

А.О. Лисицин, Е.И. Алексеева, В.Г. Пинелис, М.И. Баканов, С.И. Валиева, Т.М. Бзарова, К.Б. Исаева, Г.В. Кузнецова, Е.Н. Арсеньева, Р.В. Денисова, Е.Ю. Гудкова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Опыт применения ибандроновой кислоты у больных с тяжелым течением ревматических болезней и системным остеопорозом

Контактная информация:

Лисицин Александр Олегович, научный сотрудник ревматологического отделения Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-14-94

Статья поступила: 22.12.2009 г., принята к печати: 01.02.2010 г.

В статье представлены результаты исследования эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой 21 ребенка с ревматическими болезнями и тяжелым системным остеопорозом. Лечение ибандронатом в течение 48 нед обеспечило статистически значимое повышение минеральной плотности костной ткани, уменьшение интенсивности болевого синдрома, снижение сывороточной концентрации маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Развития повторных компрессионных переломов позвонков и костей периферического скелета на фоне лечения препаратом не зафиксировано.

Ключевые слова: дети, ревматические болезни, остеопороз, лечение, бисфосфонаты, ибандроновая кислота.

Ревматические болезни характеризуются генерализованным поражением внутренних органов и опорно-двигательного аппарата. Они приводят к полиорганной недостаточности, инвалидности, снижению качества жизни, преждевременной смерти больных [1, 2]. В спектре осложнений ревматических заболеваний у взрослых и детей важное место принадлежит проблеме остеопороза, что определяется, прежде всего, высоким риском переломов позвонков и костей периферического скелета, лечение которых является серьезной медико-социальной проблемой, требующей значительных материальных затрат [3].

В течение последних лет остеопороз рассматривался как одна из значимых проблем медицины, что определило увеличение числа научных исследований в этом направлении. Наибольшее число исследований было посвящено постменопаузальному остеопорозу, составляющему 75% всех случаев заболевания [4]. Также опубликовано много работ, в которых изучалась проблема остеопороза при эндокринных, онкологических и ревматических заболеваниях у взрослых [5–7]. С позиций «доказательной» медицины сформулированы принципы лечения остеопороза у взрослых пациентов [8, 9]. Четких рекомендаций

A.O. Lisitsyn, Ye.I. Alekseyeva, V.G. Pinelis, M.I. Bakanov, S.I. Valiyeva, T.M. Bzarova, K.B. Isayeva, G.V. Kuznetsova, Ye.N. Arsen'yeva, R.V. Denisova, Ye.Yu. Gudkova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Experience of treatment with ibandronic acid in patients with severe rheumatological diseases and systemic osteoporosis

This article presents the results of a study of effectiveness and safety of ibandronic acid in 21 children with rheumatologic diseases and severe systemic osteoporosis. The treatment with ibandronic acid during 48 weeks provided statistically significant increase of mineral density of bones, decrease of pain intensity, lessening of serum concentration of bone resorption marker — C-terminal telopeptide. The development of repeated compressive fractures of vertebrae and bones of peripheral skeleton at the time of treatment with this medication was not detected.

Key words: children, rheumatological diseases, osteoporosis, treatment, bifosfonates, ibandronic acid.

по лечению остеопороза у детей в настоящее время не существует.

Согласно современным рекомендациям, первую линию лечения остеопороза у взрослых больных занимают производные фосфоновых кислот — бисфосфонаты. Бисфосфонаты являются аналогами эндогенного пирофосфата, в котором центральный атом кислорода заменен на атом углерода, способный связывать радикалы, обладающие антирезорбтивной активностью. Механизм действия бисфосфонатов заключается в физико-химическом связывании с гидроксипатитом на резорбтивной поверхности костной ткани, снижении функциональной активности остеобластов, стимуляции образования новой кости [10–11]. Результаты многоцентровых исследований показали, что применение бисфосфонатов повышает минеральную плотность кости и предупреждает возникновение переломов позвонков у взрослых больных [8, 9].

Ни один из существующих бисфосфонатов в настоящее время не одобрен для применения у детей. Однако тяжелое течение остеопороза у детей с наследственными нарушениями метаболизма костной ткани и ревматическими заболеваниями, а также недостаточная эффективность разрешенных в детской практике антиостеопоретических препаратов, послужили основанием к проведению ряда исследований оценки эффективности бисфосфонатов у детей.

Опыт применения бисфосфонатов у детей с ревматическими болезнями исчерпывается небольшим числом публикаций [12–18]. Группы обследованных детей немногочисленны, разнородны в зависимости от диагноза, степени снижения минеральной плотности кости, продолжительности терапии. Длительность наблюдений не превышает 3 лет. В большинстве доступных для анализа исследований для лечения остеопороза применялись бисфосфонаты для перорального приема [12–15], в 3-х — для внутривенного введения [16–18]. Во всех исследованиях лечение бисфосфонатами увеличивало минеральную плотность кости в сравнении с начальными значениями. Также отмечалось субъективное улучшение общего состояния, уменьшение интенсивности болевого синдрома и степени инвалидизации, увеличение мышечной силы, отсутствие повторных компрессионных переломов позвонков. Опыт авторов, применявших бисфосфонаты у детей с ревматическими болезнями, свидетельствует о возможности использования этой группы препаратов в детской практике. Полученные обнадеживающие результаты определяют необходимость дальнейших исследований эффективности бисфосфонатов у детей.

Основными побочными эффектами бисфосфонатов для перорального приема в проанализированных работах являлись воспалительные изменения верхних отделов ЖКТ, что в ряде случаев приводило к прекращению лечения [13]. Необходимо отметить, что патология верхних отделов ЖКТ встречается более чем у 80% детей с ревматическими болезнями и тесно связана как с патогенезом самих заболеваний, так и с особенностями противоревматической терапии [19]. Следовательно, назначение бисфосфонатов для перорального приема этим больным может еще больше усугубить гастропатию.

С другой стороны, у ряда детей с ревматическими болезнями в связи с тяжелым течением самого заболевания и/или выраженным остеопорозом отсутствует возможность строгого соблюдения рекомендаций по приему пероральных форм бисфосфонатов: дети, соблюдающие строгий постельный режим не могут в течение часа сохра-

нять вертикальное положение. Эти обстоятельства ограничивают назначение бисфосфонатов для перорального приема у детей с ревматическими болезнями и определяют необходимость расширения показаний для применения препаратов для внутривенного введения.

Учитывая выше изложенное, было проведено исследование, целью которого явилась оценка эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения у пациентов с ревматическими болезнями и остеопорозом*.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в исследование включен 21 пациент с ревматическими болезнями (табл. 1). Диагноз устанавливался на основании международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Всем детям проводилась иммуносупрессивная терапия (табл. 2). Большинство детей получали преднизолон для перорального приема в средней дозе 0,3 мг/кг массы тела в сутки. Иммуносупрессивная терапия оставалась неизменной в течение всего периода наблюдения.

На момент включения в исследование у 14 пациентов были зафиксированы остеопоретические переломы: число компрессионных переломов позвонков составило 20, число переломов костей периферического скелета — 3. Показанием для назначения ибандроновой кислоты (Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд., Швейцария) являлось наличие у пациентов тяжелого системного остеопороза и неэффективность антиостеопоретической терапии комбинированным препаратом кальция и витамина D в сочетании с кальцитонином лосося в течение минимум 6 мес. Ибандронат вводился внутривенно, в дозе 2 мг на 1 введение, каждые 8 нед. Все пациенты продолжали лечиться комбинированным препаратом кальция (500 мг/сут) и витамина D (200 МЕ/сут).

Ибандроновая кислота назначалась с разрешения локальных Этического и Фармулярного комитетов, Ученого Совета Научного центра здоровья детей РАМН и при наличии информированного согласия родителей пациента и ребенка в возрасте старше 14 лет.

Таблица 1. Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Значение, абс. (n = 21)
Девочки/Мальчики	14/7
Возраст, годы	14,5 (14; 16)
Длительность заболевания, годы	4,5 (3; 6,5)
Диагноз:	
Юношеский артрит с системным началом	7
Юношеский полиартрит	2
Анкилозирующий спондилит	4
Системная красная волчанка	4
Узелковый полиартериит	2
Системный склероз	1
Юношеский дерматополимиозит	1

* На момент написания статьи обе формы препарата Бонвива в Российской Федерации зарегистрированы только по одному показанию — лечение постменопаузального остеопороза.

Таблица 2. Характеристика противоревматической терапии у больных, включенных в исследование

	Юношеский артрит с системным началом (n = 7)	Юношеский полиартрит (n = 2)	Анкилозирующий спондилит (n = 4)	Системная красная волчанка (n = 4)	Узелковый полиартериит (n = 2)	Системный склероз (n = 1)	Юношеский дерматополимиозит (n = 1)
Преднизолон	5	2	3	4	2	1	1
Метотрексат	5	2	3				1
Циклоспорин	4	2					1
Инфликсимаб			2				
Ритуксимаб	3		2				
Сульфасалазин			1				
Циклофосфан				3	2	1	
Мофетила микофенолат				3			
D-пеницилламин				2		1	
Азатиоприн					2		

Критериями включения больных в исследование были нормальный сывороточный уровень кальция, мочевины, креатинина и паратиреоидного гормона. Коррекция гипокальциемии проводилась до назначения ибандроната.

Всем детям перед началом лечения ибандронатом было проведено полное клинико-лабораторное обследование, которое затем повторялось на 24 и 48 нед лечения. Контроль биохимического анализа крови и клинического анализа мочи осуществлялся каждые 2 нед.

Для оценки эффективности проводимой терапии использовались следующие показатели: интегральный показатель минеральной плотности костной ткани (МПК) Z-score (с использованием метода рентгеновской денситометрии), оценка пациентом или его родителем выраженности болевого синдрома (с помощью 100-мм визуальной аналоговой шкалы — ВАШ, где 100 — максимальное значение показателя боли, а 0 — отсутствие боли), сывороточный уровень маркера костеобразования — остеокальцина, сывороточный уровень маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Сывороточные уровни указанных маркеров определялись с использованием метода ИФА.

Безопасность терапии ибандронатом оценивалась путем учета нежелательных явлений, регулярного контроля биохимических показателей крови и показателей клинического анализа мочи.

Длительность терапии ибандроновой кислотой составила 48 нед.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей проводили с помощью медианы (25; 75 перцентил). Для сравнения количественных показателей в независимых группах использовался метод Манна–Уитни для 2 независимых групп и Краскела–Уоллиса для 3 и более групп. Для выявления ассоциации между изучаемыми признаками применялся корреляционный анализ с расчетом коэффициента корреляции по Спирмену. Достоверными считались различия при уровне вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика детей, включенных в исследование представлена в таблице 1. Медиана возраста детей

составила 14,5 (14; 16) лет, продолжительность заболевания — 4,5 (3; 6,5) года.

На момент включения в исследование у всех больных был диагностирован тяжелый остеопороз: медиана значения показателя Z-score превышала -4,5 SD, при норме до -1 (рис. 1). У нескольких детей Z-критерий имел крайне низкое значение: ниже -5 SD. Именно эти пациенты отмечали выраженные боли в спине, у них было выявлено несколько компрессионных переломов тел позвонков.

На фоне лечения ибандроновой кислотой у детей, включенных в исследование, был отмечен прирост значений МПК. Через 6 мес терапии медиана значения Z-критерия практически не изменилась и составила -4,4 SD, через 12 мес было выявлено статистически значимое повышение МПК — медиана значения Z-критерия увеличилась до уровня -3,5 SD (в сравнении с исходным показателем $p < 0,05$; см. рис. 1).

До назначения терапии ибандроновой кислотой все дети предъявляли жалобы на боли в спине (рис. 2). У большинства больных индекс боли по ВАШ превышал значение 50 мм. Пациенты со значением индекса боли по шкале более 70 мм нуждались в постоянном приеме нестероидных противовоспалительных препаратов. Вследствие компрессионных переломов позвонков 8 больных были полностью обездвижены.

На фоне проводимой терапии у всех пациентов, включенных в исследование, было отмечено снижение выраженности болевого синдрома. Уже через 6 мес терапии ибандронатом наблюдалось статистически значимое уменьшение индекса боли (в сравнении с исходным показателем $p < 0,01$). Через 12 мес лечения препаратом указанная тенденция сохранялась ($p < 0,001$; см. рис. 2). Уменьшение интенсивности болевого синдрома позволило детям расширить двигательную активность и вести более полноценный образ жизни.

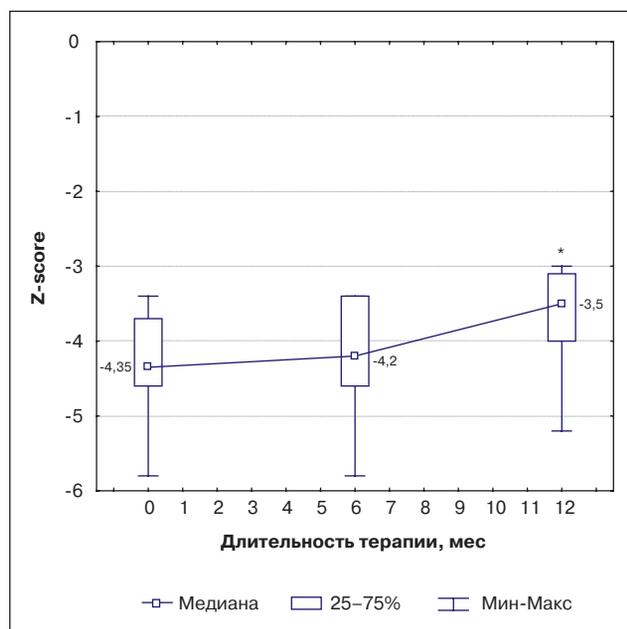
До назначения ибандроната медиана значения сывороточной концентрации остеокальцина составила 31,5 нг/мл (норма: 41,8–117,0 нг/мл), что свидетельствует об угнетении процесса остеобразования. На фоне терапии ибандроновой кислотой статистически значимо-

го изменения сывороточной концентрации остеокальцина не зафиксировано (рис. 3).

Медиана концентрации С-концевого телопептида в сыворотке крови у всех обследованных детей до начала лечения ибандронатом находилась выше

верхней границы нормы и составила 14,3 нмоль/л (рис. 4). Данный факт свидетельствует о повышении скорости костной резорбции. Необходимо отметить, что максимальные значения показателей концентрации С-концевого телопептида у некоторых детей пре-

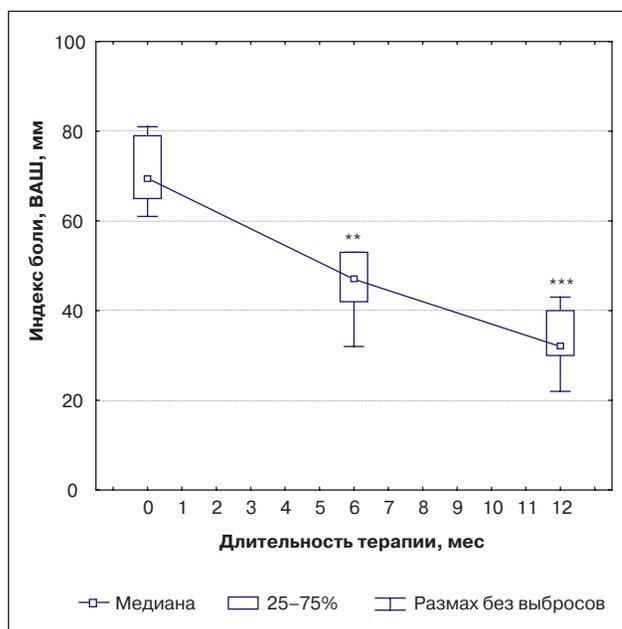
Рис. 1. Изменение минеральной плотности костной ткани (Z-score) на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

* $p < 0,05$ — по сравнению с исходным показателем.

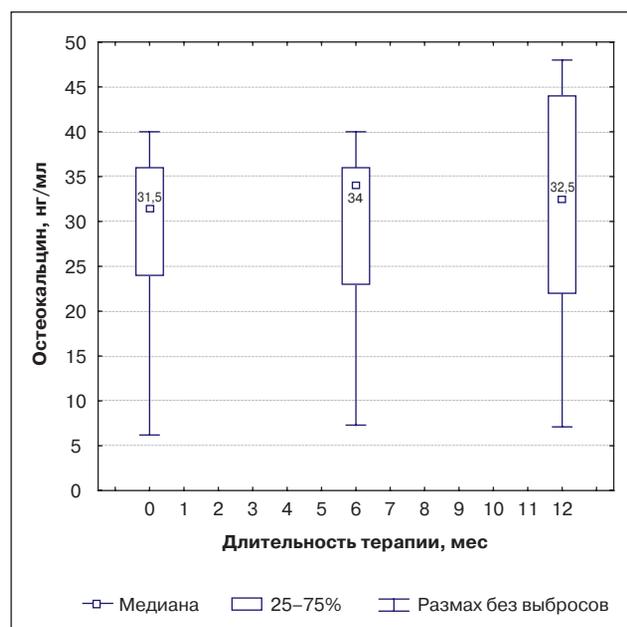
Рис. 2. Динамика интенсивности болевого синдрома на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

* $p < 0,01$ ** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным показателем.

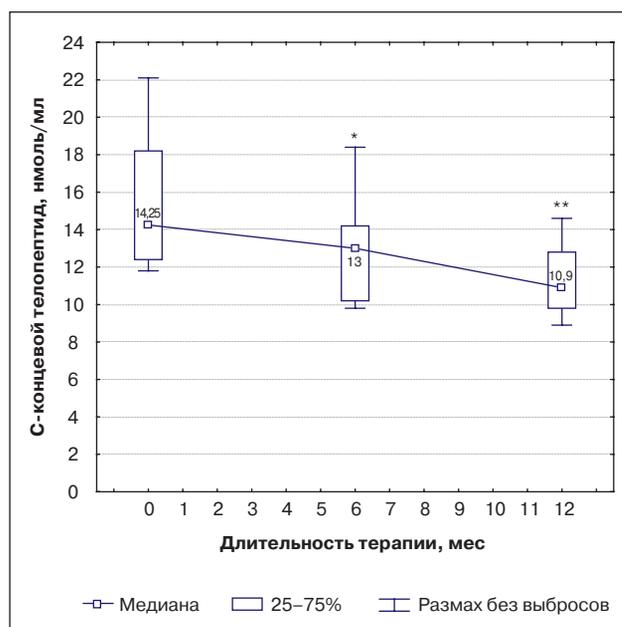
Рис. 3. Динамика сывороточного уровня остеокальцина на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

Нормальные значения уровня остеокальцина 41,8–117,0 нг/мл.

Рис. 4. Динамика сывороточного уровня С-концевого телопептида на фоне терапии ибандронатом у детей с ревматическими болезнями и остеопорозом



Примечание.

* $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ — по сравнению с исходным показателем. Нормальные значения уровня С-концевого телопептида 7,4–11,3 нмоль/л.

вышали верхнюю границу нормы более чем в два раза (максимум — 22,1 нмоль/л).

Через 6 и 12 мес терапии ибандронатом было выявлено статистически значимое снижение концентрации С-концевого телопептида сыворотки крови (по сравнению с исходным значением $p < 0,05$ и $< 0,01$, соответственно). Через 12 мес терапии медиана значения С-концевого телопептида достигла верхней границы нормальных значений и составила 10,9 нмоль/л (см. рис. 4). Повторных переломов позвонков и костей периферического скелета в течение года наблюдения зафиксировано не было.

Переносимость терапии ибандронатом у больных была удовлетворительной. У 4-х детей на следующий день после введения препарата в контрольном биохимическом анализе крови отмечалось развитие гипокальциемии. Сывороточный уровень кальция нормализовался после внутривенного введения глюконата кальция и в дальнейшем оставался стабильным. У одной пациентки во время второго введения ибандроната была отмечена гриппоподобная реакция, купировавшаяся после приема нестероидного противовоспалительного препарата. У всех детей при проведении контрольного биохимического анализа крови и клинического анализа мочи изменений выявлено не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование является первым в России по изучению эффективности и безопасности лечения ибандроновой кислотой для внутривенного введения

детей с ревматическими болезнями и тяжелым системным остеопорозом. Результаты исследования показали, что ибандронат обладает выраженным антиостеопоретическим эффектом. Лечение препаратом в течение 12 мес способствовало предупреждению возникновения повторных компрессионных переломов позвонков и костей периферического скелета, уменьшению интенсивности болевого синдрома, достоверному повышению минеральной плотности костной ткани, снижению сывороточной концентрации маркера костной резорбции — С-концевого телопептида. Ибандронат обладал удовлетворительной переносимостью: серьезных побочных эффектов за время наблюдения зафиксировано не было.

Таким образом, результаты нашего пилотного исследования позволяют сделать вывод о том, что ибандроновая кислота высоко эффективна для лечения системного остеопороза у детей с тяжелым течением ревматических болезней. Показаниями для назначения ибандроната могут служить: неэффективность терапии остеопороза препаратами кальцитонина, бисфосфонатами для перорального приема, наличие противопоказаний для назначения или развитие побочных эффектов пероральных форм бисфосфонатов, повышенный риск развития компрессионных переломов на фоне сверхвысоких доз глюкокортикоидов. Для дальнейшей оценки влияния бисфосфонатов на костный метаболизм у детей с ревматическими болезнями исследование будет продолжено.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Cassidy J.T., Petty R.E., Laxer R.M., Lindsley C.B. Textbook of Pediatric Rheumatology. 5 th ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 2005.
- Алексеева Е.И. Ревматические болезни и их влияние на качество жизни детей и их семей // Качество жизни. Медицина. 2008. № 1. С. 14–17.
- Fleurence R.L., Iglesias C.P., Johnson J.M. The cost effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis: a structured review of the literature // Pharmacoeconomics. 2007. V. 25. № 11. P. 913–933.
- Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis // Eur J Radiol. 2009. V. 71. № 3. P. 388–391.
- Geusens P. Osteoporosis: clinical features // Minerva Med. 2008. V. 99. № 2. P. 167–175.
- Brufsky A.M. Cancer treatment-induced bone loss: pathophysiology and clinical perspectives // Oncologist. 2008. V. 13. № 2. P. 187–195.
- Di Munno O., Delle Sedie A. Effects of glucocorticoid treatment on focal and systemic bone loss in rheumatoid arthritis // J Endocrinol Invest. 2008. V. 31. № 7. P. 43–47.
- Wells G.A., Cranney A., Peterson J. et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst Rev. 2008. V. 23. № 1. CD001155.
- Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // Curr Med Res Opin. 2008. V. 24. № 1. P. 237–245.
- Russell R.G., Xia Z., Dunford J.E. et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy // Ann N Y Acad Sci. 2007. V. 17. P. 209–257.
- Papapoulos S.E. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited // Bone. 2006. V. 38. P. 613–616.
- Rudge S., Hailwood S., Horne A. et al. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment // Rheumatology (Oxford). 2005. V. 44. № 6. P. 813–818.
- Bianchi M.L., Cimaz R., Bardare M. et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study // Arthritis Rheum. 2000. V. 43. № 9. P. 1960–1966.
- Cimaz R., Gattorno M., Sormani M.P. et al. Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. J Rheumatol 2002. 29. 1786–1792.
- Алексеева Е.И., Лисицин А.О., Бзарова Т.М. и др. Эффективность и безопасность терапии алендроновой кислотой при остеопорозе у детей, страдающих юношеским артритом с системным началом // Педиатрическая фармакология. 2009. № 1. С. 101.
- Shaw N.J., Boivin C.M., Crabtree N.J. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis // Arch Dis Child. 2000. V. 83. № 2. P. 143–145.
- Noguera A., Ros J.B., Pavia C.E. et al. Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children // J Pediatr Endocrinol Metab. 2003. V. 16. № 4. P. 529–536.
- Steelman J., Zeitler P. Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions // J Pediatr. 2003. V. 142. P. 417–423.
- Алексеева Е.И., Чистякова Е.Г., Лохматов М.М., Бзарова Т.М. Эффективность эзопрепазола в лечении воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей с ревматическими болезнями // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6. № 1. С. 105–107.