

каждые 6 мес. Также 1 раз в 6 мес проводят контроль параметров доплерэхокардиографии для оценки динамики состояния миокарда на фоне терапии аналогами соматостатина. Больным с обнаруженными полипами кишечника после эндоскопического их удаления 1 раз в 6 мес проводят контрольную фиброколоноскопию. Также каждые 6 мес проводят УЗИ щитовидной железы.

Таким образом, ведение регистра позволяет осуществлять разноплановый и систематический контроль за больными акромегалией и в случае необходимости корректировать терапию.

Выводы

1. За 2 года работы московского областного регистра больных акромегалией в него включено 70 больных — 14 мужчин и 56 женщин 23–77 лет (средний возраст $53,1 \pm 13,08$ года), среди которых 57 (81,4%) — с активной стадией акромегалии. Средний возраст больных на момент установления диагноза $44,8 \pm 12,8$ года.

2. Как минимум один из специфических симптомов акромегалии встречался у всех больных: укрупнение черт лица, кистей рук и стоп (у 100%); диастема (у 60%); прогнатизм (у 45%). Вместе с тем период от момента появления первых признаков заболевания до диагностирования акромегалии составил $5,85 \pm 5,79$ года, т. е. оказался достаточно отсроченным.

3. Наблюдались осложнения акромегалии: диастолическая дисфункция миокарда — в 61,1% случаев; гипертрофия миокарда — в 55,5%; эутиреоидный зоб (смешанный — в 37,1%; диффузный — в 17,7%; узловой — в 16,1%); полипы желудочно-ки-

шечного тракта (толстого кишечника — в 26%, желудка и двенадцатиперстной кишки — в 3,8%).

4. Тошаковый уровень СТГ был нормален более чем у 1/3 обследованных, в то время как нормальный уровень ИРФ-1 наблюдался лишь у 5 (8,19%), что свидетельствует о большей диагностической ценности ИРФ-1 по сравнению с тошаковым СТГ. Исследование подавления СТГ в ПТТГ позволяет верифицировать активность заболевания у лиц с нормальными тошаковыми уровнями СТГ и ИРФ-1.

5. На момент включения в регистр только 12,2% больных с активной стадией акромегалии получали современную терапию аналогами соматостатина, на сегодняшний день такое лечение получают 85,9% больных с активной фазой акромегалии, включенных в регистр.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И. И., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. Акромегалия: патогенез, клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения: Пособие для врачей. — М., 2006.
2. Иловайская И. А., Молитвослова Н. Н., Марова Е. И. и др. // Пробл. эндокринологии. — 2006. — № 4. — С. 34–38.
3. Молитвослова Н. Н. // Нейроэндокринология — Я / Под ред. Е. И. Маровой. — Москва, 1999. — С. 245–247.
4. Colao A., Ferone D., Marzullo P. et al. // Endocr. Rev. — 2004. — Vol. 25. — P. 102–152.
5. Cook D. M. // Endocr. Pract. — 2004. — Vol. 10, N 3. — P. 214–223.
6. Giustina A., Barkan A., Casanueva F. F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 2. — P. 526–529.
7. Holdaway I., Rajasoorya R., Gamble G. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 667–674.
8. Sheppard M. C. // Clin. Endocrinol. — 2003. — Vol. 58. — P. 387–399.
9. van der Lely Jan, Beckers A., Daly A. et al. // Acromegaly: Pathology, Diagnosis and Treatment. — 2005. — P. 73–84.

Поступила 23.11.07

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2008

УДК 615.272.2.03:616.71-007.234].015.4

Л. Я. Рожинская¹, С. Д. Арапова¹, Л. К. Дзеранова¹, Н. Н. Молитвослова¹, Е. И. Марова¹, А. А. Шишкина¹, Н. И. Сазонова¹, Т. О. Чернова¹, А. В. Ильин¹, Л. И. Беневоленская², О. А. Никитинская², Т. А. Короткова², Н. В. Торонцова², А. В. Смирнов², Н. В. Демин², С. С. Родионова³, Ю. В. Буклемешев³, А. А. Шумский³

ВЛИЯНИЕ СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА (БИВАЛОСА) НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТИ, КОСТНЫЕ МАРКЕРЫ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

¹ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий; ²ГУ Институт ревматологии РАМН; ³ФГУ Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий, Москва

В представленной работе обобщен первый опыт применения бивалоса в терапии постменопаузального остеопороза (ПМОП) в России. Основная цель настоящего исследования заключалась в изучении влияния терапии бивалосом в течение 1 года на минеральную плотность костей (МПК) позвоночного пациенток с ПМОП. В качестве вторичных целей исследования изучали влияние бивалоса на МПК шейки бедра и бедренной кости в целом, на уровень маркеров костного метаболизма, на качество жизни пациенток с ОП, а также переносимость длительной терапии. В исследование включено 60 женщин в возрасте от 55 до 75 лет с ПМОП, проходивших лечение в 3 медицинских центрах Москвы (Эндокринологический научный центр, Институт ревматологии РАМН, Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова) — по 20 пациенток в каждом. Через 1 год применения бивалоса отмечено достоверное увеличение МПК в поясничных позвонках на $4,68 \pm 4,94\%$, в шейке бедра — на $2,0 \pm 4,29\%$ и по общему показателю МПК проксимального отдела бедренной кости — на $3,10 \pm 3,34\%$. Оценка динамики маркеров костного метаболизма выявила статистически значимый прирост костной щелочной фосфатазы на 19,5% и снижение уровня С-терминального телопептида коллагена I типа на 16,5%, что подтверждает разнонаправленный эффект бивалоса на костеобразование и резорбцию костной ткани. Терапия бивалосом повышает качество жизни пациентов: расширяет двигательную активность, снижает уровень депрессии, повышает самооценку. В результате уменьшается количество пациентов с болью в спине, снижается уровень боли и час-

тота ее возникновения. Бивалос хорошо переносится пациентами, частота нежелательных явлений, связанных с его приемом, не превышает 15%, а отмена препарата из-за нежелательных явлений потребовалась в 5% случаев. Не наблюдалось серьезных побочных явлений. Несмотря на то что было проведено открытое несравнимое контролируемое клиническое исследование, наши результаты сходны с данными многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с большой статистической мощностью.

Ключевые слова: остеопороз, бивалос, эффективность, переносимость.

The present paper pools the first experience with Bivalos used in therapy for postmenopausal (PM) osteoporosis (OP) in Russia. The main objective of this investigation was to study the impact of one-year Bivalos therapy on spinal bone mineral density (BMD). As secondary end points, the authors evaluated the effects of Bivalos on BMD of the femoral neck and femur as a whole, on the level of bone metabolic markers, the quality of life in patients with OP, and the tolerability of long-term therapy. The study covered 60 females aged 55 to 75 years who had PMOP treated in 3 Moscow medical centers (Endocrinology Research Center; Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences; N. N. Priorov Central Institute of Traumatology and Orthopedics) with 20 patients in each center. At 1 year of Bivalos use, there were significant increases of BMD in the lumbar vertebrae by $4.68 \pm 4.94\%$, femoral neck by $2.0 \pm 4.29\%$ and in the overall index of BMD in the proximal femur by $3.10 \pm 3.34\%$. Assessing the time course of changes in bone metabolism markers revealed a statistically significant increment in bone alkaline phosphatase by 19.5% and a reduction in C-terminal telopeptide collagen type 1 by 16.5%, which supports the heterodirectional effect of Bivalos on osteogenesis and bone tissue. Bivalos therapy improved quality of life, extended motor activity, diminished depression, increased self-assessment, decreased the number of patients with spinal pain, relieved pain, and reduced the frequency of its occurrence. Bivalos was well tolerated; the incidence of adverse reactions was not greater than 15% and the drug discontinuance was required in 5% of cases. No serious side effects were observed. Despite the fact that an open-labeled uncontrolled clinical study had been conducted, our results were consistent with those of multicenter double-blind placebo-controlled studies in larger groups.

Key words: osteoporosis, bivalos, efficiency, tolerability.

Большинство средств для лечения остеопороза (ОП) с доказанной антипереломной активностью влияют в основном на процессы костной резорбции (бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, кальцитонины). Существующая антирезорбтивная терапия ОП реализуется через подавление активности остеокластов, что вызывает снижение костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полосей. Это способствует улучшению механической прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако костное ремоделирование является двусторонним процессом, т. е. снижение активности остеокластов из-за антирезорбтивного лечения сочетается с уменьшением активности остеобластов [3, 7, 19]. Не вызывает сомнений, что антирезорбтивная терапия останавливает прогрессирование ОП. Это выражается в повышении минеральной плотности кости (МПК) путем заполнения ремоделирующих пространств и увеличения минерализации матрикса, однако антирезорбтивная терапия только консервирует, но не восстанавливает разрушенную микроархитектуру [19]. В тяжелых случаях ОП только прекращение потери костной ткани может быть недостаточным для предотвращения будущих переломов. В этих случаях лечение, стимулирующее костеобразование и восстанавливающее костные потери, способно предотвратить переломы [1, 14]. С этой точки зрения, большой интерес вызвали исследования, показавшие костестимулирующее и антирезорбтивное действие солей стронция на костную ткань. Для клинического применения была выбрана стронциевая соль ранеловой кислоты — стронция ранелат (СР). Международные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности СР (бивалоса) при постменопаузальном ОП (ПМОП) доказали достоверное снижение риска как позвоночных, так и периферических переломов костей, существенное повышение МПК и уникальное, разнонаправленное действие препарата на костный метаболизм [12, 13, 15, 16, 18]. В представленной работе обобщен первый

опыт применения бивалоса в терапии ПМОП в России.

Цель настоящего исследования — изучение влияния терапии бивалосом на МПК у пациенток с ПМОП, на уровень маркеров костного метаболизма, на качество жизни пациенток с ОП, а также переносимости длительной терапии.

Материалы и методы

Обследованы и пролечены в течение 12 мес 60 женщин в постменопаузе на базе 3 медицинских центров Москвы (по 20 в каждом центре): Эндокринологического научного центра (ЭНЦ) Росмедтехнологий, Института ревматологии (ИР) РАМН и Центрального института травматологии и ортопедии (ЦИТО) им. Н. Н. Приорова Росмедтехнологий. Проведено многоцентровое открытое несравнимое контролируемое клиническое исследование IV фазы в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике.

Работа проведена в соответствии с правилами качественной клинической практики. У всех пациенток было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- амбулаторные пациентки в возрасте от 55 до 75 лет, находившиеся в состоянии постменопаузы в течение не менее 2 лет;
- письменное информированное согласие на участие в исследовании;
- снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}) более чем на 2,5 стандартного отклонения (СО) по сравнению со средними значениями этих показателей у здоровых женщин в период пременопаузы, но не более $-4,5$ СО.

Критерии исключения:

- любая из причин вторичного ОП: гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции, болезнь Педжета, почечные остеодистрофии, остеомалация;
- злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет;

- некомпенсированные гипотиреоз и гипертиреоз;
- выраженные нарушения функции печени или почек;
- наличие более 3 переломов позвонков (или более 1 в поясничном отделе позвоночника);
- клинически значимые отклонения от нормы результатов клинического и биохимического анализов крови;

- снижение уровня 25 ОНД ниже 15 нг/мл;
- сопутствующее лечение средствами, способными повлиять на метаболизм костной ткани или минеральный обмен (андрогены, анаболические стероиды, бисфосфонаты, кальцитонин, глюкокортикоиды, эстрогены, фториды, препараты паратиреоидного гормона, непрямые антикоагулянты, антиконвульсанты), в течение предшествующих 1–6 мес (в зависимости от препарата) перед включением в исследование.

Краткое описание исследования. После завершения процедур скрининга (1-й визит) пациенткам, соответствовавшим критериям включения и не имевшим критериев исключения из исследования, на исходном визите (2-й визит) назначали терапию бивалосом на 12 мес с визитами в клинику через 3 мес (3-й визит), 6 мес (4-й визит) и 12 мес (5-й визит, заключительный) лечения. Исследуемый препарат бивалос (СР) назначали в виде порошка по 2,0 г для ежедневного приема на ночь (через 2–3 ч после последнего приема пищи). Пациентки растворяли порошок в 100 мл воды. Кроме того, на протяжении всего исследования они получали перорально терапевтические дозы кальция (минимум 500 мг элементарного кальция в день) и витамин D (400 МЕ в день) в виде одной жевательной таблетки кальция D₃ Никомед.

Критериями оценки эффективности терапии являлись:

- МПК поясничных позвонков, шейки бедра и МПК бедренной кости в целом;
- маркеры костного метаболизма: содержание в крови остеокальцина (ОК), костной щелочной фосфатазы (КЩФ), сывороточного С-терминального телопептида коллагена I типа (СТХ);
- качество жизни по опроснику EuroQol (EQ5D);
- оценка боли в спине (по валидизированной анкете);
- оценка эффективности терапии врачом;
- оценка эффективности терапии пациентками;
- оценка безопасности и переносимости.

Денситометрия. Всем пациенткам до включения в исследование и на 5-м визите проводили денситометрию с определением МПК в L₁–L_{IV}, измеренной в передне-заднем направлении, шейки бедра (FN) и общего показателя проксимального отдела бедренной кости (ТН). Денситометрическое исследование в ЭНЦ и ЦИТО осуществляли с помощью рентгеновского костного денситометра "Prodigy" (GE Lunar Corporation, США), в ИР РАМН — на аппарате QDR 4500W ("Hologic", США).

В связи с этим результаты денситометрии МПК (BMD) были стандартизированы с применением следующих формул:

- Для поясничного отдела позвоночника:

$$\text{МПК} = 1,0755 \cdot \text{МПК Hologic};$$

$$\text{МПК} = 0,9522 \cdot \text{МПК Lunar}.$$

- Для общего показателя проксимального отдела бедренной кости:

$$\text{МПК} = 1,008 \cdot \text{МПК Hologic} + 0,006;$$

$$\text{МПК} = 0,979 \cdot \text{МПК Lunar} - 0,031.$$

Биохимические маркеры костного метаболизма.

Биохимические маркеры формирования костной ткани: КЩФ и ОК, а также маркер костной резорбции СТХ — определяли в сыворотке крови исходно, через 3 и 12 мес лечения. Гидроксивитамин D измеряли только на скрининговом визите. КЩФ исследовали методом иммуноферментного анализа (ИФА), используя диагностические наборы BCM Diagnostics, гидроксивитамин D — также методом ИФА, используя наборы IDS № AC-57.ОК, СТХ — иммунохемилюминесцентным методом на приборе Elecsys 2010 диагностическими наборами компании Рош. Эти исследования проводили в лаборатории ЭНЦ.

Рентгенологическое исследование. На 2-м визите проводили латеральную рентгенографию поясничного (L₁–L_{IV}) и грудного (T_{IV}–T_{XII}) отделов позвоночника для выявления предшествующих и переломов тел позвонков. Степень снижения высоты тел позвонков (от I до III) определяли рентгеноморфометрически соответственно методике Н. Genant [13]. Исследование выполнялось централизованно в ИР РАМН.

Качество жизни пациенток оценивали с помощью опросника оценки качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D и анкеты по оценке боли в спине исходно, через 6 и 12 мес от начала лечения. Опросник качества жизни EQ-5D состоит из пяти 3-балльных шкал (подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, боли и дискомфорта, тревоги и депрессии) и одной 100-балльной визуальной шкалы самооценки здоровья.

Боль в спине оценивали по следующим параметрам: наибольшее число дней подряд с болью в спине за последние 3 мес; общее число дней с болью в спине за последние 3 мес; сила боли в спине до начала терапии: нет боли, очень слабая, слабая, умеренная, сильная, очень сильная.

Безопасность лечения оценивали по данным о нежелательных явлениях (НЯ), клинически значимых изменениях жизненно важных показателей и результатов лабораторных тестов. НЯ оценивали по степени тяжести, связи с терапией исследуемым препаратом и соответствию критериям серьезного нежелательного явления (СНЯ) согласно общепринятым определениям.

Стандартные лабораторные тесты, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение ТТГ на визите скрининга и контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, общая ЩФ, ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевиная кислота, фосфор, кальций) на 4-м и на 5-м визитах.

Статистический анализ проведен с использованием статистического пакета SAS^R (версия 8.02, SAS Institute, США). Все статистические тесты вы-

Таблица 1

Антропологические и демографические характеристики пациенток, включенных в анализ эффективности

Характеристика	Среднее $\pm$ СО	Медиана	Мин.	Макс.
Возраст, годы	63,6 $\pm$ 5,7	63,9	55,0	74,0
Длительность постменопаузального периода, годы	14,8 $\pm$ 6,7	14,4	2,3	34,9
Рост, см	158,6 $\pm$ 5,3	157,7	143,0	171,4
Масса тела, кг	65,5 $\pm$ 9,9	65,5	44,0	84,6
Индекс массы тела (ИМТ)	26,1 $\pm$ 3,9	26,2	19,1	37,1

полняли для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости был выбран $< 0,05$.

Статистическую достоверность изменений МПК и биохимических маркеров костного метаболизма анализировали с использованием парного t -критерия Стьюдента или знакового критерия Вилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Ответившими на лечение считали пациенток, у которых по окончании терапии произошло повышение МПК L_1-L_{IV} более чем на 2%. Увеличение данного показателя на 2% и менее расценивали как клинически незначимое, а отсутствие динамики или уменьшение МПК интерпретировали как отсутствие эффекта после проведенного курса лечения.

При анализе динамики качества жизни исследовали наличие линейного тренда показателей оценки качества жизни по опроснику EQ-5D от исходного уровня к заключительному визиту.

Оценку безопасности проводили у всех пациенток, включенных в исследование, которые получили хотя бы 1 дозу исследуемого препарата и хотя бы 1 раз были оценены в отношении безопасности.

Результаты и их обсуждение

Из 60 пациенток 56 (93%) исследование завершили согласно протоколу, 4 (7%) женщины досрочно прекратили участие в исследовании: 3 (5%) — по причине НЯ, 1 пациентка изменила место жительства.

Исходные характеристики исследуемых пациенток. Антропологические и демографические данные пациенток, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 1.

Средний возраст пациенток составил $63,6 \pm 5,7$ года, длительность менопаузы — $14,8 \pm 6,7$ года, ИМТ был слегка повышен — $26,1 \pm 3,9$ (см. табл. 1).

Сопутствующие заболевания наблюдались у 97% пациенток, включенных в исследование. Наиболее часто женщины страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы — 68,6%, пищеварительной системы — 68,3%, опорно-двигательного аппарата (остеоартроз, остеохондроз) — 51,7%.

Результаты денситометрии показали, что у всех пациенток, включенных в исследование, наблюдался ОП в L_1-L_{IV} (табл. 2). Так, на исходном визите МПК в L_1-L_{IV} в среднем составила $0,747 \pm 0,059$ г/см², величина T -критерия в среднем достигала $-3,1 \pm 0,4$ СО. В проксимальном отделе бедренной кости (FN и TH) у большинства

Таблица 2

Исходные показатели состояния костной ткани и минерального обмена пациенток, включенных в анализ эффективности

Показатель	Среднее $\pm$ СО	Медиана
МПК L_1-L_{IV} , г/см ²	$0,747 \pm 0,059$	0,760
t -критерий (СО)	$-3,1 \pm 0,4$	-3,1
МПК FN, г/см ²	$0,677 \pm 0,09$	0,665
t -критерий	$-2,2 \pm 0,7$	-2,2
МПК TH, г/см ²	$0,743 \pm 0,087$	0,736
t -критерий (СО)	$-1,6 \pm 0,7$	-1,65
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	$2,4 \pm 0,1$	2,43
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	$1,1 \pm 0,16$	1,1
Общая щелочная фосфатаза, мЕ/мл	$185,3 \pm 57,7$	165,5
25 гидроксивитамин D, нг/мл	$36,6 \pm 36,3$	31,2

женщин наблюдалась остеопения. Практически все включенные в исследование женщины имели нормальные уровни кальция, фосфора и активности общей ЩФ в крови. Что касается уровня 25-гидроксивитамина D, то нормальными считаются значения более 40 нг/мл (100 нмоль/л), гиповитаминоз регистрируется при его уровне в крови 20—40 нг/мл, недостаточность витамина D — 10—20 нг/мл, дефицит — при показателях менее 10 нг/мл (25 пмоль/л). Как видно из табл. 2, у наших пациенток средние значения 25ОНD были несколько ниже нормальных.

Как следует из табл. 3, средние показатели маркеров костного обмена у пациенток не отличались от референсных значений, однако у 15% женщин выявлено повышение уровня СТХ.

При включении в исследование у 29 (48%) пациенток при рентгеноморфометрии не было обнаружено деформаций грудных и поясничных позвонков. У 17 (28%) женщин обнаружено по 1 позвонку с деформацией I или II степени. У остальных 14 (24%) пациенток отмечено от 2 до 3 позвонков с различной степенью деформации.

Таким образом, женщины, включенные в исследование, являются типичной популяцией пациенток с ПМОП, из которых 52% имели предшествующие деформации тел позвонков и, соответственно, высокий риск повторных переломов. Характеристики данной популяции пациенток являются идеальными для назначения активной антиостеопоротической терапии таким препаратом как бивалос.

Оценка эффективности бивалоса для лечения ОП

Минеральная плотность костной ткани. Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение МПК L_1-L_{IV} с $0,747$ до $0,781$ г/см² (табл. 4 и рис. 1), что соответствовало приросту МПК на $4,67 \pm 4,9\%$ ($p < 0,001$). У 78%

Таблица 3

Базальные значения маркеров костного метаболизма

Показатель	Среднее $\pm$ СО	Медиана
КЩФ	$24,0 \pm 7,9$	22,85
ОК	$27,0 \pm 10,8$	25,8
СТХ	$0,42 \pm 0,23$	0,405

Таблица 4

Динамика показателей МПК (в мг/см²) на фоне лечения бивалосом ($n = 56$)

Показатель	L_1-L_{IV}	FN	TH
МПК исходная, мг/см ² :			
среднее значение	0,747	0,679	0,743
СО	0,059	0,09	0,087
медиана	0,760	0,658	0,736
МПК через 12 мес, мг/см ² :			
среднее значение	0,781	0,692	0,766
СО	0,066	0,091	0,091
медиана	0,786	0,667	0,761
Изменение от исходного уровня, %:			
среднее значение	4,68	2	3,1
СО	4,94	4,29	3,34
p	$< 0,001^* < 0,0021^* < 0,001^*$		

Примечание. * — увеличение МПК статистически достоверное.

женщин прирост МПК составил более 2%, из них у 41% пациенток — более 6%, у 11% — менее 2% и у 11% наблюдалась отрицательная динамика МПК. При анализе динамики МПК в подгруппе пациенток моложе 65 лет по сравнению с женщинами старше 65 лет различий в приросте МПК не отмечено: +4,74 и 4,52% соответственно. Наши результаты по динамике МПК позвонков через 1 год лечения бивалосом аналогичны данным, полученным в исследовании STRATOS [11], SOTI [12], TROPOS [16], где за 1-й год лечения отмечено увеличение МПК в L_1-L_{IV} на 4—5%, в течение 3 лет исследования ежегодный прирост МПК составил 4%.

При оценке МПК FN и TH оказалось (см. табл. 4 и рис. 1), что через 1 год лечения бивалосом МПК достоверно увеличилась, и прирост ее составил 2 и 3,1% соответственно ($p < 0,0021$ и $p < 0,00001$). Хотя в задачи исследования не входило измерение динамики МПК в большом вертеле и треугольнике Варда, тем не менее в этих отделах также выявлено достоверное увеличение МПК (см. рис. 1). Прирост МПК более 2% в FN и TH наблюдался у 41 и 67% пациенток, более 3% — у 33 и 56% женщин соответственно. У 48% пациенток в FN и у 28% в TH отмечена стабилизация МПК (без динамики), и только у 11% больных в FN и у 6% в TH выявлена

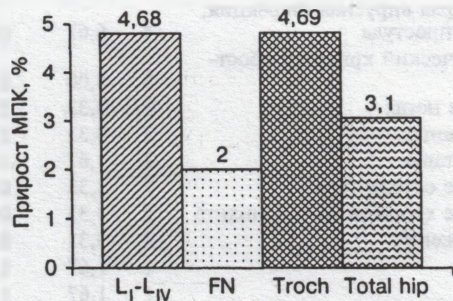


Рис. 1. Динамика МПК (в %) в различных отделах скелета за 12 мес терапии бивалосом.

L_1-L_{IV} — прирост МПК в поясничных позвонках; FN — шейка бедренной кости; Troch — большой вертел; Total hip — общий показатель бедренной кости.

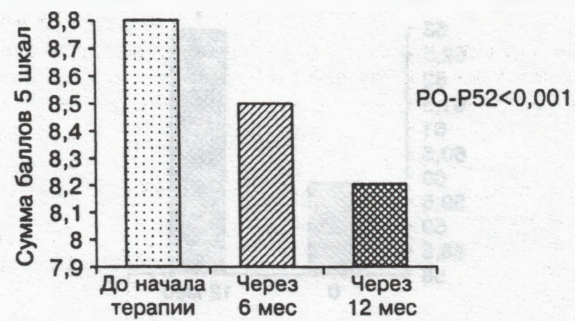


Рис. 2. Влияние бивалоса на суммарную оценку качества жизни.

отрицательная динамика МПК. Наши данные по динамике МПК на фоне лечения бивалосом в различных отделах бедренной кости согласуются с результатами исследования TROPOS [16], где за 1-й год лечения МПК увеличилась на 3%, а в течение 3 лет исследования ее ежегодный прирост составил 2%.

Несмотря на то что в нашем исследовании мы не могли оценить влияние бивалоса на снижение риска позвоночных и внепозвоночных переломов, существенное повышение МПК во всех измеренных отделах скелета за 1 год лечения позволяет согласиться с мнением О. Bruyere и соавт. [4, 5], показавшим тесную связь между повышением МПК в позвонках и бедренной кости и снижением риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов на фоне терапии бивалосом.

Биохимические маркеры костного метаболизма. Исследование в динамике биохимических маркеров костеобразования и костной резорбции при лечении ОП позволяет в более ранние сроки, чем измерение МПК и оценка частоты переломов костей, определить реакцию пациентов на лечение.

Нами оценивались 2 маркера костеобразования (ОК и КЩФ) и 1 показатель скорости резорбции костной ткани (СТХ). Как в экспериментальных работах на культуре ткани и клеточных линиях [6, 10, 17], так и в клинических исследованиях [11—13, 16], был доказан уникальный механизм действия бивалоса: стимуляция костеобразования и подавление резорбции костной ткани. Причем, если паратгормон повышает костеобразование в 2—3 раза, увеличивая при этом костную резорбцию [1, 14], а бисфосфонаты подавляют последнюю на 60—80% [2], то бивалос оказывает более физиологическое действие, повышая костеобразование на 20—24% и снижая резорбцию кости на 8—15% [11, 12, 15, 17].

По нашим данным, уровень ОК через 3 и 12 мес не претерпел значимых изменений, в то время как активность КЩФ после первых 13 нед терапии статистически достоверно увеличивалась с $24,0 \pm 7,7$ до $28,7 \pm 11,0$ нг/мл (на 19,6%, $p < 0,0001$). В последующий период значение параметра снижается, но все равно остается больше исходного значения до начала терапии. СТХ статистически достоверно снизился с $0,42 \pm 0,23$ до $0,36 \pm 0,21$ нг/мл (на 16,7%, $p < 0,0001$) после 52 нед терапии бивалосом. Эта картина полностью соответствует данным, полученным в предшествующих клинических исследованиях. В исследовании STRATOS [11] содержа-

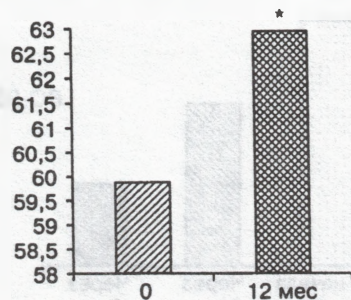


Рис. 3. Оценка своего здоровья пациентами на фоне терапии бивалосом по 100-балльной визуальной шкале.

Здесь и на рис. 4: * — $p = 0,002$.

ние КЩФ увеличилось во всех группах лечения по сравнению с плацебо, оставаясь повышенным на 11% к 24-му месяцу, однако не было значимых изменений уровня ОК и проколлагена. Экскреция N-терминального тепопептида коллагена I типа (NTX) с мочой (маркера костной резорбции) достоверно уменьшилась в дозозависимом режиме, максимальное снижение (на 20,2%) наблюдалось при приеме СР через 6 мес, к 24-му месяцу снижение уровня NTX составляло 8,6%, что достоверно отличалось от значений группы плацебо, где отмечено повышение содержания NTX на 1,5% от исходных данных.

В исследовании SOTI у пациенток, получавших СР, уже через 3 мес терапии наблюдалось достоверное снижение содержания СТХ на 12,2%, но к 12-му месяцу отмечено возвращение его уровня к базальным значениям, но тем не менее он был ниже, чем в группе плацебо к 36-му месяцу. Концентрация КЩФ достоверно повысилась через 3 мес (+8,1%), достигнув максимума к 24-му месяцу [12].

Качество жизни. Анализ данных показал наличие статистически значимой линейной тенденции улучшения различных показателей качества жизни, оцененных по опроснику EuroQol (EQ5D). Через 52 нед терапии среднее значение шкалы ухода за собой статистически достоверно улучшилось по сравнению с ситуацией до начала лечения ($p = 0,006$). Улучшилось среднее значение шкалы привычной повседневной деятельности ($p = 0,01$), снизились показатели шкалы тревоги и депрессии ($p = 0,047$). По остальным двум шкалам статистически достоверных изменений не выявлено. На рис. 2 представлено достоверное улучшение каче-

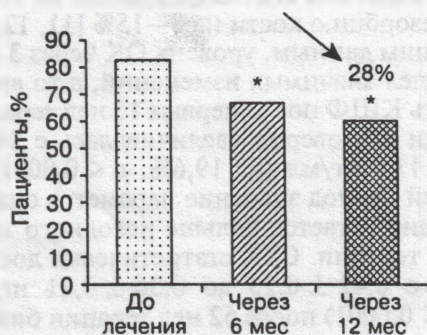


Рис. 4. Динамика количества (в %) пациентов с болью в спине на фоне терапии бивалосом.

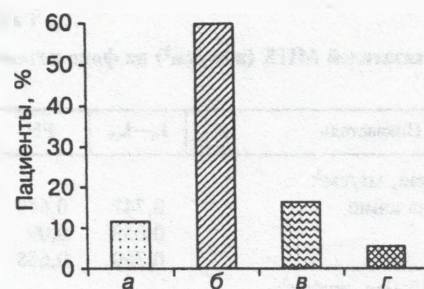


Рис. 5. Оценка эффективности терапии пациентами.

а — очень хорошая; б — хорошая; в — удовлетворительная; г — нет эффекта.

ства жизни по суммарной оценке всех показателей (чем ниже суммарный балл, тем лучше качество жизни). Также повысилась и оценка состояния своего здоровья пациентами по 100-балльной визуальной шкале (рис. 3).

Анализ анкеты по оценке боли в спине выявил следующую динамику исследуемых показателей: снизился показатель "наибольшее число дней подряд с болью в спине" после 52 нед терапии по сравнению с ситуацией до начала терапии ($p = 0,015$). Общее число дней с болью в спине также статистически достоверно снизилось по сравнению с исходными показателями. Сила боли после 52 нед терапии статистически достоверно снизилась по сравнению с таковой до начала терапии ($p < 0,001$). На 28% уменьшилось количество пациенток с болью в спине (рис. 4). Наши данные вполне сопоставимы с результатами больших плацебо-контролируемых исследований [10], где при применении опросника QUALIOST продемонстрировано достоверное улучшение показателей по шкале эмоциональные переживания в сравнении с группой плацебо и исходными показателями, и по оценке физического состояния (в сравнении с группой плацебо). В этой же работе показано статистически значимое долгосрочное влияние терапии бивалосом на боль в спи-

Таблица 5
Нежелательные явления, отмеченные в ходе исследования

Нежелательные явления	Все		Связанные с приемом бивалоса	
	абс.	%	абс.	%
Диарея	5	8,33	3	5,00
Грипп, острая вирусная инфекция, ОРЗ или простуда	4	6,67	0	0,00
Гипертонический криз или обострение АГ	3	5,00	0	0,00
Судороги в ногах	2	3,33	2	3,33
Боли в мышцах	2	3,33	1	1,67
Боли в суставах	2	1,67	1	1,67
Обострение остеоартроза	2	3,33	0	0,00
Обострение хронического бронхита	2	3,33	0	0,00
Головокружение	2	3,33	0	0,00
Одышка	1	1,67	1	1,67
Тошнота	1	1,67	1	1,67
Сухой кашель	1	1,67	1	1,67
Исчезновение боли в спине	1	1,67	1	1,67
Гриппоподобный синдром	1	1,67	1	1,67
Обострение язвенной болезни	1	1,67	1	1,67

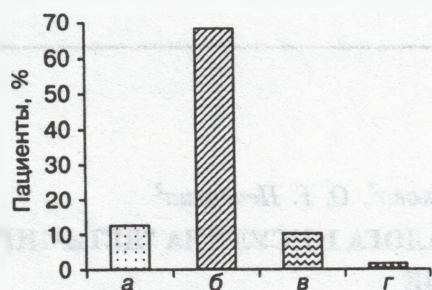


Рис. 6. Оценка эффективности терапии врачами.

а — очень хорошая; б — хорошая; в — удовлетворительная; г — нет эффекта.

не: после 1 года лечения в группе терапии было на 31% меньше пациентов с болью в спине по сравнению с группой плацебо, через 3 года лечения — на 30%, через 4 года — на 28%.

Безопасность терапии исследуемым препаратом. В выборку для анализа безопасности вошли данные всех 60 (100%) пациенток, включенных в исследование. Никаких СНЯ в ходе терапии не отмечено ни у одной исследуемой пациентки.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 97% женщин, включенных в исследование. Очевидно, что в ходе такого продолжительного наблюдения у них не могли не появляться самые разные НЯ. В общей сложности те или иные НЯ были внесены в карты индивидуального наблюдения 30 (50%) пациенток. У 9 (15%) женщин наблюдались такие НЯ, которые можно было связать с приемом исследуемого препарата.

В табл. 5 приведен перечень НЯ, наиболее часто встречающихся у пациенток в ходе исследования, а также тех НЯ, которые врачи каким-то образом связывают с приемом препарата.

Только у 3 пациенток НЯ были прямой причиной прекращения участия в исследовании.

Наши данные по переносимости и безопасности приема бивалоса не противоречат результатам многоцентровых исследований, охвативших в общей сложности около 7000 пациенток [12, 16]. Наиболее частыми побочными эффектами были тошнота (6,6% случаев в группе лечения и 4,3% — в контроле); диарея (6,5% против 2,4% плацебо) и головная боль (3% против 2,4% плацебо). Указанные нежелательные эффекты в целом были характерны для начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили, при этом каких-либо значимых различий между группами не отмечалось. Через 4 года терапии было установлено, что расстройства нервной системы более часто отмечались в группе больных, получавших СР, по сравнению с плацебо: нарушения сознания (2,5 и 2% соответственно); снижение памяти (2,4 и 1,9% соответственно); судороги (0,3 и 0,1% соответственно).

Оценка эффективности и переносимости терапии бивалосом пациентами и врачами

Суммарная субъективная оценка эффективности терапии препаратом бивалос пациентами и

врачами представлена на рис. 5 и 6. Субъективная оценка эффективности терапии врачей (66,7%) и пациентов (60%) почти совпадают по шкале "хорошая". Такие же показатели по переносимости: врачи в 70% случаев оценили ее как очень хорошую, еще в 23,3% наблюдений как хорошую и в 6,7% — как плохую. Пациенты в 66,7% случаев оценили ее как очень хорошую, еще в 23,3% наблюдений как хорошую, в 2,9% — как удовлетворительную и в 7,1% — как плохую.

Выводы

На основании результатов исследования эффективности и безопасности применения бивалоса у женщин с ПМОП можно сделать следующие выводы:

1. За 1 год терапии бивалосом отмечено достоверное повышение МПК во всех измеренных отделах: поясничные позвонки $+4,68 \pm 4,94\%$; шейка бедра $+2,0 \pm 4,29\%$; общий показатель бедра $+3,10 \pm 3,34\%$; большой вертел $+4,69 \pm 7,17\%$; треугольник Варда $+3,70 \pm 7,96\%$.

2. Бивалос хорошо переносился пациентами; частота НЯ, связанных с приемом препарата, не превышала 15%, а отмена препарата из-за НЯ потребовалась в 5% случаев. Не наблюдалось серьезных побочных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1434—1441.
2. Black D. M., Cummings S. R., Karpf D. B. et al. // Lancet. — 1996. — Vol. 348. — P. 1535—1541.
3. Boivin G. Y., Chavassieux P. M., Santora A. C. et al. // Bone. — 2000. — Vol. 27. — P. 687—694.
4. Bruyere O., Delmas P. D., Devogelaer J.-P. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s96.
5. Bruyere O., Roux C., Cannata J. B. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s8.
6. Buehler J., Chappuis P., Saffar J. L. et al. // Bone. — 2001. — Vol. 29. — P. 176—179.
7. Chavassieux P. M., Arlot M. E., Reda C. et al. // J. Clin. Invest. — 1997. — Vol. 100. — P. 1475—1480.
8. Ettinger B., Black D. M., Mitlak B. H. et al. // J. A. M. A. — 1999. — Vol. 282. — P. 637—645.
9. Marguis P. et al. // Osteoporos. Int. — 2005. — Vol. 16, N 3. — P. S54. — Abstr. P223.
10. Marie P. J. // Osteoporos. Int. — 2003. — Vol. 14. — P. S9—S12.
11. Meunier P. J., Slosman D. O., Delmas P. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 2060—2066.
12. Meunier P. J., Roux C., Seeman E. et al. // N. Engl. J. Med. — 2004. — Vol. 350. — P. 459—468.
13. Meunier P. J., Arlot M. E., Roux J. P. et al. // Osteoporos. Int. — 2006. — Vol. 17. — Suppl. 1. — P. s114.
14. Neer R. M., Arnaud C. D., Zanchetta J. R. et al. // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 344. — P. 1434—1441.
15. Reginster J. Y., Meunier P. J. // Osteoporos. Int. — 2003. — Vol. 14. — Suppl. 3. — P. S56—S65.
16. Reginster J. Y., Seeman E., De Vernejoul M. C. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 2816—2822.
17. Reginster J. Y., Sarlet N., Lejeune E., Leonori L. // Curr. Osteoporos. Rep. — 2005. — Vol. 1. — P. 30—34.
18. Roux C., Reginster J. Y., Fechtenbaum J. et al. // Bone Mineral Res. — 2006. Online published January, 22 pp.
19. Seeman E. // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1841—1850.

Поступила 14.12.07