

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ФОРСТЕО® ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С АСЕПТИЧЕСКИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

[А. Г. Шушарин](#)

*ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН
(г. Новосибирск)*

Целью настоящего исследования являлось улучшение результатов консервативного лечения пациентов с ранними стадиями асептического некроза головки бедренной кости и остеопороза за счет дополнения курсов внутрисуставных инъекций Перфторана с Димексидом в тазобедренный сустав под контролем УЗИ инъекциями Форстео® (Терипаратид), стимулятора формирования костной ткани. В сроки наблюдения 1 год у всех пациентов отмечено стойкое снижение болевого синдрома и увеличение минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости по данным рентгеновской денситометрии.

Ключевые слова: асептический некроз головки бедренной кости, Форстео® (Терипаратид).

Шушарин Алексей Геннадьевич — кандидат медицинских наук, доцент, заведующий лабораторией восстановительной медицины ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины», e-mail: shurin54@yandex.ru

Введение. Среди различных форм дегенеративно-дистрофических заболеваний тазобедренного сустава (ТБС) асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) занимает важное место, как социально значимая патология, так как эта болезнь поражает людей в возрасте 30–40 лет, прежде всего мужчин молодого и среднего возраста, и при отсутствии ранней диагностики пациентам в качестве единственного варианта лечения предлагается операция эндопротезирования.

В теории патогенеза АНГБК чаще рассматриваются три основные проблемы: сосудистые расстройства, нарушение обменных процессов, врожденная анатомо-функциональная недостаточность ТБС [1].

Ранее нами было показано, что купирование выраженного болевого синдрома,

замедление деструктивных процессов и уменьшение очагов деструкции при АНГБК достигается проведением внутрисуставных инъекций (в/с) Перфторана (ПФ) и/или лекарственной смеси ПФ-Димексид в ТБС прямой навигацией под контролем УЗИ [2, 3]. Хорошие результаты лечения достигались, благодаря своевременной диагностике (МРТ), выявляющей деструктивные изменения в ТБС на ранней стадии предколлапса, и противоишемической и противовоспалительной активности вводимых препаратов. ПФ — плазмозамещающее средство на основе перфторорганических соединений, которое обладает выраженной способностью осуществлять эффективный газообмен в ишемизированных тканях [4]. Димексид характеризуется как вещество с низкой токсичностью и высокой синергетической активностью, противовоспалительными и анальгезирующими свойствами, используется при пероральном, внутривенном, подкожном и других способах введения. Внутридискковые инъекции глюкозамин гидрохлорида и хондроитин сульфата в сочетании с декстрозой и димексидом (ДМСО) значительно уменьшают хроническую боль у пациентов с остеохондрозом [5].

В случае развития АНГБК у пациентов со сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) в дополнение к курсам ПФ и/или ПФ с Димексидом проводили инфузии антиостеопоротических препаратов группы бисфосфонатов — Акласта и Резокластина [6, 7]. Комплексный подход к лечению ранних стадий АНГБК с применением бисфосфонатов привел к положительной динамике; по данным МРТ у 42-х пациентов (75,0 %) процесс деструкции был остановлен, в том числе у 22-х (39,3 %) больных по данным МРТ отмечали АНГБК на стадии восстановления.

Недостатком разработанной методики являлся тот факт, что некоторые пациенты тяжело переносили инфузии Золедроновой кислоты (Акласта, Резокластин), наиболее эффективного препарата из данной лекарственной группы. На данный момент пациентам с непереносимостью других препаратов для лечения остеопороза (ОП) рекомендуется применение Форстео® (Терипаратид) [8].

Целью настоящего исследования являлось улучшение результатов консервативного лечения пациентов с ранними стадиями АНГБК и ОП за счет дополнения курсов в/с инъекций ПФ с Димексидом в ТБС под контролем УЗИ инъекциями Форстео® (Терипаратид).

Материалы и методы. В клиническом исследовании участвовали 12 пациентов (5 мужчин и 7 женщин), находившихся на амбулаторном лечении по поводу АНГБК в отделении лаборатории восстановительной медицины Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск). Исследование одобрено Локальным этическим комитетом Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (протокол № 16 от 14.04.2009). Протокол исследования соответствовал этическим стандартам в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утверждёнными Приказом министерства РФ № 266 от 19.06.2003. Все лица подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерием включения в группу исследования было наличие у пациентов АНГБК в стадиях I А—С (6 пациентов) и II А—С (6 пациентов) в соответствии с классификацией ARCO (Association Research Circulation Osseous) [9]. По данным МРТ у 6-ти пациентов процесс был двухсторонним. Возраст больных составил 38–65 лет. У всех пациентов, наряду с АНГБК диагностирован ОП или 2–3-я стадии остеопении. По данным денситометрии (аппарат рентгеновской денситометрии DTX-200) МПКТ проксимального

отдела бедренной кости была снижена, что по значениям Т-критерия составляло от $-2,0$ до $-2,7$. На основании этого к курсам в/с инъекций смеси ПФ-Димексид пациентам были добавлены ежедневные инъекции препарата Форстео® (Терипаратид) в дозе 20 мкг/сут. Инъекции в ТБС осуществляли, как описано ранее [3], под контролем УЗИ из двух позиций.

1-я позиция. Препарат вводили в полость сустава с латерального доступа при положении пациента лежа на боку. При этом нижняя конечность пациента максимально согнута в коленном и тазобедренном суставах и прижата к животу. Направление иглы в глубину определяли по УЗИ навигации под углом 45° к продольной оси сканирования. Препарат подводили под свободный край поперечной связки вертлужной впадины и далее — под вертлужную губу. Это позволяло из бокового положения осуществить равномерное распределение препарата по поверхности между латеральным краем безымянной кости и латеральным краем головки бедренной кости.

2-я позиция. Препарат вводили в полость сустава с медиального доступа при положении пациента лежа на спине через паховую область; направление иглы спереди назад, по УЗИ навигации под углом 30° к продольной оси сканирования. Препарат подводили к заднему краю хрящевой поверхности полулунной впадины и расположенной под ней части хрящевой поверхности бедренной кости.

Препараты (ПФ + Димексид) вводили в полость ТБС по 4–5 мл 3–5 раз в неделю в течение 1–2-х месяцев. Доступ для внутрисуставного введения определяли индивидуально с учетом данных рентгеновских снимков и МРТ пациента, как можно ближе к очагу некроза.

В сроки наблюдений 1 год все пациенты прошли по 2 курса в/с инъекций ПФ + Димексид и ежедневно вводили препарат Форстео® (Терипаратид). Терипаратид представляет собой раствор для ежедневных подкожных инъекций в область живота или бедра.

Оценка эффективности лечения производилась с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки боли [10] при движении, в покое и при пальпации. Эти показатели регистрировались до начала лечения, после проведения первого курса в/с инъекций ПФ с Димексидом и через год от начала лечения.

Объективизация морфологических изменений ТБС до и через год от начала лечения проводилась по данным МРТ или рентгеновских снимков. МПКТ определяли до лечения и через год с применением аппарата рентгеновской абсорбциометрии DTX-200.

Количественные данные обрабатывали методами параметрической статистики с использованием пакета программ «Microsoft Excel». Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Разработанная нами методика решает задачу повышения эффективности консервативного лечения АНГБК у пациентов со сниженной МПКТ ТБС за счет введения в схему лечения препаратов разнонаправленного действия, влияющих на все звенья патогенеза АНГБК. Перфторан «работает» против сосудистых расстройств в суставе, Димексид — против воспаления и боли, Терипаратид влияет на нормализацию процессов костного метаболизма. Новым и оригинальным в лечении пациентов с ранними стадиями АНГБК было проведение сопутствующих курсов препарата Форстео® и курсов внутрисуставных инъекций смеси ПФ с Димексидом. В Российской Федерации зарегистрированы следующие показания Форстео® (Терипаратид): лечение ОП у женщин в постменопаузальном периоде и лечение первичного ОП или ОП, обусловленного

гипогонадизмом, у мужчин [8]. В ряде исследований показано, что комбинированная терапия с применением Терипаратида в сочетании с другими препаратами, влияющими на регенерацию костной ткани, процесс остеогенеза, гораздо более эффективна, чем проведение только инъекций Форстео® [11]. Изучались комбинации Терипаратида с другими антирезорбтивными препаратами. Например, МПКТ повышалась лучше в группе пациентов с ОП при сочетании ежедневных инъекций Терипаратида 20 мкг/день и Ралоксифена 60 мг/день по сравнению с группой пациентов, в которой пациенты с ОП получали только Терипаратид [12]. В лечении ОП удачно сочетают Терипаратид с Золедроновой кислотой [13] и с генно-инженерным препаратом Деносумабom [14].

В нашем случае комбинированная терапия не случайно сочетала Форстео® (Терипаратид), анаболический препарат, влияющий на структуру и минерализацию кости, с противовоспалительной и противоишемической смесью ПФ с Димексидом, влияющей на сосудистые нарушения в ТБС. Именно в таком случае следовало ожидать положительной динамики лечения у пациентов с ранними стадиями АНГБК и ОП.

В результате проведенного лечения у всех 12-ти пациентов болевой синдром был значительно снижен уже после первого курса инъекций ПФ с Димексидом, что отразилось на показателях ВАШ по оценке боли (см. табл.).

При оценке морфологического состояния суставов по рентгенологическим данным и данным МРТ у всех пациентов процесс деструкции был остановлен, в том числе у 5-ти больных с I стадией асептического некроза по данным МРТ отмечали АНГБК в стадии восстановления. Ни один из пациентов в сроки наблюдения не сообщил о каких-либо серьезных побочных эффектах проведенного лечения. К наиболее частым зарегистрированным нежелательным явлениям при применении Терипаратида относят боль в конечностях ($\geq 10\%$), спазмы мышц ног, тошноту, головную боль, головокружение (от 1 до 10 %) [8]. Возможно, что сочетание в/с инъекций ПФ с Димексидом с введением Форстео® привело к тому, что у наших пациентов отсутствовали побочные явления, связанные с этим препаратом. Внутрисуставное введение смеси ПФ с Димексидом под контролем УЗИ позволяет в короткие сроки снижать болевой синдром [3]. Снижение болевого синдрома при ОП наблюдают также при применении Форстео® [11], что в комбинированной терапии приводит к значительному улучшению качества жизни пациентов.

Показатели ВАШ в процессе лечения у пациентов с АНГБК

Сроки наблюдений	ВАШ, боль в покое, мм	ВАШ, боль при движении, мм	ВАШ, боль при пальпации, мм
До лечения	67,2 ± 1,7	80,1 ± 2,1	61,8 ± 1,7
После первого курса ПФ + ДМСО	27,2 ± 3,5	37,1 ± 2,5	29,1 ± 3,1
Через 12 месяцев от начала лечения	16,3 ± 2,8	27,1 ± 4,2	21,5 ± 2,3

Примечание: достоверность отличий ($p < 0,05$) от исходных данных

По данным рентгеновской абсорбциометрии у всех пациентов отмечена положительная динамика в лечении остеопоротических явлений и повышение Т-критерия выше $-2,5$.

Описание клинического случая. Пациентка Г., 54 года, жалобы на боли в ТБС, больше справа, ограничение движений, усиление болей при физических нагрузках. По данным рентгеновской денситометрии (DTX-200) показатели Т-критерия проксимального отдела

бедренной кости —2,3 ... —2,5. По данным МРТ признаки АНГБК II стадии справа. За год прошла 2 двухмесячных курса в/с инъекций ПФ с Димексидом с перерывом 3 месяца. Ежедневно в течение 12-ти месяцев вводила препарат Форстео® (Терипаратид) 20 мкг/день. До лечения боль в покое 75 справа, 50 слева (мм, ВАШ), боль при движении 85 справа, 60 слева (мм, ВАШ). Через год от начала комплексной терапии — боль в покое 20 справа, 15 слева (мм, ВАШ), боль в движении 30 справа, 20 слева (мм, ВАШ). По данным рентгеновской денситометрии отмечено повышение МПКТ, значения Т-критерия проксимального отдела бедренной кости —2,2. По данным МРТ форма головки бедренной кости сохранена, деструктивные процессы остановлены. Рекомендовано продолжение лечения с ежегодным контролем состояния ТБС по МРТ и рентгеновской денситометрии.

Выводы. Полученные результаты достоверно показывают, что эффективность консервативного лечения АНГБК у пациентов с начальными стадиями ОП возрастает при разработке комплексных методик с использованием препаратов разнонаправленного действия, улучшающих микроциркуляцию в суставе, снижающих болевой синдром и соответственно влияющих как на процессы остеогенеза, так и на процессы ангиогенеза. Таким образом, проведение ежедневных инъекций препарата Форстео® в течение 12-ти месяцев и сопутствующих курсов инъекций ПФ с Димексидом в ТБС может в достаточно короткие сроки привести к стойкой положительной динамике регенеративного процесса в костной ткани и улучшению качества жизни пациентов.

Список литературы

1. Коваленко А. Н. Этиология и патогенез асептического некроза головки бедренной кости / А. Н. Коваленко, И. Ф. Ахтямов // Гений ортопедии. — 2010. — С. 138-144.
2. Патент № 2426564 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / Шушарин А. Г., Шевела А. И., Куликов В. Г., Морозов В. В., Махотин А. А. ; опубл. 20.08.2011, Бюл. № 23.
3. Патент № 2487736 РФ. Способ лечения асептического некроза головки бедренной кости / Шушарин А. Г., Половинка М. П., Морозов В. В. ; опубл. 20.07.2013, Бюл. № 20.
4. Перфторан — перфторуглеродный кровезаменитель с газотранспортной функцией : пособие для врачей / В. П. Сухоруков [и др.]. — 2-е изд. — М., 2008. — 79 с.
5. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain: a pilot study / R. G. Klein [et al.] // Spine J. — 2003. — Vol. 3, N 3. — P. 220-226.
6. Шушарин А. Г. Эффективность применения Акласты в комплексном лечении асептического некроза головки бедренной кости / А. Г. Шушарин, В. В. Морозов, А. И. Шевела // Материалы IV Российского конгресса по остеопорозу, Москва. — М., 2010. — 76 с.
7. Шушарин А. Г. Опыт применения бисфосфонатов в комплексной методике лечения асептического некроза головки бедренной кости / А. Г. Шушарин, М. П. Половинка, В. М. Прохоренко // Фундам. исследования. — 2014. — № 10, ч. 2. — С. 394-397.
8. Лесняк О. М. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза / О. М. Лесняк // Соврем. ревматология. — 2013. — С. 76-78.
9. Steinberg M. E. Classification systems for osteonecrosis : an overview / M. E. Steinberg, D. R. Steinberg // Orthop. Clin. N. Am. — 2004. — Vol. 35, N 3. — P. 273-283.
10. Белова А. Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитологии / А. Н. Белова, О. Н. Щепетова. — М. : Антидор, 2001. — 439 с.
11. Literature review : The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis / E. F. Eriksen [et al.] // Bone. — 2014. — Vol. 67. — P. 246-256.

12. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis : results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial / C. Deal [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2005. — Vol. 20 — P. 1905-1911.
13. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1—34)] in postmenopausal osteoporosis / F. Cosman [et al.] // J. Bone Miner. Res. 2011. — Vol. 26. — P. 503-511.
14. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis : the DATA study randomised trial / J. N. Tsai [et al.] // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 50-56.

EXPERIENCE OF APPLICATION OF FORSTEO® MEDICINE AT TREATMENT OF PATIENTS WITH ASEPTIC NECROSIS OF FEMORAL HEAD

[*A. G. Shusharin*](#)

FSBHE «Institute of chemical biology and fundamental medicine» SB RAS (Novosibirsk)

The purpose of the presented research was improvement of results of conservative treatment at patients with early stages of an aseptic necrosis of femoral head and an osteoporosis due to addition of courses of intrasynovial injections of Perftoran with Dimexidum in a hip joint under US control with injections of Forsteo® (teriparatide), a stimulator of formation of a bone tissue. In terms of observation of 1 year a permanent depression of a pain syndrome and augmentation of mineral density of a bone tissue of proximal department of a femur according to an x-ray densitometry is registered at all patients.

Keywords: aseptic necrosis of femoral head, Forsteo® (teriparatide).

About authors:

Shusharin Alexey Gennadevich — candidate of medical science, assistant professor, head of recovery medicine laboratory at FSBHE «Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences», e-mail: shurin54@yandex.ru

List of the Literature:

1. Kovalenko A. N. Etiology and pathogenesis of aseptic necrosis of femoral head / A. N. Kovalenko, I. F. Akhtyamov // *Genius of orthopedics*. — 2010. — P. 138-144.
2. Patent N 2426564 Russian Federation. Way of treatment of aseptic necrosis of femoral head / Shusharin A. G., Shevela A. I., Kulikov V. G., Morozov V. V., Makhotin A. A. ; publ. 20.08.2011, Bulletin N 23.
3. Patent N 2487736 Russian Federation. Method of treatment of an aseptic necrosis of femoral head / Shusharin A. G., Polovinka M. P., Morozov V. V. ; publ. 20.07.2013, Bulletin N 20.
4. Perftoran — perfluorocarbons blood substitute with gas transmission function : a grant for doctors / Accusative Sukhorukov [et al.]. — 2nd ed. — M., 2008. — 79 p.
5. Biochemical injection treatment for discogenic low back pain : pilot study / R. G. Klein [et al.] // *Spine J.* — 2003. — Vol. 3, N 3. — P. 220-226.
6. Shusharin A. G. Effectiveness of Aklasta's application in complex treatment of an aseptic necrosis of femoral head / A. G. Shusharin, V. V. Morozov, A. I. Shevela // *Materials IV of the Russian congress on osteoporosis, Moscow*. — M., 2010. — 76 p.
7. Shusharin A. G. Experience of application of biophosphonate in a complex technique of treatment of an aseptic necrosis of femoral head / A. G. Shusharin, M. P. Polovinka, V. M. Prokhorenko // *Fundam. researches*. — 2014. — N 10, P. 2. — P. 394-397.

8. Lesnyak O. M. Russian advisory council on application of an innovative preparation of anabolic action of Forsteo® (teriparatide) in treatment of a serious osteoporosis / O. M. Lesnyak // Modern rheumatology. — 2013. — P. 76-78.
9. Steinberg M. E. Classification systems for osteonecrosis : an overview / M. E. Steinberg, D. R. Steinberg // Orthop. Clin. N. Am. — 2004. — Vol. 35, N 3. — P. 273-283.
10. Belova A. N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitology / A. N. Belova, O. N. Shchepetov. — M. : Antidoron, 2001. — 439 p.
11. Literature review : The effects of teriparatide therapy at the hip in patients with osteoporosis / E. F. Eriksen [et al.] // Bone. — 2014. — Vol. 67. — P. 246-256.
12. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6-month double-blind placebo-controlled trial / C. Deal [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2005. — Vol. 20 — P. 1905-1911.
13. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH(1—34)] of in postmenopausal osteoporosis / F. Cosman [et al.] // J. Bone Miner. Res. 2011. — Vol. 26. — P. 503-511.
14. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis : DATA study randomised trial / J. N. Tsai [et al.] // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — P. 50-56.