

АКЛАСТА В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ СИСТЕМНОГО ОСТЕОПОРОЗУ (РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ)

Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В., Вайда В.М., Дзерович Н.І., Поворознюк Вас.В.

ДУ «Інститут геронтології АМН України»,

Український науково-медичний центр проблем остеопорозу, Київ

У зв'язку з існуючими демографічними тенденціями й збільшенням у популяції людей старших вікових груп проблема остеопорозу набуває все більшої актуальності. Завдяки досягненням останніх років в Україні широко використовують різні антиостеопоротичні препарати, проте, важливим фактором, необхідним для ефективного лікування, є прихильність (комплаєнтність) пацієнта до терапії.

Найбільшим класом антиостеопоротичних препаратів є бісфосфонати, серед яких золендронова кислота (препарат зареєстрований в Україні під назвою Акласта) є найсильнішим інгібітором фарнезилпірофосфат-синтази. Прийом Акласта один раз на рік має ряд переваг перед іншими бісфосфонатами, серед яких найбільш важливим є збільшення прихильності до терапії, а чим зручніше пацієнтові приймати препарат, тим точніше він дотримується рекомендацій лікаря й, відповідно, будуть отримані кращі результати лікування.

На даний час на базі Міжнародного остеартрологічного центру й відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології АМН України» виконано 247 ін'єкцій препарату Акласта пацієнтам із системним (первинним та вторинним) остеопорозом. Основним показом до призначення препарату був постменопаузальний остеопороз з ускладненнями (малотравматичні переломи тіл хребців та інш.).

Нами проведене відкрите проспективне дослідження щодо вивчення ефективності та безпечності препарату Акласта в лікуванні постменопаузального остеопорозу. Дослідження було схвалене місцевим комітетом етики, всі його учасники підписали добровільну інформовану згоду.

Мета дослідження – оцінити ефективність і безпечність препарату Акласта («Новартіс Фарма») в лікуванні жінок

старших вікових груп з постменопаузальним остеопорозом.

Завдання роботи:

1. Вивчити вплив препарату Акласта на показники мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) у жінок з постменопаузальним остеопорозом.

2. Оцінити вплив препарату Акласта на вираженість вертебрального болювого синдрому та якість життя жінок з остеопорозом.

3. Вивчити безпечність і переносимість препарату Акласта при використанні в жінок старших вікових груп із системним остеопорозом.

Об'єкт дослідження. У даному фрагменті дослідження проаналізовані показники 89 жінок віком 40-89 років з постменопаузальним остеопорозом. Діагноз остеопорозу встановлювали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) чи клінічно (враховуючи в анамнезі факт наявності малотравматичних переломів тіл хребців, стегнової чи променевої кістки та інш.). Середні показники T-критерію, за даними DXA, склали відповідно на рівні поперекового відділу хребта $-2,73 \pm 0,13$ SD, на рівні шийки стегнової кістки $-2,34 \pm 0,08$ SD. У більш ніж 95% пацієнтів в анамнезі спостерігались малотравматичні переломи, у 83,1% при рентгеноморфометричному дослідженні хребта діагностовано деформації тіл хребців (компресійні чи клиноподібні). Клінічні та демографічні характеристики пацієнток представлені в табл. 1.

У дослідження не включали пацієнток, які з лікувальною метою протягом останніх 3 міс. до початку дослідження застосовували антирезорбенти чи стимулятори формування кісткової тканини (кальцитоніни, бісфосфонати, стронцію ранелат та інш.) або приймали лікарські засоби, які впливають на метаболізм кісткової тканини, а також

Таблиця 1. Клініко-анамнестичні показники жінок, що приймали препарат Акласта

Показники	M±m	Min - Max
Вік, роки	65,3±0,8	47,0-86,0
Зріст, см	158,6±0,6	139,0-172,0
Маса, кг	69,6±1,4	46,0-100,0
Індекс маси тіла, ум.од.	27,2±0,6	18,3-39,1
Вік менархе, роки	13,9±0,2	10,0-20,0
Вік менопаузи, роки	48,2±0,9	43,0-58,0
Тривалість постменопаузи, роки	16,4±1,0	1,0-44,0
Середній рівень болю (за шкалою ВАШ-2), бали	4,3±0,2	1,0-9,0
МЩКТ всього скелета, г/см ²	0,96±0,01	0,76-1,20
МЩКТ поперекового відділу хребта (L ₁ -L _{IV}), г/см ²	0,85±0,02	0,42-1,21
МЩКТ шийки стегнової кістки, г/см ²	0,71±0,01	0,41-0,95
МЩКТ стегнової кістки, г/см ²	0,76±0,01	0,37-1,03
T-показник всього скелета, ум. од.	-2,01±0,13	-4,59-1,11
T-показник поперекового відділу хребта (L ₁ -L _{IV}), ум. од.	-2,73±0,13	-6,33-0,25
T-показник шийки стегнової кістки, ум. од.	-2,34±0,08	-4,20--0,61
Наявність остеопоротичних переломів у анамнезі, %		95,5
Наявність переломів тіл хребців, %		83,1

пацієнтів із супутньою патологією в стадії суб- або декомпенсації.

Методи дослідження. На початку дослідження всім пацієнткам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, яке включало загальний аналіз крові та сечі, біохімічне дослідження крові, визначення рівня кальцію в сироватці крові, рентгенологічне дослідження грудного й поперекового відділів хребта, електрокардіографічне дослідження та двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію.

Оцінку структурно-функціонального стану кісткової тканини проводили з використанням рентгенівського денситометра «Prodigy» (GE Medical systems, Lunar, model 8743, 2005). Методом DXA визначали показники МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки (вся стегнова кістка, її шийка, зона трохантера та великого вертлюга) й передпліччя (його ультрадистальний відділ, середня третина та загальний

показник) і всього скелета. Також оцінювали T-показник (порівняння з піковими значеннями МЩКТ здорових осіб у віці 20 років) та Z-показник (порівняння щодо середніх значень, нормативних для даного віку та статі). Для характеристики порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини користувалися рекомендаціями ВООЗ, згідно яких зниження T-показника більш ніж на 1 стандартне відхилення (SD) розглядається як остеопенія, зниження T на 2,5 SD і більше як остеопороз.

Оцінку вираженості вертебрального болювого синдрому, ступінь впливу остеопорозу на фізичну активність і психічний стан, а також якість життя пацієнтів визначали за допомогою уніфікованих опитувальників. Вираженість вертебрального болювого синдрому оцінювали за даними чотирьохскладової візуальної аналогової шкали (ВАШ), яка включає чотири 10-бальні підшкали: рівень болю на момент опитування (ВАШ-1), середній (типовий) рівень болю (ВАШ-2), мінімальний рівень болю (в найкращий період хвороби) (ВАШ-3) і максимальний рівень болю (в найгірший період хвороби) (ВАШ-4). Результат визначається як сума балів за кожною підшкалою окремо. Показники якості життя оцінювали за допомогою Європейського опитувальника якості життя (*EuroQuality of life* або *EuroQol-5D*), який включає дві підшкали: *EuroQol-5D-1* — загальний стан, пов'язаний із хворобою, його вплив на повсякденну активність пацієнта (пересування, активність у повсякденному житті, самообслуговування, вираженість болювого синдрому, настрої) і *EuroQol-5D-2* — зміна загального стану на тлі лікування. Результат визначається як сума балів за кожною підшкалою окремо. Показники порушення життєдіяльності та загальної активності оцінювали за допомогою опитувальників Роланда-Моріса («Біль у нижній ділянці спини й порушення життєдіяльності»), який включає 18 питань з відповідями «так» чи «ні») і ECOS-16 («Ваш стан протягом минулого тижня, пов'язаний з болем у спині»), який включає 16 питань з п'ятьма варіантами відповідей у кожному). Результат визначається як сума балів. Всі опиту-

вальники заповнювали пацієнти під контролем лікаря.

Тривалість спостереження склала 2 роки, всі дослідження проводили на початку дослідження і через 3, 6, 9, 12 та 24 міс. спостереження. Аналіз у підгрупах проводили залежно від віку хворих (50-59, 60-69 і 70-79 років), ступеня вираженості змін кісткової тканини (остеопороз та остеопенія), наявності переломів різної локалізації (переломи тіл хребців, малотравматичні периферичні переломи та інш.).

Динаміку показників (%) обчислювали за формулою:

Δ показника (%) = [(показник після – показник до) / показник до] · 100.

Отримані результати аналізували з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми «Statistika 6.0» Copyright© «StatSoft, Inc», з використанням критерію Ст'юдента для споріднених вибірок і однофакторного дисперсійного аналізу Anova. Відмінності показників вважали достовірними при $p < 0,05$.

Схема лікування. Препарат Акласта призначали згідно інструкції внутрішньовенно крапельно 1 раз на рік на тлі постійного прийому комбінованого препарату кальцію та вітаміну D по 2 табл. на добу протягом 12 міс. (з розрахунку 1000 мг/д кальцію і 600-800 МО/д вітаміну D). Препарат Акласта (5 мг на 100 мл готового для інфузії розчину) вводили внутрішньовенно крапельно зі стабільною швидкістю. Час інфузії складав 15-20 хвилин. Для профілактики грипоподібних реакцій протягом перших трьох днів призначали парацетамол у дозі 500-1000 мг/д per os (при необхідності).

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі впливу терапії препаратом Акласта на вираженість вертебрального больового синдрому за даними чотирьох-складової анкети ВАШ через 3 міс. спостереження встановлено достовірне зменшення показників вираженості болю на момент опитування (ВАШ-1), типового (ВАШ-2), мінімального (ВАШ-3) та максимального (ВАШ-4) рівня болю, яке залишалось достовірним і через 12 міс. спостереження (табл. 2).

Зменшення вираженості больового синдрому супроводжувалось достовірним по-

Таблиця 2. Динаміка вертебрального больового синдрому та якості життя в постменопаузальних жінок на тлі лікування препаратом Акласта ($\Delta \pm SD$)

Показники		t	p
ВАШ-2 (середній рівень болю)			
3 міс.	-0,724±2,133	3,2	0,002
6 міс.	-0,396±2,540	1,3	0,20
9 міс.	-0,141±2,633	0,3	0,73
12 міс.	-1,058±2,366	2,9	0,005
ВАШ-3 (мінімальний рівень болю)			
3 міс.	-0,730±1,742	3,9	0,0002
6 міс.	-0,776±2,285	2,8	0,007
9 міс.	0,090±2,640	-0,2	0,83
12 міс.	-0,942±2,164	2,9	0,006
ВАШ-4 (максимальний рівень болю)			
3 міс.	-0,793±2,417	3,1	0,003
6 міс.	-0,873±2,818	2,5	0,01
9 міс.	-0,910±,513	1,6	0,11
12 міс.	-1,035±2,700	2,5	0,01
Анкета Роланда-Моріса			
3 міс.	-1,960±4,199	4,4	0,0000
6 міс.	-1,918±4,402	3,6	0,0007
9 міс.	-2,192±,0575	2,7	0,01
12 міс.	-2,151±4,465	3,2	0,003
ECOS-16			
3 міс.	-5,230±7,484	6,5	0,0000
6 міс.	-4,657±10,795	3,5	0,0008
9 міс.	-4,474±10,381	2,7	0,01
12 міс.	-5,698±11,005	3,4	0,002
EuroQol-5D			
3 міс.	-0,667±1,604	3,9	0,0002
6 міс.	-0,701±1,596	3,6	0,0006
9 міс.	-0,667±1,595	2,6	0,01
12 міс.	-0,419±1,636	1,7	0,10

крацанням загального стану хворих і підвищенням рівня їх життєвої активності. За результатами опитувальника Роланда-Моріса (табл. 2) уже через 3 міс. спостерігали достовірне зменшення показників на 12%, яке утримувалося й через 6, 9 та 12 міс. спостереження. Також нами встановлене достовірне зниження показників анкети ECOS-16, яке було максимальним через 3 та 6 міс. спостереження й залишалось достовірно нижчим порівняно з вихідними показниками на 9 та 12 міс. спостереження.

Покращання загального стану пацієнток підтверджувалось і зменшенням показників анкети EuroQol-5D-1 (табл. 2). Позитивна динаміка показників якості життя була вираженою протягом перших 9 міс. спостереження, проте на 12 міс. спостереження відбувалось деяке зростання показників, що свідчить про погіршення загального стану пацієнтів.

При аналізі даних двофотонної рентгенівської денситометрії під впливом ліку-

вання препаратом Акласта найбільш виражена позитивна динаміка показників встановлена (табл. 3) на рівні поперекового відділу хребта (L_I-L_{IV}). Динаміка показника МЦКТ складала відповідно через 3 міс. - 4,6%, 6 міс. - 5,1%, 9 міс. - 7,7% і 12 міс. - 8,0%.

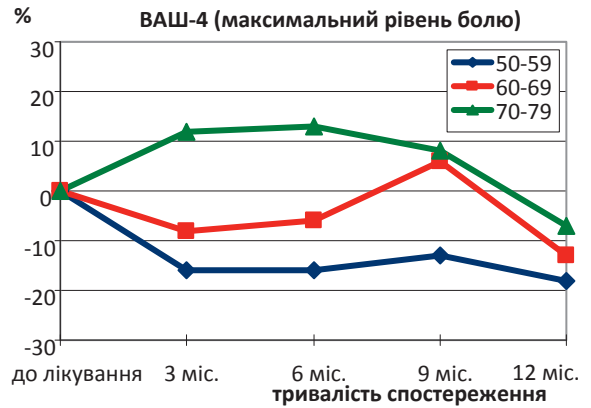
Таблиця 3. Динаміка МЦКТ різних регіонів скелета в жінок у постменопаузальному періоді на тлі лікування препаратом Акласта ($\Delta \pm SD$)

Показники	t	p	
<i>МЦКТ всього скелета</i>			
3 міс.	0,010±0,024	-3,8	0,0003
6 міс.	0,012±0,022	-4,5	0,0000
9 міс.	0,017±0,024	-4,6	0,0000
12 міс.	0,015±0,0240	-4,0	0,0002
<i>МЦКТ поперекового відділу хребта</i>			
3 міс.	0,043±0,055	-7,5	0,0000
6 міс.	0,048±0,054	-7,2	0,0000
9 міс.	0,073±0,051	-9,4	0,0000
12 міс.	0,070±0,057	-8,5	0,0000
<i>МЦКТ шийки стегнової кістки</i>			
3 міс.	0,005±0,037	-1,2	0,24
6 міс.	0,011±0,054	-1,6	0,12
9 міс.	0,011±0,041	-1,7	0,10
12 міс.	0,009±0,058	-1,0	0,31
<i>МЦКТ стегнової кістки</i>			
3 міс.	0,015±0,042	-3,4	0,001
6 міс.	0,004±0,085	-0,4	0,69
9 міс.	0,003±0,071	-0,3	0,78
12 міс.	0,005±0,078	-0,5	0,63

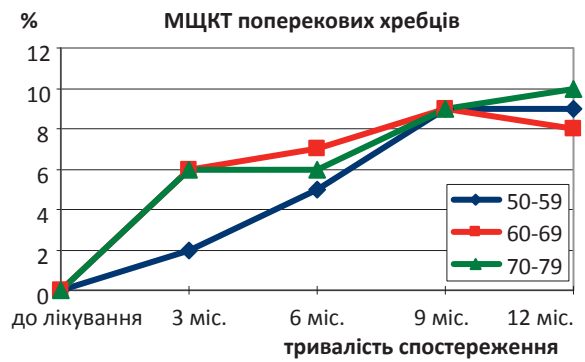
Динаміка показників МЦКТ стегнової кістки, її шийки, трикутника Варда, зони вертлюга, а також різних регіонів променевої кістки була менш вираженою та не достовірною протягом усього періоду спостереження.

При аналізі показників МЦКТ всього скелета нами встановлена позитивна їх динаміка вже через 3 міс. спостереження, яка утримувалась протягом усього періоду спостереження (табл. 3).

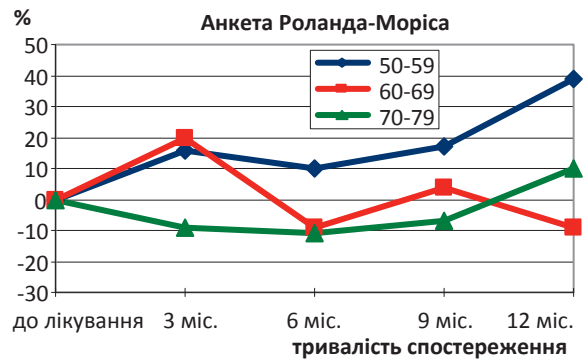
При аналізі показників вертебрального больового синдрому, МЦКТ та якості життя в підгрупах залежно від віку нами виявлена позитивна тенденція в їх динаміці в усіх вікових групах. Достовірних відмінностей показників вираженості больового синдрому та якості життя на початку дослідження та протягом періоду спостереження не відзначалося в підгрупах залежно від віку. Темпи приросту МЦКТ не відрізнялись у групах залежно від віку обстежених протягом усього періоду спостереження (рис. 1).



А



Б



В

Рис. 1. Динаміка показників больового синдрому (А), МЦКТ хребта (Б) та якості життя (В) на тлі лікування Акластою залежно від віку та періоду спостереження.

При аналізі динаміки показників рентгівенської денситометрії залежно від ступеня тяжкості змін у кістковій тканині (пацієнтки з остеопорозом чи остеопенією) нами не виявлено достовірних відмінностей у групах протягом усього періоду спостереження (рис. 2).

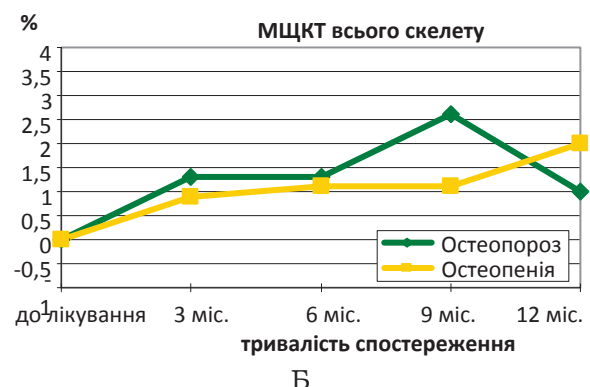
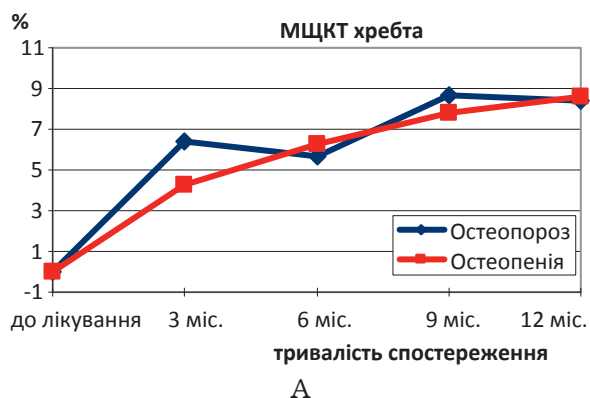


Рис. 2. Динаміка показників МЩКТ хребта (А) та всього скелета (Б) на тлі лікування Акластою залежно від вираженості змін у кістковій тканині та періоду спостереження.

Нами не виявлено достовірних відмінностей у динаміці показників структурно-функціонального стану різних регіонів скелета, а також у показниках, які характеризують вираженість вертебрального болювого синдрому та якості життя, залежно від наявності в анамнезі остеопоротичних переломів різної локалізації (рис.3).

Також за результатами даного дослідження не виявлено достовірних відмінностей у динаміці показників рентгенівської денситометрії в групах залежно від наявності та кількості (1, 2-3, 4 і більше) деформацій тіл хребців.

У 10 постменопаузальних жінок оцінено динаміку вертебрального болювого синдрому, якості життя та показників МЩКТ різних ділянок скелета через 2 роки лікування.

При аналізі результатів нами отримано достовірне зниження вираженості болювого синдрому через 12 міс. лікування, яке ще більшою мірою посилювалось при повтор-

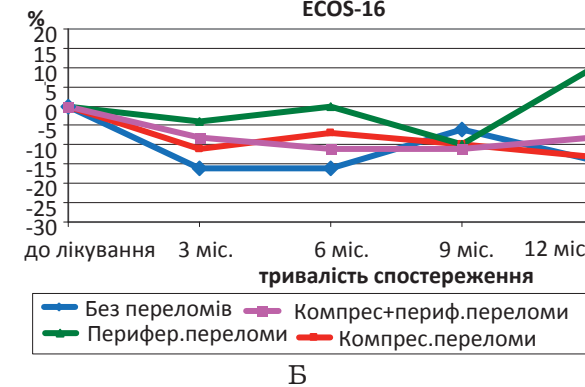
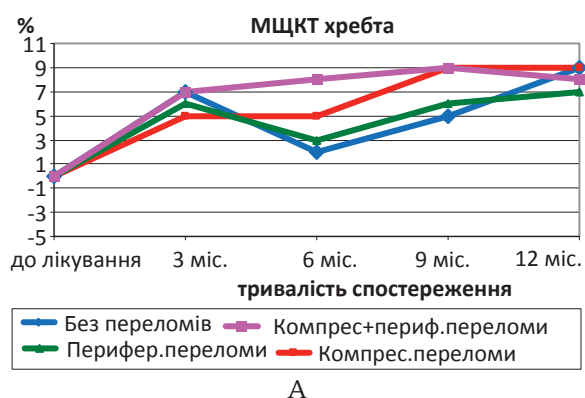


Рис. 3. Динаміка показників МЩКТ хребта (А) та якості життя (Б) на тлі лікування Акластою залежно від наявності остеопоротичних переломів і періоду спостереження.

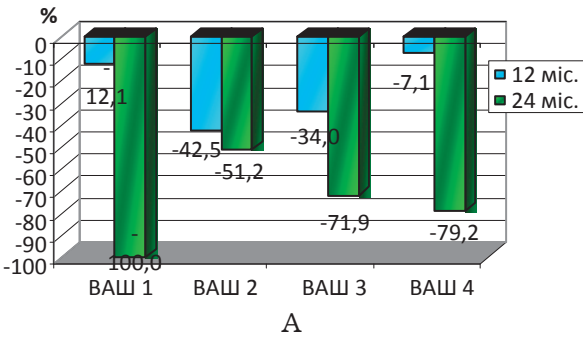
ному проведенні інфузії й оцінці показників через 24 міс. (рис. 4).

Позитивна динаміка вираженості болювого синдрому супроводжувалась покращанням показників якості життя. Так, за даними анкети ECOS-16 динаміка показників через 12 і 24 міс. лікування склала відповідно 8,3 та 18,1% (рис. 4).

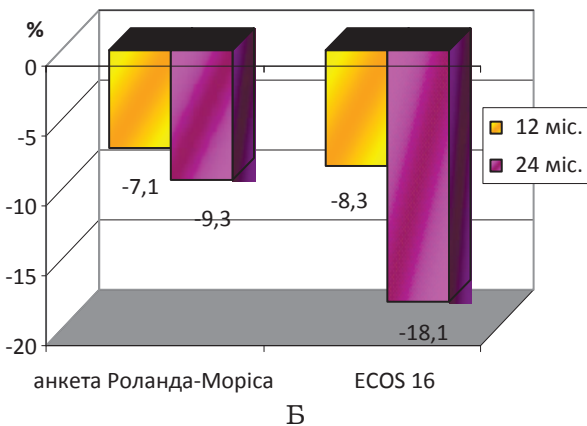
Також нами встановлена позитивна динаміка показників МЩКТ при проведенні повторної інфузії препарату. Приріст показників МЩКТ через 24 міс. спостереження на рівні поперекового відділу хребта склав 9,7% (рис. 4).

Під час проведення інфузії препарату Акласта були зафіксовані наступні побічні реакції: грипоподібні реакції – 30,6%, головний біль і загальна слабкість (9%), судоми в литкових м'язах – 1,1%. Інших проявів з боку серцево-судинної, дихальної, сечостатевої системи й шлунково-кишкового тракту зареєстровано не було. Надалі за 12 міс.

Динаміка показників візуально-аналогової шкали



Динаміка показників якості життя



Динаміка МЩКТ

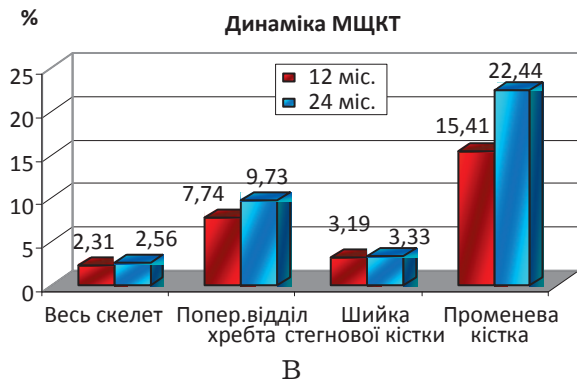


Рис. 4. Динаміка показників вертебрального болювого синдрому (А), якості життя (Б) та МЩКТ (В) на тлі лікування Акластою залежно від періоду спостереження.

спостереження за хворими інших побічних реакцій зафіксовано не було.

Таким чином, у результаті даного дослідження встановлено позитивний вплив

щорічних інфузій золендронової кислоти на вираженість вертебрального болювого синдрому, показники мінеральної щільності кісткової тканини та якості життя. Позитивна динаміка показників не відрізнялась у групах залежно від віку хворих (50-59, 60-69 і 70-79 років), ступеня вираженості змін кісткової тканини (остеопороз та остеопенія) та наявності переломів різної локалізації (переломи тіл хребців, малотравматичні перимефичні переломи та інш.). Побічні реакції на інфузію були зареєстровані лише в ранньому періоді й склали близько 30%. Найчастішими з них були грипозні явища, які купувались протягом перших 3 днів. Зважаючи на це, препарат Акласта може бути рекомендований для лікування встановленого остеопорозу в жінок у постменопаузальному періоді як безпечний та ефективний антиостеопоротичний засіб.

Література

1. Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современной медицине // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2003. – № 7. – С. 15–19.
2. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи (у 3-х томах) - К.: Експрес, 2009. - 482 с.
3. Поворознюк В.В., Григор'єва Н.В. Менопауза і костно-м'язова система. – К.: ВПЦ «Експрес», 2004. – 512 с.
4. Поворознюк В.В. Григор'єва Н.В., Вайда В.М. та співавтори. Ефективність золендронової кислоти в лікуванні жінок у постменопаузальному періоді з остеопорозом // Проблеми старіння і довголіття. – 2010. – Т.19, №3. – С. 291-292.
5. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. // N Engl J Med. – 2007. – 356. – P.1809–1822.
6. Lyles K.W., Colyn-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. // N Engl J Med. – 2007. – 357. – P. 1799 - 1809.
7. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // N Engl J Med. – 2002. – 346. – P. 653 - 661.