

© С.С. Родионова, А.А. Еловой-Вронский, 2011

СВЯЗЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНИРОВАННОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИБАНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛА С РЕМОДЕЛИРОВАНИЕМ КОСТНОЙ ТКАНИ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОЙ ФОРМОЙ ОСТЕОПОРОЗА

С.С. Родионова, А.А. Еловой-Вронский

ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Н.Н.Приорова»
Минздравсоцразвития России, Москва

В исследовании с участием 51 пациентки отмечена высокая эффективность использования комбинации альфакальцидола (Альфа D₃-Тева) и ибандроновой кислоты (Бонвива) при лечении постменопаузальной формы системного остеопороза. Выявлена зависимость динамики минеральной плотности кости от первоначальной интенсивности ремоделирования костной ткани. Подтверждено предположение о необходимости оценки маркеров костного метаболизма при использовании ибандроната. Получены доказательства того, что применение активной формы витамина D₃ нивелирует такие побочные эффекты бисфосфонатов, как вторичный гиперпаратиреоз и гипокальцемию.

Ключевые слова: ибандронат, альфакальцидол, ремоделирование, бисфосфонаты, остеопороз, гипокальцемию, гиперкальцемию.

Relation of Efficacy of Combined Use of Ibandronic Acid and Alfacalcidol with Bone Tissue Remodeling in Women with Postmenopausal Form of Osteoporosis

S.S. Rodionova, A.A. Elovoy-Vronskiy

Study of 51 female patients showed high efficacy of alfacalcidol (Alfa D₃ – Teva) and ibandronic acid (Bonviva) combination for the treatment of postmenopausal form of systemic osteoporosis. Dependence of mineral bone density (MBD) on the primary intensity of bone tissue remodeling was observed. Assumption on the necessity of bone metabolism markers assessment at ibandronate use was confirmed. The fact that use of active form of vitamin D₃ eliminates such side effects of bisphosphonates as secondary hyperparathyroidism and hypocalcemia has been proved.

Key words: ibandronate, alfacalcidol, remodeling, bisphosphonates, osteoporosis, hypocalcemia, hypercalcemia.

Высокая смертность и значительные материальные затраты на лечение переломов шейки бедренной кости побуждают к поиску препаратов, способных снизить риск развития этого наиболее тяжелого осложнения системного остеопороза. В последние годы для этой цели все шире используют бисфосфонаты, которые, фиксируясь в костной ткани на гидроксиапатите, постепенно высвобождаются и действуют преимущественно на остеокласты, угнетая их функцию [14]. Снижение интенсивности резорбции, приводя к положительному костному балансу, способствует увеличению массы костной ткани. Однако оказалось, что использование препаратов данной группы без учета исходного состояния метаболизма костной ткани сопряжено с риском появления переломов бедра и гипокальцемию. Так, С. Саресі и соавт. [3], проведя ретроспективный анализ, описали случаи подвертельных переломов бедра у пациентов, длительно принимавших алендронат. О нескольких случаях подвертельных переломов бедра на фоне приема разных бисфосфонатов со-

общали также К. Ing-Lorenzini и соавт. [7]. В исследовании R. Armamento-Villareal и соавт. [2] две трети из 50 обследованных ими пациентов с переломом бедра характеризовались крайне низким уровнем ремоделирования костной ткани по данным гистоморфометрии. Сходные результаты были получены при обследовании пациентов с переломами бедра, находящихся на длительной терапии ризендронатом [20].

Кроме того, прием бисфосфонатов, как указано выше, нередко сопровождается гипокальцемией [13, 19], которая в свою очередь приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона (ПТГ). Последний, оказывая катаболическое действие при постоянном повышении концентрации гормона в крови, нивелирует положительный эффект бисфосфонатов. Усугубляет ситуацию нарушение метаболизма витамина D₃ («D-гормона»), которое часто встречается у пациентов с системным остеопорозом.

Целью настоящего исследования стала оценка целесообразности использования ибандроновой

кислоты в комбинации с альфакальцидолом у пациенток с постменопаузальным остеопорозом, имеющих различное исходное состояние ремоделирования костной ткани и низкий уровень сывороточного витамина D (25(OH)D₃).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 51 женщина в постменопаузе (длительностью более года) в возрасте от 54 до 84 лет. Содержание 25(OH)D₃ в крови не превышало 30 нг/мл, уровни кальция и щелочной фосфатазы (ЩФ) соответствовали норме. В течение 12 мес пациентки получали ибандронат (Бонвива) внутривенно 1 раз в 3 мес и альфакальцидол (Альфа Д₃-Тева) 0,5–1,25 мкг в сутки (дозировку корректировали каждые 3 мес, исходя из показателей уровня кальция в крови и моче). Дополнительно назначали 1500 мг кальция карбоната.

Оценивали уровни маркеров резорбции (С-телопептида cross-links (СТХ) крови и дезоксипиридинолин (ДПИД) утренней мочи — концевые телопептиды коллагена I типа) и маркеров костеобразования (остеокальцин, ЩФ), ПТГ, общего и ионизированного кальция и фосфора в крови, кальция и фосфора в моче. Измерения содержания ЩФ, кальция и фосфора в крови и моче проводили каждые 3 мес. Остальные показатели оценивали до лечения и спустя год после его начала.

Критерием эффективности лечения являлась положительная динамика минеральной плотности кости (МПК). Ее оценка в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра проводилась до и спустя год после начала лечения.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного (ANOVA) дисперсионного анализа. Для анализа повторных измерений использовали парный критерий Стьюдента с 95% доверительным интервалом; при статистическом анализе расщепления применяли поправку Бонферрони. Также фиксировали случаи нежелательных явлений, таких как гриппоподобный синдром, некроз челюсти, переломы на фоне терапии, гипокальциемия.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Спустя 12 мес от начала лечения отмечен достоверный прирост МПК в поясничном отделе позвоночни-

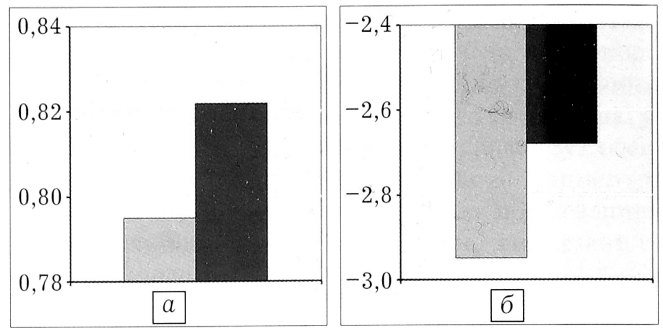


Рис. 1. Динамика МПК в зоне L1-L4.

a — абсолютные значения (гр/см²); б — T-критерий.

Здесь и на рис. 4: ■ — исходные показатели, ■ — через 12 мес.

ка (L1-L4) на 3,4% с 0,796±0,04 до 0,823±0,043 г/см², (p<0,001) и по T-критерию с -2,955±0,3 до -2,689±0,32 стандартных отклонений (p=0,001; рис. 1). Также отмечалась тенденция к увеличению МПК в шейке бедра (p>0,05). Следует отметить, что у 5 (9,8%) пациенток имела место отрицательная динамика МПК.

Изменения МПК сопровождались снижением содержания маркеров резорбции и костеобразования (рис. 2, 3). Так, уровень СТХ в сыворотке крови снизился с 0,665±0,112 до 0,199±0,113 нг/мл (p<0,001), остеокальцина — с 22,26±6,77 до 12,3±2,4 нг/мл (p=0,008) и ДПИД — с 6,88±0,7 до 5,7±0,92 нмоль/л (p=0,044). Достоверное снижение уровня ЩФ было выявлено уже через 6 мес от начала лечения со 145,5±34,44 до 106,7±22,3 Ед/л (p=0,002), однако спустя еще 6 мес этот показатель существенно не изменился и к 12 мес составил 106,9±23,54 Ед/л (p=0,005). Уровни кальция и фосфора в моче спустя 12 мес повысились с

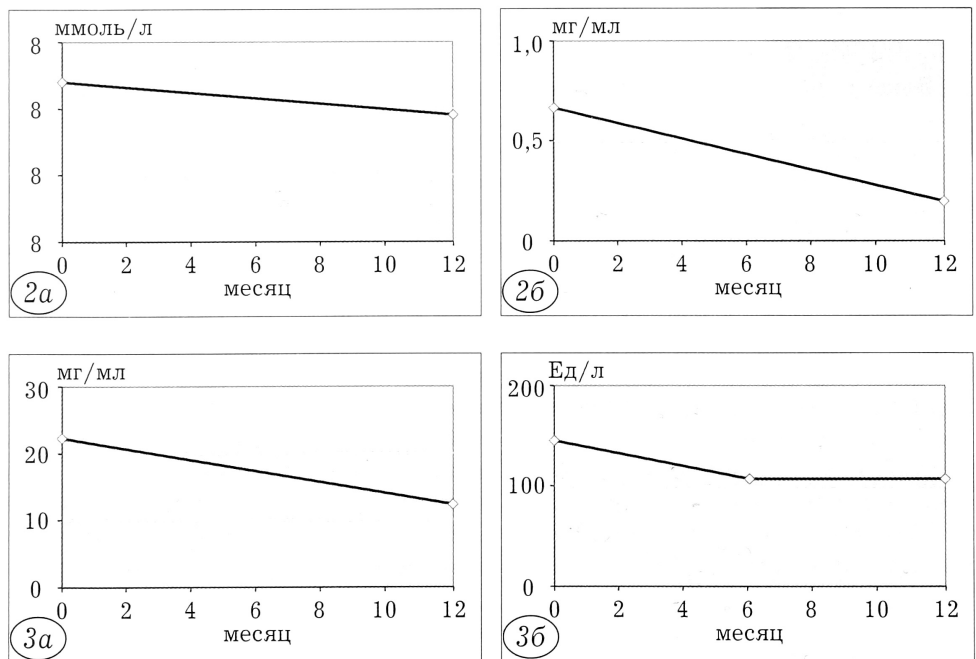


Рис. 2. Динамика содержания маркеров резорбции: ДПИД (a) и СТХ (б) в сыворотке крови.

Рис. 3. Динамика содержания маркеров костеобразования: остеокальцина (a) и ЩФ (б).

6,0±1,57 до 8,4±1,6 ммоль/сут ($p=0,006$) и с 19,85±11,9 до 29,65±14,1 ммоль/сут ($p=0,007$) соответственно (рис. 4).

Колебания содержания маркеров костного метаболизма происходили в пределах референтных значений. Уровни ионизированного и общего кальция, ПТГ, а также фосфора в крови на фоне проводимой терапии существенно не менялись.

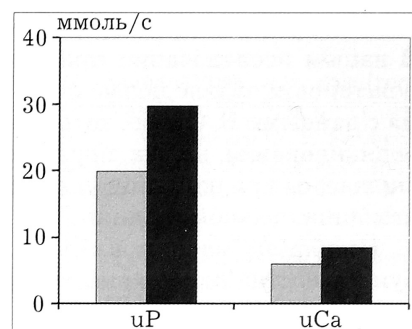
Поскольку длительность терапии и режим дозирования препаратов у пациентов не отличались, нами была выдвинута гипотеза, согласно которой различия в увеличении МПК могли быть обусловлены особенностями исходного ремоделирования костной ткани. В соответствии с этим предположением все пациенты по результатам прибавки МПК были разделены на 2 группы: 1-я группа — пациенты с изменением МПК по Т-критерию от -0,3 до 0,3; 2-я группа — пациенты с изменением МПК по Т-критерию более 0,4.

При сравнении уровня маркеров резорбции до и после лечения оказалось, что показатели остеокальцина в 1-й группе снизились незначительно (с 16,5±2,2 до 13,98±2,86 нг/мл ($p>0,05$), в то время как во 2-й группе существенно — с 25,5±6,5 до 12,29 ±1,63 нг/мл ($p=0,014$). Подобным образом изменялось содержание СТХ в сыворотке крови: в 1-й группе снижение с 0,46±0,085 до 0,356±0,067 нг/мл ($p>0,05$), а во 2-й — с 0,6±1,18 до 0,211±0,076 нг/мл ($p=0,014$). Снижение значений ДПИД оказалось достоверным в обеих группах: в 1-й группе с 6,93±0,55 до 5,53±0,46 ммоль/л ($p=0,001$), а во 2-й — с 5,72±0,46 до 5,02±0,35 ммоль/л ($p=0,043$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возможность использования бисфосфонатов при системном остеопорозе для снижения потери костной ткани за счет угнетения функции остеокластов подтверждена результатами оценки маркеров резорбции. Мы оценивали содержание концевых пептидов коллагена I типа — специфических белков, являющиеся продуктами распада участка аминокислотной группы (ДПИД) и карбоксильной группы (СТХ). При сравнении базовых значений этих маркеров с данными, полученными после года лечения, выявлено их достоверное снижение. Ранее рядом исследователей [10, 14, 15] было показано, что уменьшение потери костной ткани при назначении ибандроновой кислоты обусловлено ее способностью ингибировать функцию остеокластов. Однако тесная взаимосвязь функции остеокластов и остеобластов, лежащая в основе физиологии костной ткани, неизбежно приводит к снижению интенсивности костеобразования [5, 6]. В нашем исследовании это подтверждено достоверным снижением содержания остеокальцина, который является продуктом деятельности остеобластов. По своей природе этот белок, не связанный с коллагеном, обладает кальцийсвязывающими свойствами. Во время образования остеоида остеокальцин вырабатывается остеобластами и в первую очередь

Рис. 4. Динамика выделения фосфора и кальция с мочой.



принимает участие в процессе костеобразования. Уровень остеокальцина изменялся в пределах референтных значений. Несмотря на то что интенсивность костеобразования снижалась, масса костной ткани не только сохранялась на прежнем уровне, но и достоверно увеличивалась по сравнению с базовыми (до начала лечения) значениями: в L1-L4 на 3,4% ($p<0,001$). Так как увеличение МПК сопровождалось изменением уровней маркеров метаболизма, это давало основание считать, что прирост обусловлен переходом ремоделирования на другой уровень.

Возможность подобного перехода ремоделирования косвенно подтверждалась динамикой содержания ЩФ, которая также является маркером костеобразования. Ее костный изофермент продуцируется остеобластами при синтезе коллагенового матрикса костной ткани. Отмеченное в исследовании достоверное снижение уровня ЩФ к 6-му месяцу от начала лечения было отражением снижения интенсивности костеобразования под влиянием ибандроната. Тот факт, что в последующие 6 мес уровень ЩФ не изменялся, а МПК достоверно увеличилась, свидетельствовал о преобладании костеобразования над резорбцией. Подобное длительное сохранение нового баланса между указанными процессами мы связываем с эффектом альфакальцидола, который использовался в комбинации с ибандроновой кислотой. Способность альфакальцидола активизировать костеобразование и снижать негативный эффект ибандроната на этот процесс была отмечена ранее [18]. Эффективность комбинированного использования бисфосфонатов и альфакальцидола показана также в рандомизированном открытом исследовании применения алендроновой кислоты и альфакальцидола у 226 женщин [9]. Через 12 мес после начала терапии прибавка МПК составила 4,3% в поясничном отделе позвоночника и 3,3% в шейке бедра в группе алендронат+альфакальцидол, тогда как в группе алендронат + холекальциферол — 3,5 и 2,5% соответственно, что оказалось достоверно ниже. В рандомизированном двойном слепом исследовании [8] в группе этидронат+альфакальцидол прибавка МПК была максимальной и составила 8,4% в поясничном отделе позвоночника, тогда как в группе алендроната — 6,4%, в группе альфакальцидола — 2,3%, а в группе, принимавшей только карбонат кальция, МПК снизилась на 2,5%. Схожие данные

были получены и другими исследователями [11,17]. В нашем исследовании прибавка МПК на 3,4% в поясничном отделе позвоночника была сопоставима с данными Н. Ogino, который показал, что риск возникновения новых переломов тел позвонков снижается при подобном увеличении МПК на фоне комбинированной терапии [12].

По общему мнению, альфакальцидол, нормализуя гомеостаз кальция за счет усиления его всасывания, опосредованно подавляет продукцию ПТГ. Кроме того «D-гормон» оказывает прямое супрессивное влияние на ПТГ, тормозя пролиферацию клеток паращитовидных желез за счет индукции апоптоза, ослабления синтеза и уменьшения его высвобождения [16].

В нашем исследовании уровень ПТГ на протяжении всего периода наблюдения достоверно не изменялся. Также не снижалось содержание кальция и фосфора в крови, а их выделение с мочой достоверно увеличилось, что свидетельствует об отсутствии таких негативных последствий приема ибандроновой кислоты, как повышение продукции ПТГ и гипокальцемия. Не изменился на фоне комбинированного применения препаратов и уровень ионизированного кальция, который, как известно, является прямым регулятором продукции ПТГ [1]. Следовательно, использование альфакальцидола исключало возможность катаболического эффекта ПТГ, который вероятен при изолированном применении ибандроната [19].

Разделение больных на две группы в зависимости от величины прибавки МПК позволило установить, что в группе с большей прибавкой МПК уровень маркеров резорбции и костеобразования был выше, чем в группе, где прибавка МПК была меньше. Более того, при анализе случаев с потерей МПК оказалось, что исходный уровень маркеров костного метаболизма у этих пациенток был очень низким.

За 12 мес наблюдения не зарегистрировано ни одного случая некроза челюсти, нового перелома, гипо- и гиперкальциемии. Развитие гриппоподобного синдрома отмечено в 12% случаев, что соответствует данным литературы [4].

Комплексная оценка комбинированного использования альфакальцидола и ибандроновой кислоты показала, что разнонаправленное действие этих препаратов на механизмы метаболизма костной ткани способствует установлению баланса между процессами резорбции и костеобразования с превалированием последнего. Кроме того, проведенное исследование подтвердило мнение о том, что назначать бисфосфонаты наиболее целесообразно в случаях доказанного высокого уровня ремоделирования. Полученные результаты подтверждают также тот факт, что мониторировать содержание маркеров резорбции и костеобразования следует не реже 1 раза в год. Такой подход позволит исключить назначение бисфосфонатов при низкооборотном остеопорозе и избежать таких осложнений,

как гипокальцемия и развитие перестроечных переломов бедра, что скажется и на экономических затратах на лечение остеопороза.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Балаболкин М.И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Armamento-Villareal R., Napoli N., Diemer K., et al. Bone turnover in bone biopsies of patients with low-energy cortical fractures receiving bisphosphonates: a case series // *Calcif. Tissue Int.* — 2009. — Vol. 85, N 1. — P. 37–44.
3. Capeci C.M., Tejwani N.C. Bilateral low-energy simultaneous or sequential femoral fractures in patients on long-term alendronate therapy // *J. Bone Jt Surg. Am.* — 2009. — Vol. 91, N 11. — P. 2556–2561.
4. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1838–1846.
5. Fleisch H. The bisphosphonate ibandronate, given daily as well as discontinuously, decreases bone resorption and increases calcium retention as assessed by ⁴⁵Ca kinetics in the intact rat // *Osteoporos Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 166–170.
6. Gasser A.B., Morgan D.B., Fleisch H.A. et al. The influence of two diphosphonates on calcium metabolism in the rat // *Clin. Sci.* — 1972. — Vol. 43. — P. 31–45.
7. Ing-Lorenzini K., Desmeules J., Plachta O., et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital // *Drug Saf.* — 2009. — Vol. 32, N9. — P. 775–785.
8. Iwamoto J., Takeda T., Ichimura S., et al. Effects of cyclical etidronate with alfacalcidol on lumbar bone mineral density, bone resorption, and back pain in postmenopausal women with osteoporosis // *J. Orthop. Sci.* — 2003. — Vol. 8. — P. 532–537.
9. Kataxaki E., Koulouris G., Marketos G. et al. Combined treatment of alendronate plus alphacalcidol (One-Alpha® LEO Pharma©) on bone mass in postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* — 2004. — Vol. 74. — P. 87–88.
10. Masarachia P., Weinreb M., Balena R., Rodan G. A. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones // *Bone.* — 1996. — Vol. 19. — P. 281–290.
11. Masud T., Mulcahy B., Thompson A.V. et al. Effects of cyclical etidronate combined with calcitriol versus cyclical etidronate alone on spine and femoral neck one mineral density in postmenopausal osteoporotic women // *Ann. Rheum. Dis.* — 1998. — Vol. 57. — P. 346–349.
12. Orimo H., Nakamura T., Fukunaga M., et al. Effects of alendronate plus alfacalcidol in osteoporosis patients with a high risk of fracture: the Japanese Osteoporosis Intervention Trial (JOINT) — 02 // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2011. — Vol. 26, N 7. — P. 1273–1284.
13. Prescribing information. Zometa (zoledronic acid). Available at <http://www.pharma.us.novartis.com>.
14. Rogers M. J. New insights into the molecular mechanism of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Res.* — 2003. — Vol. 11. — P. 196–204.
15. Sahni M., Guenther H.L., Fleisch H. et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts // *J. Clin. Invest.* — 1993. — Vol. 91 — P. 2004–2011.
16. Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol // *Calcif. Tissue Int.* — 1999. — Vol. 65. — P. 317–327.

17. Shiota E., Tsuchiya K., Yamaoka K., Kawano O. Effect of intermittent cyclical treatment with etidronate disodium (HEBP) and calcium plus alfacalcidol in postmenopausal osteoporosis //J. Orthop. Sci. — 2001. — Vol. 6. — P. 133–136.
18. Shiraishi A., Takeda S., Masaki T. et al., Alfacalcidol inhibits bone resorption and stimulates formation in an ovariectomized rat model of osteoporosis: distinct action from estrogen //J. Bone Miner. Res. — 2000. — Vol. 15. — P. 770–779.
19. Sorscher S. Electrolyte abnormalities with zoledronic acid therapy //Cancer J. — 2002. — Vol. 8, N 4. — P. 348.
20. Visekruna M., Wilson D., McKiernan F.E. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility //J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2008. — Vol. 93, N 8. — P. 2948–2952.

Сведения об авторах: Родионова С.С. — профессор, доктор мед. наук, руководитель научно-клинического центра остеопороза ЦИТО; Еловой-Вронский А.А. — аспирант научно-клинического центра остеопороза ЦИТО.

Для контактов: Родионова Светлана Семеновна. 127299, Москва, ул. Приорова, дом 10, ЦИТО, научно-клинический центр остеопороза. Тел.: 8 (495) 601-44-07. E-mail: Rod06@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2011

СРАВНЕНИЕ ЛЕЧЕБНОГО ЭФФЕКТА КРИОСУПЕРНАТАНТА И СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ДИССЕМНИРОВАННОГО ВНУТРИСОСУДИСТОГО СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМОЙ

Е.А. Цеймах, А.А. Меньшиков, А.В. Бондаренко,
С.Ю. Кузнецов, И.Н. Гонtareв, И.Б. Комлева, О.И. Смирнова

ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», МУЗ «Городская больница №1», Барнаул

Представлены результаты сравнительного исследования применения криоплазменной терапии в комплексном лечении синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови у 168 больных с тяжелой сочетанной травмой. 56 пациентов в составе комплексной терапии получали криосупернатантную плазму (КСНП), 112—свежезамороженную плазму (СЗП). При исследовании системы коагуляции и фибринолиза было установлено, что восстановление активности фибринолиза, физиологических антикоагулянтов и нормализация уровня фибриногена в плазме при использовании КСНП наступают раньше. Кроме того, применение КСНП в большей степени, чем СЗП способствовало уменьшению тяжести заболевания, предотвращению тромботических осложнений и снижению летальности (на 14,2%).

Ключевые слова: сочетанная травма, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, криосупернатантная плазма, свежемороженая плазма.

Comparison of Curative Effect of Cryosupernatant and Fresh Frozen Plasma at Complex Treatment of Disseminated Intravascular Coagulation Syndrome in Patients with Severe Concomitant Injury

E.A. Tseimakh, A.A. Men'shikov, A.V. Bondarenko, S.Yu. Kuznetsov,
I.N. Gontarev, I.B. Komleva, O.I. Smirnova

Results of comparative study of cryoplasmic therapy applied at complex treatment of 168 patients with disseminated intravascular coagulation syndrome were presented. In 56 patients complex therapy included cryosupernatant plasma (CSNP) and 112 patients received fresh frozen plasma (FFP). Study of coagulation and fibrinolysis system showed that restoration of fibrinolysis activity, physiologic anticoagulants and normalization of plasma fibrinogen levels occurred sooner when CSNP was used. Application of CSNP promoted the relaxation of disease severity, prevention of thrombotic complications and decrease of lethality (by 14.2%) to a greater extent as compared to FFP use.

Key words: concomitant injury, disseminated intravascular coagulation syndrome, cryosupernatant plasma, fresh frozen plasma.

Во второй половине XX—начале XXI века в связи с развитием промышленности, транспорта и высотного строительства произошел значительный рост числа и тяжести политравм [1, 9]. Политравмы, как наиболее тяжелый вид повреждений,

характеризуются общей летальностью от 23,3 до 85%, причем данный показатель не имеет тенденции к снижению. Политравмам свойственны длительная утрата трудоспособности и высокий уровень инвалидизации — от 20 до 80%, превышаю-