

Золедроновая кислота в лечении остеопороза: эффективность и безопасность

Остеопороз и его тяжелые осложнения – переломы – являются причиной страданий и инвалидизации, снижения качества жизни, преждевременной смерти пожилых людей. Это заболевание представляет важнейшую медико-социальную проблему, которая во всем мире рассматривается как приоритетная наряду с проблемами диабета, сердечно-сосудистой и онкологической патологии. Базовая медикаментозная терапия остеопороза направлена на снижение риска переломов путем уменьшения резорбции и повышения образования костной ткани.

Диагностика остеопороза

Диагностика остеопороза основана на использовании клинических, инструментальных и лабораторных методов исследования. При обращении пациента к врачу невозможно поставить диагноз остеопороза только на основании анамнеза и клинических данных, однако именно эти сведения являются основой для дальнейшего обследования пациента. Остеопороз в большинстве случаев протекает бессимптомно, и часто пациенты обращаются к врачу на поздних стадиях течения заболевания, в основном после переломов костей (шейки бедренной кости, дистального эпиметафиза лучевой кости, позвонков, проксимального эпиметафиза плечевой кости и ребер). Зачастую они не придают должного значения предвестникам остеопороза – болям в различных частях скелета, в отдельных случаях – более выраженным в грудном и поясничном отделах позвоночника. Деформации тел позвонков – это патогномный признак остеопороза.

При опросе пациента врачу необходимо собрать семейный анамнез, отражающий наличие и частоту переломов костей скелета, отсутствие/наличие деформации позвоночника и ее прогрессирования, выявить и оценить возможные факторы риска нарушений метаболизма костной ткани, которые имеют место у пациента или его родственников. Необходимо обращать внимание на пол и возраст, характер и тип телосложения больного, изменение этих параметров с возрастом. Считается, что женщины хрупкого телосложения со светлой кожей более подвержены остеопорозу.

Клиническая картина остеопороза имеет характерные признаки: грудной кифоз, укорочение и сжатость туловища, расположение ребер на гребнях подвздошных костей. Мышцы у больных дряблые, с множественным болезненным миогелозом. Пациенты чувствуют постоянную боль в области позвоночника. Алгия может проследиваться в области расположения ребер, опускающихся при нарушении осанки до гребня подвздошных костей. Могут наблюдаться лордоз или уплощение в поясничном отделе позвоночника. Важным критерием диагностики является уменьшение роста пациента, что может быть показателем компрессионного перелома тела/тел позвонков.

Большинство пациентов с остеопорозом указывают на снижение трудоспособности вследствие быстрой утомляемости. При данной патологии усиление грудного кифоза приводит к гиперлордозу шейного отдела позвоночника и вызывает затылочную боль.

Самым доступным и широко используемым методом для оценки состояния скелета является рентгенологический, однако он позволяет фиксировать изменения в костях при потере около 25-30% массы, когда у пациентов уже имеет место выраженный остеопороз и возможны переломы.

В современной клинической практике используют методы костной денситометрии, в сочетании с анамнестическими и клиническими данными являющиеся стандартным методом диагностики остеопороза и оценки риска переломов. На костных денситометрах оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проводится в соответствии с Т-и Z-критериями, разработанными Всемирной организацией здравоохранения. Т-критерий представляет собой количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для пика костной массы молодых субъектов, Z-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя МПКТ для лиц аналогичного возраста.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде (2008 г.) рекомендуется начинать медикаментозное лечение пациентов моложе 65 лет при значении Т-критерия в проксимальном отделе бедренной кости ≤ -1 , если в семейном анамнезе есть сведения о переломе шейки бедра; ≤ -2 – при наличии факторов риска (например, прием глюкокортикоидов и др.). При показателе Т-критерия $-2,5$ – остеопороз – требуется корректная медикаментозная терапия. Для оценки состояния МПКТ у детей, молодых мужчин и женщин, не достигших периода менопаузы, используется Z-критерий. Тактика лечения определяется с учетом данных денситометрии, факторов риска и патогенетических особенностей развития остеопороза.

Бисфосфонаты в лечении остеопороза

Лечение остеопороза осложняется тем, что зачастую это заболевание диагностируется достаточно поздно, когда у пациента уже имеются переломы различной локализации, в частности случайно выявленные компрессионные переломы тел позвонков. В настоящее время разработаны эффективные препараты для лечения этой патологии, позволяющие замедлить развитие заболевания путем нормализации процесса ремоделирования за счет подавления резорбции кости, стимуляции образования костной ткани, что приводит к повышению МПКТ, ее укреплению, уменьшению болевого синдрома, снижению частоты новых переломов. Препаратами первой линии в лечении остеопороза и профилактике

остеопоротических переломов являются бисфосфонаты, включенные в рекомендации ВОЗ.

Бисфосфонаты, впервые синтезированные в 1880 г., широко используются для лечения различных заболеваний кости, а также при нарушениях обмена кальция. Этот класс лекарственных препаратов создан на основе неорганических пирофосфатов – синтетических производных фосфорных кислот. Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством к кристаллам гидроксиапатита. Это свойство определяет способность указанных средств откладываться в участках ремоделирования кости и проявляется выраженным снижением процесса резорбции. После инфузии препарата время полураспада циркулирующих бисфосфонатов небольшое – от 2 ч, с быстрым накоплением (30-70% введенной дозы) в костях. Остатки препарата выводятся через почки. Проникая в костную ткань, бисфосфонаты концентрируются в лакунах резорбции, нарушая формирование и метаболизм остеокластов, что сопровождается нарушением прикрепления последних к кости и апоптозом. Выведение бисфосфонатов зависит от скорости ремоделирования кости, в целом они могут накапливаться и находиться в матриксе в течение длительного времени.

К основным эффектам бисфосфонатов по действию на костную ткань наряду с антирезорбтивным действием относят анаболический, связанный с дифференцировкой остеобластов и стимуляцией биосинтеза коллагена I типа.

Лечение остеопороза – длительный процесс, при этом в отсутствие надлежащей приверженности пациента к еженедельному или ежемесячному приему бисфосфонатов *per os* эффективность лечения снижается. В связи с актуальностью проблемы комплаенса больных широкое клиническое значение приобретают бисфосфонаты последнего поколения, в том числе золедроновая кислота (Акласта), инфузия которой проводится 1 раз в год.

Эффективность и безопасность лечения золедроновой кислотой

Золедроновая кислота относится к новому поколению азотсодержащих бисфосфонатов. Как и другие препараты данного класса, после внутривенного введения золедроновая кислота локализуется преимущественно в матриксе в местах ремоделирования как компактной, так и губчатой кости. Под действием указанного лекарственного средства происходит апоптоз остеокластов, что приводит к снижению резорбции кости и повышению минерализации. Главной



Н.А. Корж



Н.В. Дедух

молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фанезилпирофосфатсинтетаза, который играет ключевую роль в мевалонатном пути, принимающем участие в биосинтезе холестерина. Продолжительный период действия препарата определяется высоким аффинитетом к активному центру фанезилпирофосфатсинтетазы и выраженным сродством к минерализованной костной ткани. Антирезорбтивный потенциал золедроновой кислоты в 10 тыс. раз превышает таковой бисфосфонатов I поколения.

Эффективность и безопасность лечения золедроновой кислотой женщин и мужчин с остеопорозом подтверждена в нескольких клинических исследованиях. В литературе имеются данные 3-летнего международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо контролируемого исследования HORIZON-PFT (The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial), в котором приняли участие 7736 женщин с постменопаузальным остеопорозом. 3889 пациенток вошли в основную группу (терапии 5 мг золедроновой кислоты в год), 3876 получали плацебо. Дополнительно пациентки как основной, так и группы плацебо ежедневно получали 1000-1500 мг кальция и 400-1200 витамина D. В результате на основе рентгеноморфометрии было выявлено, что после инфузий (3 раза в течение 3 лет) золедроновой кислоты (по 5 мг) имело место снижение риска компрессионных переломов на 70%, переломов шейки бедренной кости – на 41%. Риск невертебральных переломов у пациентов, леченных золедроновой кислотой, снизился на 33%. Исследование подтвердило клиническую безопасность и хорошую переносимость препарата.

В рамках проведенного исследования HORIZON-PFT было изучено также влияние золедроновой кислоты (препарата Акласта) на ремоделирование кости и ее структуру. Биопсийные образцы были получены из крыла подвздошной кости 152 пациенток. На 5 образцах выполнены количественные гистологические исследования, а на 147 препаратах от 79 леченных пациенток и от 68 участниц, получавших плацебо, проведены микрокомпьютерная томография и гистоморфометрия.

Анализ костных образцов методом микрокомпьютерной томографии, полученных у пациенток, леченных золедроновой кислотой, показал значительное увеличение объема костных трабекул по сравнению с таковыми пациенток группы плацебо (16,6 по сравнению с 12,8%; $p=0,020$), повышение плотности костных трабекул ($p=0,008$), уменьшение разобщенности трабекулярной сети ($p=0,011$).

Количественный гистологический анализ показал, что в биопсийном материале, полученном от пациенток, леченных золедроновой кислотой, присутствовала пластинчатая кость, отмечено повышение толщины кортикальной части кости. Не выявлено фибротизации костного мозга и остеомалиции, не наблюдалось проявления токсических нарушений в клетках костной ткани. Небольшое, но статистически значимое повышение зафиксировано для показателя уровня минерализации остеоида (0,60 против 0,53 мкм/день) в биоптатах пациенток, леченных золедроновой кислотой. Полученные авторами данные могут рассматриваться как подтверждающие эффективность золедроновой кислоты в отношении профилактики переломов.

В других исследованиях, выполненных в культуре клеток, сообщалось, что золедроновая кислота оказывает анаболическое влияние: стимулирует пролиферацию стромальных полипотентных клеток костного мозга, выступающих как предшественники остеобластов, а в культуре остеобластов повышает биосинтез сиалопroteина – белка, связывающего кальций и гидроксипатит, что способствует минерализации кости. Кроме того, сиалопrotein способствует прикреплению клеток кости к коллагену, выступая как посредник во взаимодействии «межклеточный матрикс – клетки». Также в культуре остеобластов под действием золедроновой кислоты зафиксировано повышение биосинтеза белка остеопротегерина, который является ключевым звеном ингибирования дифференцировки и активности остеокластов, что имеет большое значение в снижении резорбции костной ткани.

Исследование HORIZON-PFT было продолжено с целью изучить влияние продолжительной 6-летней терапии на показатели МПКТ и снижение риска переломов. Для этого 1233 женщины, которые участвовали в 3-летнем исследовании и получали золедроновую кислоту (препарат Акласта), были разделены на 2 группы: последующего продолжения лечения еще в течение 3 лет ($n=616$) и плацебо ($n=617$). Первичной конечной точкой явилось измерение МПКТ в шейке бедренной кости после 6-летнего лечения по сравнению с 3-летней терапией, а также оценка МПКТ в других участках скелета, биохимических маркеров метаболизма, оценки риска переломов и переносимости препарата.

Было показано, что в группе женщин, леченных золедроновой кислотой в течение 3–6 лет, МПКТ оставалась постоянной, в то время как в группе плацебо (после 3 лет лечения золедроновой кислотой и 3 лет приема плацебо) МПКТ незначительно (на 1,04%) снижалась, оставаясь на более высоком уровне, чем до лечения.

У пациенток, которые продолжали получать терапию Акластой в течение 6 лет, риск новых компрессионных переломов был ниже на 52% по сравнению с таковым у женщин, которые принимали лекарственное средство только 3 года.

Данные 6-летнего исследования продемонстрировали высокий профиль эффективности и безопасности препарата

Акласта при длительном применении у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Показатели МПКТ в сочетании с частотой переломов свидетельствуют, что пациентки с высоким риском переломов, в частности вертебральных, должны продолжать терапию золедроновой кислотой.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом контролируемом исследовании у мужчин с остеопорозом проведена оценка влияния эффективности и безопасности применения инфузии золедроновой кислоты (5 мг в год). Оценка результатов лечения проводилась на основе МПКТ и маркеров костного метаболизма. Было установлено, что золедроновая кислота может успешно использоваться и для терапии мужчин.

Эффективность лечения золедроновой кислотой подтверждена у пациенток с переломом шейки бедренной кости. В рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании приняли участие 1065 пациенток, которые получали внутривенно инфузию золедроновой кислоты (в дозе 5 мг), и 1062 пациента, получавших плацебо. Инфузию проводили через 90 дней после хирургического лечения перелома шейки бедра. Все пациентки (средний возраст 74,5 года) получали дополнительно препараты кальция и витамина D. Средний период исследования составил 1,9 года. Первичной конечной точкой был новый клинический перелом. Эффективность лечения подтверждена тем, что показатель новых клинических переломов шейки бедренной кости в группе пациенток, леченных после перелома золедроновой кислотой, был значительно ниже и составил 8,8 против 13,9% в группе с плацебо; таким образом, при лечении было продемонстрировано сокращение частоты переломов на 35%. Кроме того, показано, что частота новых клинических вертебральных переломов у леченных пациенток составляла 1,7 против 3,8% у пациенток группы плацебо; невертебральных – 7,6 и 10,7% соответственно. Важным показателем явилось и снижение смертности на 28% в группе пациенток, леченных золедроновой кислотой.

Экспериментальные исследования на животных свидетельствуют о положительном влиянии золедроновой кислоты на регенерацию кости, однако необходимы корректные клинические разработки в этой области.

Острая фазовая реакция после инфузии золедроновой кислоты

После первого приема высоких доз бисфосфонатов появились сообщения о кратковременном повышении температуры тела и гриппоподобном состоянии в первые дни. Подобные изменения были зафиксированы и после приема золедроновой кислоты. Для оценки выраженности острой фазовой реакции (ОФР) на инфузию золедроновой кислоты было проведено рандомизированное мультицентровое международное исследование, в которое были включены 2 группы пациенток. Из 1130 пациенток, получавших плацебо, о побочных действиях сообщили 11,7%; из 3854 пациенток, принимающих золедроновую кислоту, сообщили об ОФР 42,4%; средняя продолжительность последней составляла 3 дня с пиком проявления в 1-й день.

Серьезность ОФР колеблется от слабой до умеренной. Назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) снижает выраженность ОФР в первые 3 дня после инфузии золедроновой кислоты. При повторном введении

препарата симптомы ОФР практически исчезают или слабо выражены.

При оценке факторов риска ОФР было выявлено, что таковая чаще проявляется у людей, длительно принимающих НПВС, у пациентов с болью в нижней части спины, менее часто – у курильщиков, больных сахарным диабетом и пациентов, получающих кальцитонин. Анализ составляющих реакции организма на препарат показал, что предшествующее лечение бисфосфонатами *per os* частично снижает ее выраженность. У пациенток, ранее принимавших бисфосфонаты, ОФР была зафиксирована в 32% случаев, а у лиц, не получавших указанные средства, – в 44% случаев.

В проведенном исследовании после введения Акласты у 38 пациенток из 59 (64,4%) не отмечено выраженных побочных эффектов. У 21 пациентки (35,6%) в течение примерно 3 дней имело место гриппоподобное состояние с повышением температуры тела. При повторном введении препарата эти симптомы не были зарегистрированы.

В связи с достаточно высоким показателем реактивных проявлений при назначении препарата пациентам необходимо сообщать о диапазоне тяжести и времени течения ОФР. ОФР редко приводила к отказу от терапии: 87% пациенток лечились повторно, 82% пациенткам препарат был введен 3-й раз.

Заключение

Тяжелыми осложнениями остеопороза являются переломы, которые становятся причиной нетрудоспособности, связаны со значительной болезненностью, нарушают качество жизни, увеличивают смертность и повышают затраты по уходу за больными. Конечная цель медикаментозной терапии остеопороза – снижение риска переломов.

Золедроновая кислота – представитель нового поколения бисфосфонатов – вводится 1 раз в год, обеспечивая эффективное повышение МПКТ в течение года за счет снижения резорбции, повышения образования костной ткани и стимуляции метаболизма остеобластов. В клинических испытаниях внутривенное введение 5 мг золедроновой кислоты показало снижение риска переломов бедренной кости и тел позвонков, а также периферических переломов у постменопаузальных женщин с остеопорозом и у мужчин. Обязательным условием эффективного лечения золедроновой кислотой является назначение препарата кальция с витамином D₃.

Возможности золедроновой кислоты в предотвращении потери костной ткани у пациенток с остеопорозом и после оперативного лечения до конца не известны. Проводится изучение ее эффективности для профилактики перипротезного остеолитического процесса, повышения стабильности фиксирующих конструкций, увеличения минеральной плотности тел позвонков после спондилодеза и вертебропластики, для оптимизации репаративного остеогенеза. Новым направлением экспериментальных разработок является локальное использование золедроновой кислоты для насыщения имплантатов с целью снижения перипротезного остеолитического и стимуляции образования костной ткани.

Внутривенное введение золедроновой кислоты, обеспечивающей постоянный эффект в течение года, способствует повышению комплаенса и преодолению низкого барьера эффективности после приема бисфосфонатов *per os*.

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции

Новые клинические данные за 6-летний период!

ДОВЕРЯЙТЕ АКЛАСТЕ

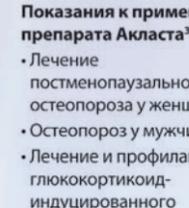
- Более 1 000 000 инфузий во всем мире!²
- Гарантия годового комплаенса всего одной инфузией!³
- Бескомпромиссная защита костной ткани³⁻⁵



Остеопороз мужчин



Остеопороз женщин



После перелома

Показания к применению препарата Акласта³

- Лечение постменопаузального остеопороза у женщин
- Остеопороз у мужчин
- Лечение и профилактика глюкокортикоид-индуцированного остеопороза
- Профилактика повторных переломов после переломов бедра
- Болезнь Педжета

Литература: 1. Black DM, et al. Congress: ASBMR 2010. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). Data on file; Novartis Pharma AG. 2. IMS MIDAS database. 3. ACLASTA[®] Basic Prescribing Information. Novartis Pharma AG. 4. Black DM, et al. N Engl J Med. 2007;356:1809-1822. 5. Lyles KW, et al. N Engl J Med. 2007;357:1799-1809.



Акласта
золедроновая кислота 5 мг
раствор для инфузий

Одна инфузия. Защита кости на год



NOVARTIS