

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕНДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (РЕЗОКЛАСТИН 5 МГ/6,25 МЛ) У ПАЦИЕНТОВ С НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА НОВОСИБИРСКОГО НИИТО

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

¹ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России (г. Новосибирск)

²ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск)

Целью настоящей работы является оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 12 мес. на фоне приема золендроновой кислоты (резокластин 5 мг) у пациентов с остеопенией и остеопорозом. Были обследованы 30 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет с низкой МПКТ (Т-критерий от —1,0 до —4,5 СД). Использовались следующие основные методы исследования: клинические; социологические; рентгенологические; денситометрические (остеоденситометр HOLOGIC (QDR, Discovery-A, USA)); статистические. Основными результатами проведенной работы стали хорошая переносимость препарата; отсутствие переломов за время наблюдения; прирост МПКТ во всех группах пациентов и по всем регионам.

Ключевые слова: золендроновая кислота, резокластин, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, перелом.

Куляев Евгений Александрович — младший научный сотрудник, травматолог-ортопед Центра профилактики остеопороза ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии», рабочий телефон: 8 (383) 224-54-74, e-mail: EKulyaev@niito.ru

Графов Александр Викторович — младший научный сотрудник, травматолог-ортопед Центра профилактики остеопороза ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии», рабочий телефон: 8 (383) 224-54-74, e-mail: AGraphov@niito.ru

Фаламеева Ольга Викторовна — доктор медицинских наук, руководитель Центра профилактики остеопороза ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии», рабочий телефон: 8 (383) 224-54-74, e-mail: OFalameeva@niito.ru

Храпова Юлия Викторовна — кандидат медицинских наук, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии», рабочий телефон: 8 (383) 224-54-74, e-mail: JHrapova@niito.ru

Садовой Михаил Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ травматологии и ортопедии», заведующий кафедрой организации здравоохранения и общественного здоровья ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет», рабочий телефон: 8 (383) 224-54-74, e-mail: MSadovoy@niito.ru

Введение. Экономический подъем, начавшийся во второй половине XX века, и связанный с ним прогресс медицины привели к увеличению продолжительности жизни людей. Западное общество стало стремительно стареть и столкнулось с новыми проблемами, одна из которых — лавинообразный рост числа тяжелейших переломов. Началась «эпидемия» остеопороза, одной из болезней цивилизации, обусловленной, как это ни парадоксально, улучшением качества жизни. Согласно общемировой статистике, каждая третья женщина имеет диагноз «остеопороз» [2]. Причем количество случаев заболевания до 2050 года увеличится в 3 раза. Как показывает статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от остеопороза в мире страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина после 45–50 лет [3]. И самое страшное — он перестает быть болезнью возраста, его жертвами все чаще становятся молодые люди и даже дети. Как причина инвалидности и смертности остеопороз занимает 4-е место среди всех известных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистой патологии, онкологии и сахарному диабету. Одно из самых серьезных последствий остеопороза — перелом шейки бедра: до 40 % пациентов умирают в течение года после перелома, а 30 % больных утрачивают способность к самообслуживанию и нуждаются в постоянном уходе всю оставшуюся жизнь [4]. 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 [5]. По данным рабочей группы ВОЗ, в целом риск переломов в течение жизни у женщины составляет около 15 %. Наряду с лабораторными методами исследований, причины и профилактику остеопороза изучают и в космосе [3]. В 2005 году на орбиту были отправлены гекконы, с помощью которых разрабатывались методы борьбы с остеопорозом. Однако эффективных методов борьбы с заболеванием в настоящее время выявлено мало.

Материалы и методы. Критериями включения в данное исследование являлись:

- Пол — женский.
- Возраст — 48–76 лет.
- МПКТ — Т-критерий от —1,0 до —4,5 СД.
- Отсутствие сопутствующей хронической системной и регионарной патологии в анамнезе.

Были отобраны 30 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет (средний возраст $60,1 \pm 11,5$ года), из которых 10 человек с умеренным снижением минеральной плотности костной ткани (МПКТ) (остеопенией) в возрасте 48–54 года (средний возраст $51,2 \pm 3,0$ года), Т-критерий от —1,0 СД до —2,5 СД (I группа) и 20 человек

с выраженным снижением МПКТ (остеопорозом), имеющих в анамнезе один или более неосложненных переломов осевого или периферического скелета, возраст 50–76 лет (средний возраст $63,06 \pm 13,4$ года), Т-критерий по региону средний Т —2,6 СД до —4,5 СД. Последнюю группу дополнительно разделили на 2 подгруппы: остеопороз в постменопаузальном периоде — 10 человек (II группа) и сенильный остеопороз — 10 человек (III группа).

Всем пациентам было проведено денситометрическое (HOLOGIC Discovery-A, США) и рентгенологическое обследования до начала лечения и через 12 мес. на фоне проводимой терапии. При денситометрическом исследовании оценивали минеральную плотность костной ткани в четырех регионах — кости недоминантного предплечья, поясничный отдел позвоночника (L1-L4) и проксимальный отдел правой и левой бедренной костей. Результаты измерений сравнивались с исходными данными (до лечения). Также велся постоянный контроль биохимических показателей крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, фосфатаза щелочная — до лечения и через каждые 3 мес. на фоне лечения) и мочи (кальций суточной мочи — до лечения и через каждые 6 мес. на фоне проводимой терапии). Противопоказаний для введения золендроновой кислоты и приема препаратов кальция и альфакальцидола у пациентов не отмечено.

При анализе данной выборки до лечения нами установлены усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи, представленные в таблице.

Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи

	Calcium Total, ммоль/л	Ionized Calcium, ммоль/л	Alkaline Phosphatase, Ед/л	Creatinine, мкмоль/л	Urea, ммоль/л	Calcium in Urine, моль/сут
I группа	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)
II группа	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)
III группа	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)

Всем пациенткам была однократно выполнена инъекция золендроновой кислоты (резокластин 5 мг) [1]. Во избежание возможной гипокальцемии после введения золендроновой кислоты прием вышеперечисленных препаратов пациенты начинали за 5 суток до инъекции. Все пациентки ежедневно в течение 12 мес. принимали препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг — 800 МЕ/сут).

Результаты. В первой группе женщин через 12 мес. отмечен прирост МПКТ по всем регионам и составил: левое предплечье 4,68 % (прирост по BMD 0,025), позвоночник — 3,82 % (прирост по BMD 0,035), правое бедро — 1,3 % (прирост по BMD 0,01), левое бедро — 1,46 % (прирост по BMD 0,012).

Во второй группе прирост МПКТ отмечен также по всем регионам и составил: левое предплечье 5,42 % (прирост по BMD 0,023), позвоночник — 3,62 % (прирост по BMD 0,029), правое бедро — 6,29 % (прирост по BMD 0,043), левое бедро — 5,97 % (прирост по BMD 0,039).

В третьей группе МПКТ аналогично двум предыдущим увеличилась по всем регионам и составила: левое предплечье 3,89 % (прирост по BMD 0,018), позвоночник — 7,01 % (прирост по BMD 0,054), правое бедро — 2,04 % (прирост по BMD 0,016), левое бедро — 0,31 % (прирост по BMD 0,001) (рис. 1, 2).

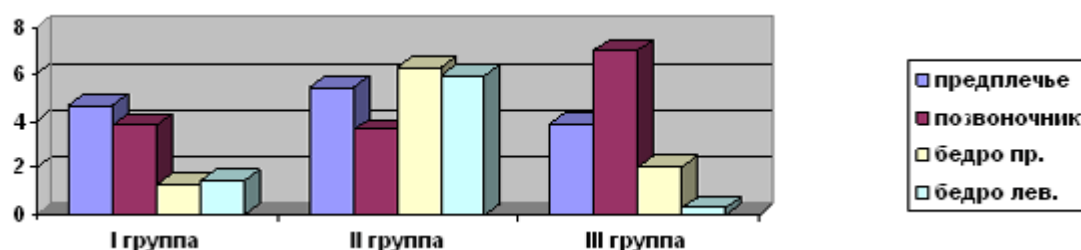


Рис. 1. Изменение МПКТ через 12 мес. в процентах

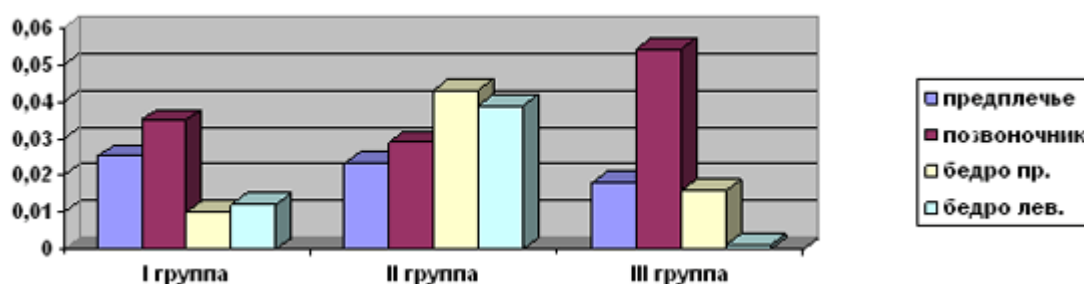


Рис. 2. Изменение МПКТ через 12 мес. по BMD

За все время лечения у пациентов обеих групп новых переломов отмечено не было.

Обсуждение. При проведении сравнительного анализа изменений МПКТ в разных группах пациентов достоверно отмечено (рис. 3):

- наибольший прирост костной ткани в костях предплечья выявлен в первой группе (у пациентов с остеопенией);
- наибольший прирост костной ткани в позвоночнике отмечен в третьей группе (сенильный остеопороз с переломами);
- наибольший прирост костной ткани в бедренных костях отмечен во второй группе (постменопаузальный остеопороз с переломами).

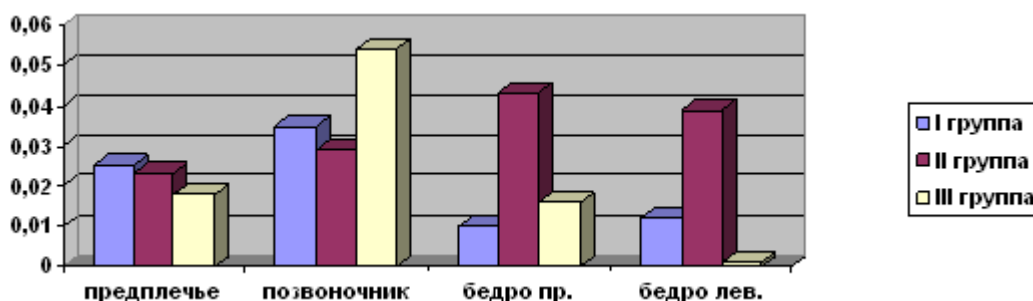


Рис. 3. Изменения МПКТ в разных регионах у разных групп пациентов

Выводы. В целом на фоне проводимой терапии пациенты отмечали улучшение общего состояния (снизилась утомляемость, боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, качество ногтевых пластинок). При применении золендроновой кислоты (резокластин

5 мг/6,25 мл) у пациентов с изначально низкой минеральной плотностью достоверно отмечено снижение риска возникновения переломов как осевого, так и периферического скелета, так как первичных и повторных переломов отмечено не было.

Достоверно отмечен значительный прирост МПКТ через 12 мес. во всех группах пациентов и во всех регионах: кости предплечья, поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренных костей.

Отличительной особенностью данного исследования является сравнительный анализ изменения МПКТ не только в стандартных регионах (позвоночник и один проксимальный отдел бедренной кости), но еще и в костях недоминантного предплечья и контрлатеральном проксимальном отделе бедренной кости.

Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Резокластин гос. № ЛСР-003578/10.
2. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone : differences in interactions with hydroxyapatite / G. H. Nancollas, R. Tang, S. Gulde [et al.] // Bone. — 2006 ; in press.
3. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates / J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 296. — P. 235–242.
4. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone : differences in interactions with hydroxyapatite / G. H. Nancollas, R. Tang, R. J. Phipps [et al.] // Bone. — 2006 ; in press.
5. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates / J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 296. — P. 235–242.
6. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers, J. C. Frith, S. P. Luckman [et al.] // Bone. — 1999 (5 suppl). — P. 73S—79S.
7. Fleisch H. Bisphosphonates : mechanisms of action / H. Fleisch // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 80–100.
8. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure / M. Sato, W. Grasser, N. Endo [et al.] // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 2095–2105.
9. Rogers M. J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers // Curr. Pharm. Des. — 2003. — Vol. 9 (32). — P. 2643–58.
10. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo / D. E. Hughes, K. R. Wright, H. L. Uy [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 1478–1487.

THE EXPERIENCE OF ZOLENDRONIC ACID APPLICATION (REZOKLASTIN 5 mg / 6,25 ml) AT PATIENTS WITH LOW MINERAL DENSITY OF OSTEOAL TISSUES IN THE CONDITIONS OF OSTEOPOROSIS PROPHYLAXIS CENTER AT NOVOSIBIRSK SRITO

E. A. Kulyaev¹, A. V. Grafov¹, O. V. Falameeva¹, Y. V. Khrapova¹, M. A. Sadovoy^{1,2}

*¹FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics» of Ministry of Health
(Novosibirsk c.)*

²SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health (Novosibirsk c.)

The purpose of research is the assessment of the mineral density of osteal tissue (MDOT) in 12 months against zoledronic acid application (rezoklastin 5 mg) at patients with osteopenia and osteoporosis. 30 women in post-menopausal period at the age of 48–76 years old with low MDOT (T-criterion from —1,0 to -4,5 SD) were surveyed. The following main methods of research were used: clinical; sociological; radiological; densitometric (osteodensitometer HOLOGIC (QDR, Discovery-A, USA)); statistical. The main results of the performed research were a good acceptability of preparation; lack of fractures during observation; MDOT gain in all groups of patients and in all regions.

Keywords: zoledronic acid, rezoklastin, osteopenia, osteoporosis, mineral density of osteal tissue, fracture.

About authors:

Kulyaev Evgeny Aleksandrovich — associate scientist, traumatologist and orthopaedist at FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics», e-mail: EKulyaev@niito.ru, office number: (383) 224-54-74, e-mail: EKulyaev@niito.ru

Falameeva Olga Viktorovna — doctor of medical sciences, head of osteoporosis prophylaxis Center at FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics», e-mail: OFalameeva@niito.ru

Grafov Alexander Viktorovich — research associate, traumatologist and orthopaedist of osteoporosis prophylaxis Center at FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics», office number: (383) 224-54-74, e-mail: AGraphov@niito.ru

Khrapova Julia Viktorovna — candidate of medical sciences, radiotherapist at FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics», office number: (383) 224-54-74, e-mail: JHrapova@niito.ru

Sadovoy Mikhail Anatolyevich — doctor of medical sciences, professor, head of FSBE «Scientific research institute of traumatology and orthopedics», head of chair of health care organization and public health at SBEI HPE «Novosibirsk State Medical University» of Ministry of Health, office phone: 8 (383) 224-54-74, e-mail: MSadovoy@niito.ru

List of the Literature:

1. Instruction on medical application of rezoklastin state № LSR-003578/10.
2. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone : differences in interactions with hydroxyapatite / G. H. Nancollas, R. Tang, S. Gulde [et al.] // Bone. — 2006 ; in press.
3. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates / J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 296. — P. 235–242.
4. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone : differences in interactions with hydroxyapatite / G. H. Nancollas, R. Tang, R. J. Phipps [et al.] // Bone. — 2006 ; in press.
5. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates / J. E. Dunford, K. Thompson, F. P. Coxon [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 2001. — Vol. 296. — P. 235–242.
6. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers, J. C. Frith, S. P. Luckman [et al.] // Bone. — 1999 (5 suppl). — P. 73S–79S.
7. Fleisch H. Bisphosphonates : mechanisms of action / H. Fleisch // Endocr. Rev. — 1998. — Vol. 19. — P. 80–100.
8. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure / M. Sato, W. Grasser, N. Endo [et al.] // J. Clin. Invest. — 1991. — Vol. 88. — P. 2095–2105.
9. Rogers M. J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates / M. J. Rogers // Curr. Pharm. Des. — 2003. — Vol. 9 (32). — P. 2643–58.
10. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo / D. E. Hughes, K. R. Wright, H. L. Uy [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 1995. — Vol. 10. — P. 1478–1487.