



¹Новосибирский
научно-
исследовательский
институт
травматологии
и ортопедии
им. Я.Л. Цивьяна

²Новосибирский
государственный
медицинский
университет

Использование кальцитонина (Вепрены) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков

Е.А. Куляев¹, О.В. Цыганкова², А.В. Графов¹,
О.В. Фаламеева¹, М.А. Садовой^{1, 2}

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

Цель исследования: оценить влияние кальцитонина лосося (препарат Вепрена) на снижение боли в спине у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и неосложненными компрессионными переломами тел позвонков в составе комплексной антиостеопоротической терапии.

Материал и методы. Обследованы 100 человек в возрасте 49–85 лет (средний возраст – $67,0 \pm 18,0$ года) с низкой МПКТ (Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD) и закрытыми неосложненными компрессионными клиновидными переломами тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника. Давность травмы – от одного дня до двух недель. Пациенты были разделены на две группы по 50 человек. Первая группа получала алендронат по 70 мг один раз в неделю, препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг/сут). Кроме основного лечения пациенты ежедневно применяли интраназально Вепрену в дозе 200 МЕ/сут. Вторая группа – только базовую терапию. Длительность наблюдения – три месяца. Для оценки динамики интенсивности боли в спине использовали опросник Роланда – Морриса. Опрос проводился до лечения, через 7, 14, 21, 28, 42, 60 и 90 дней от начала терапии.

Результаты. В основной группе уже через семь дней выраженность боли была меньше на 60% по сравнению с контрольной группой ($p = 0,032$), через 28 дней – на 80% ($p = 0,027$) – максимальный анальгетический эффект, который сохранился до окончания наблюдения.

Заключение. Использование в составе комплексной антиостеопоротической терапии Вепрены (курсовое применение) у пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков способствует выраженному уменьшению боли. Как следствие, повышается качество жизни пациентов, снижается потребность в дополнительных противовоспалительных препаратах и ненаркотических анальгетиках.

Ключевые слова: минеральная плотность костной ткани, переломы позвонков, болевой синдром, кальцитонин, Вепрена

Введение

Кальцитонин – пептидный гормон, продуцируемый преимущественно парафолликулярными С-клетками щитовидной железы, а также в небольшом количестве другими органами. Рецепторы к кальцитонину

выявляются на остеокластах, моноцитах, в почках, мозге, гипофизе, плаценте, половых железах, легких и печени. Роль гормона в организме еще изучается.

На сегодняшний день установлено, что кальцитонин обладает

гипокальциемическим эффектом. Он подавляет активность остеокластов и снижает скорость костной резорбции, реабсорбцию кальция в почках и абсорбцию кальция в кишечнике. Понижает почечную реабсорбцию фосфатов, вызывая



умеренное снижение уровня фосфора в крови. Гормон является антагонистом паратиреоидного гормона, но его роль в регуляции кальций-фосфорного обмена по сравнению с паратгормоном незначительна.

В настоящее время разработаны синтетические методы получения кальцитонина. Из восьми известных типов кальцитонина в клинической практике наиболее распространены синтетический кальцитонин лосося, кальцитонин свиньи и рекомбинантный человеческий кальцитонин. Кальцитонин лосося обладает большей биологической активностью, чем эндогенный кальцитонин человека, и более длительным действием [1, 2].

На фармацевтическом рынке России кальцитонин представлен тремя препаратами: оригинальным – Микальцик (Швейцария) и дженериками – Алостин (Канада) и Вепрена (Россия). Необходимо отметить, что качественные дженерики всегда интересовали врачей и пациентов ввиду более низкой стоимости и сопоставимой с оригинальными препаратами эффективности.

Назальная форма кальцитонина – препарат Вепрена уже давно применяется в России. Биодоступность препарата при интраназальном введении в два – четыре раза ниже таковой при парентеральном введении, то есть 200 МЕ назального спрея эквивалентны 50–100 МЕ инъекции. По эффективности назальный спрей не уступает инъекциям, при этом не вызывает серьезных побочных реакций и удобен для применения, что актуально у больных, ведущих активный образ жизни [1, 3].

Вепрена обладает быстрым и выраженным анальгетическим эффектом при болях, обусловленных низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) и позвоночными переломами.

Анальгетический эффект реализуется через повышение уровня эндорфинов в крови, воздействие на метаболизм серотонина и моноаминов в центральной нервной системе, снижение чувствитель-

ности ноцицептивных рецепторов к местным альгогенным факторам (гистамину, серотонину, простагландинам, кининам, ацетилхолину и др.), подавление образования медиаторов, участвующих в передаче боли (нейротензина, соматостатина и др.). Применение препарата позволяет значительно улучшить качество жизни больных, в том числе повысить двигательную активность, и, как следствие, рано активизировать комплексные реабилитационные мероприятия, прежде всего при переломах позвоночника [1, 2].

Целью данного исследования стала оценка влияния кальцитонина лосося в форме назального спрея (препарат Вепрена) на боль в спине у пациентов с низкой МПКТ и несложными компрессионными переломами тел позвонков в составе комплексной антиостеопоротической терапии.

Материал и методы исследования

В исследование включали пациентов, которые отвечали следующим критериям:

- 1) пол – мужской или женский;
- 2) возраст – 49–85 лет;
- 3) МПКТ – Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD (standard deviation – стандартное отклонение);
- 4) закрытые неосложненные компрессионные клиновидные переломы тел позвонков грудного и поясничного отделов позвоночника;
- 5) болевой синдром в области травмы;
- 6) давность перелома – от одного дня до двух недель;
- 7) отсутствие предшествующей антиостеопоротической терапии;
- 8) отсутствие боли в спине неспецифической этиологии.

Было отобрано 100 человек. Средний возраст – $67,0 \pm 18,0$ года. Участников разделили на две группы по 50 человек. Пациенты основной группы получали базовую терапию: алендронат по одной таблетке (70 мг активного вещества) раз в неделю, препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций), альфакальцидол (1 мкг/сут) – и ежедневно Вепрену в дозе 200 МЕ/сут интраназально.

Контрольная группа – только базовую терапию. Все больные применяли корсетотерапию.

Продолжительность наблюдения – три месяца. Такой период выбран в соответствии с рекомендациями Европейского агентства по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) – данные рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на увеличение риска злокачественных новообразований у пациентов, получавших

Таблица 1. Опросник Роланда – Морри

№ п/п	Утверждение
1	Из-за спины большую часть времени я провожу дома
2	Я часто меняю положение для того, чтобы спине было удобнее
3	Из-за спины я хожу медленнее, чем обычно
4	Из-за спины я больше не выполняю по дому того, что делал раньше
5	Из-за спины я вынужден пользоваться перилами для подъема по лестнице
6	Из-за спины я часто ложусь, чтобы отдохнуть
7	Из-за спины я должен держаться за что-то, когда встаю с мягкого кресла
8	Из-за спины я прошу выполнить работу за меня
9	Из-за спины я одеваюсь медленнее, чем обычно
10	Из-за спины я могу стоять только непродолжительное время
11	Из-за спины я стараюсь не наклоняться или при необходимости становиться на колени
12	Из-за спины мне сложно вставать со стула
13	Спина болит почти постоянно
14	Из-за спины мне трудно поворачиваться в постели
15	Из-за боли в спине у меня не очень хороший аппетит
16	Из-за боли в спине мне сложно надевать носки (чулки)
17	Из-за спины я могу пройти только небольшое расстояние
18	Я хуже сплю на спине
19	Из-за боли в спине мне приходится одеваться с посторонней помощью
20	Из-за спины я практически целый день сижу
21	Из-за спины я избегаю тяжелой работы по дому
22	Из-за боли в спине я стал более раздражительным и несдержанным
23	Из-за спины я поднимаюсь по лестнице медленнее, чем обычно
24	Из-за спины я почти целый день лежу в постели



Таблица 2. Исходные показатели крови и мочи у пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков (Me [25%; 75%])

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Общий кальций в крови, ммоль/л	2,37 [2,16; 2,49]	2,42 [2,21; 2,46]
Ионизированный кальций в крови, ммоль/л	1,14 [1,05; 1,22]	1,18 [1,04; 1,20]
Щелочная фосфатаза, Ед/л	135 [56; 150]	148 [47; 164]
Креатинин, мкмоль/л	68 [53; 97]	74 [53; 102]
Мочевина, ммоль/л	5,3 [2,5; 6,4]	6,7 [2,9; 7,1]
Кальций в моче, ммоль/сут	4,3 [2,9; 6,4]	5,7 [3,1; 6,9]

кальцитонин в течение длительного времени [4].

Исходно проведены рентгенологическое обследование поясничного и грудного отделов позвоночника и рентгеновская денситометрия (аппарат Discovery A, компания Hologic, США). МПКТ оценивали в четырех зонах: недоминантном предплечье, поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и проксимальных отделах правого и левого бедра [5].

Динамика болевого синдрома определялась по опроснику Роланда – Морриса, который был разработан для оценки влияния боли в грудном и поясничном отделах позвоночника на жизнедеятельность пациентов (табл. 1). Каждому утверждению соответствует 1 балл. Максимальное количество баллов – 24 свидетельствует о крайней выраженности наруше-

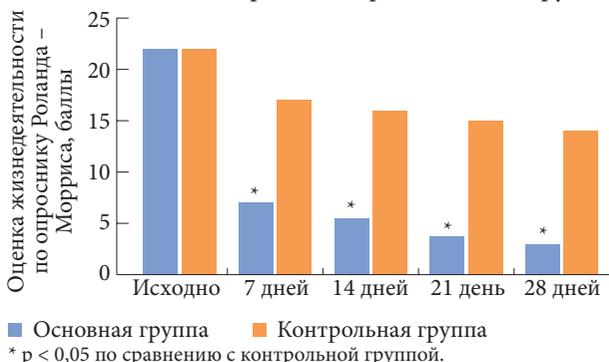


Рисунок. Динамика влияния боли на жизнедеятельность пациентов с неосложненными компрессионными переломами тел позвонков на фоне проводимой терапии

ния жизнедеятельности. Опрос проводился исходно и через 7, 14, 21, 28, 42, 60 и 90 дней терапии.

Осуществлялся также биохимический мониторинг. Изучались основные показатели костного метаболизма: общий и ионизированный кальций, фосфор, щелочная фосфатаза в крови и кальций в суточной моче – исходно, далее раз в месяц.

Противопоказаний к использованию назального спрея Вепрена у пациентов выявлено не было.

Для проведения исследования получено разрешение местного этического комитета.

Статистический анализ выполнялся с использованием пакета программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Описание количественных показателей при нормальном распределении значений выполнено в виде среднего арифметического \pm SD, при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей (Me [25%; 75%]). Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова – Смирнова. Значимость различий количественных признаков в сравниваемых группах – по t-критерию Стьюдента (при нормальном распределении) и U-критерию Манна – Уитни (при распределении, отличном от нормального). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Биохимические показатели крови и мочи до начала антиостеопоротической терапии были в пределах нормы и достоверно не различались между пациентами основной и контрольной групп (табл. 2).

Влияние болевого синдрома на жизнедеятельность в группах исходно достоверно не различалось: $21,5 \pm 4,5$ против $21,7 \pm 3,8$ балла соответственно (см. рисунок). При опросе на седьмой день терапии препаратом Вепрена пациенты отметили существенное расширение жизнедеятельности вслед-

ствие снижения боли в спине – $7,0 \pm 3,7$ против $17,5 \pm 4,1$ балла ($p = 0,032$).

К 28-мудню наблюдения выраженность болевого синдрома в основной группе достигла минимальных значений – $2,8 \pm 1,3$ балла. Полученный результат сохранялся до окончания лечения. Таким образом, развернутый анальгетический эффект назального спрея Вепрена был продемонстрирован уже на 28-й день использования. Противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики не применялись.

В контрольной группе в связи с персистирующей болью в спине через 14 дней сохранялось значительное ограничение жизнедеятельности – $16,7 \pm 4,1$ балла. Данный показатель на 21-й день терапии составил $15,1 \pm 4,7$ балла, на 28-й – $14,0 \pm 2,9$ балла. Выраженный болевой синдром в первые три месяца после компрессионного перелома тел позвонков в данной группе потребовал систематического использования противовоспалительных препаратов и/или ненаркотических анальгетиков.

При анализе торакалгий и люмбагий по опроснику Роланда – Морриса через 42, 60 и 90 дней существенных изменений по сравнению с 28-м днем терапии не отмечено. Так, на 90-й день наблюдения пациенты основной группы оценили нарушение жизнедеятельности в $2,5 \pm 2,7$ балла, контрольной группы – в $13,2 \pm 5,8$ балла ($p = 0,017$).

За период исследования осложнений и побочных эффектов на фоне проводимого лечения не зафиксировано.

Таким образом, сравнительный анализ показал:

- ✓ через семь дней применения назального спрея Вепрена выраженность боли снизилась на 60% (7 баллов по сравнению с 17,5 балла);
- ✓ через 28 дней – на 80% (2,8 балла по сравнению с 14,0 балла);
- ✓ максимальный анальгетический эффект наблюдался на 28-й день терапии и сохранялся до окончания наблюдения.

- **ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА**
- **БОЛИ В КОСТЯХ, СВЯЗАННЫЕ С ОСТЕОЛИЗОМ И/ИЛИ ОСТЕОПЕНИЕЙ**
- **БОЛЕЗНЬ ПЕДЖЕТА (ДЕФОРМИРУЮЩИЙ ОСТЕИТ)**
- **НЕЙРОДИСТРОФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ**



Реклама VP.N.10.2014

РУ: ЛП 000017-261010



**Производитель: ООО «НАТИВА», Россия, 143402, Московская область,
Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13
Тел./факс: +7 (495) 502-16-43
e-mail:nativa-info@mail.ru; www.nativa.pro**

Информация предназначена для специалистов здравоохранения.
Препарат отпускается по рецепту, перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению.

**Заключение**

На сегодняшний день однозначные данные об анальгетическом эффекте кальцитонина лосося при хронических болях в спине на фоне остеопороза или болях, имеющих другую этиологию, отсутствуют. В то же время эффективность препарата в отношении уменьшения острого болевого синдрома, связанного с компрессионными переломами тел позвонков, не вызывает сомнений (уровень доказательности А) [2]. Полученные в исследовании результаты согласуются с результатами отечественных и зарубежных ученых: достоверное снижение боли в спине уже через семь – де-

сять дней терапии кальцитонином как в форме назального спрея, так и в форме инъекций [1].

Лимитирующим фактором длительной терапии кальцитонином лосося в качестве патогенетического агента является отсутствие убедительных данных о его влиянии на риск развития переломов шейки бедра и периферических переломов, а также сообщение ЕМА о риске злокачественных новообразований. В этой связи представляется оправданным курсовое (до трех месяцев) использование кальцитонина, в том числе Вепрены, у пациентов с низкой МПКТ и неосложненными компрессионными перелома-

ми тел позвонков в составе комплексной терапии остеопороза, включающей бисфосфонаты как патогенетические препараты первой линии, препараты кальция и витамина D.

Применение Вепрены обеспечивает быстрый и устойчивый анальгетический эффект (наблюдается уже на седьмой день терапии и достигает максимума к 28-му дню), объективизированный по визуальной шкале. Это позволяет расширить жизнедеятельность пациентов и снизить потребность в дополнительных противовоспалительных препаратах и ненаркотических анальгетиках. ☼

Литература

1. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М., 2009.
2. Ярмолинская М.И. Постменопаузальный остеопороз: клиника, диагностика, профилактика, лечение. Учебное пособие. М.: Сербяные нити, 2014.
3. Clinician`s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 2010.
4. ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Calcitonin/human_referral_000319.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f.
5. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. 2-е изд. Ярославль: ИПК «ЛИТЕРА», 2014.

Administration of Calcitonin (Veprena) in Patients with Low Bone Mineral Density and Uncomplicated Compression Fractures of the Vertebral Bodies

Ye.A. Kulyayev¹, O.V. Tsygankova², A.V. Grafov¹, O.V. Falameyeva¹, M.A. Sadovoy^{1,2}

¹Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivian

²Novosibirsk State Medical University

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

Objective: to assess influence of salmon calcitonin (Veprena) on lowering back pain in patients with low mineral bone density (MBD) and uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies as a part of a combination anti-osteoporotic therapy.

Materials and methods. There were examined 100 people aged 49–85 years (average age: 67.0 ± 18.0 years) with low MBD (T-criterion = -1.0 ÷ -4.5 SD) and closed uncomplicated compression wedge fractures of vertebral bodies in thoracic and lumbar parts of the spine. Prescription of injury – from 1 day to 2 weeks. Patients were divided into 2 groups per 50 people in each group. The group 1 patients were given 70 mg alendronate once a week, calcium-containing drugs (600 mg/day calculated per elemental calcium) and alphacalcidol (1 µg/day). Along with the basic therapy, patients received daily intranasal Veprena (200 ME/day), whereas in group 2 – basic therapy alone. Duration of observation was three months. Roland-Morris questionnaire was used to evaluate dynamics in intensity of back pain: prior to treatment as well as on day 7, 14, 21, 28, 42, 60 and 90 after the onset.

Results. Pain intensity in the main group was lower by 60% as early as 7 days after the onset of treatment compared to control group (p = 0.032), on 28 days – by 80% (p = 0.027) – the peak of analgesic effect that was sustained till the end of observation.

Conclusion. By introducing Veprena (course therapy) into a combination anti-osteoporotic therapy in patients with uncomplicated compression fractures of the vertebral bodies it contributed to lowering pain manifestation. As a consequence, quality of patients' life was improved, and demand for using additional anti-inflammatory drugs and non-narcotic analgesic medicines was decreased.

Key words: mineral bone density, fracture of vertebral body, pain syndrome, calcitonin, Veprena

Эндокринология