



# Лечение остеопороза в клинической практике: фокус на бисфосфонаты

Н.В. Торопцова, О.В. Добровольская, О.А. Никитинская

Адрес для переписки: Оксана Анатольевна Никитинская, epid@irramn.ru

*Лечение остеопороза – одна из важнейших задач современного здравоохранения, что связано с высокой распространенностью заболевания у лиц старше 50 лет. Основной целью терапии является снижение риска низкоэнергетических переломов. Препаратами первого выбора считаются бисфосфонаты, которые можно применять как перорально, так и парентерально. В статье представлены результаты двух независимых анкетирований об использовании бисфосфонатов в реальной клинической практике: врачей, занимающихся лечением больных остеопорозом, и пациентов, страдающих этим заболеванием. Приведены данные о применении российского дженерика золедроновой кислоты – препарата Резокластин ФС в дозе 5 мг/6,25 мл в реальной клинической практике.*

**Ключевые слова:** остеопороз, бисфосфонаты, приверженность лечению, дженерики

Лечение остеопороза (ОП) – одна из важнейших задач современного здравоохранения, что связано с высокой распространенностью данного заболевания среди лиц пожилого и старческого возраста и риском переломов при низком уровне травмы, так называемых низкоэнергетических переломов. Многоцентровые плацебоконтролируемые клинические исследования показали эффективность современной патогенетической терапии ОП: значимое снижение

относительного риска переломов при длительном приеме препаратов (как минимум три – пять лет), влияющих как на костеразрушение, так и на костеобразование. Одной из основных проблем медикаментозной терапии ОП является недостаточная частота назначения патогенетических противоостеопоротических препаратов лечащими врачами. Так, по данным зарубежных исследователей, частота рекомендаций по приему лекарственных средств для лечения ОП в условиях ре-

альной клинической практики варьирует в широких пределах, однако не превышает 40% в тех случаях, когда отсутствуют дополнительные вмешательства со стороны врачей-исследователей в работу врачей системы общественного здравоохранения. В течение последних двух десятилетий препаратами первого выбора считаются бисфосфонаты. В результате их применения уменьшается костная резорбция и нормализуются процессы минерализации, как следствие, увеличивается костная масса. Кроме того, бисфосфонаты улучшают структуру кости, в первую очередь трабекулярной, приводя к увеличению ее прочности и уменьшению риска переломов.

В России сегодня доступно несколько бисфосфонатов – алендронат, ризедронат, ибандронат и золедроновая кислота. При этом последняя обладает наиболее высокой антирезорбтивной активностью, в связи с чем ее можно применять с самым большим интервалом – 12 месяцев.

Золедроновая кислота в дозе 5 мг/100 мл один раз в год внутривенно капельно применяется для лечения постменопаузального, мужского и глюкокортикостероидного остеопороза, а также для



профилактики повторных переломов, что было доказано в нескольких предрегистрационных многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях.

Один из дженериков золедроновой кислоты, у которого есть показание для лечения ОП, – отечественный препарат Резокластин ФС. Он выпускается в двух дозах, одна из которых (5 мг/6,25 мл) зарегистрирована в России для лечения ОП.

Для оценки частоты назначения бисфосфонатов в реальной клинической практике авторами проведено анкетирование по специально разработанному опроснику 307 врачей шести основных специальностей, которые консультируют больных ОП. Выявлено, что наиболее часто пациентов с ОП лечат ревматологи, в течение месяца они принимали 20 [12; 40] больных, реже – эндокринологи (16 [8; 20]) и травматологи (12 [6; 18]), а гинекологи, неврологи и терапевты – в среднем по 6 больных в месяц. Таким образом, ревматологи и эндокринологи наблюдали больных ОП достоверно чаще, чем гинекологи, неврологи и терапевты ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно).

Среди часто назначаемых противоостеопоротических препаратов оказались препараты алендроната – 48% всех бисфосфонатов. На долю препаратов золедроновой кислоты приходилось 24%. Частота назначения любых бисфосфонатов, применяемых для лечения ОП, представлена на рис. 1.

По мнению врачей, возможными причинами отказа пациентов от лечения ОП могли быть его стоимость, что отметили 81% участников анкетирования, большое количество других принимаемых препаратов (51%), собственное суждение больных о своем состоянии (40%). Среди опрошенных специалистов 38% указали, что на приверженность лечению могут повлиять длительность планируемой терапии, 22% – возможные нежелательные явления на фоне

приема противоостеопоротических препаратов, в частности бисфосфонатов, 18% – неудобство их приема.

Еще одно анкетирование было проведено среди больных ОП. Всего опрошено 1799 пациентов (265 (15%) мужчин и 1534 (85%) женщины) старше 25 лет из пяти регионов России. Средний возраст –  $63,3 \pm 8,4$  года, длительность заболевания –  $2,7 \pm 1,8$  года. Лечение бисфосфонатами получал 1371 пациент, при этом большинство из них (83%) принимали алендронат перорально. Золедроновую кислоту получали 128 (9%) пациентов. Ибандронат – 109 (8%) больных, при этом большинство (7%) перорально. На долю принимавших ризедронат приходилось около 1% (рис. 2).

Среди 1229 пациентов, которые принимали пероральные бисфосфонаты в течение года до анкетирования, 442 (36%) отметили, что пропускали прием рекомендованных препаратов, что в последующем может отразиться на эффективности проводимой терапии.

Установлено, что высокая приверженность лечению ассоциируется с лучшими его результатами. Так, А.А. Попова и соавт. после обследования 404 женщин в возрасте от 47 до 59 лет выявили, что среди пациенток, не соблюдавших рекомендации по медикаментозной профилактике ОП, за два года достоверно увеличилась доля тех ( $\chi^2 = 6,986$ ,  $p = 0,017$ ), у кого снизилась минеральная плотность кости [1]. В другой работе анализ результатов подгрупп с разной комплаентностью продемонстрировал статистически значимое снижение риска переломов у женщин с высокой приверженностью назначенной терапии [2]. Аналогичные данные получены в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт.: у больных, принимавших менее 50% рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с больными, комплаентность которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [3].

В условиях реальной клинической практики длительное соблюдение пациентами с ОП назначений врача отмечается лишь в небольшом количестве случаев. В отчете Всемирной организации здравоохранения, посвященном лечению хронических заболеваний, включая ОП, указано, что

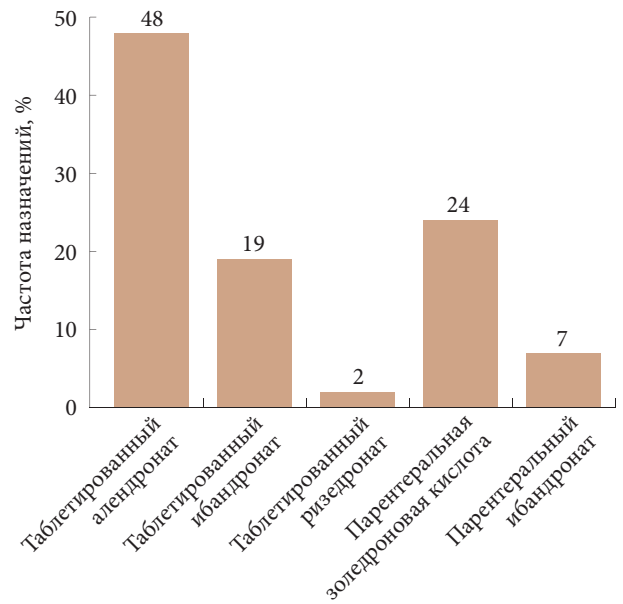


Рис. 1. Частота назначения бисфосфонатов в реальной клинической практике



Рис. 2. Частота приема пациентами бисфосфонатов в реальной клинической практике



пациенты тщательно выполняют рекомендации врачей в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [4].

Проведенные фармакоэпидемиологические исследования показали, что приверженность противостолепоритической терапии в целом невелика. Так, в исследовании J. Sanfelix-Genovés и соавт., включавшем 630 пациенток, установлено, что только одна из двух женщин постменопаузального возраста, которым был рекомендован прием препаратов, имела хорошую приверженность лечению [5]. Аналогичные данные (приверженность 45–58% через 12 месяцев терапии) получены и в других исследованиях [6, 7].

Отдельные работы свидетельствуют о том, что более редкий прием препаратов может способствовать увеличению приверженности лечению. Например, при назначении внутривенных бисфосфонатов в режиме один раз в год пациенты получают 100% дозы при однократном введении. Однако на приверженность лечению бисфосфонатами, вводимыми внутривенно, может повлиять развитие постинфузионных симптомов (повышение температуры тела, миалгии, гриппопод-

обный синдром, головная боль, артралгии), особенно среди тех, кто ранее не принимал препараты указанной группы. Если в исследовании HORIZON-PFT [8] при введении золедроновой кислоты, например, лихорадка и миалгии наблюдались в 16 и 9% случаев соответственно, а степень выраженности симптомов варьировала от слабой до средней и в течение трех дней они исчезали, то, по данным P. Sieber и соавт. [9], частота гриппоподобной реакции у пациенток с постменопаузальными ОП, наблюдавшихся в одной из клиник Швейцарии, в среднем составляла 54%, миалгии – 69%, лихорадки – 32%. Кроме того, у 14,5% больных указанные симптомы отмечались более одной недели.

Острофазовые реакции после внутривенного введения бисфосфонатов часто являются причиной отказа пациентов от последующих инфузий. В лучшем случае они переходят на другую противостолепоритическую терапию, в худшем – остаются без таковой. Однако хорошо известно, что частота гриппоподобных реакций в значительной степени снижается при введении повторных инфузий золедроновой кислоты, что подтверждается как клини-

ческими исследованиями, так и личным опытом врачей Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой. Независимые опросы его врачей и больных ОП показали, что в России алендронат в отличие от золедроновой кислоты получил большее распространение в виде дженерических препаратов. Скорее всего, это связано с тем, что большинство дженериков золедроновой кислоты выпускаются в дозе 4 мг/5 мл, применяемой в онкологии для лечения костных метастазов и гиперкальциемии, индуцированной злокачественными опухолями. Кроме того, особенности проведения исследований при регистрации дженерических парентеральных препаратов заключаются в том, что не изучается биоэквивалентность препарата оригинальному лекарственному средству (обязательное требование для препаратов, принимаемых перорально).

Для доказательства эффективности дженериков при ОП, как парентеральных, так и пероральных, проводятся исследования по сопоставимости их влияния на минеральную плотность кости и костные маркеры.

В 2014 г. представлен ретроспективный анализ результатов открытого лечения 123 больных ОП (118 женщин и 5 мужчин) препаратом Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл (концентрат для приготовления раствора для инфузии), который показал достоверный прирост минеральной плотности кости как в позвоночнике, так и в проксимальном отделе бедра через 12 и 24 месяца лечения. При оценке уровня маркера костной резорбции СТх выявлено его снижение в среднем на 78% уже через три месяца после внутривенного введения препарата. Уже через шесть месяцев после введения отмечалось снижение боли в спине. Достигнутый результат сохранялся и в последующем. За время наблюдения не зафиксировано достоверного снижения роста больных. Гриппоподобный синдром при введении дженерика золедро-

## NB

### Резокластин ФС: показания к применению

Резокластин ФС применяется:

- ✓ при гиперкальциемии (концентрация скорректированного по альбумину сывороточного кальция –  $\geq 12$  мг/дл или 3 ммоль/л), индуцированной злокачественными опухолями;
- ✓ метастатическом поражении костей при злокачественных солидных опухолях и миеломной болезни (для снижения риска патологических переломов; компрессии спинного мозга, гиперкальциемии, обусловленной опухолью, и для снижения потребности в проведении лучевой терапии);
- ✓ постменопаузальной форме первичного ОП;
- ✓ сенильной форме первичного ОП;
- ✓ вторичном ОП;
- ✓ костной болезни Педжета

# РЕЗОКЛАСТИН

золедроновая кислота 5 мг



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

## Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



ЛСР-003578/10-290410

Условия отпуска из аптек: отпускается по рецепту

  
Ф-СИНТЕЗ

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область,  
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее  
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80  
e-mail: info@f-sintez.ru, www.f-sintez.ru

Реклама





новой кислоты отмечался у 38% пациентов, миалгия – примерно у 13%, после второй инфузии число больных с указанными нежелательными явлениями значительно сократилось – до 1,8 и 5,3% соответственно [10].

В России было проведено еще одно исследование по сравнению эффективности Резокластина ФС и оригинального препарата у пациентов с низкоэнергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным ОП [11]. Его результаты продемонстри-

ровали сопоставимую эффективность препаратов в отношении влияния на минеральную плотность костной ткани как позвоночника, так и проксимального отдела бедра. При этом у больных, принимавших отечественный препарат, нежелательные явления после введения регистрировались достоверно реже, чем в группе принимавших оригинальный препарат.

В заключение следует отметить, что бисфосфонаты как класс антирезорбтивных препара-

тов, применяемых для лечения ОП, представлены несколькими лекарственными средствами с разными способами введения и режимом дозирования. Это позволяет выбрать для каждого конкретного пациента то, которое будет способствовать наилучшей приверженности длительному лечению. Золедроновая кислота, вводимая внутривенно один раз в год, может быть препаратом выбора, особенно у пожилых больных при наличии полифармации и когнитивных нарушений. ☺

## Литература

1. Попов А.А., Изможерова Н.В., Фоминых М.И. Оценка влияния приверженности рекомендациям по профилактике остеопороза на минеральную плотность костей предплечья и частоту коморбидной патологии в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2009. № 1. С. 23–26.
2. Spangler M., Phillips B.B., Ross M.B., Moores K.G. Calcium supplementation in postmenopausal women to reduce the risk of osteoporotic fractures // Am. J. Health Syst. Pharm. 2011. Vol. 68. № 4. P. 309–318.
3. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101.038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
5. Sanfeliix-Genovés J., Gil-Guillén V.F., Orozco-Beltran D. et al. Determinant factors of osteoporosis patients' reported therapeutic adherence to calcium and/or vitamin D supplements: a cross-sectional, observational study of postmenopausal women // Drugs Aging. 2009. Vol. 26. № 10. P. 861–869.
6. Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S. et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis // Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 12. P. 1493–1501.
7. Van Boven J.F., de Boer P.T., Postma M.J., Vegter S. Persistence with osteoporosis medication among newly-treated osteoporotic patients // J. Bone Miner. Metab. 2013. Vol. 31. № 5. P. 562–570.
8. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
9. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A. et al. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice // Clin. Drug Investig. 2013. Vol. 33. № 2. P. 117–122.
10. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Бахарев И.В. и др. Анализ клинического опыта применения отечественного дженерика золедроновой кислоты для лечения остеопороза // Лечащий врач. 2014. № 5 // www.lvrach.ru/2014/05/15435976/.
11. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н. Сравнительное исследование эффективности отечественного генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты у пациенток с малоэнергетическими переломами тел позвонков и постменопаузальным остеопорозом // Фарматека. 2014. № 10-2. С. 24–29.

## Treatment of Osteoporosis in Clinical Practice: Focus on Bisphosphonates

N.V. Toroptsova, O.V. Dobrovolskaya, O.A. Nikitinskaya

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Oksana Anatolyevna Nikitinskaya, epid@irramn.ru

*Treatment of osteoporosis is one of the most important goals for modern health care due to its high incidence rate in persons over 50. Mainly, it is aimed at lowering risk of low-energy fractures. Oral and parenteral bisphosphonates are considered as the first choice drugs. Here, we present the results from two independent questionnaire survey on using bisphosphonates in a real-life clinical practice: completed by medical doctors dealing with treatment of patients with osteoporosis as well as patients suffering from osteoporosis. The data on using in a real-life clinical practice a Russian generic drug of zoledronic acid such as Rezoklastin FS at dose of 5 mg/6.25 ml are presented.*

**Key words:** osteoporosis, bisphosphonates, compliance to treatment, generic drugs