



¹ ФГБУ «НИИ
травматологии
и ортопедии»
Минздрава России,
Новосибирск

² ГБОУ ВПО
«Новосибирский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Новосибирск

Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг / 6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани

Е.А. Куляев¹, А.В. Графов¹, О.В. Фаламеева¹, Ю.В. Храпова¹,
М.А. Садовой^{1, 2}

Адрес для переписки: Евгений Александрович Куляев, ekulyaev@niito.ru

Изучено влияние терапии золедроновой кислотой (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) на показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 12 месяцев после введения препарата у 30 пациенток в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет с низкой МПКТ (Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD). На основании клинических, социологических, рентгенологических, денситометрических и статистических методов исследования получены следующие результаты: препарат характеризуется хорошей переносимостью и эффективностью, что подтверждается отсутствием переломов за время наблюдения и приростом МПКТ во всех группах пациенток и по всем отделам скелета.

Ключевые слова: золедроновая кислота, Резокластин ФС 5 мг / 6,25 мл, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз, перелом

Введение

Во второй половине XX века экономический рост и связанный с ним прогресс медицины привели к увеличению продолжительности жизни людей. Население стало стремительно стареть и столкнулось с новыми проблемами, одна из которых – лавинообразный рост числа тяжелейших переломов. Началась «эпидемия» остео-

пороза, обусловленная, как это ни парадоксально, улучшением качества жизни.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопорозом страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина после 45–50 лет. А до 2050 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество случаев заболевания увеличится в 3 раза [1, 2]. Как

причина инвалидности и смерти остеопороз занимает 4-е место среди всех известных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету. Одно из самых серьезных последствий остеопороза – перелом шейки бедра: до 40% пациентов умирают в течение одного года после перелома, а 30% больных утрачивают способность к самообслуживанию и нуждаются в постоянном уходе всю оставшуюся жизнь [1]. Данные опроса, проведенного в Австралии, показали, что 80% женщин в возрасте 75 лет и старше перелому бедра с необходимостью дальнейшего помещения в дом престарелых предпочитают смерть. По данным рабочей группы ВОЗ, в целом риск переломов в течение жизни у женщины составляет около 15%. Причины и профилактику остеопороза изучают даже в космосе [2]. Все это обусловлено тем, что в настоящее время известно мало эффективных методов лечения остеопороза [3–7]. Нами исследована минеральная плотность костной ткани (МПКТ)



у пациенток с остеопенией и остеопорозом через 12 месяцев на фоне приема золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл; ЗАО «Ф-Синтез», Россия).

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись:

- женский пол;
- возраст от 48 до 76 лет;
- сниженная МПКТ – значение Т-критерия от -1,0 до -4,5 SD (standard deviation – стандартное отклонение);
- отсутствие значимых сопутствующих хронических системных и локальных заболеваний в анамнезе.

Всего было отобрано 30 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет (средний возраст составил $60,1 \pm 11,5$ года). В первую группу вошли 10 пациенток с умеренным снижением МПКТ (osteopения) в возрасте 48–54 лет (средний возраст – $51,2 \pm 3$ года), Т-критерий от -1,0 до -2,5 SD; во вторую – 20 пациенток с выраженным снижением МПКТ (osteoporозом), имеющих в анамнезе один или более несложившихся переломов осевого или периферического скелета, в возрасте 50–76 лет (средний возраст – $63,06 \pm 13,4$ года), Т-критерий составил от -2,6 до -4,5 SD. Группу пациенток с остеопорозом дополнительно разделили на две подгруппы: группу Па составили 10 женщин с постменопаузальным остеопорозом и группу Пб – 10 пациенток с сенильным остеопорозом.

Всем пациенткам было проведено денситометрическое (на аппарате “Discovery-A”, фирма “HOLOGIC Inc.”, США) и рентгенологическое обследование до начала лечения и через 12 месяцев на фоне проводимой терапии. При денситометрическом исследовании оценивали МПКТ кости недоминантного предплечья, поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}) и проксимального отдела правой и левой бедренной кости. Результаты измерений сравнивали с исходными данными (до лечения). Проводили

Таблица. Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи до лечения

Группа	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Фосфатаза щелочная, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/сут
I	2,43 (2,15–2,5)	1,12 (1,05–1,3)	115 (40–150)	56 (53–97)	5,8 (2,5–6,4)	3,4 (2,5–7,5)
Па	2,27 (2,15–2,5)	1,26 (1,05–1,3)	127 (40–150)	78 (53–97)	6,2 (2,9–7,5)	5,2 (2,5–7,5)
Пб	2,45 (2,2–2,5)	1,19 (1,05–1,3)	129 (40–150)	83 (53–97)	6,8 (2,9–7,5)	4,8 (2,5–7,5)

опрос пациенток до и после лечения, который показал, что 93% женщин испытывали умеренный болевой синдром в грудном и поясничном отделах позвоночника, 99% – стойкую утомляемость, 47% женщин не устраивало состояние ногтевых пластинок. Кроме того, осуществлялся постоянный контроль биохимических показателей крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, фосфатаза щелочная – до лечения и через каждые 3 месяца на фоне лечения) и мочи (кальций в суточной моче – до лечения и через каждые 6 месяцев на фоне терапии). Противопоказаний для введения золедроновой кислоты и приема препаратов кальция и альфакальцидола у пациенток не выявлено. Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи до лечения представлены в таблице.

Всем пациенткам была однократно выполнена инъекция золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) согласно инструкции [8]. Во избежание возможной гипокальциемии после введения золедроновой кислоты все пациентки ежедневно в течение 12 месяцев принимали препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг – 800 МЕ/сут), прием вышеперечисленных препаратов пациенты начинали за 5 суток до инъекции.

Результаты

Во всех группах исследования через 12 месяцев отмечен прирост МПКТ по всем отделам скелета. В I группе (пациентки с остеопенией) прирост составил: левое предплечье – 4,68% (по данным денситометрии, прирост по показателю

BMD (bone mineral density – минеральная плотность кости), отражающему абсолютную плотность костной ткани, – 0,025 г/см²), позвоночник – 3,82% (по BMD – 0,035 г/см²), правое бедро – 1,3% (по BMD – 0,01 г/см²), левое бедро – 1,46% (по BMD – 0,012 г/см²). В группе Па (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 5,42% (по BMD – 0,023 г/см²), позвоночник – 3,62% (по BMD – 0,029 г/см²), правое бедро – 6,29% (по BMD – 0,043 г/см²), левое бедро – 5,97% (по BMD – 0,039 г/см²). В группе Пб (пациентки с сенильным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 3,89% (по BMD – 0,018 г/см²), позвоночник – 7,01% (по BMD – 0,054 г/см²), правое бедро – 2,04% (по BMD – 0,016 г/см²), левое бедро – 0,31% (по BMD – 0,001 г/см²) (рис. 1, 2).

За все время лечения ни у одной пациентки не было новых переломов.

Обсуждение результатов

При сравнительном анализе изменений МПКТ в разных группах исследования (рис. 3) установлено (все межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости):

- наибольший прирост костной ткани в костях предплечья вы-

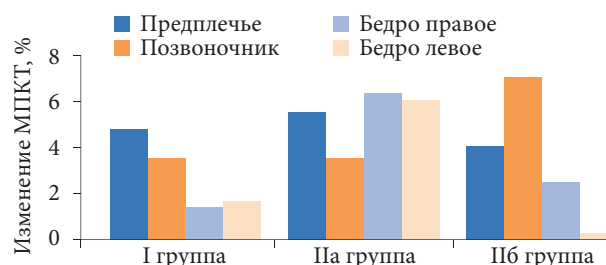


Рис. 1. Изменение МПКТ (%) через 12 месяцев терапии

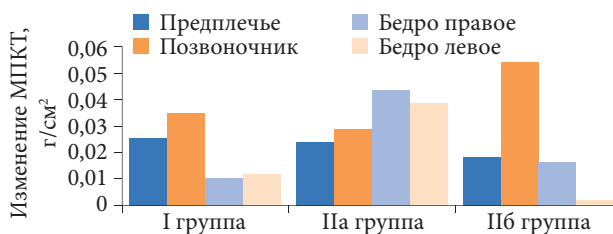


Рис. 2. Изменение МПКТ по показателю BMD (данные денситометрии) через 12 месяцев терапии

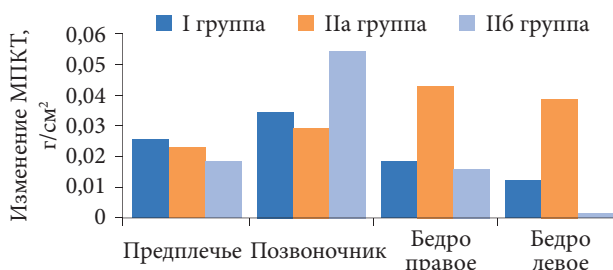


Рис. 3. Изменения МПКТ по показателю BMD (данные денситометрии) в разных отделах скелета в группах исследования

явлен в I группе (у пациенток с остеопенией);

- наибольший прирост костной ткани в позвоночнике отмечен в группе IIб (у пациенток с сенильным остеопорозом и переломами в анамнезе);
- наибольший прирост костной ткани в бедренных костях наблюдался в группе IIа (у пациенток с постменопаузальным остеопорозом и переломами в анамнезе).

Выводы

На фоне проводимой терапии пациентки отмечали улучшение общего состояния (снизились утомляемость, уменьшилась боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, улучшилось качество ногтевых пластинок). При применении золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) у пациенток

с изначально низкой МПКТ отмечено достоверное снижение риска возникновения переломов как осевого, так и периферического скелета, поскольку первичных и повторных переломов не зафиксировано. Отмечен значительный прирост МПКТ через 12 месяцев во всех группах пациентов и во всех отделах скелета (кости предплечья, поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренных костей).

Отличительной особенностью данного исследования является сравнительный анализ изменения МПКТ не только в стандартных для поражения остеопорозом отделах скелета (позвоночник и один проксимальный отдел бедренной кости), но и в костях недоминантного предплечья и контралатеральном проксимальном отделе бедренной кости. ☺

Литература

1. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*. 2006. Vol. 38. № 5. P. 617–627.
2. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 296. № 2. P. 235–242.
3. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Bone*. 1999. Vol. 24. Suppl. 5. P. 73S–79S.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. № 1. P. 80–100.
5. Sato M., Grasser W., Endo N. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. № 6. P. 2095–2105.
6. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
7. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Резокластин ФС, гос. № ЛСР-003578/10-290410.

Study of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS 5 mg / 6.25 ml (F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density

Ye.A. Kulyayev¹, A.V. Grafov¹, O.V. Falameyeva¹, Yu.V. Khrapova¹, M.A. Sadovoy^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution 'Research Institute of Traumatology and Orthopedics' of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Novosibirsk State Medical University' of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

Contact person: Yevgeny Aleksandrovich Kulyayev, ekulyaev@niito.ru

We studied effects of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS® 5 mg/ 6.25 ml on bone mineral density (BMD) in 30 postmenopausal women (age 48-76 years old) with low BMD (T score -1.0 – -4,5 SD). Densitometric analysis, clinical, sociological, radiological and statistical methods have demonstrated good efficacy and safety of the preparation evidenced by the absence of fractures and improved BMD in all patients groups and all skeletal regions.

Key words: zoledronic acid, Rezoklastin FS 5 mg / 6.25 ml, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, fracture