

3. Имельбаева Э.А. Методические указания к занятиям по иммунологии и серологии: Учебно-методическое пособие / Э.А. Имельбаева, Р.М. Хайруллина, Ю.А. Медведев, Л.Ф. Азнабаева и др. – Уфа: Изд-во БГМУ, 2004. – 87 с.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Стэнли М. Нагуа. Секреты аллергологии и иммунологии. / М. Стэнли, М. Нагуа, Э. Гершвин. – М.: БИНОМ; 2004. – 320 с.
6. Тотолян А.А. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека: Методические рекомендации / А.А. Тотолян, И.А. Балдуева, Л.Н. Бубнова и др. // Мед.иммунол. – 1999. – Т.1, №5. – С.21-43.
7. Федосеев Г.Б. Частная аллергология. / Под ред. Г.Б. Федосеева. – С.-Пб.: Нордмед-Издат; 2001. – Т.2. – 464 с.
8. Хаитов Р.М. Клиническая аллергология. / Под ред. Р.М. Хаитова. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 624 с.
9. Харисова Н.М. Статистические методы в медицине и здравоохранении / Н.М. Харисова, Н.Х. Шарифутдинова. – Уфа: Изд-во БГМУ, 1999. – 145 с.

УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.71-007.234-08

© Л.Р. Хатмуллина, А.В. Дмитриев, Р.М. Мустаев, Ф.Х. Камилов, 2009

Л.Р. Хатмуллина, А.В. Дмитриев, Р.М. Мустаев, Ф.Х. Камилов
**ВЛИЯНИЯ ИБАНДРОНАТА НА МЕТАБОЛИЗМ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДИАЛИЗНЫХ
 ПАЦИЕНТОВ С ВТОРИЧНЫМ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОМ**

*ГОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет Росздрава», г. Уфа
 Центр амбулаторного диализа при Республиканском кардиологическом диспансере, г. Уфа.*

Применение ибандроната 1 раз в месяц per os в дозе 150 мг в течение 6 месяцев в комплексе с этиалфой и карбонатом кальция у диализных больных с вторичным гиперпаратиреозом способствует повышению минеральной плотности костей осевого (позвонки L1-L4) и периферического отдела скелета (проксимальная часть бедренной кости и дистальная треть костей предплечья) снижает в крови уровни интактного паратгормона, C – телопептидов коллагена типа I и активность костной щелочной фосфатазы.

Ключевые слова: хронический гемодиализ, ибандроновая кислота, костная ткань, метаболизм.

L.R. Khatmullina, A.V. Dmitriev, R.M. Mustaev, F.Kh. Kamilov
**THE INFLUENCE OF «IBANDRONAT» ON THE BONE TISSUE METABOLISM
 IN HEMODIALYSIS PATIENTS WITH THE SECONDARY HYPERTHYROIDISM**

The effect of “Bondronat” (ibandronic acid) on the mineral density of the bone tissue and blood levels of parathyroid hormone, collagen-I C- telopeptides and alkaline phosphatase activity in hemodialysis patients with the secondary hyperthyroidism has been studied. It has been shown that the complex therapy including “Bondronat” (150 mg per month during 6 months per os), “Etalfa” and Ca-carbonate is helpful in increasing the mineral density of the axial skeleton bones (vertebrae L1-L4) and the appendicular skeleton bones (proximal part of os femoris and distal part of one-third of anterbrachium). At the same time complex therapy by “Bondronat”, “Etalfa” and Ca-carbonate decreases the blood level of parathyroid hormone, collagen-I C-telopeptides and alkaline phosphatase activity in hemodialysis patient with secondary hyperthyroidism.

Key words: hemodialysis, ibandronic acid, bone tissue, metabolism.

Бисфосфонаты (БФ) являются препаратами первой линии в лечении остеопороза [1]. Это класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пирофосфатов, которые характеризуются заменой в его структуре атома кислорода на атом углерода. Характер радикалов боковых цепей при атоме углерода определяет физико-химическое связывание БФ с гидроксипатитом и биологическое действие препаратов на костные клетки [7]. Высокое сродство к кристаллам гидроксиапатита кости способствует откладыванию БФ в местах образования новой кости [7]. Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем активация костеобразования, а также снижение часто-

ты активации ремоделирования. [2]. Механизм действия БФ заключается в прямом снижении активности остеокластов, их подвижности, а также блокировании связывания остеокластов с костной тканью [4]. За счет атома азота в радикале боковой цепи БФ приводят к ингибированию модификации белков в остеокластах, вызывая апоптоз зрелых клеток и подавление у предшественников остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что приводит к уменьшению популяции остеокластов [10]. Помимо антирезорбтивного действия БФ обладают рядом анаболических эффектов - блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулируют образование новой кости [7]. В костной ткани БФ остаются в течение очень длительного времени, практически в течение всей

оставшейся жизни индивидуума. БФ не метаболизируются в организме и выводятся с мочой в неизмененном виде [7].

Широкие клинические перспективы имеет азотсодержащий БФ третьего поколения "Бонвива" (ибандронат, или 3- (N-метил-N-пентил)-амино-1-гидроксипропан -1,1-дифосфоновая кислота). Основное преимущество его не только в большей антирезорбтивной активности, но и в возможности применения 1 таблетки один раз в месяц [9]. После всасывания бонвива быстро распределяется и 40–50% дозы препарата, находящегося в системной циркуляции, связывается с костной тканью и накапливается в ней. Биодоступность препарата - 0,6%. Общий клиренс составляет 84-160 мл/мин. У больных с хронической болезнью почек IV степени (клиренс креатинина <30 мл/мин) элиминация препарата замедляется, общий клиренс снижается до 40 мл / мин [3] и концентрация ибандроновой кислоты в плазме крови становится в 2-3 раза выше, чем у людей с нормальной функцией почек [5].

Эффективность интермиттирующего применения ибандроната была показана при постменопаузальном и тяжелом глюкокортикоидном остеопорозе, остеопорозе при болезни Крона, трансплантации почек [1,11,9]. В доступной литературе данные об эффективности применения ибандроновой кислоты у больных с терминальной почечной недостаточностью (ТПН), находящихся на диализной терапии, практически отсутствуют. Имеется сообщение о влиянии бонвива на состояние кости и функцию почек при трансплантации почек [8] и характере связывания препарата с костной тканью при внутривенном введении у диализных больных [6].

Целью работы явилась оценка эффективности действия бонвива на костный обмен у больных с ТПН, получающих диализную терапию.

Материалы и методы

Проведено обследование 28 больных (19 женщин и 9 мужчин), получающих диализное лечение (медиана 25 месяцев) в Центре амбулаторного диализа при Республиканском кардиологическом диспансере (г. Уфа). Пациенты были распределены на 2 группы, сопоставимые по возрасту, полу, длительности нахождения на программном гемодиализе, по клинико-лабораторным и биохимическим показателям: группу сравнения - 15 и основную группу - 13 человек. Все пациенты получали базовое лечение (эталфу по 0,25мкг 2 раза в день, карбонат кальция до 4 г в сутки). Больные основной группы после проведения очередного сеанса диализа получали "Бонвива" (Хоффманн – Ля Рош Лтд.) per os в дозе 150 мг один раз в месяц в течение 6 месяцев. Повторное обследование состояния фосфорно-кальциевого обмена, минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и уровня циркулирующих маркеров костного метаболизма производили через 8 – 9 месяцев после начала лечения. У всех участников было получено письменное согласие на основе информации об исследовании в целом.

У пациентов исследовали содержание в сыворотке крови ионизированного кальция (Ca_i) ионометрически, фосфата, активность общей щелочной фосфатазы (ОЩФ) - наборами реактивов фирмы «Вектор – Бест», костной щелочной фосфатазы (КЩФ) – набором Metra BAP EIA Kit фирмы Quidel Corporation, уровень С – концевых телопептидов коллагена типа I – Serum Cross Laps ELISA фирмы Nordic Bioscience Diagnostic A/S, интактно-го паратормона (иПТГ) – Intact PTH ELISA фирмы Biomerica (USA). МПКТ оценивали методом рентгеновской остеоденситометрии на аппарате Explorer (Hologic, USA).

Результаты и обсуждение

До начала исследования обе группы больных также не различались по всем исследуемым показателям метаболизма костной ткани (см. таблицу). У пациентов со вторичным гиперпаратиреозом (интактный ПТГ >300 пг/мл) наблюдались значительное снижение МПКТ, гипокальциемия и гиперфосфатемия, высокий уровень костной щелочной фосфатазы и С-концевых телопептидов коллагена I типа, свидетельствующие о быстром типе костного метаболизма.

Таблица
Влияние «Бонвива» на МПКТ и метаболизм кости у диализных больных

Показатели	Группа пациентов			
	Сравнения, n=15		Основная, n=13	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
T-score: Поясничный отдел позвоночника (L1 – L4)	-3,21±0,33	-3,26±0,36	-2,98±0,62	-2,75±0,53
Проксимальная отдел бедра	-1,90±0,22	-1,93±0,25	-1,87±0,19	-1,80±0,37
Дистальная треть предплечья	-3,19±0,42	-3,30±0,77	-2,87±0,38	-2,75±0,58
Ca _i , моль/л	0,95±0,020	1,02±0,022	0,94±0,018	1,03±0,019в
P, моль/л	2,31±0,14	2,51±0,17	2,38±0,22	2,28±0,14
иПТГ, пг/мл	543±18,4	531±20,5	603±22,0	508±19,8в
КЩФ, T-score	6,2±0,22	6,4±0,19	6,8±0,23	4,4±0,18а,в
β – Cross Laps, T-score	18,1±1,28	18,4±1,14	17,7±1,41	10,4±1,25а,в
ОЩФ, Е/л	84,8±6,99	103,7±6,84	90,9±6,91	81,2±5,14а

а P<0,05 между группами после лечения.

в P<0,05 до и после лечения.

При стандартном лечении у больных группы сравнения через 8-9 месяцев большинство исследуемых показателей, характеризующих обмен костной ткани, не претерпевали статистически значимых изменений, однако наблюдалось некоторое снижение МПКТ по показателю T-критерия во всех изучаемых отделах скелета. Минеральная плотность поясничного отдела позвоночника у группы сравнения уменьшилась на 1,56%, проксимального отдела бедра – на 1,58%, дистальной трети костей предплечья – на 3,45%. Лечение «Бонвива» способствовало сохранению и увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 7,72%, в бедренной кости – на 3,74%, в костях предплечья – на 4,19%. У больных этой группы снизились уровень иПТГ, активность ОЩФ, КЩФ, что характеризует интенсивность процессов остеогенеза и содержание С – концевых телопептидов основного коллагена костной ткани, свидетельствующее об активности течения резорбтивных процессов. Таким образом, применение «Бонвива»

снижало интенсивность ремоделирования, сохраняло и повышало МПКТ.

Результаты наших исследований не противоречат данным об эффективности ибандроновой кислоты при лечении остеопороза различной этиологии, прежде всего постменопаузального [11]. Использование «Бонвива» в дозах 100 и 150 мг при ежемесячном пероральном применении у более 2 тыс. пациенток постменопаузального возраста в течение 2-х лет выявило повышение МПКТ в позвонках поясничной области от 5,3 до 6,4% у абсолютного большинства (70,5–93,5%) женщин. Несколько менее была положительная динамика минеральной плотности проксимального отдела бедренной кости. Важно, что повышение МПКТ сопровождалось статистически значимым снижением в периферической крови уровня C – телопептидов основного коллагена костной ткани, особенно выраженным в первые 6 месяцев проводимого лечения.

Возможно, с этой особенностью действия бонвива связан достаточно высокий уровень повышения у обследованных нами пациентов МПКТ при применении препарата в течении 6 месяцев. Кроме того, у больных с терминальной хрониче-

ской болезнью почек, находящихся на диализной терапии, при внутривенном введении концентрация ибандроновой кислоты в крови была в 2-3 раза выше, чем у больных остеопорозом с нормальной функцией почек [5]. Увеличение системной концентрации не ухудшало переносимости препарата, поскольку связывание ибандроновой кислоты с костной тканью, как показали расчеты при ее внутривенном введении в дозе 2 мг каждые четыре недели, резко увеличивалось, составляя 98-98,4% против 40-50% у лиц с нормальной функцией почек [6].

Таким образом, применение «Бонвива» в режиме 150 мг per os ежемесячно в течение 6 месяцев на ограниченном контингенте диализных больных с вторичным гиперпаратиреозом дало положительные результаты, свидетельствующие о необходимости проведения дальнейших исследований с целью использования азотсодержащих бисфосфонатов третьего поколения для регуляции интенсивности костного метаболизма при ренальной остеодистрофии, профилактики снижения МПКТ, переломов костей и улучшения качества жизни у данной группы пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк, О.М. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 272 с. (Сер. Клин. рекомендации).
2. Мкртумян, А.М. Новые перспективы успешной терапии постменопаузального остеопороза / А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2007. - № 4. – С. 2-7.
3. Чернова, Т.О. Новый препарат Бонвива для терапии постменопаузального остеопороза / Т.О. Чернова // Фарматека. – 2007. - № 14. – С. 1-6.
4. Шварц, Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. – М.: Мед. информ. агентство, 2002. – 216 с.
5. Bergner, R. Elimination of intravenously administered ibandronate in patients on hemodialysis: a monocentre open study / R. Bergner, K. Dill, D. Bergner [et al.] // Nephrol. Dial. Transplant. – 2002. – Vol. 17. – P. 1281-85.
6. Bergner, R. High bone-binding capacity of ibandronate in hemodialysis patients / R. Bergner, D. Henrich, M. Hoffman [et al.] // Int. J. Clin. Pharm. Res. – 2005. – Vol. 25, № 3. – P. 123-131.
7. Eastell, R. Treatment of postmenopausal osteoporosis / R. Eastell // N. Engl. Med. – 1998. – Vol. 338, № 11. – P. 736-46.
8. Grotz, W.H. Treatment of osteopenia and osteoporosis after kidney transplantation / W.H. Grotz, L.C. Rump, A. Niessen [et al.] // Transplantation – 1998. – Vol. 66, № 8. – P. 1004-1008.
9. Haopis, S.T. Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a metanalysis of phase III studies / S.T. Haopis, W.A. Blumentals, P.D. Meller / Cuop. Med. Res. Opin. – 2008. – Vol. 24, № 1. – P. 237-245.
10. Papapoulos, S.E. Ibandronate: a patent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis / S.E. Papapoulos // UCP. – 2003. – Vol. 57. – P. 417-422.
11. Reginster, J.U. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBIL study / J.U. Reginster, S. Adami, P. Lakotos [et al.] // Ann. Reum. Dis. 2006. – Vol. 65. – P. 654-661.