

В.В. Поворознюк, д. мед. н., професор, завідувач відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухового апарату, **Н.В. Заверуха**, **Т.Ю. Солоненко**, ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Український науково-медичний центр проблем остеопорозу

Вивчення ефективності та безпеки препарату БонеВіста у хворих із постменопаузальним остеопорозом

У статті представлено результати дослідження співробітників ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу, що було проведене з метою вивчення ефективності та безпеки препарату ібандронової кислоти БонеВіста в лікуванні хворих із постменопаузальним остеопорозом.

Ключові слова: постменопаузальний остеопороз, бісфосфонати, ібандронова кислота, БонеВіста.



В.В. Поворознюк

Остеопороз, одне з найбільш поширених метаболічних захворювань кісткової тканини (КТ), яке характеризується зміною нормального балансу між процесами формування та резорбції [1]. У результаті його прогресування поступово втрачається кісткова маса й відбувається руйнування мікроархітектури кістки, що є незалежними факторами ризику виникнення переломів, зокрема остеопоротичних [2]. За своєю природою вони є низькоенергетичними і виникають при незначних травмах, еквівалентних падінню з висоти власного зросту. Крім того, попередній остеопоротичний перелом є одним із найсильніших факторів ризику розвитку наступного перелому, який зазвичай недовзі виникає [3].

Серед жителів європейських країн щорічно трапляється 3,5 млн нових остеопоротичних переломів [4]. За результатами звіту Міжнародної фундації остеопорозу (IOF) та Європейської федерації асоціацій фармацевтичної промисловості (EFPIA), опублікованого у 2013 році, найпоширенішими переломами, спричиненими остеопорозом серед жителів 27 країн Європи, були: переломи стегнової кістки – 610 тис. випадків, дистальної частини кісток передпліччя – 560 тис. та 520 тис. переломів тіл хребців. Економічний тягар первинних та повторних остеопоротичних переломів оцінювався у 37 млрд євро [4, 5].

У зв'язку із вищезазначеним основною метою менеджменту пацієнта з остеопорозом є рання діагностика та профілактика виникнення переломів, оскільки вони є причиною втрати працездатності, летальності й, як наслідок, значним медико-соціальним навантаженням для кожної країни [2].

Протягом останніх 25 років з'явився широкий спектр медичних препаратів для зменшення ризику виникнення переломів в осіб із остеопорозом. Їх дозування та кратність введення є достатньо гнучкими, включаючи щоденні, щотижневі чи щомісячні варіанти введення для пероральних форм або щотримісячні, шістьмісячні чи щорічні – для ін'єкційних форм [6].

Бісфосфонати є препаратами вибору для лікування остеопорозу [7]. Це найбільш численна група препаратів, що впливають на структуру і мінералізацію кісток. Їх активне застосування в медицині відоме з 1960-х років, хоча синтезовані вони були ще в середині XIX століття [8, 9]. З метою лікування остеопорозу перші ін'єкції були зроблені в 1990-х роках. Найбільш поширеними бісфосфонатами, що застосовуються в антиостеопоротичній терапії, є алендронат, ібандронат, ризедронат та зоledронат [10].

Бісфосфонати зв'язуються з гідроксилапатитом у КТ, особливо в місцях активного ремоделювання, і зменшують активність остеокластів, які безпосередньо спричиняють резорбцію КТ [10].

Існує три покоління бісфосфонатів, які різняться за будовою, активністю, тропністю до кристалів гідроксилапатиту та клінічною ефективністю. Похідні першого покоління не містять у своїх структурах атомів азоту. Їхніми представниками є клондронат, етидронат й тилудронат. Представники другого покоління – алендронат, памідронат, нерідронат – це азотовмісні сполуки з алкільним ланцюгом до п'яти атомів вуглецю. Сполуки третього покоління – ризедронат, ібандронат та зоledронат містять розгалужений N-ланцюг (гетероциклічні утворення) [8, 9, 11, 12].

В Україні за останнє десятиліття з'явилася серія генеричних бісфосфонатів, серед яких препарат ібандронової кислоти для перорального та парентерального введення.

Мета дослідження – вивчення ефективності та безпеки препарату ібандронової кислоти БонеВіста (виробник – Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) у лікуванні хворих із постменопаузальним остеопорозом.

Матеріали та методи

Дослідження проводили на базі відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України». У дослідженні взяли участь 14 жінок у постменопаузальному періоді (середній вік – 66,2±8,9 року) із встановленим діагнозом постменопаузального остеопорозу за допомогою двофотонної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) з визначенням мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), показників Т-, Z- та якості трабекулярної КТ (Trabecular Bone Score – TBS) на апараті Hologic (Discovery WI, USA, 2016). Середній зріст пацієнок становив 1,62±0,05 м, маса тіла – 70,6±10,1 кг, індекс маси тіла (ІМТ) – 27,1±4,4 умовних одиниць. Усі пацієнтки приймали препарат БонеВіста (ібандронова кислота у вигляді попередньо наповненого шприца 3 мг/3 мл) протягом року (один раз на 3 міс). Паралельно вони приймали препарати кальцію в дозі 1000 мг на добу та 800 МО холекальциферолу.

У дослідження включалися особи, які відповідали наступним критеріям: жіноча стать, вік від 50 до 85 років, наявний системний остеопороз за T-критерієм <-2,5 стандартних відхилень (SD) порівняно із середніми значеннями для здорових жінок віком від 20 років [13]. Протягом двох років до початку дослідження жодна особа не приймала бісфосфонати або інші остеотропні препарати. Всі пацієнтки включалися до дослідження лише після власноруч підписаної інформованої згоди й були здатні до ефективної співпраці.

Не включалися в дослідження особи з гіперчутливістю або індивідуальною непереносимістю будь-якого компонента препарату в анамнезі та з наявною гіпокальціємією чи недостатнім рівнем вітаміну D у сироватці крові (до 30 нг/мл). Крім того, критеріями виключення були: гостра та тяжка хронічна серцева недостатність, порушення функції печінки та нирок, остеонекроз щелепних кісток, гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, виразкова хвороба шлунка й дванадцятипалої кишки та вторинний остеопороз. Виключалися з дослідження особи, які не дотримувалися режиму призначення препарату або відмовлялися від подальшої участі.

Протягом 12 міс спостереження кожні 90 днів пацієнтам проводили загальний та ортопедичний огляд, лабораторні визначення концентрації вітаміну D, N-термінального пропептиду проколагену I типу (P1NP), карбокситермінального телопептиду колагену I типу (β-CTX), кальцію вільного та іонізованого, МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта, шийки та проксимального відділу стегнової кістки, а також проводили анкетування. У дослідженні використовували опитувальник загальної оцінки ефективності лікування. Всі випадки розвитку небажаних явищ були зафіксовані в індивідуальній реєстраційній формі.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили за допомогою програми Statistica 10.0. За критерієм Шапіро – Вілка визначали нормальність розподілу отриманих результатів, які були представлені у вигляді: середнє значення (M) ± стандартне відхилення (SD). За умови p<0,05 різницю показників вважали достовірною. Статистичний аналіз проводили з використанням t-критерію Ст'юдента для споріднених вибірок.

Результати дослідження

У результаті проведеного дослідження виявлено достовірне зниження концентрації P1NP (рис. 1, А) та β-CTX (рис. 1, В) у сироватці крові через 3, 6 та 12 міс порівняно з результатами, отриманими перед початком дослідження (таблиця).

Через 3 міс від початку лікування рівень P1NP зменшився на 47,5%, а β-CTX – на 47,1%, що свідчить про прихильність пацієнтів до терапії препаратом БонеВіста та про його виражений антирезорбтивний ефект.

За результатами визначення МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта (рис. 2) достовірні зміни показників спостерігалися через 9 (p=0,004) та 12 міс від початку лікування (p<0,001).

На рівні шийки (p=0,01) та проксимального відділу стегнової кістки (p<0,001) достовірні зміни МЩКТ виявлені лише через 12 міс від початку лікування (рис. 3).

У процесі дослідження не виявлено достовірних відмінностей показників якості кісткової тканини TBS залежно від тривалості лікування (рис. 4).

Під час відбору пацієнтів у дослідження одним із критеріїв був оптимальний рівень вітаміну 25(OH)D у сироватці крові. До початку лікування середній рівень 25(OH)D становив 32,3±6,1 нг/мл і протягом року лікування не знижувався <30,1 нг/мл.

Відповідно до анкети «Загальна оцінка ефективності лікування», введення препарату БонеВіста переносилося добре. Проте у трьох учасників відмічали розвиток грипоподібного стану (flu-like symptoms), що супроводжувався відчуттям «ломоти» у тілі, підвищенням температури тіла, посиленням больового синдрому та відчуттям загальної слабкості. У двох пацієнтів було незначне підвищення артеріального тиску до показників, що перевищують їх середньодобовий рівень (на 15–20 мм рт. ст.).

Обговорення отриманих результатів

Національний інститут здоров'я і досконалої медичної допомоги Великої Британії (NICE) у 2017 році випустив рекомендації під назвою «Бісфосфонати для лікування остеопорозу», де наголошується на тому, що нові метааналізи показують їхню економічну вигоду для людей, які мають високий ризик виникнення низькоенергетичних переломів. Клінічні експерти підкреслили, що

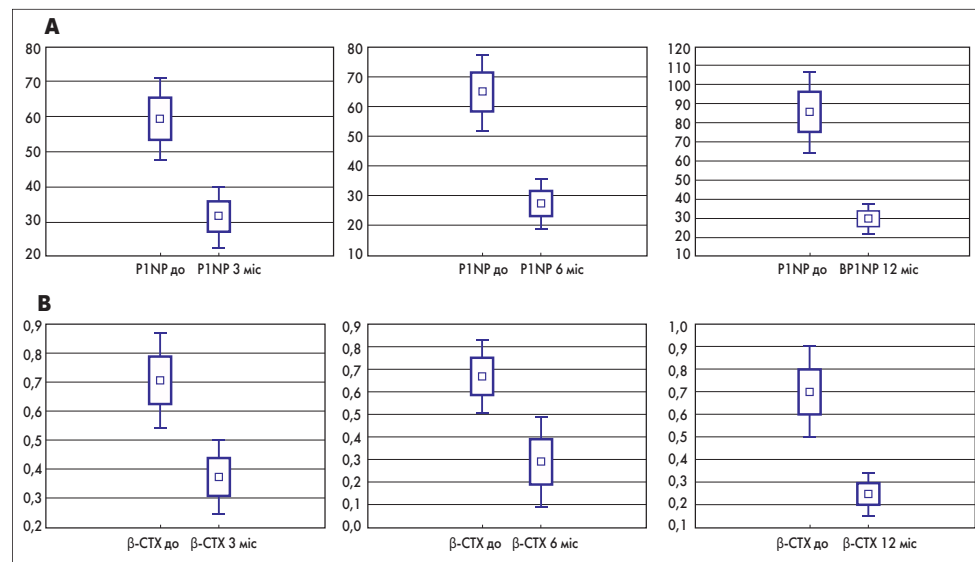


Рис. 1. Динаміка концентрації P1NP (А) та β-CTX (В) у сироватці крові через 3, 6 та 12 міс порівняно з результатами до початку лікування

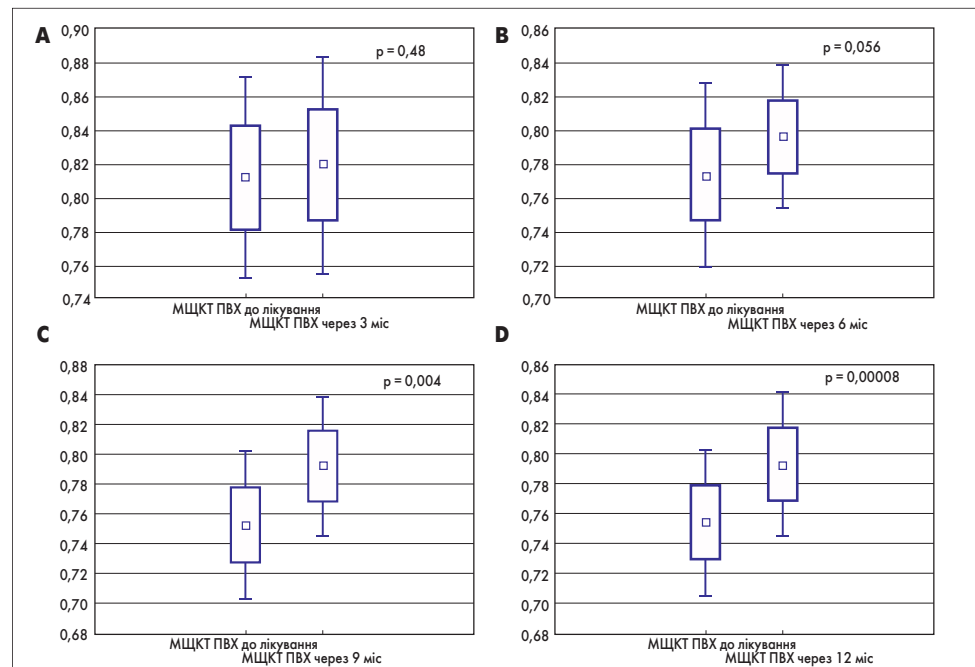


Рис. 2. Динаміка показників МЩКТ на рівні поперекового відділу хребта через 3 (А), 6 (В), 9 (С) та 12 (D) міс

Таблиця. Динаміка показників P1NP та β-CTX у сироватці крові через 3, 6 та 12 міс порівняно з результатами до початку дослідження				
	P1NP		β-CTX	
	Концентрація, нг/мл	p	Концентрація, нг/мл	p
До початку лікування	59,43±21,89		0,706±0,303	
Через 3 міс	31,17±16,14	0,001	0,372±0,238	0,003
Через 6 міс	27,35±12,96	0,003	0,287±0,303	<0,001
Через 12 міс	29,28±13,01	<0,001	0,244±0,154	0,002

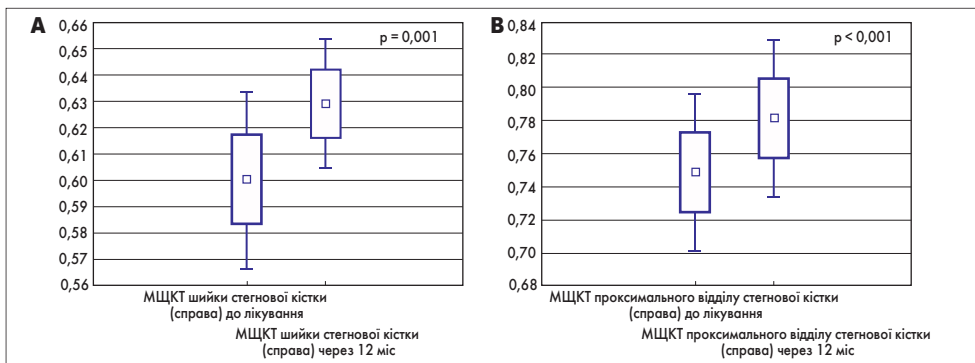


Рис. 3. Динаміка показників МЩКТ на рівні шийки стегнової кістки (А) та проксимального відділу стегнової кістки (В) до початку лікування та через 12 міс

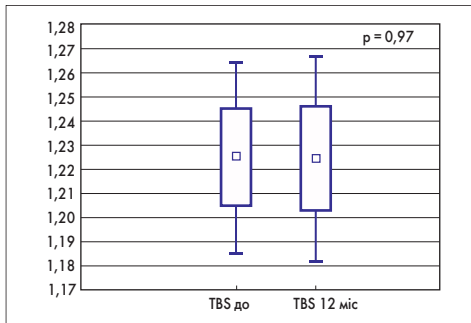


Рис. 4. Динаміка TBS до початку лікування та через 12 міс

не відрізнявся протягом лікування: $1,225 \pm 0,075$ – до лікування та $1,224 \pm 0,081$ ($p=0,97$) – через рік спостереження, що корелює з даними інших досліджень ібандронованої кислоти [19].

Внутрішньовенне або пероральне введення азотовмісних бісфосфонатів може викликати гострі побічні реакції приблизно у 30% пацієнтів при первинному прийомі. Ці реакції

проявляються грипоподібним станом та м'язовим болям тривалістю в декілька днів. Парацетамол може зменшити ймовірність цих реакцій при застосуванні за 1–2 год до введення препарату, а також може бути призначений для лікування вищезгаданих симптомів [10]. За результатами нашого дослідження, у трьох пацієнтів розвинувся грипоподібний стан тривалістю 48–72 год, що супроводжувався відчуттям «ломоти» у тілі, підвищенням температури тіла, посиленням болювого синдрому та відчуттям загальної слабкості.

Важливо пам'ятати, що лікування остеопорозу є комплексним процесом. Крім застосування остеотропних препаратів пацієнти повинні дотримуватися активного та здорового способу життя, включити у раціон продукти, збагачені кальцієм і вітаміном D, у поєднанні зі щоденним додатковим прийомом препаратів кальцію та вітаміну D. Паралельно із цим необхідно відмовитися від куріння та вживання алкоголю [5, 15].

Висновки

Препарат БонеВіста (ібандронова кислота у вигляді попередньо наповненого шприца

3 мг/3 мл, виробник – Сінтон Хіспанія С.Л., Іспанія) виявився ефективним і безпечним лікарським засобом у лікуванні хворих із постменопаузальним остеопорозом. Через 12 міс МЩКТ у хворих вірогідно збільшилася на рівні поперекового відділу хребта (на 5,3%), на рівні шийки (на 4,7%) та проксимального відділу стегнової кістки (на 4,2%). Вже через 3 міс у хворих із постменопаузальним остеопорозом спостерігали вірогідне зниження маркерів метаболізму КТ (рівень PINP зменшився на 47,5%, а β -CTX – на 47,1%), що свідчило про прихильність пацієнтів до лікування препаратом БонеВіста та його антирезорбтивну ефективність. Типові для бісфосфонатів побічні ефекти (розвиток грипоподібного стану, що супроводжувався відчуттям «ломоти» в тілі, підвищенням температури тіла, посиленням болювого синдрому та відчуттям загальної слабкості) спостерігали у трьох пацієнтів. Таким чином, БонеВіста є ефективним, безпечним і доступним засобом для лікування постменопаузального остеопорозу.

Список літератури знаходиться в редакції.

остеопоротичні переломи є виснажливими для пацієнтів, часто стосуються їхніх рідних та друзів, і запобігання таким переломам збереже якість життя пацієнтів з остеопорозом та осіб, які за ними доглядають.

Ряд бісфосфонатів мають генеричні форми, які є економічно доступнішими для пацієнта. Крім цінової доступності існує перелік факторів, що можуть вплинути на пацієнта, який отримує лікування. Наприклад, початкова розмова між лікарем та пацієнтом щодо мети лікування, правильного способу та кратності введення препарату. Також важливою є регулярна комунікація з пацієнтом (телефоном) з метою його заохочення до дотримання режиму прийому препаратів та забезпечення допомоги за умови виникнення негативних наслідків у початковий період лікування [12].

Як правило, бісфосфонати добре переносяться [14] і не відрізнялися між собою за рівнем ускладнень зі сторони верхніх відділів шлунково-кишкового тракту або наявністю побічних ефектів [15].

У сучасній літературі є дані про характер змін та динаміку концентрації маркерів метаболізму кісткової тканини у відповідь на лікування. Нещодавно робоча група IOF та Європейського товариства кальцифікованих тканин (ECTS) запропонували виявляти прихильність до пероральних бісфосфонатів за допомогою вимірювання маркерів формування КТ (PINP) та резорбції КТ (β -CTX) напередодні першого прийому препарату та після 3 міс від початку терапії. У разі відсутності зниження рівня маркерів понад найменшу значущу зміну, тобто 38% для PINP та 56% для β -CTX, прихильність до лікування вважають незадовільною [16].

За результатами нашого дослідження, уже через 3 міс лікування препаратом БонеВіста рівень PINP у сироватці крові зменшився на 47,5% (від $59,43 \pm 21,89$ до $31,17 \pm 16,14$ нг/мл, $p=0,001$). Концентрація β -CTX знизилася на 47,1%. До початку лікування його рівень становив $0,706 \pm 0,303$ нг/мл, через 3 міс – $0,372 \pm 0,238$ нг/мл ($p=0,003$), проте через 6 міс концентрація β -CTX зменшилася на 59,3% порівняно з вихідними даними – до $0,287 \pm 0,303$ нг/мл ($p<0,001$), що свідчить про хорошу прихильність пацієнтів до лікування препаратом БонеВіста та його антирезорбтивну ефективність.

В осіб, які не приймають остеотропні препарати, TBS зменшувалася з віком [17]. Теоретично відновлення втраченої трабекулярної КТ вважається неможливим – відтворити нові трабекули вкрай важко, хоча їхня товщина може збільшуватися. Саме це відбувається при застосуванні бісфосфонатів: МЩКТ збільшується, і, відповідно, проміжки між трабекулами зменшуються. Отже, показник TBS також може зростати, хоча його приріст у процесі лікування є значно повільнішим і меншим порівняно зі збільшенням МЩКТ [18]. При лікуванні терипаратидом, за даними двох досліджень, показник TBS протягом 2-річного періоду спостереження збільшився на 3,6 та 4,3% відповідно. Після 2 років лікування алендронатом, ризедронатом та ібандронатом TBS збільшився на 1,4, 1,4 та 0,03% відповідно [19].

У нашому дослідженні не було виявлено достовірних змін щодо показника TBS упродовж 12 міс лікування. Показник якості КТ вірогідно

БОНЕВІСТА

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА У ВИГЛЯДІ ПОПЕРЕДНЬО-НАПОВНЕНОГО ШПРИЦУ (3 МГ/3 МЛ)

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА-ВІСТА

ІБАНДРОНОВА КИСЛОТА, ТАБЛ. 150 МГ, №3

Ібандронові кислота – високоактивний азотовмісний бісфосфонат для лікування остеопорозу згідно з міжнародними протоколами

- Патогенетична дія: пригнічення резорбції кістки, що призводить до прогресивного збільшення кісткової маси і підвищення мінеральної щільності кісток;^{1,2}
- Знижує ризик остеопоротичних переломів;³
- Зручний прийом – лише 1 раз на місяць (пероральна форма) або 1 раз на 3 місяці (парентеральна форма).

НЕ ДАЙ ОСТЕОПОРОЗУ ТЕБЕ ЗЛАМАТИ!



1. NDOG 2017: Clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis – 2017.
 2. 2017 American College of Rheumatology Guidelines for the Treatment of Osteoporosis-Induced Osteoporosis. Arthritis Care & Research. Vol. 49, No. 8, August 2017, pp 1095–1110.
 3. Инструкция для медичного застосування лікарського засобу БонеВіста. РР МДЗ України №04/1602/01/01 від 12.08.2018.
 4. Инструкция для медичного застосування лікарського засобу Ібандронові кислота-Віста таблетки 150 мг. РР МДЗ України №04/1604/01/02 від 11.10.2017.
 5. Wang L-D, Dorst A, Fisher H, et al. Intravenous zoledronic acid reduces vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporos Int. – 2003. – Vol. 14. – P.801-807.

Регістраційне посвідчення МДЗ України №04/1604/01/02 Ібандронові кислота-Віста табл. 150 мг, № 3 (Ібандронові кислота-Віста).
 Інструкція для медичного застосування лікарського засобу БонеВіста (Ібандронові кислота-Віста) (3 мг/3 мл) (БонеВіста).
 Склад: 1 попередньо наповнений шприц (3 мл рідини) містить Ібандронові кислоту 3 мг у формі натрію ібандронату моногідрату 5,175 мг (концентрація Ібандронові кислоти у розчині для ін'єкцій становить 1 мг/мл). Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальній стадії з підвищеним ризиком переломів. Попередньо-наповнений шприц містить Ібандронові кислоту 3 мг/3 мл. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальній стадії з підвищеним ризиком переломів. Ібандронові кислота або до їди-важливі рідко розчиняється препарат. Генотоксична. Впливає на здатність призначений для застосування лише жінкам у постменопаузі. Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку. Препарат не слід застосовувати під час вагітності. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальній стадії з підвищеним ризиком переломів. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Ібандронові кислота-Віста таблетки 150 мг (Ібандронові кислота). Склад: діюча речовина: Ібандронові кислота; 3 таблетки, вагеті діючої речовини. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальній стадії з підвищеним ризиком переломів. Препарат не слід застосовувати жінкам репродуктивного віку. Препарат не слід застосовувати під час вагітності. Показання: Лікування остеопорозу у жінок в постменопаузальній стадії з підвищеним ризиком переломів. Ібандронові кислота-Віста табл. 150 мг міститься у інструкції для медичного застосування лікарського засобу БонеВіста та Ібандронові кислота-Віста табл. 150 мг (Ібандронові кислота).
 Перед використанням (призначенням) лікарського засобу БонеВіста / Ібандронові кислота-Віста табл. 150 мг необхідно ознайомитися з повною версією інструкції для медичного застосування. І інформувати про це лікаря. Зберігати в місці, недоступному для дітей. Інформація про лікарський засіб для фахівців: лікарський засіб для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.



www.vista.org.ua
 www.osteoporoz.com.ua