

ЭФФЕКТИВНОСТЬ, ПЕРЕНОСИМОСТЬ И КОМПЛАЕНТНОСТЬ АЛЕНДРОНАТА НАТРИЯ (70 МГ 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ) ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

А.В. ДРЕВАЛЬ¹, Л.А. МАРЧЕНКОВА¹, И.В. КРЮКОВА¹, Р.С. ТИШЕНИНА¹, Л.М. ПОРТНОЙ¹, Н.М. МЫЛОВ², М.П. РУБИН³

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва,

²Центральная клиническая больница РАН, Москва,

³Городская клиническая больница № 23 им. Медсантруд, Москва

Проведено открытое контролируемое исследование эффективности, переносимости и удобства применения алендроната натрия в дозировке 70 мг 1 раз в неделю у 34 женщин в возрасте 50—70 лет, страдающих постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий $L_2-L_4 < -2,5$). Алендронат натрия с кратностью приема 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с солями кальция (1000 мг Ca^{2+} /сут.) был назначен на 12 месяцев 15 больным. Контрольную группу составили 19 пациенток, получавших в течение периода наблюдения только соли кальция.

На фоне терапии алендронатом натрия МПК в позвоночнике достоверно повысилась на 2,1% через 6 месяцев и на 2,7% через 12 месяцев, в шейке бедра — на 2,1% и 3,3% соответственно, в трохантере — на 5,5% и 6,3% соответственно и в проксимальном отделе бедра в целом — на 2,9% и 1,9%. Кроме того, наблюдалось снижение в сыворотке уровня кальция общего с $2,35 \pm 0,12$ до $2,25 \pm 0,08$ ммоль/л через 6 месяцев и до $2,25 \pm 0,08$ через 12 месяцев ($p < 0,05$) и ионизированного с $1,24 \pm 0,03$ до $1,21 \pm 0,03$ ммоль/л через 6 месяцев и до $1,20 \pm 0,04$ ммоль/л через 12 месяцев ($p < 0,05$), остеокальцина — с $28,0 \pm 8,70$ до $23,4 \pm 10,4$ нг/мл через 6 месяцев и до $20,3 \pm 8,2$ нг/мл через 12 месяцев ($p < 0,05$ в сравнении с контролем) и активности щелочной фосфатазы — с $98,7 \pm 44,8$ до $63,5 \pm 15,6$ ед/л через 6 месяцев ($p < 0,05$) и до $60,7 \pm 13,8$ ед/л через 12 месяцев ($p < 0,05$ по сравнению с исходным и $p < 0,0001$ в сравнении с контролем), а также уменьшение экскреции кальция в утренней и в суточной порциях мочи.

Терапия способствовала достоверному ослаблению болей в спине (с $2,4 \pm 1,0$ до $1,8 \pm 1,0$ балла через 9 месяцев и до $1,6 \pm 1,1$ балла через 12 месяцев, $p < 0,05$) и улучшению показателей качества жизни. Все больные оценили на «отлично» удобство приема препарата. Переносимость алендроната натрия в целом была удовлетворительной, однако 3 пациентки прекратили лечение вследствие значимых побочных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта.



ВВЕДЕНИЕ

Препараты из группы бисфосфонатов в настоящее время относят к терапии первой линии в лечении постменопаузального остеопороза. Механизм действия бисфосфоната третьего поколения — алендроната натрия заключается в подавлении костной резорбции за счет замедления дифференцировки и созревания остеокластов из клеток-предшественников, угнетения функциональной активности зрелых остеокластов посредством нарушения внутриклеточных обменных процессов, а также стимуляции раннего апоптоза остеокластов [1].

Влияние алендроната натрия с кратностью приема 10 мг ежедневно на минеральную плотность кости, частоту позвоночных и периферических переломов, костный метаболизм и качество жизни больных хорошо изучено и подтверждено данными зарубежных и российских исследований [1, 3, 5, 7, 8, 12]. Однако в последние годы широко применяется новая лекарственная форма препарата — 70 мг в одной таблетке, предназначенная для приема один раз в неделю. Уменьшение частоты дозирования было направлено на повышение его комплаентности, что весьма существенно при таком заболевании, как остеопороз, при котором лечение проводится длительными курсами. В единственной в России работе по изучению эффективности данной дозировки алендроната натрия [6], как и в большинстве зарубежных исследований [9, 13, 14, 15], препарат применялся на фоне комбинированной терапии кальцием и витамином D. В то же время в нашей стране алендронат натрия достаточно часто назначается только в сочетании с солями кальция.

В связи с этим целью исследования было изучение влияния алендроната натрия в дозировке 70 мг один раз в неделю в комбинации с препаратами кальция на МПК осевого и периферического скелета, биохимические показатели кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, болевой

синдром и качество жизни больных постменопаузальным остеопорозом, а также оценка переносимости и удобства применения данного вида терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Группа исследования формировалась из популяции женщин в возрасте 50—70 лет в периоде физиологической менопаузы не менее 2 лет, страдающих системным постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий $L_2-L_4 < -2,5$). Критериями исключения были: заболевания пищевода, сопровождающиеся его сужением и замедлением опорожнения, невозможность стоять или сидеть прямо в течение 30 минут, гипокальциемия, остеомалация, первичный гиперпаратиреоз, заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в стадии обострения, недостаточность функции печени и почек, применение терапии, воздействующей на метаболизм костной ткани в течение последних 12 месяцев, наличие заболеваний и/или прием лекарственных препаратов, приводящих к потере костной ткани и формированию вторичного остеопороза.

С учетом вышеперечисленных критериев включения/исключения были отобраны 34 женщины, из которых методом случайного распределения сформировали две группы, статистически идентичные по возрасту, длительности периода постменопаузы, индексу массы тела и выраженности остеопороза (табл. 1). Группу лечения составили 15 больных, которым на 12 месяцев был назначен алендронат натрия в дозировке 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с препаратами кальция из расчета 1000 мг Ca^{2+} /сут. Для исключения противопоказаний к назначению алендроната натрия и обеспечения безопасности лечения перед назначением препарата у всех больных был собран анамнез перенесенных заболеваний и проведено биохимическое обследование, включавшее определение в сыворотке крови уровня мочевины, креатинина, прямого и непрямого билирубина, активности

Таблица 1
Характеристика больных, включенных в исследование

Показатели	Исследуемые группы	
	Группа лечения (n=15)	Контроль (n=19)
Возраст, годы	61,4±4,95	61,7±5,15
Длительность менопаузы, годы	14,8±4,84	13,6±4,65
Индекс массы тела, кг/м ²	24,3±3,88	23,8±4,02
Болевой синдром в спине, баллы	3,15±1,34	2,92±0,47
МПК, L ₂ —L ₄	-3,20±0,79	-3,57±0,69
Т-критерий (СО)	Шейка бедра	-2,35±0,79
	Область Варда	-2,09±1,23
	Трохантер	-2,56±0,93
	Проксимальный отдел бедра (total)	-2,21±1,07
	Дистальный отдел предплечья	-2,64±1,53
Количество больных с компрессионными деформациями позвонков, %	-2,13±0,73	-1,84±1,37
	-2,55±1,36	-3,05±0,99
	60,0	36,8

аминотрансфераз, общего белка, альбумина, щелочной фосфатазы, общего и ионизированного кальция. В группу контроля вошли 19 пациенток, которые на протяжении всего периода исследования получали только препараты кальция в той же дозе, что и в группе лечения. Исследование полностью завершили все больные из группы контроля и 12 пациенток из группы лечения: 2 женщины прекратили прием алендроната натрия после первого месяца терапии и одна — через 6 месяцев вследствие развившихся побочных реакций.

Эффективность лечения алендронатом натрия оценивали по динамике МПК, биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма, выраженности болевого синдрома в спине и индексу качества жизни.

Исследование МПК проводили методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии исходно и в динамике через 6 и 12 месяцев. МПК поясничного отдела позвоночника (L₂—L₄) и проксимального отдела бедра с оценкой костной плотности в его отдельных зонах (шейка бедра, треугольник Варда и трохантер) исследовали на денситометре Prodigy Vision «Lunar» (США), МПК дистального отдела предплечья — на денситометре DTX-200 «Osteometer» (Дания).

С целью верификации компрессионных деформаций тел позвонков всем больным при включении в исследование и через 12 месяцев наблюдения проводили рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника в боковой проекции.

Биохимические показатели кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования оценивали исходно и в динамике через 6 и 12 месяцев на фоне стандартизированной 2-дневной диеты с ограничением потребления кальцийсодержащих продуктов. Уровень в сыворотке крови общего (норма 2,1—2,55 ммоль/л) и ионизированного кальция (норма 1,08—1,31 ммоль/л), неорганического фосфора (норма 0,81—1,62 ммоль/л) и активность общей щелочной фосфатазы (норма 39—117 ед/л), а также экскрецию кальция в утренней порции мочи по отношению к экскреции креатинина (норма 0,018—0,426) и концентрацию кальция в суточной моче (норма 1,25—3,75 ммоль/сут.) исследовали на автоматическом анализаторе «Hitachi 911» (Япония) с помощью наборов «F. Hoffman-La Roche» (Франция). Уровень иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ, норма 11—62 пмоль/л) и остеокальцина (норма 12,9—55,9 нг/мл) в сыворотке крови определяли радиоиммунным методом на установке «Наркотест» (Россия) с помощью наборов «Cisbio» (Франция).

Выраженность болевого синдрома в спине оценивали каждые 3 месяца в баллах по визуально-аналоговой шкале: 0 — боли не беспокоят, 1 — очень легкие, 2 — легкие боли,

3 — умеренные боли, 4 — сильные боли, 5 — очень сильные боли. Также каждые 3 месяца проводили оценку качества жизни больных с помощью международного опросника QUALEFFO-41, где выделены вопросы по следующим разделам: «А» — боль в спине, «Б» — физическая активность в повседневной жизни, «В» — физическая функция, возможность работы по дому, «Г» — физическая функция, подвижность, «Д» — отдых и социальная активность, «Е» — общая оценка здоровья, «Ж» — умственные функции. Оценку результатов проводили в баллах по каждому вопросу от 0 (отсутствие симптома или ограничения функции) до 4 (максимальная выраженность симптома или ограничения функции) в зависимости от выраженности имеющихся ограничений, кроме раздела «отдых», где максимальный балл мог соответствовать 2, 3 или 4 в зависимости от числа ответов на отдельные вопросы. Баллы суммировались по отдельным разделам, а также в целом по анкете как «суммарный индекс качества жизни».

После завершения исследования среди больных, лечившихся алендронатом натрия, было проведено анкетирование по субъективной оценке качества терапии. В частности, женщины оценивали удобство приема препарата и удовлетворение от проведенного лечения по шкале: «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо».

Статистический анализ результатов проводился с помощью программы Microsoft Statistica 6.0 с использованием методов вариационной статистики. Все средние значения в группах приведены в виде $M \pm \sigma$. Статистически значимыми считались различия показателей при критерии достоверности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показало динамическое денситометрическое обследование, при лечении алендронатом натрия достоверное повышение МПК наблюдается уже через 6 месяцев терапии (табл. 2). У лечившихся женщин МПК в позвоночнике повысилась по сравнению с исходными показателями на 4,2% через 6 месяцев ($p < 0,05$) и на 5,0% через 12 месяцев ($p < 0,01$), в шейке бедра — соответственно на 3,9% и 4,1% ($p < 0,05$), в трохантере — соответственно на 8,1% ($p < 0,05$) и 9,5% ($p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем и $p < 0,05$ по сравнению с шестым месяцем лечения), в проксимальном отделе бедра (total) — на 3,9% через 6 и 12 месяцев ($p < 0,05$). В группе контроля денситометрические показатели во всех отделах существенно не изменились.

В результате исходного рентгенологического обследования компрессионные деформации тел позвонков были выявлены у девяти пациенток в группе лечения (в трех случаях — множественные) и у семи в контроле (множественные деформации — у одной больной). При динамическом рентгеновском обследовании через 12 месяцев прогрессирования компрессии тел позвонков не было обнаружено ни в одном случае.

Перед началом лечения все биохимические параметры были в пределах нормы, кроме уровня ПТГ, который исходно был повышен в обеих группах (табл. 3). Кроме того, на этапе скрининга в исследуемых группах достоверно различались значения неорганического фосфора сыворотки, поэтому аналогичные различия между группами через 12 месяцев не расценивались как значимые.

В динамике у лечившихся больных было выявлено достоверное снижение в сыворотке уровня общего и ионизированного кальция ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем через 6 месяцев и $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем и контролем через 12 месяцев), остеокальцина ($p < 0,05$ по сравнению с контролем через 6 и 12 месяцев) и активности щелочной фосфатазы ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем через 6 и 12 месяцев и $p < 0,0001$ по сравнению с

Таблица 2

Динамика МПК (г/см²) в исследуемых группах

Область исследования	Группа лечения			Контроль		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
L ₂ —L ₄	0,803±0,09	0,838±0,08*	0,845±0,08**	0,774±0,08	0,817±0,11	0,805±0,14
Шейка бедра	0,703±0,10	0,732±0,10*	0,733±0,09*	0,765±0,14	0,788±0,18	0,774±0,17
Область Варда	0,532±0,13	0,574±0,14	0,428±0,38	0,576±0,12	0,695±0,13	0,558±0,13
Трохантер	0,564±0,10	0,614±0,09*	0,623±0,11*** #	0,568±0,15	0,633±0,17	0,628±0,16
Проксимальный отдел бедра (total)	0,740±0,08	0,770±0,09*	0,770±0,10*	0,781±0,17	0,818±0,19	0,814±0,18
Дистальный отдел предплечья	0,346±0,08	0,355±0,07	0,333±0,06	0,313±0,06	0,363±0,04	0,312±0,06

p*<0,05, *p*<0,01, ****p*<0,001 по сравнению с исходным уровнем,#*p*<0,05 по сравнению с 6 мес. лечения.

Таблица 3

Изменения биохимических показателей на фоне лечения

Показатели	Группа лечения			Контроль		
	исходно	6 мес.	12 мес.	исходно	6 мес.	12 мес.
Кальций общий в сыворотке, ммоль/л	2,35±0,12	2,25±0,40*	2,25±0,08*	2,34±0,13	2,34±0,13	2,30±0
Кальций ионизированный в сыворотке, ммоль/л	1,24±0,03	1,21±0,03*	1,20±0,04* #	1,23±0,03	1,21±0,09	1,23±0,02
Фосфор неорганический в сыворотке, ммоль/л	1,08±0,16 #	1,13±0,27	1,11±0,17 #	1,29±0,26	1,29±0,18	1,34±0,24
Кальций/креатинин мочи	0,03±0,02	0,02±0,01 #	0,03±0,02	0,03±0,02	0,04±0,02	0,03±0,02
Экскреция кальция в суточной моче, моль/сут.	3,16±1,14	3,21±1,36	2,14±1,09* ##	3,23±1,67	4,38±1,40	5,14±2,60*
Щелочная фосфатаза, ед/л	96,3±43,7	63,5±15,6*	60,7±13,8* ###	87,1±34,0	77,1±24,50	104±21,7
Остеокальцин, нг/мл	28,0±8,70	23,4±10,40 #	20,3±8,20 #	36,9±12,5	41,4±18,3	40,4±20,4
ПТГ, пг/мл	94,2±34,9	105±23,5	87,9±39,3 #	102±29,8	103±21,0	47,1±28,1*

**p*<0,05 по сравнению с исходным уровнем#*p*<0,05, ##*p*<0,01, ###*p*<0,0001 по сравнению с контролем

контролем через 12 месяцев). Также на фоне терапии через 6 месяцев наблюдалось уменьшение по отношению к контролю экскреции кальция в утренней порции мочи (*p*<0,05), а через 12 месяцев — снижение суточной экскреции кальция (*p*<0,05 по сравнению с исходным уровнем и контролем), при том, что в контроле к концу наблюдения отмечено повышение данного показателя. Кроме того, обращает на себя внимание снижение к концу наблюдения у контрольных пациентов уровня ПТГ (*p*<0,05 по сравнению с исходным уровнем и группой лечения) при отсутствии значимой динамики при приеме алендроната натрия (табл. 3).

Выраженность болевого синдрома в спине достоверно снизилась с 3,2±1,3 до 2,7±1,4 балла через 6 месяцев лечения (*p*<0,05) и в дальнейшем также продолжала уменьшаться, причем через 9 и 12 месяцев были выявлены достоверные различия с группой контроля, где динамики болевого синдрома практически не было (рис. 1). Субъективное уменьшение болей в спине (уже через 3 месяца терапии алендронатом натрия) наблюдалось и по результатам анкетирования больных по оценке их качества жизни (табл. 4). Кроме того, проведенное лечение ассоциировалось с расширением физических возможностей пациентов при работе по дому уже через 3 месяца терапии, повышением общей оценки собственного здоровья через 6 месяцев, увеличением повседневной физической активности и подвижности через 9 месяцев. Достоверное улучшение суммарного индекса качества жизни наблюдалось к шестому месяцу лечения. Следует отметить, что проведенная терапия не способствовала повышению у больных социальной активности и улучшению умственных функций (табл. 4).

Обращает на себя внимание, что все больные оценили на «отлично» удобство приема препарата (одна таблетка в неделю) и удовлетворение от проведенной терапии (рис. 2).

Побочные эффекты выявлены у трех пациенток, каждая из которых имела анамнез язвенно-эрозивных заболеваний верхних отделов ЖКТ, но на момент назначения терапии эти заболевания находились в состоянии стойкой многолетней ремиссии. У двух больных через 1 месяц лечения было диагностировано обострение эрозивного гастрита, ремиссия которого составляла более 5 лет, и у одной женщины через 6 месяцев возник рецидив язвенной болезни желудка, ремиссия которой наблюдалась в течение 25 лет. Во всех трех



Рис. 1. Динамика болевого синдрома в спине

случаях диагноз был подтвержден с помощью эндогастродуоденоскопии и, в связи с обострением заболеваний, препарат был отменен. У остальных больных переносимость алендроната натрия была хорошей.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные по динамике МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости подтверждают хорошую эффективность алендроната натрия (70 мг 1 раз в неделю) в лечении постменопаузального остеопороза. В зарубежных работах при применении алендроната натрия в дозировке 70 мг 1 раз в неделю через 12 месяцев был получен прирост МПК на 5,1% [13, 14], в российском многоцентровом исследовании — на 7,4% [6], что сопоставимо с нашими результатами.

Таблица 4

Показатели качества жизни на фоне лечения.

Показатель (баллы)	Группа лечения					Контроль				
	исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.	исходно	3 мес.	6 мес.	9 мес.	12 мес.
Болевой синдром	12,4±5,11	9,25±5,61 ^b	7,91±5,13 ^a	6,73±4,20 ^{bd} *	6,27±4,4 ^{bdf} *	9,54±5,65	10,3±4,57	9,61±4,61	10,5±4,27	10,6±4,95
Повседневная физическая активность	6,33±2,67	5,33±2,54	5,18±2,56	4,36±2,84 ^{af}	4,36±2,84 ^{af}	5,46±3,07	4,85±2,88	4,77±3,40	5,33±3,63	5,70±3,71
Физическая функция (работа по дому)	9,25±4,83	8,16±4,43 ^a	7,00±3,63	6,00±3,66 ^{adg}	5,91±3,75 ^{adg}	7,15±4,52	7,15±4,20	6,85±4,36	7,50±4,17	8,60±4,06
Физическая функция (подвижность)	11,7±6,90	10,6±6,90	9,36±6,87	8,27±5,66 ^{ad}	8,27±5,66 ^{ad}	8,54±6,64	8,31±6,21	7,85±6,08	8,66±6,80	10,1±6,95
Отдых, социальная активность	12,6±5,05	11,3±5,77 ^a	11,0±5,69	10,7±5,80	10,6±5,83	9,85±4,54	9,92±4,91	9,92±4,86	10,0±5,20	10,6±4,37
Общая оценка здоровья	9,17±2,32	7,92±3,12	7,27±2,49 ^a	6,91±2,17 ^a	7,00±2,24 ^a	8,62±2,06	8,77±2,16	8,46±2,36	8,17±2,73	8,50±2,68
Умственная функция	16,8±4,58	16,7±4,61	17,1±5,05	16,8±4,64	16,4±4,78	15,9±6,05	16,4±5,65	15,7±6,03	15,5±6,27	15,7±6,02
Суммарный индекс качества жизни	78,8±25,3	70,8±30,3	64,8±25,7 ^a	59,8±24,2 ^{bdf}	58,9±24,9 ^{bdf}	65,7±22,2	65,6±23,4	63,1±24,7	65,6±27,8	69,9±25,5

^a $p < 0,05$, ^b $p < 0,01$, ^c $p < 0,001$ по сравнению с исходным уровнем,
^d $p < 0,05$, ^e $p < 0,01$ по сравнению с 3 мес. лечения,

^f $p < 0,05$, ^g $p < 0,01$ по сравнению с 6 мес. лечения,
^{*} $p < 0,05$ по сравнению с контролем.



Рис. 2.

Субъективная оценка больными терапии алендронатом натрия в дозировке 70 мг 1 раз в неделю

Отмеченное уже через 6 месяцев лечения снижение активности щелочной фосфатазы в сравнении с исходными значениями и уровня остеокальцина в сравнении с контролем свидетельствует как о замедлении костеобразования, так и о снижении скорости костного метаболизма в целом.

Одним из механизмов антирезорбтивного действия бисфосфонатов является замедление превращения предшественников остеокластов в зрелые активные клетки [1]. Как показывают исследования, при лечении алендронатом натрия одновременно снижается уровень всех маркеров костного ремоделирования — как резорбции, так и костеобразования, однако уровень последних уменьшается в меньшей степени, что способствует установлению положительного костного баланса [6, 7, 9, 12, 13, 14].

Выявленное умеренное понижение кальциемии и кальцийурии у больных, получавших алендронат натрия, указывает на его гипокальциемическое действие, наблюдавшееся практически во всех исследованиях [6, 7, 12, 13, 14]. Хотя

средний уровень кальция на фоне терапии алендронатом натрия практически никогда не выходит за пределы нормальных значений, возникающий отрицательный кальциевый баланс может привести к повышению уровня ПТГ. В нашей работе субклинический гиперпаратиреоз отмечался в обеих группах еще на этапе скрининга, что свидетельствует о фоновом дефиците кальция и витамина D, достаточно распространенном у женщин в постменопаузе в Московском регионе [4]. К концу наблюдения у больных в группе контроля, принимавших ежедневно не менее 1000 мг кальция, повысилась суточная экскреция кальция и снизился уровень ПТГ, что указывает на усиление абсорбции кальция в кишечнике [11] и восполнение имевшегося исходно кальциевого дефицита. Вместе с тем на фоне лечения алендронатом натрия, несмотря на одновременный прием аналогичных дозировок кальция, было выявлено снижение экскреции кальция в суточной моче, а уровень ПТГ через 12 месяцев был достоверно выше, чем в контроле. Эти данные демонстрируют, что терапия алендронатом натрия способствует развитию вторичного гиперпаратиреоза, которое не может предотвратить назначение препаратов кальция. Следует отметить, что в работах, где терапия алендронатом натрия комбинировалась с ежедневным приемом 200—400 МЕ витамина D, также наблюдалось повышение уровня ПТГ [3, 6, 10]. В связи с этим для предотвращения вторичного гиперпаратиреоза лечение алендронатом натрия целесообразно сочетать с препаратами витамина D в дозах, по-видимому, не менее 600—800 МЕ/сут.

Хотя алендронат натрия не обладает прямым анальгетическим эффектом, применение препарата, по-видимому, вызывает уменьшение числа структурных микроповреждений костной ткани. Это способствует субъективному уменьшению болей в спине, обусловленных наличием компрессионных деформаций тел позвонков, и, вероятно, как следствие, расширению физической активности, увеличению подвижности, повышению общего уровня здоровья и качества жизни в целом (табл. 4). Вместе с тем закономерно, что применение алендроната натрия не приводит к улучшению умственной функции и социальной активности, которая в значительной степени зависит от устоявшихся привычек и стиля жизни.

В настоящее время одной из основных проблем лекарственной терапии остеопороза является низкая комплаентность, связанная, в первую очередь, с необходимостью ежедневного длительного приема препаратов. Как отметили все лечившиеся женщины, дозировка алендроната натрия 70 мг 1 раз в неделю очень удобна для длительного применения и не вносит дискомфорта в привычный уклад жизни.

Это, безусловно, способствует повышению приверженности больных к терапии и качества лечения в целом, что подтверждается результатами многих работ [14,15].

По данным крупных зарубежных исследований, алендронат натрия в целом удовлетворительно переносится, однако риск развития эрозивных осложнений в верхних отделах ЖКТ ограничивает широту применения препарата [7, 8, 12, 13, 14, 15], при этом частота побочных реакций со стороны ЖКТ при применении дозировки 70 мг 1 раз в неделю сопоставима с дозировкой 10 мг/сут. [12, 13, 14, 15]. Из-за малой выборки полученные нами данные не позволяют делать однозначных выводов о распространенности эрозивно-язвенных осложнений верхних отделов ЖКТ при лечении алендронатом натрия. Однако очевидно, что у пациентов, имеющих эрозивные или язвенные заболевания верхних отделов ЖКТ, даже в стадии стойкой многолетней ремиссии, препарат необходимо применять с осторожностью, а в случае назначения — рекомендовать постоянное наблюдение гастроэнтеролога.

ВЫВОДЫ

1. При постменопаузальном остеопорозе терапия алендронатом натрия 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с препаратами кальция уже через 6 месяцев лечения достоверно повышает МПК позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, в том числе шейки бедра и трохантера.

2. Аллендронат натрия замедляет скорость костного ремоделирования, а также характеризуется слабым гипокальциемическим действием, что может способствовать развитию вторичного гиперпаратиреоза. Для предотвращения вторичного гиперпаратиреоза лечение алендронатом натрия необходимо комбинировать не только с препаратами кальция, но и витамина Д в дозе 600—800 МЕ/сут.

3. У женщин с постменопаузальным остеопорозом терапия алендронатом натрия субъективно способствует уменьшению болей в спине, расширению физической активности, увеличению подвижности, повышению общего уровня здоровья и качества жизни в целом.

4. Аллендронат натрия с кратностью назначения 1 раз в неделю удобен для длительного применения. Аллендронат натрия в целом удовлетворительно переносится, однако, у пациентов, имеющих эрозивные или язвенные заболевания верхних отделов ЖКТ, препарат необходимо применять с осторожностью, а в случае назначения — рекомендовать постоянное наблюдение гастроэнтеролога.

SUMMARY

The aim of this study was to assess effectiveness and tolerability of alendronate in women suffered of postmenopausal osteoporosis.

15 postmenopausal women with primary osteoporosis (age 61.0 ± 4.8 ($M \pm \sigma$) years) was administered alendronate in dosage 70 mg weekly with calcium supplementation (1000 mg daily) for 12 months. Control group consisted of 19 women also suffered from postmenopausal osteoporosis (age 61.7 ± 5.2 years) received only calcium salts for study period.

There was a significant increase vs baseline in BMD in lumbar spine (in 2.1% in 6 months and in 2.7% in 12 months), in femoral neck from (in 2.1% and 3.3% accordingly), in trochanter (in 5.5% and 6.3% accordingly) and in total proximal femur (in 2.9% and 1.9% accordingly) in treated patients. We also found in treated group a marked decrease in serum ionized calcium from 1.24 ± 0.03 to 1.21 ± 0.03 mmol/l in 6 months and to 1.2 ± 0.04 mmol/l in 12 months ($p < 0.05$ vs baseline), in alkaline phosphatase from 98.7 ± 44.8 to 63.5 ± 15.6 u/l in 6 months ($p < 0.05$ vs baseline) and to 60.7 ± 13.8 u/l in 12 months ($p < 0.05$ vs baseline and $p < 0.0001$ vs control), in osteocalcin from 28.0 ± 8.7 to 23.4 ± 10.4 ng/ml in 6 months and to 20.3 ± 8.2 ng/ml ($p < 0.05$ vs

control), and in urinary calcium/creatinine excretion and daily calcium excretion. Back pain and quality of life significantly improved in treated group, and regimen of alendronate dosing was highly convenient in all patients' opinion. Tolerability of alendronate was satisfactory but 3 patients stopped the treatment due to gastrointestinal side effects.

Those results demonstrate that alendronate in dosage 70 mg weekly increases BMD, decreases serum and urinary calcium and bone turnover markers, improved back pain and quality of life and is at satisfactory tolerability in women with postmenopausal osteoporosis.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Рожинская Л.Я. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза 10-летний опыт применения алендроната (фосамакса). Обзор литературы // Остеопороз и остеопатии. 2005; 1:20—30.
2. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение (Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк) // М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 176 с.
3. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом — фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 1998; 2:28—32.
4. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Уровень витамина Д в сыворотке крови у женщин в постменопаузе // Тезисы II Российского конгресса по остеопорозу, Ярославль, 29 сентября—1 октября 2005 г. 97—98.
5. Скрипникова И.А., Косматова О.В. и др. Результаты длительного лечения постменопаузального остеопороза бисфосфонатом — фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 2004; 1:16—19.
6. Скрипникова И.А., Косматова О.В. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. 2005; 3:34—37.
7. Bell N.H., Bilezikian J.P., et al. Alendronate increases bone mass and reduces markers in postmenopausal African-American women // J. Clinical Endocrinology Metabolism 2002. Jun; 87(6): 2792—7.
8. Bone H.G., Hosking D., et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // New England J. Medicine, 2004. Vol. 350: 1189—1199.
9. Greenspan S., Fild-Munves E., et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clinic Proceedings, 2002. Vol. 77: 1044—1052.
10. Massari F., Zanchetta S.R., et al. PTH levels in postmenopausal women with osteoporosis treated with alendronate. // J. Bone Mineral Research, 1997. Vol. 12 (Suppl 1): 470.
11. Nordin B.E.C. Calcium, phosphate and magnesium metabolism. Edinburgh, 1976. P.469—500.
12. Pols H.A., Felsenberg D., et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study // J. Osteoporosis International, 1999. Vol.9(5): 461—468.
13. Rizzoli R., Greenspan S.L., et al. Two-years results of once-weekly administration of Alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Bone Mineral Research, 2002. Vol. 17: 1988—1996.
14. Schnitzer T., Bone H.G., et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment osteoporosis // Aging Clinical Experimental Research, 2000. Vol. 12: 1—12.
15. Simon J.A., Lewiecki E.M., et al. Patient preference for once-weekly 70 mg versus once-daily 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clinical Therapeutics, 2002. Vol. 24: 1871—86.