати власних досліджень // Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 3 т. – К., 2009. – С.115-122.
5. Поворознюк В.В., Свтушенко О.А. Міакальцик в профілактиці та лікуванні метаболічних захворювань скелета // Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті): У 1 т. – К., 2004. – С. 295-307.
6. Клиническая эндокринология: Руководство / под ред. Н.Т. Старковой. – М.; Медицина, 1996. – 540 с.
7. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза і остеопороз. – Київ, 2002. – 356 с.
8. Дедух Н.В., Зупанец І.А., Черных В.Ф., Дроговоц С.М. Остеоартрозы. Пути фармакологической коррекции. – Х.: Основа, 1992.
9. Панков Е.Я., Фелдман И., Дедух Н.В. и др. Сравнительное морфологическое изучение различных моделей деформирующего артроза // Ортопед. травматол. – 1988. – №6. – С. 61-70.
10. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Орлик Т.В., Вайда В.М. Уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни у пациенток с остеопорозом постменопаузального возраста: опыт украинских специалистов // Травма. – 2011. – №4 (том 12).
11. Helmick C.G., Lawrence R.C., Pollard R.A. et al. Arthritis and other rheumatic conditions: who is affected now, who will be affected later? // Arthritis Care Res. – 1995. – 8(4). – P. 203.
12. Pelletier J.P., Martel-Pelletier J.J. The pathophysiology of osteoarthritis and the implication of the use of hyaluronan and hylan as therapeutic agents in viscosupplementation // Rheumatol Suppl. – 1993. – 39. – P. 19-24.
13. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. – 2003. – 62(12). – P. 1145-1155.
14. Zhang W., Doherty M., Arden N. et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hip osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT) // Ann Rheum Dis. – 2005. – 64(5). – P. 669-681.
15. Tat S.K., Pelletier J.P., Velasco C.R. et al. New perspective in osteoarthritis: the OPG and RANKL system as a potential therapeutic target? // Keio J. Med. – 2009. – 58 (1). – P. 29-40.
16. Dell'Accio F., De Bari C., MF El Tawil N. et al. Activation of WNT and BMP signaling in adult human articular cartilage following mechanical injury // Arthritis Res. Ther. – 2006. – 8(5). – P. 139.
17. Diarra D., Stolina M., Polzer K. et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling // Nat. Med. – 2007. – 13(2). – P. 156-163.
18. Schett G., Zwerina J., David J.P. The role of Wnt proteins in arthritis // Nat. Clin. Pract. Rheumatol. – 2008. – 4(9). – P. 473-480.
19. Polzer K., Diarra D., Zwerina J., Schett G. Inflammation and destruction of the joints – the WNT-pathway // Joint Bone Spine. – 2008. – 75(2). – P. 105-107.
20. Spector T.D. Bisphosphonates: potential therapeutic agents for disease modification in osteoarthritis // Aging Clin. Exp. Res. – 2003. – 15(5). – P. 413-418.

Повний список літератури знаходиться в редакції

ANTI-OSTEOPOROTIC DRUGS IN OSTEOARTRITIS TREATMENT

Grygorieva N.V., Povoroznyuk V.V., Krochak S.P.

Summary. The article summarizes the existing literature data on the impact of antyosteoporotic drugs on cartilage cells and the possibility of their use in the treatment of osteoarthritis.

These experimental and clinical studies indicate a potential positive effect of some bisphosphonates (alendronate, rizendronate), calcitonin drugs in reducing pain and improving functional activity in patients with osteoarthritis.

Numerous studies concerning the relationship between HRT and risk of osteoarthritis ambiguous and therapeutic feasibility of oestrogen in the clinic in osteoarthritis discussed. There currently insufficient data on the use of the drug denosumab in patients with osteoarthritis.

Experimental and clinical researches to study the effect of strontium ranelate showed his potential symptom-modifying and structure-modifying effects in patients with osteoarthritis of the knee.

Thus, the results of existing randomized researches confirm the potential effect of different groups of antyosteoporotic drugs in treatment of osteoarthritis.