

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Реферат. *Цель исследования* – оценить влияние препарата золедроновой кислоты (ЗК) «Белкласта» производства РУП «Белмедпрепараты» на динамику минеральной плотности кости (МПК) у пациентов с остеопорозом, сравнить эффективность отечественного препарата с препаратом ЗК «Акласта» производства Novartis Pharma (Швейцария). *Материалы и методы.* В исследование включены 115 пациентов с остеопорозом: 10 мужчин и 105 женщин. 64 пациентам (группа I) проводилось лечение препаратом «Белкласта», 51 пациент (группа II) получал препарат «Акласта» в той же дозировке и с той же кратностью введения. Оценка МПК поясничного отдела позвоночника (L₁–L₄) и проксимальных отделов бедренной кости (ПОБК) проводилась методом двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА, аппарат GE Lunar Prodigy Advance, США) и выполнялась до назначения препаратов и через 11–14 месяцев после введения. *Результаты.* При повторных измерениях МПК у пациентов I группы были выявлены положительные изменения МПК поясничного отдела позвоночника ($t = 5,03$, $p < 0,001$), ПОБК слева ($t = 2,16$, $p = 0,038$) и справа ($t = 3,91$, $p < 0,001$). Увеличение МПК в I группе составило 5,74 % в поясничном отделе позвоночника, 2,3 % в ПОБК слева и 6,5 % в ПОБК справа. Динамика среднего значения МПК ПОБК в I группе составила $+0,021$ г/см² (95 % ДИ 0,016–0,027). Во II группе аналогичный показатель составил $+0,028$ г/см² (95 % ДИ 0,022–0,035). Достоверных различий между значениями прироста МПК ПОБК в исследуемых группах получено не было ($t = 1,8$, $p = 0,076$). *Выводы:* 1. ЗК является эффективным лекарственным средством, которое достоверно увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и в области ПОБК; 2. Клиническая эффективность лекарственного средства «Белкласта» по увеличению МПК соответствует эффективности препарата «Акласта»; 3. Лекарственное средство «Белкласта» может быть рекомендовано в клинической практике для лечения пациентов с остеопорозом в аспекте профилактики остеопоротических переломов.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеопороз, переломы, клиническая эффективность.

Введение

На сегодняшний день с целью медикаментозного лечения остеопороза и предотвращения низкоэнергетических переломов наиболее широко применяется группа лекарственных средств, относя-

щихся к классу бисфосфонатов (БФ) [1–3]. Основным механизмом действия БФ является подавление остеокласт-ассоциированных процессов резорбции костной ткани, приводящих к ускорению потерь костной массы и повышенному риску переломов.

В соответствии со строением и механизмом действия БФ делятся на три класса: первый – простые, второй – алкиламиносодержащие и третий – гетероциклические аminosодержащие. Простые БФ (этидронат, клондронат, тилудронат) способны превращаться в процессе обмена веществ в негидролизуемые аналоги АТФ, оказывающие прямой цитотоксический эффект на остеокласт. Азотсодержащие БФ обладают свойством ингибировать ферменты, участвующие в процессах превращения мевалоната и посттрансляционной модификации (пренилировании) ряда регуляторных белков, необходимых для поддержания структуры и функции остеокластов, что в итоге приводит к ускорению их апоптоза. БФ третьего поколения – ризендронат и золедронат характеризуются наиболее высокой антирезорбтивной активностью и в меньшей степени влияют на процессы минерализации кости по сравнению с другими БФ [4].

У женщин с постменопаузальным остеопорозом в качестве препаратов первой линии лечения рекомендуется использовать азотсодержащие БФ (алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризендронат) – уровень доказательности А [2; 5; 6].

Эффективность препаратов золедроновой кислоты (ЗК) в лечении остеопороза и профилактике низкоэнергетических переломов была подтверждена многими исследованиями. Одно из первых таких исследований было проведено Reid и соавт. и представляло собой годовое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с вовлечением 351 женщины с постменопаузальным остеопорозом [7]. Все включенные в исследование женщины имели показатели МПК поясничных позвонков ниже $-2,0$ по Т-критерию. Критериями исключения являлись предыдущий прием БФ или сопутствующий прием других групп лекарственных средств, влияющих на метаболизм костной ткани. Испытуемые были рандомизированы на 6 групп, получавших лечение ЗК в различных терапевтических режимах: три группы с внутривенным введением ЗК в дозах 0,25 мг, 0,5 мг или 1 мг каждые 3 месяца; две другие группы – с внутривенным введением ЗК в дозе 2 мг каждые 6 месяцев или в виде разовой дозы 4 мг; шестая группа получала плацебо. Первичной точкой для оценки эффективности терапии стало процентное изменение МПК поясничных позвонков к 12-му месяцу лечения по сравнению с исходным значением. По сравнению с группой плацебо, во всех группах, получавших ЗК, было отмечено значительное повышение МПК поясничных позвонков. Относительный прирост составил от 4,3 до 5,1 %, МПК шейки бедра (прирост от 3,1 до 3,5 % по сравнению с плацебо) к концу года лечения. Кроме того, введение ЗК во всех использованных дозировках значительно снижало процессы костной резорбции и костеобразования относительно плацебо через 3, 6 и 12 месяцев. Данные биопсии костной ткани, полученные у 43 женщин, выявили нормальную костную структуру на фоне лечения ЗК.

Оценивая безопасность смены лечения с алендроната на ЗК у женщин в менопаузе с низкой МПК

McClung и соавт. провели годовую рандомизированную активно-контролируемую фазу 3b исследования [8]. В проект были включены пациентки с остеопорозом, которые получали препараты алендроновой кислоты в среднем 4 года и у которых наблюдалось снижение МПК поясничных позвонков и шейки бедра по Т-критерию менее $-2,0$. В дальнейшем они были разделены на 2 группы: первая группа получала 5 мг ЗК внутривенно 1 раз в год в сочетании с препаратом плацебо внутрь в течение 52 недель ($n = 113$), пациентам второй группы назначалось внутривенное введение плацебо и препарат алендроновой кислоты 70 мг внутрь еженедельно в течение 12 месяцев ($n = 112$). При оценке динамики МПК через год было отмечено увеличение МПК поясничных позвонков по сравнению с исходными данными в группах ЗК и алендроната. При опросе пациентов в рамках данного исследования было выявлено, что 78,7 % пациентов предпочли внутривенную инфузию 1 раз в год еженедельному приему таблеток внутрь.

Эффективность ЗК на МПК и снижение риска переломов при ее применении в течение трех лет была также подтверждена в международном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом трехфазном исследовании HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial) [9]. Согласно протоколу проекта 7765 исследуемых были разделены на группу, получавшую 5 мг ЗК внутривенно 1 раз в год ($n = 3889$), и группу, получавшую плацебо ($n = 3876$). Все пациенты получали ежедневно кальций (1000–1500 мг) и витамин Д (400–1200 МЕ). Наблюдение за пациентами велось на протяжении 36 месяцев. В итоге в группе пациентов, леченых ЗК, риск переломов шейки бедра снизился на 41 %, а вертебральных переломов – на 70 % по сравнению с плацебо. Также было отмечено достоверное повышение МПК поясничного отдела позвоночника на 6,71 %, в шейке бедра – на 5,06 % в основной группе в сравнении с группой плацебо. Изменения роста (стадиометрически) оценивались через 12, 24 и 36 месяцев. В каждой временной точке снижение роста пациентов, принимавших ЗК, было меньше, чем в группе плацебо: снижение роста в основной группе по сравнению с плацебо через 24 месяца и 36 месяцев составило $-3,05$ и $-4,83$ мм ($p < 0,0001$); $-4,24$ и $-6,96$ мм ($p < 0,0001$) соответственно. В исследовании HORIZON-PFT так же была проведена оценка влияния ЗК внутривенно на риск переломов и сопутствующую смертность после перенесенного перелома проксимального отдела бедра. Доза 5 мг ЗК вводилась 200 пациентам однократно не позже 90 дней после оперативного лечения перелома, повторная инфузия проводилась спустя 12 месяцев. Средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила 1,8 года [10]. В группе, получающей ЗК, частота новых низко-травматических переломов составила 8,6 % в сравнении с 13,9 % в группе плацебо. Уровень смертности среди пациентов, получающих ЗК, составил 10 че-

люк из 100 (10 %) в сравнении с 14 из 100 (14 %) в группе плацебо.

С 2013 г. на рынке лекарственных средств Республики Беларусь нашел широкое применение препарат ЗК отечественного производства Республиканского унитарного предприятия «Белмедпрепараты», который содержит 5 мг ЗК в виде золедроновой кислоты моногидрата и выпускается под названием «Белкласта». Эффективность, переносимость и безопасность отечественного препарата в сравнении с препаратом ЗК «Зомета» (производство Novartis Pharma AG, Швейцария) были изучены в открытом рандомизированном клиническом исследовании у больных злокачественными новообразованиями с метастатическим поражением костей, проведенном на базе отделения химиотерапии ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова». В исследование были включены 40 пациентов (20 пациентов основной и 20 – контрольной группы) с диссеминированной формой злокачественной опухоли с наличием трех и более костных метастазов, подтвержденных остеосцинтиграфией и/или рентгенологическим обследованием костной системы. В результате проведенных исследований было установлено, что через 7 дней после первого введения БФ уровень кальция в сыворотке нормализовался у 90,0 и 95,2 % пациентов в контрольной и основной группах соответственно ($p > 0,05$). Статистически значимых различий показателей жизнедеятельности (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и биохимических показателей (магний, фосфор, креатинин, АСТ, АЛТ, ЛДГ, щелочная фосфатаза) в процессе лечения в контрольной и основной группах пациентов выявлено не было. Также не регистрировалось серьезных нежелательных явлений во время и после введения препаратов у пациентов контрольной и основной группы. Учитывая отсутствие статистически значимых различий в динамике уровня кальция сыворотки крови, а также отсутствие статистически значимых различий изученных показателей жизнедеятельности у пациентов контрольной и основной групп, переносимость и эффективность препарата «Золедроновая кислота» производства РУП «Белмедпрепараты» (Республика Беларусь) в сравнении с препаратом «Зомета» производства Novartis Pharma AG (Швейцария) были оценены как «удовлетворительные».

Цель исследования – оценка влияния препарата «Белкласта» на динамику МПК у пациентов с остеопорозом, а также сравнение эффективности отечественного препарата с препаратом ЗК «Акласта» производства Novartis Pharma (Швейцария).

Материалы и методы исследования

На базе Минского городского центра остеопороза и болезней костно-мышечной системы в 2015–2016 гг. было проведено ретроспективное когортное исследование по изучению влияния Белклас-

ты на динамику МПК через 12 месяцев после однократного внутривенного введения в дозе 5 мг и сравнения его эффективности с препаратом ЗК «Акласта» производства Novartis Pharma (Швейцария). Нами были проанализированы данные медицинских карт пациентов, которые получали лечение указанными препаратами на базе 1 ГКБ г. Минска за период с 2013 по 2015 г. Критериями включения в исследование были: возраст пациентов более 18 лет и менее 85 лет, установленный диагноз остеопороза с наличием или без низкотравматических переломов в анамнезе, письменное информированное согласие пациента на участие в исследовании, наличие результатов двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА, аппарат GE Lunar Prodigy Advance, США) поясничного отдела позвоночника (L_1-L_4) и проксимальных отделов бедренной кости (ПОБК), выполненной не ранее чем за 3 месяца до введения препарата (МПК¹) и через 11–14 месяцев после введения (МПК²). За среднее значение МПК ПОБК принималось среднее арифметическое абсолютных значений правого и левого ПОБК одного пациента. При невозможности суммирования значений (протезирование, артефакт), за основу принимались значения неповрежденной конечности. При проведенной терапии указанными БФ в период 11–14 месяцев до проведения настоящего исследования и отсутствии в амбулаторной карте пациента результатов повторного определения МПК пациент приглашался в Минский городской центр остеопороза и заболеваний костно-мышечной системы для выполнения денситометрии. Антропометрические показатели роста и веса определялись с помощью стадиометра и медицинских платформенных весов. Анкетирование пациентов осуществлялось с помощью специально разработанной анкеты. Из исследования были исключены пациенты с морбидным ожирением ($ИМТ > 35 \text{ кг/м}^2$), пациенты с тяжелыми нарушениями функции печени и почек, пациенты, принимавшие препараты, влияющие на метаболизм костной ткани, за исключением препаратов кальция и витамина Д. Все пациенты получали также препараты кальция в дозе от 1000 до 1200 мг/сутки и препараты витамина Д (от 400 до 1000 МЕ в сутки). Была рассчитана динамика МПК измеренных участков скелета, отражающая изменение показателей МПК при повторной денситометрии по сравнению с первоначальным исследованием, выраженная в г/см^2 . Статистический анализ полученных результатов исследования был проведен с использованием методов медико-биологической статистики, различия выборок считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Базовые показатели описательной статистики (среднее значение и стандартное отклонение (СО) и 95 %-ный доверительный интервал (95% ДИ)) были рассчитаны для количественных переменных, отражающих демографические показатели и результаты измерения МПК поясничного отдела позвоночника и ПОБК. Статистическая значимость различий выборок оценивалась методом параметрической статистики с ис-

Таблица – Сравнительная характеристика групп по данным антропометрии и результатам ДРА

Показатель	Группа I	Группа II	p
Возраст, годы	64,1 (12,1)	62,6 (11,8)	0,48
Рост, см	154,4 (14,4)	160,7 (7,4)	<0,05
Вес, кг	60,9 (12,6)	67,5 (15,1)	<0,05
МПК L ₁ -L ₄ , г/см ²	0,818 (0,138)	0,868 (0,134)	0,053
МПК ПОБК слева, г/см ²	0,768 (0,102)	0,811 (0,097)	<0,05
МПК ПОБК справа, г/см ²	0,764 (0,103)	0,803 (0,116)	0,06
МПК ² L ₁ -L ₄ , г/см ²	0,842 (0,136)	0,916 (0,139)	<0,05
МПК ² ПОБК слева, г/см ²	0,782 (0,100)	0,834 (0,101)	<0,05
МПК ² ПОБК справа, г/см ²	0,775 (0,102)	0,822 (0,111)	<0,05
Динамика МПК L ₁ -L ₄ , г/см ²	0,047 (0,039)	0,049 (0,044)	0,76
Динамика МПК ПОБК слева, г/см ²	0,018 (0,022)	0,027 (0,023)	0,06
Динамика МПК ПОБК справа, г/см ²	0,050 (0,017)	0,025 (0,022)	0,33
Период наблюдения, мес.	13,4 (4,6)	12,2 (3,7)	0,28

использованием *t*-критерия Стьюдента для независимых и зависимых выборок.

Результаты и их обсуждение

Всего в исследование были включены 115 пациентов: 10 мужчин и 105 женщин. 64 пациентам (группа I) проводилось лечение препаратом Белкласта в виде внутривенной инфузии 1 раз в год. 51 пациент (группа II) получал с антиостеопоротической целью лекарственное средство «Акласта» в той же дозировке и с той же кратностью введения. В I группе пациентов на момент включения в исследование было зарегистрировано 11 пациентов, имевших в анамнезе низкоэнергетические переломы вертебральной и невертебральной локализации, во II группе – 18 пациентов. Средний возраст пациентов в I и II группах составил 64,1 (12,1) и 62,6 (11,8) года соответственно. Основные характеристики групп представлены в таблице (данные представлены в виде средних значений и соответствующих показателей СО (в скобках)).

Следует отметить, что на этапе включения в исследование между группами не отмечалось статистически значимых различий по возрасту,

показателям МПК L₁-L₄ и ПОБК справа, полученным до назначения препаратов ЗК. При этом показатели роста и веса у пациентов группы I были достоверно ниже, чем в группе II.

При повторных измерениях МПК, проведенных у пациентов группы I через 13,4 месяцев после введения препарата Белкласта, была отмечена статистически значимая положительная динамика МПК во всех измеренных участках скелета (рисунки 1–3).

Согласно приведенным результатам, были выявлены статистически значимые положительные изменения в абсолютных значениях МПК поясничного отдела позвоночника ($t = 5,03, p < 0,001$), проксимального отдела бедра слева ($t = 2,16, p = 0,038$) и справа ($t = 3,91, p < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о прямой эффективности лекарственного средства «Белкласта» на значения минеральной плотности исследуемых зон.

В процентном соотношении увеличение МПК в группе I составило 5,74 % в поясничном отделе позвоночника (L₁-L₄), 2,3 % в ПОБК слева и 6,5 % в ПОБК справа, что следует расценивать как положительную динамику в соответствии с международными рекомендациями [11].

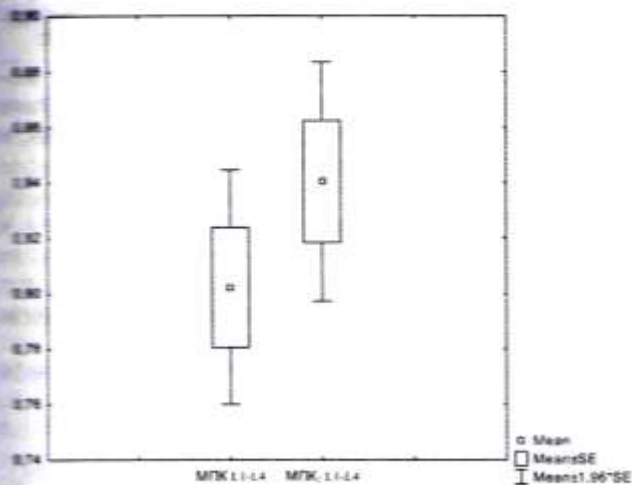


Рисунок 1 – Динамика МПК поясничного отдела позвоночника у пациентов группы I

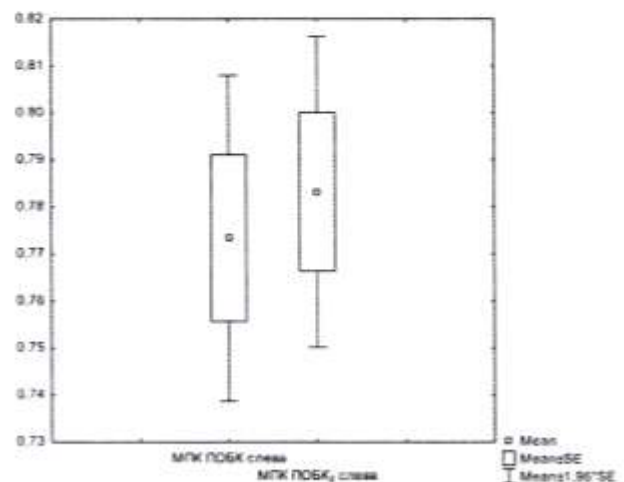


Рисунок 2 – Динамика МПК ПОБК слева у пациентов группы I

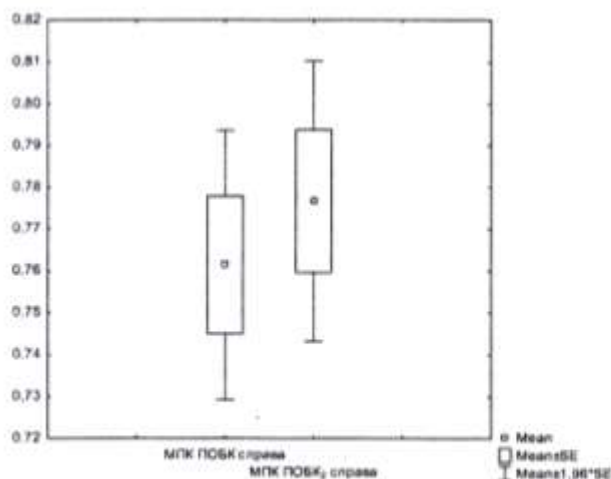


Рисунок 3 – Динамика МПК ПОБК справа у пациентов группы I

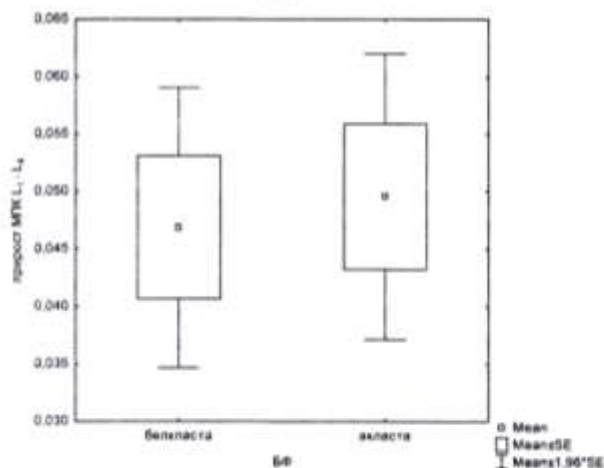


Рисунок 4 – Сравнение динамики прироста МПК в поясничном отделе позвоночника в группах исследования

На следующем этапе анализа было проведено сравнение динамики МПК измеренных участков скелета в исследованных группах в зависимости от вида применяемого для лечения препарата. При сравнении результатов повторных измерений МПК с использованием *t*-критерия Стьюдента было установлено, что у пациентов группы II отмечались более высокие средние значения показателей МПК L₁-L₄ и ПОБК слева и справа (таблица). Однако анализ динамики увеличения МПК не вы-

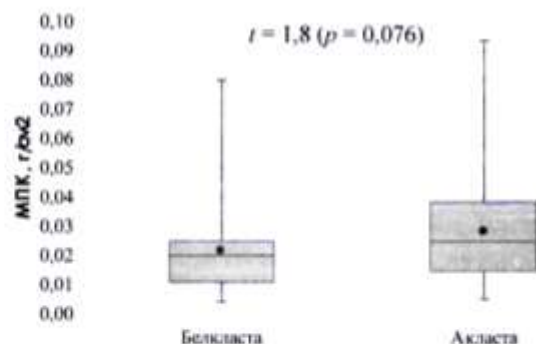


Рисунок 5 – Динамика среднего абсолютного значения МПК ПОБК у пациентов на фоне различных видов терапии остеопороза

явил статистически значимых различий в уровне прироста МПК в исследованных группах во всех измеренных участках скелета (рисунки 4, 5).

Согласно полученным данным, динамика среднего значения МПК ПОБК в группе пациентов, получавших «Белкласта» составила +0,021 г/см² (95 % ДИ 0,016–0,027). В группе пациентов, получавших терапию «Аккластой», аналогичный показатель составил +0,028 г/см² (95 % ДИ 0,022–0,035). После проведения сравнительного анализа средних значений достоверных различий между значениями прироста МПК ПОБК в исследуемых группах получено не было ($t = 1,8, p = 0,076$).

Выводы

1. Золедроновая кислота является эффективным антирезорбтивным лекарственным средством, которое достоверно увеличивает минеральную плотность костной ткани как в поясничном отделе позвоночника, так и в области проксимального отдела бедра.
2. Клиническая эффективность лекарственного средства «Белкласта» (производитель РУП «Белмедпрепараты») соответствует эффективности оригинального препарата «Аккласта» (производитель Novartis Pharma) по увеличению минеральной плотности костной ткани, верифицированной методом двуэнергетической осевой денситометрии.
3. Лекарственное средство «Белкласта» может быть рекомендовано в клинической практике для лечения пациентов с остеопорозом в аспекте профилактики остеопоротических переломов.

Литература

1. Dawson-Hughes, B. A Revised Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis / B. Dawson-Hughes // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93, N 7. – P. 2463–2465.
2. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women / J. A. Kanis [et al.] // Osteoporos. Int. – 2008. – Vol. 19. – P. 399–428.
3. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday / M. McClung [et al.] // Am. J. Med. – 2013. – Vol. 126. – P. 13–20.
4. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers [et al.] // Bone. – 2011. – № 49. – P. 34–41.
5. Торолцова, Н. В. Золедроновая кислота в лечении остеопороза: показания для назначения / Н. В. Торолцова // Современная ревматология. – 2011. – № 2. – С. 71–76.