

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕЧНОСТІ АЛЕНДРОНОВОЇ КИСЛОТИ В ЛІКУВАННІ ОСТЕОПОРОЗУ В ЧОЛОВІКІВ

Поворознюк В.В., Креслов Є.О., Орлик Т.В., Дзерович Н.І.

*Український науково-медичний центр проблем остеопорозу,
ДУ "Інститут геронтології АМН України"*

Незважаючи на прогрес у вивченні постменопаузального остеопорозу, до цього часу лише незначна увага серед науковців та практичних лікарів приділяється остеопорозу в чоловіків: методам його діагностики, профілактики та лікування. Згідно даних літератури, 20% хворих на остеопороз складають чоловіки, в яких спостерігається 25% від усіх остеопоротичних переломів стегнової кістки [1, 6, 7]. У порівнянні з жінками, чоловіки з переломами стегнової кістки мають у два рази вищу летальність, яка складає протягом першого року після перелому 30% проти 9% у жінок. Ризик остеопоротичного перелому в чоловіків становить 13-25%, тоді як у жінок – 50%. Проте ризик летальності при остеопоротичному переломі стегнової кістки в представників чоловічої статі в 2-3 рази вищий [6, 9, 17, 20].

У діагностиці остеопорозу "золотим стандартом" є метод двоенергетичної рентгівівської абсорбціометрії (DXA). Хоча рекомендації ВООЗ, які стосуються денситометричних критеріїв остеопорозу, розроблені тільки для жінок, вважають, що зменшення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) нижче 2,5 стандартних відхилень від пікової кісткової маси асоційовано зі значним збільшенням ризику переломів, як у жінок, так і в чоловіків, та є показом для призначення антиостеопоротичного лікування [8]. Необхідно зауважити, що питання доцільності лікування вирішується не тільки за результатами денситометрії, а з урахуванням факторів ризику. За даними літератури основними факторами ризику, що сприяють втраті кісткової маси в чоловіків, є: зниження рівня тестостерону та його фракцій в сироватці крові, прийом кортикостероїдів, нестача фізичної активності, низькоенергетичні переломи в анамнезі, низький індекс маси тіла, надлишок

нікотину та зловживання алкоголем, дієта з низьким вмістом кальцію, надмірне вживання кофеїну, продуктів зі значним вмістом білка, фосфору, натрію, зниження рівня вітаміну D у крові, порушення всмоктування кальцію в кишечнику, конституційні чинники [10, 13, 19].

Починати лікування остеопорозу в чоловіків згідно даних літератури необхідно у віці 65 років і старше, коли показник $T \leq -2,5$ SD, у віці 50-65 років значення T-критерію менше або дорівнює $-1,5$ SD, якщо є хоча б один фактор ризику чи перелом, у віці <50 років, якщо індекс $Z < -2$ SD при наявності як мінімум одного фактору ризику чи перелому, та в чоловіків, які мають два чи більше малотравматичних переломи [14].

Лікування остеопорозу в чоловіків складається з усунення по можливості причин, які призвели до втрати МЩКТ (куріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність та інші), підтримка збалансованої дієти з адекватним введенням кальцію (1000 мг в день у молодих чоловіків і 1200-1500 мг в день у чоловіків старше 65 років) і вітаміну D (400-800 МО в день), а також призначення антирезорбентів [2, 13].

Бісфосфонати є одними з найбільш ефективних препаратів у корекції порушень структурно-функціонального стану кісткової тканини, а також багатьма авторами визнані як препарати вибору для чоловіків. Доведена ефективність бісфосфонатів стосовно збільшення МЩКТ і запобігання вертебральним переломом і переломом шийки стегнової кістки [5, 11, 12, 16]. Єдиним бісфосфонатом, який зареєстрований в Україні та дозволений для прийому в чоловіків, є алендронат.

У літературі доведена висока ефективність алендронату в лікуванні чоловіків з

первинним остеопорозом [15, 18]. У роботі Orwoll E. et al. було показано, що в чоловіків, які протягом року отримували лікування алендронатом, відзначали збільшення МЩКТ на 7,1% на рівні поперекового відділу хребта, на 2,5% на рівні шийки стегнової кістки, а також на 2,0% в усьому скелеті. Проте, в групі плацебо збільшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта досягало 2,0%, в інших ділянках скелета достовірних змін МЩКТ не було. Частота вертебральних переломів була достовірно нижчою в групі алендронату порівняно із плацебо (0,8% проти 7,1%). Крім того, в чоловіків групи плацебо реєстрували зменшення в зрості на 2,4 мм порівняно з 0,6 мм у групі алендронату. Переносимість алендронату оцінена дослідниками як добра.

Ringe J. et al. показали велику ефективність алендронату в порівнянні з альфакальцидолом у чоловіків з інволюційним остеопорозом. Середнє збільшення МЩКТ поперекового відділу хребта після лікування на протязі двох років складало в групі алендронату 10,1% проти 2,8% у групі пацієнтів, яким призначався альфакальцидол. На рівні шийки стегнової кістки реєстрували приріст МЩКТ на 5,2% у пацієнтів, що приймали алендронат, та 2,2% у чоловіків, які лікувалися альфакальцидолом. Частота нових випадків вертебральних переломів була 18,2% та 7,4% у групі альфакальцидолу та алендронату відповідно [18].

Важливою також є оцінка ефективності та безпечності генеричних препаратів, які більш доступні для пацієнтів старших вікових груп за умови довготривалого застосування. Нами оцінена ефективність препарату алендронової кислоти “Остемакс” фармацевтичної компанії Polfarm.

Мета роботи - вивчити ефективність та безпечність препарату алендронової кислоти (“Остемакс”) у лікуванні чоловіків з остеопорозом.

Завдання дослідження. Вивчити вплив препарату “Остемакс” на мінеральну щільність кісткової тканини в чоловіків з остеопорозом.

Вивчити вплив препарату “Остемакс” на вираженість вертебрального больового синдрому в чоловіків з остеопорозом.

Вивчити безпечність препарату “Остемакс” при застосуванні в чоловіків з остеопорозом.

Об’єкт дослідження. У відділі клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ “Інститут геронтології АМН України” проведено дослідження щодо вивчення безпечності й ефективності генеричної таблетованої форми алендронату натрію – препарату “Остемакс” у лікуванні чоловіків з остеопорозом. Дослідження було схвалено місцевим комітетом етики; всі пацієнти, що брали участь у дослідженні, підписали інформовану згоду.

Було обстежено та проліковано 10 чоловіків віком 46-75 років (середній вік $55,6 \pm 2,7$ років, середній зріст $172,8 \pm 1,3$ см, середня маса тіла $72,8 \pm 3,5$ кг). У групу були включені чоловіки з порушенням структурно-функціонального стану кісткової тканини, що визначалося як зменшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта та/або стегнової кістки за Т-показником $\leq -2,0$ SD.

У дослідження не включалися пацієнти, які використовували з лікувальною метою протягом останніх 3 місяців до включення в дослідження антирезорбенти й стимулятори формування кісткової тканини (кальцитонін, бісфосфонати, стронцію ранелат), або приймали лікарські засоби, які впливають на метаболізм кісткової тканини; пацієнти, які мали тяжку супутню патологію.

Методи дослідження. До включення в дослідження кожному пацієнту проводили повне клініко-лабораторне обстеження, що включало загальний аналіз крові з формулою, загальний аналіз сечі, біохімічне дослідження крові, визначення рівня кальцію в сироватці крові, рентгенологічне дослідження грудного та поперекового відділів хребта, ЕКГ, двохенергетичну рентгенівську абсорбціометрію (DXA). Методом DXA визначали показники мінеральної щільності кісткової тканини на рівні поперекового відділу хребта, проксимального відділу стегнової кістки (вся стегнова кістка, шийка стегнової кістки, трохантер), середньої третини передпліччя, всього скелета; проводили рентгенморфометричний аналіз тіл хребців у грудному та поперековому відділах хребта.

Оцінку вираженості вертебрального болювого синдрому, ступінь впливу остеопорозу на фізичну й психологічну активність, якість життя пацієнтів визначали за допомогою уніфікованих опитувальників. Вираженість вертебрального болювого синдрому оцінювалася за даними чотирьохскладової ВАШ, що включає чотири 10-бальні підшкали ВАШ: 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 кількість балів за кожною підшкалою окремо. Показник якості життя пацієнтів оцінювався за допомогою Європейського опитувальника якості життя (EuroQuality of life або EuroQol-5D). Опитувальник включає дві підшкали: EuroQol-5D-1 – загальний стан, пов'язаний із хворобою, вплив його на повсякденну активність пацієнта (пересування, активність у повсякденному житті, самообслуговування, вираженість болювого синдрому, настрій); EuroQol-5D-2 – зміна загального стану на тлі лікування. Результат визначається як сума балів за кожною підшкалою окремо. Показники порушення життєдіяльності й загальної активності оцінювалися за допомогою опитувальників Роланда-Моріса (“Біль у нижній частині спини й порушення життєдіяльності”, включає 18 питань, що вимагають відповіді “так” чи “ні”) й ECOS-16 (“Ваш стан протягом минулого тижня, пов'язаний з болем у спині”, включає 16 питань із п'ятьма варіантами відповідей у кожному). Результат визначається як сума балів. Всі опитувальники заповнювалися самими пацієнтами під контролем лікаря.

Динаміку показників (%) обчислювали за формулою:

$$\Delta \text{ показник } (\%) = \left[\frac{\text{показник}_{\text{після}} - \text{показник}_{\text{до}}}{\text{показник}_{\text{до}}} \right] \cdot 100.$$

Всі дослідження проводилися впродовж 12 місяців – до лікування, через 3, 6, 9 і 12 місяців.

Всі отримані результати дослідження аналізувалися з використанням методів варіаційної статистики за допомогою програми “Statistica 6.0” Copyright© StatSoft, Inc.

Використовували t-критерій Ст'юдента для зв'язаних вибірок і однофакторний дисперсійний аналіз (Anova). Відмінності показників вважали достовірними при $p < 0,05$.

Схема лікування. “Остемакс” (Polpharma) призначали по 1 таблетці (70 мг алендронату) per os один раз на тиждень натщесерце у вертикальному положенні (знаходиться в цьому положенні 40-45 хвилин після прийому препарату для профілактики подразнень та ускладнень верхніх відділів шлунково-кишкового тракту), запиваючи склянкою води на тлі постійного прийому комбінованого препарату кальцію та вітаміну D “Кальцемін адванс” (Bayer, Німеччина) по 2 таблетки на добу протягом 12 місяців.

Результати дослідження. За результатами вивчення впливу алендронату на мінеральну щільність кісткової тканини в чоловіків з остеопорозом за період спостереження на тлі лікування препаратом „Остемакс” було встановлено приріст МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта через 3 місяці на 3,68%, через 6 місяців – 4,51%, через 9 місяців – 6,06%, через 12 місяців – 3,3%.

Динаміка МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки склала 0,95%, 1,87%, 3,25% та 3,2%; у ділянці проксимального відділу стегнової кістки – 0,61%, 1,55%, 1,94%, 1,8%; на рівні всього скелета – 1,11%, 1,73%, 1,63%, 2,61%; у ділянці середньої третини передпліччя – 0,99%, 2,43%, 2,07%, 0,95% через 3, 6, 9 та 12 місяців спостереження відповідно (рис. 1).

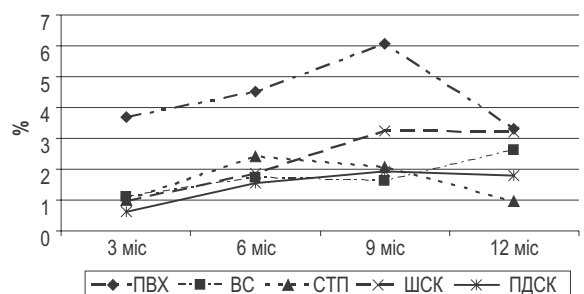


Рис.1. Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини різних відділів скелета в чоловіків з остеопорозом на тлі лікування алендронатом („Остемакс“). Примітки: ПВХ – поперековий відділ хребта, ВС – весь скелет, СТП – середня третина передпліччя, ШСК – шийка стегнової кістки, ПДСК – проксимальна ділянка стегнової кістки

Таблиця 1. Динаміка показників мінеральної щільності кісткової тканини в чоловіків на тлі лікування алендронатом.

Показник	До	Після	t	p
МЩКТ поперекового відділу хребта, г/см ²				
3 міс.(n=10)	0,882±0,106	0,909±0,098	-2,35	0,05
6 міс.(n=8)	0,861±0,110	0,900±0,127	-2,13	0,06
9 міс.(n=9)	0,861±0,117	0,912±0,132	-2,37	0,04
12 міс.(n=9)	0,887±0,096	0,947±0,102	-2,58	0,06
МЩКТ всього скелета, г/см ²				
3 міс.(n=10)	1,024±0,090	1,036±0,098	-1,31	0,23
6 міс.(n=8)	1,008±0,094	1,025±0,092	-1,93	0,09
9 міс.(n=9)	1,010±0,094	1,026±0,094	-1,77	0,12
12 міс.(n=9)	1,005±0,092	1,031±0,094	-4,39	0,00
МЩКТ середньої третини передпліччя, г/см ²				
3 міс.(n=10)	0,669±0,111	0,675±0,111	-1,05	0,33
6 міс.(n=8)	0,667±0,116	0,682±0,116	-2,61	0,03
9 міс.(n=9)	0,653±0,114	0,665±0,110	-1,50	0,17
12 міс.(n=9)	0,669±0,123	0,673±0,115	-0,61	0,56
МЩКТ шийки стегнової кістки, г/см ²				
3 міс.(n=10)	0,776±0,080	0,785±0,099	-1,17	0,28
6 міс.(n=8)	0,793±0,110	0,809±0,123	-1,14	0,28
9 міс.(n=9)	0,768±0,079	0,793±0,096	-2,02	0,08
12 міс.(n=9)	0,791±0,116	0,820±0,153	-2,03	0,08
МЩКТ проксимального відділу стегнової кістки, г/см ²				
3 міс.(n=10)	0,842±0,080	0,847±0,084	-1,32	0,23
6 міс.(n=8)	0,852±0,093	0,866±0,103	-2,11	0,06
9 міс.(n=9)	0,834±0,078	0,851±0,093	-1,75	0,12
12 міс.(n=9)	0,845±0,096	0,860±0,103	-2,85	0,02

Примітки: результати представлені у вигляді $M \pm SD$; вірогідні відмінності виділені курсивом.

Показники МЩКТ різних ділянок скелета до лікування та через 3, 6, 9 та 12 місяців лікування препаратом „Остемакс” представлені у табл. 1. Виявили достовірне збільшення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта на 3 та 9 місяцях лікування та тенденцію до покращення стану кісткової тканини на 6 та 12 місяцях лікування. На рівні середньої третини передпліччя достовірне підвищення показників МЩКТ реєстрували на 6 місяці терапії, на рівні всього скелета – на 12 місяці спостереження.

Встановлено тенденцію до покращення стану кісткової тканини на рівні проксимального відділу стегнової кістки на 6 місяці та на рівні шийки стегнової кістки – на 9 та 12 місяцях лікування. Вірогідне збільшення МЩКТ встановили на рівні проксимального відділу стегнової кістки на 12 місяці спостереження.

За період спостереження не виявлено побічних ефектів у чоловіків, що приймали „Остемакс”. Пацієнтами та лікарями-дослідниками переносимість препарату визначена як „добра”.

Висновок. Застосування препарату „Остемакс” у лікуванні остеопорозу в чоловіків є ефективним та безпечним. Використання препарату за визначеною схемою призводить до зменшення вираженості вертебрального болювого синдрому, покращання якості життя, стабілізації процесів втрати кісткової тканини в усьому скелеті, стегновій кістці та ультрадистальному відділі променевої кістки, сприяє підвищенню показника МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта через 12 місяців лікування на 3,3%. Кількість та вираженість побічних ефектів в усіх досліджуваних групах не відрізняється від описаних у літературі.

Література.

1. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи (у 2-х томах) - К.:Експрес, 2004. - 482 с.
2. В.В. Поворознюк. Остеопороз у чоловіків // Медікс. Антиейджинг. - 2008. - № 3 (03). - С.54 - 61.
3. Amin S., Felson D.T. Osteoporosis in men. // *Rheum Dis Clin North Am.* - 2001. - **27**. - P.19-47.
4. Beck T.J., Ruff C.B., Scott W.W.Jr. et al. Sex differences in geometry of the femoral neck with aging: a structural analysis of bone mineral data. // *Calcif Tissue Int.* - 1992. - **50**. - P.24-9.
5. Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. // *Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet.* - 1996. - **348**. - P.1535-1541.
6. Cooper C., Campion G., Melton L.J. Hip fractures in the elderly: a worldwide projection. // *Osteoporos Int.* - 1992. - **2**. - P.285-9.
7. Cooper C., Melton L.J. Epidemiology of Osteoporosis. // *Trends Endocrinol Metab.* - 1992. - **3**. - P.224-9.
8. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. / Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. *Osteoporos Int.* - 2008. - **19**. - P.399-428.
9. Forsen L., Sogaard A.J., Mever H.E. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. // *Osteoporos Int.* - 1999. - **10**. - P.73-8.
10. Kelepouris N., Harper K.D., Gannon F. et al. Severe osteoporosis in men. // *Ann Intern Med.* - 1995. - **123**. - P.452-60.
11. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. // *N Engl J Med.* - 1995. - **333**. - P.1437-43.
12. Levis S., Quandt S.A., Thompson D. et al. For the FIT Research Group. Alendronate reduces the risk of multiple symptomatic fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. // *J Am Geriatr Soc.* - 2002. - **50**(3). - P.409-415.
13. Orwoll E.S. Osteoporosis in men. // *Endocrinol Metab Clin North Am.* - 1998. - **27**. - P.349-67.
14. Orwoll E. Assessing bone density in men. // *J Bone Miner Res.* - 2000. - **15**. - P.1867-70.
15. Orwoll E., Ettinger M., Weiss S. et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. // *N Engl J Med.* - 2000. - **343**. - P.604-10.
16. Povoroznyuk V., Nikonenko P., Grygoreva N. Fosamax in treatment of postmenopausal osteoporosis and its complications. / Sixth Workshop on Bisphosphonates - From the Laboratory to the Patient "What is new in bisphosphonates?" (Davos, Switzerland, 20-22.03.2002) et al. *Bone.* - **3**. - P.52.
17. Poor G., Atkinson E.J., O'Fallon W.M., Melton J.L. Determinants of reduced survival following hip fractures in men. // *Clin Orthop.* - 1995. - **319**. - P.260-5.
18. Ringe J.D., Faber H., Dorst A. Alendronate Treatment of Established Primary Osteoporosis in Men: Results of a 2-Year Prospective Study. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* - 2001. - **86** (11). - P. 5252-5255.
19. Seernan E., Melton L.J., O'Fallon W.M., Riggs B.L. Risk factors for spinal osteoporosis in men. // *Am J Med* 1983. - **75**. - P.977-S3.
20. Sernbo I., Johnell O. Consequences of a hip fracture: a prospective study over 1 year. // *Osteoporos Int.* - 1993. - **3**. - P.148-53.