

РЕЗУЛЬТАТЫ РОССИЙСКОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ БИВАЛОСА (СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТА) У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, С.Д. АРАПОВА¹, Л.К. ДЗЕРАНОВА¹, Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА¹, 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. ТОРОПЦОВА², А.В. СМИРНОВ²,
Н.В. ДЕМИН², С.С. РОДИОНОВА³, Ю.В. БУКЛЕМЕШЕВ³, А.А. ШУМСКИЙ³

¹ ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва;

² ГУ Институт Ревматологии РАМН, Москва;

³ ФГУ Центральный институт травматологии и ортопедии Росмедтехнологий, Москва

В представляемой работе обобщен первый опыт применения Бивалоса в терапии ПМО в России. Целью настоящего исследования являлось изучение влияния терапии Бивалосом в течение года на МПК позвоночника, МПК шейки бедра и бедренной кости в целом, уровень маркеров костного метаболизма, а также на качество жизни и переносимость длительной терапии у пациенток с ПМО. В исследование включено 60 женщин от 55 до 75 лет с ПМО, проходивших лечение в 3 медицинских центрах г. Москвы (ЭНЦ, ИР РАМН, ЦИТО — по 20 пациенток в каждом центре). Через 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 КЩФ на $19,5\%$ и снижение СТх на $16,4\%$, 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, уменьшается количество пациентов с болью в спине, снижаются уровень боли и частота ее возникновения. Бивалос хорошо переносится пациентами, частота НЯ, связанных с приемом препарата, не превышает 15% , а отмена препарата из-за НЯ составила 5% . Не наблюдалось серьезных побочных явлений. Наши результаты сходны с данными многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследований с большой статистической мощностью.



Постменопаузальный остеопороз (ПМО) развивается вследствие как дисбаланса костного ремоделирования на клеточном уровне, что приводит к преобладанию костной резорбции над костеобразованием, так и увеличения скорости ремоделирования на тканевом уровне [19]. До последнего времени лидерами в эффективном лечении ПМО считали антирезорбтивные препараты, в частности бисфосфонаты, которые наиболее сильно подавляют резорбцию костной ткани. Увеличение минеральной плотности кости (МПК), обнаруживаемое при назначении антирезорбтивных препаратов, является результатом более полной вторичной минерализации существующей (хотя и уменьшенной) массы костной ткани [2, 3, 8]. Полное восстановление массы костной ткани и ее истинный прирост, а также восстановление структуры кости не достигаются при использовании только антирезорбтивных препаратов и теоретически требуют использования анаболических агентов [1, 7]. 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). Клинические исследования влияния СР на костную ткань были начаты в 1991 году. В сентябре 2004 года препарат под названием Протелос был зарегистрирован в Европе, а 30 марта 2005-го СР прошел регистрацию в России под коммерческим названием Бивалос. Международные многоцентровые плацебо-контролируемые исследования эффективности стронция ранелата при ПМО 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 представляемой работе обобщен первый опыт применения Бивалоса в терапии ПМО в России.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния терапии Бивалосом на МПК у пациенток с ПМО, на уровень маркеров костного метаболизма, качество жизни пациенток с остеопорозом и переносимость длительной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, на базе 3 медицинских центров Российской Федерации: Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий (ЭНЦ), ГУ Института ревматологии РАМН (ИР) и Центрального института травматологии и ортопедии Росмедтехнологий им. Приорова (ЦИТО), г. Москва. Проведено многоцентровое открытое несравнительное контролируемое клиническое исследование IV фазы, в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике. В каждом центре в исследование было включено по 20 женщин с ПМО.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами качественной клинической практики. У всех пациенток до включения в исследование было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения

В исследование были включены амбулаторные пациентки в возрасте от 55 до 75 лет, находящиеся в состоянии постменопаузы в течение не менее 2 лет, которые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. У всех женщин был установлен ПМО на основании снижения МПК в поясничном отделе позвоночника

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

НОВОЕ
в лечении
постменопаузального
остеопороза

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости¹

“Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани”²

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра³⁻⁴



Состав: Одно саше содержит: действующее вещество: Стронция ранелат 2 г. Вспомогательные вещества: аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи, прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** общие: тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС® должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе, у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. Наличие в БИВАЛОСЕ® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией.

115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 0700; факс: (495) 937 0701.

1 пакетик (саше) в день

References: 1. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, et al. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:121-129. 2. European Summary of Product Characteristics.

3. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468. 4. Rizzoli R, Reginster JY, Diaz-Curiel M, et al. *Osteoporos Int.* 2004;15:S18. Abstract OC39.

(L_1-L_4) более чем на 2,5 стандартного отклонения (СО) по Т-критерию.

Критерии исключения

Наличие любой из причин вторичного остеопороза: гипопаратиреоз, синдром мальабсорбции, болезнь Педжета, почечные остеодистрофии, остеомалиция, злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет, некомпенсированные гипотиреоз и гипертиреоз, выраженные нарушения функции печени или почек.

Выявление более 3 переломов позвонков (или более одного в поясничном отделе позвоночника), снижение МПК в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) или в шейке бедра, бедренной кости в целом более чем на 4,5 СО.

Клинически значимые отклонения от нормы результатов клинического и биохимического анализов крови.

Снижение уровня 25 (ОН)D ниже 15 нг/мл.

Сопутствующее лечение препаратами, способными повлиять на метаболизм костной ткани или минеральный обмен (бисфосфонаты, кальцитонин, глюкокортикоиды, эстрогены, фториды, высокие дозы, более 50 000 МЕ в неделю витамина D, препараты паратиреоидного гормона, антикоагулянты, противосудорожные средства (кроме бензодиазепинов) в течение предшествовавших 1—6 месяцев (в зависимости от препарата) перед включением в исследование.

Краткое описание исследования

После завершения процедур скрининга (Визит 1) пациенткам, соответствовавшим критериям включения и не имевшим критериев исключения в исследование, на исходном визите (Визит 2) назначали терапию исследуемым препаратом в течение 12 месяцев с проведением визитов в клинику через 3 месяца (Визит 3), 6 месяцев (Визит 4) и 12 месяцев (Визит 5, заключительный) лечения. Исследуемый препарат Бивалос (стронция ранелат) назначали в виде порошка по 2,0 г для ежедневного приема на ночь (через 2—3 часа после последнего приема пищи). Пациентки растворяли порошок в 100 мл простой воды. Кроме того, на протяжении всего исследования пациентки получали перорально терапевтические дозы кальция (минимум 500 мг в день элементарного кальция) и витамин D (400 МЕ в день) в виде одной жевательной таблетки Кальций D₃ Никомед.

Оценка эффективности

Динамика МПК позвонков L_1-L_4 , шейки бедренной кости (FN), бедренной кости в целом (TN).

Динамика маркеров костного метаболизма: содержания 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 Визите 5 проводили денситометрию с определением МПК позвонков L_1-L_4 , измеренной в переднезаднем направлении, шейки бедра (FN) и общего показателя проксимального отдела бедренной кости (TN). Денситометрическое исследование в ЭНЦ и в ЦИТО проводили с помощью рентгеновского костного денситометра «Prodigy» (GE Lunar Corporation, США), в ИР — на аппарате «Hologic» 4500W.

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

Для поясничного отдела позвоночника:

$MПК = 1,0755 \times MПК \text{ Hologic}$

$MПК = 0,9522 \times MПК \text{ Lunar}$

Для общего показателя проксимального отдела бедренной кости:

$MПК = 1,008 \times MПК \text{ Hologic} + 0,006$

$MПК = 0,979 \times MПК \text{ Lunar} - 0,031$

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 месяцев лечения. Гидроксивитамин D измеряли только на скрининговом визите. Исследование КЩФ было выполнено методом иммуноферментного анализа (ИФА) на диагностических наборах: BCM Diagnostics; гидроксивитамин D определяли также методом ИФА на наборах IDS № AC-57. ОК и СТх исследовали иммунохемилюминесцентным методом на приборе Elecsys 2010 диагностическими наборами компании Roche. Эти исследования проводились в лаборатории ЭНЦ.

Рентгенологическое исследование

На Визите 2 проводили латеральную рентгенографию поясничного (L_1-L_4) и грудного (T_4-T_{12}) отделов позвоночника для выявления предшествующих переломов тел позвонков. Степень снижения высоты тел позвонков (от 1 до 3) определяли рентгеноморфометрически в соответствии с методикой Genant [13]. Исследование выполнялось централизованно в ИР РАМН.

Оценка качества жизни

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 месяцев от начала лечения. Опросник качества жизни EQ-5D состоит из пяти трехбалльных шкал (подвижности, ухода за собой, привычной повседневной деятельности, боли и дискомфорта, тревоги и депрессии) и одной стобалльной визуальной шкалы самооценки здоровья.

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

Оценка безопасности

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

Стандартные лабораторные тесты включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение ТТГ на визите скрининга и контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, общая щелочная фосфатаза, ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевая кислота, фосфор, кальций) на Визите 4 и на Визите 5.

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием статистического пакета SPSS. Использовались двухсторонние статистические критерии. Уровень статистической значимости 0,05.

Статистическая достоверность изменений МПК и биохимических маркеров костного метаболизма была проана-

лизирована с использованием критерия Стюдента для парных выборок или критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Пациентками, ответившими на лечение, считали тех, у которых по окончании терапии произошло увеличение МПК позвонков L_1-L_4 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.

Оценка безопасности была проведена у всех пациенток, включенных в исследование, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и хотя бы один раз были оценены в отношении безопасности.

Результаты и их обсуждение

В исследование было включено 60 пациенток.

Из них 56 (93,0%) завершили исследование согласно протоколу, 4 пациентки (7,0%) досрочно прекратили участие в исследовании: по причине НЯ — 3 (5%) женщины, и 1 пациентка изменила место жительства.

Исходные характеристики исследуемых пациенток

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

Таблица 1

Антропологические и демографические характеристики пациенток, включенных в анализ эффективности

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

Как следует из табл. 1, средний возраст пациенток составил 63,6±5,7 года, длительность менопаузы — 14,8±6,7 года, масса тела (ИМТ) была слегка повышена — 26,1±3,9 кг.

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

Результаты денситометрии показали, что у всех пациенток, включенных в исследование, наблюдался остеопороз в позвонках L_1-L_4 (табл. 2). Так, на исходном визите уровень МПК в L_1-L_4 среднем составил 0,747±0,059 г/см², величина Т-критерия в среднем достигала -3,1±0,4 SD.

В проксимальном отделе бедренной кости (FN и TH) у большинства пациенток 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 уровне его 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 показателей.

Таблица 2

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

Показатель	Среднее ± СО	Медиана
МПК L_1-L_4 , г/см ² и Т-критерий (СО)	0,747±0,059 -3,1±0,4	0,760 -3,1
МПК FN, г/см ² и Т-критерий	0,677±0,09 -2,2±0,7	0,665 -2,2
МПК TH, г/см ² и Т-критерий (СО)	0,743±0,087 -1,6±0,7	0,736 -1,65
Кальций сыворотки крови, ммоль/л	2,4±0,1	2,43
Фосфор сыворотки крови, ммоль/л	1,1±0,16	1,1
Общая щелочная фосфатаза, МЕ/мл	185,3±57,7	165,5
25 гидроксивитамин D, нг/мл	36,6±36,3	31,2

Таблица 3

Базальные значения маркеров костного метаболизма

Показатель	Среднее ± СО	Медиана
Костная щелочная фосфатаза (КЩФ)	24,0±7,9	22,85
Остеокальцин (ОК) нг/мл	27,0±10,8	25,8
Терминальный С-телопептид коллагена I типа (СТх) нг/мл	0,42±0,23	0,405

Как следует из табл. 3, средние показатели маркеров костного обмена у пациенток не отличались от референсных значений, однако у 15% пациенток выявлены повышенные значения СТх.

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

Таким образом, когорта пациенток, включенных в исследование, является типичной популяцией пациенток с постменопаузальным остеопорозом, из которых 52% имели предшествующие деформации тел позвонков и соответственно высокий риск повторных переломов. Характеристики

Таблица 4

Динамика показателей МПК на фоне лечения Бивалосом

Показатель		L_1-L_4		FN		TH	
		МПК исходная г/см ²	МПК 12 мес.*	МПК исходная г/см ²	Итоговые данные*	МПК исходная г/см ²	Итоговые данные*
N (число пациенток)		56	56	56	56	56	56
Значение на визите	Среднее значение	0,747	0,781	0,679	0,692	0,743	0,766
	СО**	0,059	0,066	0,09	0,091	0,087	0,091
	Медиана	0,760	0,786	0,658	0,667	0,736	0,761
% изменения от исходного уровня	Среднее	+4,68		+2,0		+3,1	
	СО	4,94		4,29		3,34	
	p-величина t-теста	<0,001*		<0,0021*		<0,001*	

** — СО — стандартное отклонение; * — увеличение МПК, статистически достоверное.

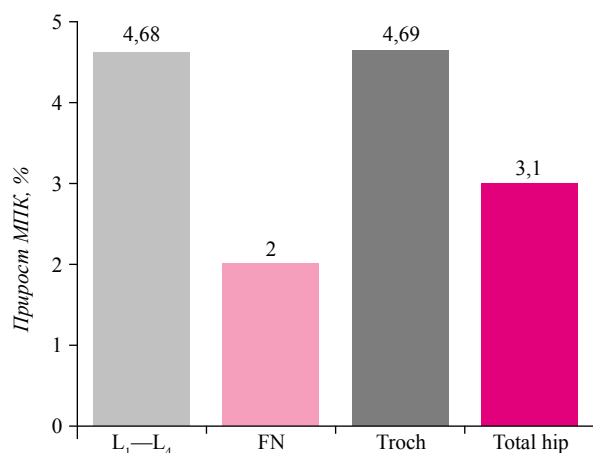


Рис. 1.

Динамика МПК (%) в различных отделах скелета за 12 месяцев терапии Бивалосом

L₁—L₄ — прирост МПК в поясничных позвонках;
FN — шейка бедренной кости; Troch — большой вертел;
Total hip — общий показатель бедренной кости

ки данной популяции пациенток являются идеальными для назначения активной антиостеопоротической терапии таким препаратом, каковым является Бивалос.

Оценка эффективности Бивалоса для лечения ОП

Минеральная плотность костной ткани (МПК)

Полученные результаты продемонстрировали статистически значимое увеличение МПК позвонков L₁—L₄ с 0,747 до 0,781 г/см² (табл. 4, рис. 1), что соответствовало приросту МПК на +4,67±4,9% (p<0,001*). У 78% 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 в сравнении с женщинами старше 65 лет различий в приросте МПК не было: +4,74% и 4,52% соответственно. Наши результаты по динамике МПК позвонков через год лечения Бивалосом аналогичны данным, полученным в исследовании STRATOS [11], SOTI [12], TROPOS [16], где за первый год лечения отмечено увеличение МПК в L₁—L₄ на 4—5%, в течение 3 лет исследования ежегодный прирост МПК составил 4%.

При оценке МПК FN и TH оказалось (табл. 4, рис. 1), что через год лечения Бивалосом МПК достоверно увеличилась и прирост ее составил 2 и 3,1% соответственно (p<0,0021 и p<0,001). 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 (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% в FN и у 28% пациенток в TH отмечена стабилизация МПК (без динамики), и только у 11% в FN и у 6% больных в TH выявлена 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 первый год лечения МПК увеличилась на 3%, а в течение 3 лет исследования ежегодный прирост МПК 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. Вгуге и соавт. [4, 5], показавших тесную связь между повышением МПК в по-

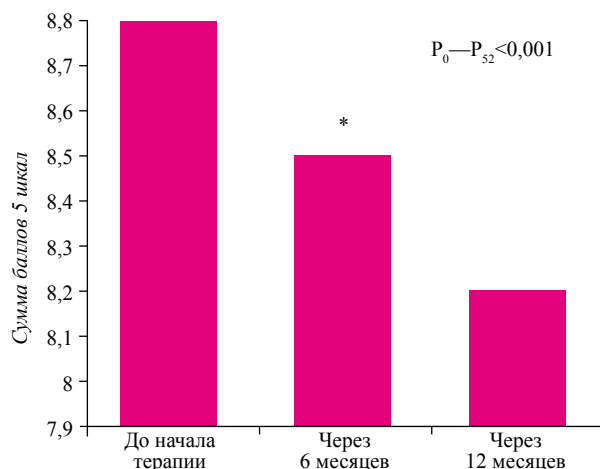


Рис. 2.

Влияние Бивалоса на суммарную оценку качества жизни

звонках 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.

В нашем исследовании оценивались два маркера костеобразования (ОК и КЩФ) и один 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, 12, 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 месяцев не претерпел значимых изменений, в то время как активность КЩФ после первых 13 недель терапии статистически достоверно увеличивается с 24,0±7,7 нг/мл до 28,7±11,0 нг/мл (на 19,6%, p<0,001). В последующий период значение параметра снижается, но все равно остается больше исходного значения до начала терапии. СТх статистически достоверно снизился с 0,42±0,23 нг/мл до 0,36±0,21 нг/мл (на 16,7%, p<0,001) после 52 недель терапии Бивалосом. Эта картина полностью соответствует литературным данным, полученным в проводившихся клинических исследованиях. В исследовании STRATOS [11] КЩФ увеличилась во всех группах лечения в сравнении с плацебо, оставаясь повышенной на 11% к 24 месяцам, однако не было значимых изменений в уровнях остеокальцина и проколлагена. Экскреция N-терминального телопептида коллагена I типа (NTx) с мочой (маркера костной резорбции) достоверно уменьшилась в дозозависимом режиме, максимальное снижение наблюдалось при приеме стронция ранелата, на 20,2% через 6 месяцев, к 24 месяцам. снижение NTx составляло 8,6%, что достоверно отличалось от группы плацебо, где отмечено повышение NTx от исходного уровня на 1,5%.

В исследовании SOTI у пациенток, получавших стронция ранелат, уже через 3 месяца терапии наблюдалось достоверное снижение СТх на 12,2%, но к 12 месяцам отмече-

но возвращение его уровня к базальным значениям, но, тем не менее, он был ниже, чем в группе плацебо к 36 месяцам КЦФ достоверно повысилась через 3 месяца (+8,1%), достигнув максимума к 24 месяцам [12].

Качество жизни

Анализ данных показал статистически значимое улучшение различных показателей качества жизни, оцененных по опроснику EuroQol (EQ5D). Через 52 недели терапии среднее значение шкалы ухода за собой статистически достоверно улучшилось по сравнению с ситуацией до начала терапии ($p=0,006$). 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 качества жизни по суммарной оценке всех показателей (чем ниже суммарный балл, тем лучше качество жизни). Также повысилась оценка пациентами состояния своего здоровья по 100-балльной ВАШ (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 недель 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 недель терапии статистически достоверно снизилась по сравнению с ситуацией до начала терапии ($p<0,001$). На 28% уменьшилось количество пациенток, жаловавшихся на боль 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 спине: после 1 года лечения в группе терапии было меньше пациентов с болью в спине на 31% в сравнении с группой плацебо, через 3 года лечения — на 30%, через 4 года — на 28%.

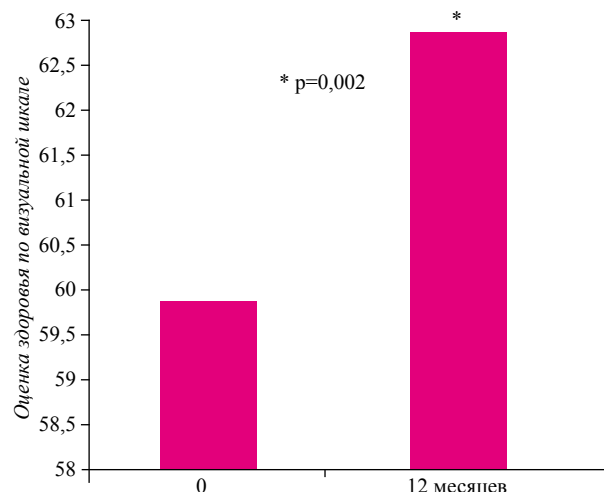


Рис. 3.
Оценка здоровья пациентами на фоне терапии Бивалосом по 100-балльной визуальной шкале

p — достоверность различий в сравнении с исходными данными

Таблица 5

Нежелательные явления, связанные с приемом Бивалоса, отмеченные в ходе исследования

Нежелательные явления (НЯ)	Все НЯ		Связь	
	n	%	n	%
Диарея	5	8,33	3	5,00
Грипп, или острая вирусная инфекция, или 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

Количество клинических позвоночных и внепозвоночных переломов

В ходе терапии у 2 пациенток были отмечены клинические переломы, а еще у 2 компрессионные переломы позвонков были выявлены по результатам рентгенографии.

Что касается симптоматических переломов, то у одной пациентки был перелом костей левого предплечья, а у другой пациентки — перелом дистального метафиза правой лучевой кости. Оба перелома произошли в феврале 2007 года, примерно через 9 месяцев после начала терапии. За время лечения Бивалосом не было отмечено статистически значимых изменений роста пациенток. Необходимо учитывать, что исследование было несравнительным и не плацебо-контролируемым, а также то, что количество пролеченных больных и период лечения были малы для оценки переломов.

Безопасность терапии исследуемым препаратом

В выборку для анализа безопасности вошли данные всех 60 (100%) пациенток, включенных в исследование. Никаких

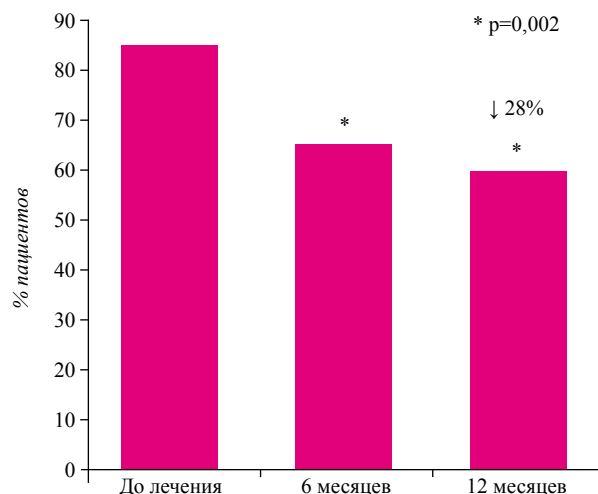


Рис. 4.
Динамика количества пациентов с болью в спине (%) на фоне терапии Бивалосом

p — достоверность различий в сравнении с исходными данными

серьезных нежелательных явлений (СНЯ) в ходе терапии отмечено не было ни у одной пациентки, принявшей участие в исследовании.

Сопутствующие заболевания наблюдались у 97% пациенток, включенных в исследование. Очевидно, что в ходе такого продолжительного наблюдения у них не могли не появляться самые разные нежелательные явления (НЯ).

В общей сложности те или иные НЯ были внесены в карты индивидуального наблюдения 30 пациенток (50,00%). У 9 пациенток (15,00%) наблюдались такие нежелательные явления, которые исследователи могли связать с приемом исследуемого препарата.

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

Только у трех пациенток НЯ явились прямой причиной прекращения участия в исследовании. Рассмотрим эти три случая подробнее.

Пациентка № 123. Терапия препаратом началась 9 июня 2006 года, и сразу же у пациентки появился сухой кашель. Препарат был временно отменен, до 31 июля 2006 года. С 1 августа прием препарата возобновился, но сухой кашель снова появился. Последовали повторная временная отмена препарата и возобновление приема. И новое появление сухого кашля привело к полной отмене препарата и исключению пациентки из исследования.

Пациентка № 126. Терапия препаратом началась 13 июня 2006 года. Примерно недель через пять у пациентки появились тошнота и зуд кожи на руках. Препарат был временно отменен. После возобновления приема препарата тошнота появилась вновь. Это привело к окончательной отмене препарата и исключению пациентки из исследования.

Пациентка № 117. Терапия препаратом началась 1 июня 2006 года. В сентябре появилась диарея, обострился хронический гастродуоденит. Препарат на неделю отменили. После возобновления приема в октябре возник гриппоподобный синдром. Это привело к окончательной отмене препарата и исключению пациентки из исследования.

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% — группа лечения и 4,3% — группа контроля); диарея (6,5% против 4,6% — плацебо) и головная боль (3,0% 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 расстройство нервной системы более часто отмечалось в группе больных, получавших стронция ранелат, по сравнению с плацебо: нарушения сознания (2,5% и 2,0% соответственно); снижение памяти (2,4% и 1,9% соответственно); судороги (0,3% и 0,1% соответственно).

На основании результатов исследования эффективности и безопасности применения Бивалоса у женщин с постменопаузальным остеопорозом можно сделать следующие выводы.

1. За 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. Динамика маркеров костного метаболизма — повышение КЩФ на 19,6% и снижение СТх на 14,5% — подтверждает разнонаправленный (двойной) механизм действия Бивалоса на костный метаболизм: стимуляцию костеобразования и подавление костной резорбции.

3. Терапия Бивалосом повышает качество жизни пациентов: расширение двигательной активности, снижение уров-

ня депрессии, повышение самооценки, уменьшение количества пациентов с болью в спине, снижение уровня боли и частоты ее возникновения.

4. Бивалос хорошо переносился пациентами, частота НЯ, связанных с приемом препарата, не превышала 15%, а отмена препарата из-за НЯ составила 5%. Не наблюдалось серьезных побочных явлений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.: Effect of parathyroid hormone (1—34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. // *New England J. Medicine*, 2001, Vol. 344, pp. 1434—1441
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. // *J. Lancet*, 1996, Vol. 348, pp. 1535—1541;
- Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ.: Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. // *J. Bone*, 2000, Vol. 27, pp. 687—694
- Bruyere O, Delmas PD, Devogelaer J-P et al. Relations between increase in femoral neck bone mineral density and decrease in hip fracture incidence during treatment with strontium ranelate // *Osteoporosis Int.* 2006, Vol. 17, suppl. 1, p. s96. Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15—18 March, 2006, Vienna, Austria
- Bruyere O, Roux C, Cannata JB et al. Associations between increase in bone mineral density and decrease in clinical vertebral fracture incidence during a treatment with strontium ranelate // *Osteoporosis Int.* 2006, Vol. 17, suppl. 1, p. s8. Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15—18 March, 2006, Vienna, Austria
- Buehler J, Chappuis P, Saffar JL, Tsouderos Y, Vignery A.: Strontium ranelate inhibits bone resorption while maintaining bone formation in alveolar bone in monkeys (*Macaca fascicularis*). // *J. Bone*, 2001 Vol. 29, pp. 176—179
- Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ.: Histomorphometric assessment of the long-term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. // *J. Clinical investigation*, 1997, Vol. 100, pp. 1475—1480;
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al.: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treatment with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. // *JAMA*, 1999, Vol. 282, pp. 637—645
- Marquis P. et al. *Osteoporosis Int* 2005; 16 (3):S54. Abstract P223
- Marie PJ. Optimizing bone metabolism in osteoporosis: insight into the pharmacologic profile of strontium ranelate// *Osteoporosis Int.* 2003, Vol. 14, pp. S9-S12
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Al-banese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Rocas A, Reginster JY.: Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis — a 2-year randomized placebo controlled trial. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2002, Vol. 87, pp. 2060—2066
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel E, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster J.: The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. // *New England J. Medicine*, 2004, Vol. 350, pp. 459—468
- Meunier PJ, Arlot M.E., Roux JP, Portero N, Burt-Pichat B. How to rebalance bone turnover in favor of formation// *Osteoporosis Int.* 2006, Vol. 17, suppl. 1, p. s114. Abstracts of Sixth European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis — ECCEO 6. 15—18 March, 2006, Vienna, Austria
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al.: Effect of parathyroid hormone (1—34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. // *New England J. Medicine*, 2001, Vol. 344, pp. 1434—1441
- Reginster JY, Meunier PJ.: Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. // *J. Osteoporosis International*, 2003, Vol. 14, suppl 3, pp. S56-S65
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S, Sorensen OH, Felsenberg D, Meunier PJ.: Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2005, Vol. 90, pp. 2816—2822
- Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L.: Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. // *J. Current Osteoporosis Rep.*, 2005, Vol. 1 pp. 30—34
- Roux C, Reginster JY, Fechtenbaum J, Kolta S, Sawicki A, Tulssay Z, Luisseri G, Padriani JM, Doyle D, Prince R, Fardellone P, Sorensen OH, Meunier PJ.: Vertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in women with post-menopausal osteoporosis is independent of baseline risk factors. // *J. Bone Mineral Research*, 2006, Online published January, 22 pp
- Seeman E.: Pathogenesis of bone fragility in women and men. // *J. Lancet*, 2002, Vol. 359, pp. 1841—1850.