

Таким образом, для уменьшения распространенности и тяжести течения ОП участковые терапевты и врачи многопрофильных стационаров должны проводить активный скрининг ОП у соматических больных. Не всегда следует

выполнять костную денситометрию. При наличии очевидных клинических маркеров в ряде случаев может быть назначена антирезорбтивная терапия комбинированным препаратом алендроната и колекальциферола.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Лещинский С.В. Археология, этнография и антропология Евразии. <http://www.newsland.ru>
2. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола. Остеопор и остеопат 2007;1:25—8.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
4. Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C. Jr. et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761—8.
5. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005—2025. J Bone Miner Res 2007;22:465—75.
6. Наумов А.В., Коцелапова Э.Ю., Горюлева Е.И. и др. «Цель оправдывает средства», или ещё раз о скрининге и профилактике остеопороза. Спр поликлин врача 2009;7:5—9.
7. Kanis J.A., Burtel N., Cooper C. et al., on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399—428.
8. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы в современной клинике. Решены ли проблемы? Клин геронтол 2008;14(2):53—9.
9. Van't Hof R.J., Macphee J., Libouban H. et al. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. Endocrinology 2004;145:5068—74.
10. Hao Y.J., Tang Y., Chen F.B. et al. Different doses of nitric oxide donor prevent osteoporosis in ovariectomized rats. Clin Orthop 2005;435:226—31.
11. Caballero-Alias A.M., Loveridge N., Lyon A. et al. NOS isoforms in adult human osteocytes: multiple pathways of NO regulation? Calcif Tissue Int 2004;75:78—84.
12. Pan W., Quarles L.D., Song L.H. et al. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture. J Cell Biochem 2005;94(2):307—16.
13. Shanahan C.M. et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. J Clin Invest 1994;93:2393—402.
14. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque. J Clin Invest 1993;92:1686—96.
15. Witztum J.L., Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991;88:1785—92.
16. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Международный опыт и российский менталитет в профилактике и лечении остеопороза. ПМЖ 2010;18(2):55—9.
17. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81:353—73.

Золедроновая кислота в лечении остеопороза: показания для назначения

Н.В. Торопцова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Описан механизм действия бисфосфоната (БФ) третьего поколения — золедроновой кислоты (акласта), приведены данные рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости препарата. Сделан вывод о том, что золедроновая кислота, назначаемая внутривенно 1 раз в год, может быть препаратом выбора для увеличения приверженности больных лечению, особенно в условиях часто встречающейся у пожилых больных полифармации и когнитивных нарушений. Кроме того, препарат можно назначать женщинам в постменопаузе с целью профилактики ОП 1 раз в 2 года.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, бисфосфонаты, золедроновая кислота.

Контакты: Наталия Владимировна Торопцова epid@irramn.ru

ZOLEDRONIC ACID IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: INDICATIONS FOR USE

N.V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The mechanism of action of the third-generation bisphosphonate zoledronic acid (Aclasta) is described; the data of randomized clinical trials of its efficacy and tolerability are given. It is concluded that zoledronic acid intravenously administered once a year may be the drug of choice for increasing patients' adherence to therapy, particularly in polypharmacy that is common in the elderly and in cognitive disorders. In addition, the drug may be given to postmenopausal women once every 2 years for the prevention of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, bisphosphonates, zoledronic acid.

Contact: Nataliya Vladimirovna Toroptsova epid@irramn.ru

Остеопороз (ОП) — хроническое заболевание скелета, приводящее к повышенному риску переломов. Большой интерес к проблеме ОП вызван высокой распространенностью как самого заболевания, так и его последствий — переломов. При этом наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при минимальной травме, — наиболее значимый фактор риска ОП и последующих переломов, имеющий даже большее значение, чем минеральная плотность кости (МПК). У пациентов с переломом любой локализации риск последующего перелома в 2,2 раза выше, чем у тех, кто не имел предшествующего перелома. Предшествующие переломы позвонков увеличивают риск возникновения новых переломов более чем в 4 раза, кроме того, они являются предикторами переломов других локализаций, в том числе шейки бедра. Переломы предплечья могут также предшествовать переломам позвонков и бедра, а переломы бедра увеличивают риск последующих переломов этой локализации.

Больные ОП должны получать лечение в течение длительного времени — минимально 3—5 лет, а при высоком риске переломов и дольше. Приоритетными для лечения ОП являются препараты, влияющие на различные патогенетические механизмы развития заболевания. При ОП нарушаются процессы ремоделирования, в результате чего костная резорбция превалирует над костеобразованием, и это становится причиной необратимой потери кости, приводя к перфорации трабекул в месте резорбции, а следовательно, к нарушениям микроархитектоники и снижению плотности кости. Таким образом, очевидно, что активация остеокластов (ОК), отвечающих за костную резорбцию, является важным звеном патогенеза ОП, и эффективность профилактики и лечения будет существенным образом зависеть от того, в какой мере с помощью различных препаратов удастся уменьшить количество и активность этих клеток.

В Российских клинических рекомендациях по ОП [1] бисфосфонаты (БФ) представлены как препараты первой линии для лечения данного заболевания. БФ связываются с костным минералом и подавляют резорбцию костной ткани, благодаря чему уменьшается костный обмен и снижается риск переломов.

Серьезной проблемой терапии любого хронического заболевания является низкая приверженность пациентов лечению. Это приводит к снижению эффективности, в частности, профилактики переломов и увеличивает затраты на лечение ОП [2, 3]. Поэтому новый БФ, который вводится 1 раз в год, может повысить приверженность терапии у больных.

Золедроновая кислота — БФ третьего поколения, у которого в имидазольном кольце содержится два атома азота, в связи с чем препарат обладает самой высокой константой сродства к гидроксипатиту кости по сравнению с другими БФ (как простыми, так и азотсодержащими). Механизм действия золедроновой кислоты связан с ингибированием мевалонатного пути биосинтеза холестерина за счет ингибции фарнезилпирофосфат-синтазы (ФПП-синтазы) и нарушения пренилирования G-белков в остеокласте (ОК). В результате происходит дезорганизация цитоскелета ОК, утрачивается его щеточная каемка, с помощью которой он присоединяется к месту резорбции кости, нарушается внутриклеточное движение везикул и ускоряется апоптоз ОК [4, 5].

Кроме ингибции резорбции, особый интерес представляет влияние БФ на минерализацию костной ткани, так как прием некоторых препаратов этой группы в высоких до-

зах может приводить к ее нарушению, что увеличивает риск переломов. Экспериментальные исследования показали, что золедроновая кислота ингибирует костную резорбцию, не оказывая негативного влияния на минерализацию [6].

Золедроновая кислота зарегистрирована в России для лечения постменопаузального ОП в 2007 г. Основанием для этого послужили данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования (РКИ) HORIZON-PFT [7], в котором в течение 3 лет изучали эффект внутривенного введения препарата в дозе 5 мг 1 раз в год на риск переломов тел позвонков и периферических переломов, в частности, проксимального отдела бедренной кости. Так, лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии позвоночника через 3 года наблюдения на 70% по сравнению с плацебо и было сопоставимо с таковым после 1 года и 2 лет исследования (60 и 71% соответственно, $p < 0,001$). В то же время отмечалось и снижение частоты новых переломов проксимального отдела бедренной кости у получавших терапию этим препаратом (снижение ОР этого вида переломов на 41% к 3-му году терапии), а также риска периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков (на 25; 33 и 77% соответственно; $p < 0,001$ для всех сравнений).

Через 3 года лечения в группе женщин, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК бедра в целом (6%), шейки бедра (5%) и поясничного отдела позвоночника (6,7% по сравнению с группой плацебо; $p < 0,001$ для всех сравнений).

В исследовании HORIZON-PFT была выделена подгруппа, в которую вошли 233 женщины (средний возраст 74 года) из 6 центров; МПК у них измеряли с помощью двух методов — двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) и количественной компьютерной томографии (ККТ) в момент включения в исследование и через 36 мес. Это связано с тем, что измерение МПК с помощью ДРА имеет некоторые ограничения: при использовании этого метода суммируются данные МПК кортикальной и трабекулярной костей, в переднезадней проекции накладываются данные МПК тела позвонка и его дуги с отростками, которые не вносят вклад в прочность позвонка. К тому же возможно наложение кальцифицированной аорты, дегенеративных изменений позвоночника (остеофиты, склероз замыкательной пластинки), что также может ложно увеличивать МПК. Кроме того, в нескольких исследованиях показано, что изменение МПК при лечении БФ только частично объясняет снижение риска переломов. Обследование позвоночника с помощью ККТ позволяет изучить трабекулярный компонент тела позвонка, не включая в анализ замыкательные пластинки и остеофиты, а также дугу и отростки позвонка, кальцифицированную аорту. Поэтому такое исследование позволяет более наглядно продемонстрировать воздействие препарата на прочность позвонка. Аналогично и ККТ проксимального отдела бедра дает возможность оценить состояние кортикальной и трабекулярной кости в этой области, шейки бедра (места наиболее часто встречающегося перелома), а также и области обоих трохантеров (места межвертельного перелома). Кроме того, можно рассчитать биомеханические индексы, связанные с прочностью кости, которые основываются только на объемных данных.

Было сделано предположение, что лечение золедроновой кислотой приводит к увеличению МПК, однако это по-

вышение будет разным при использовании разных методов оценки, кроме того, эти изменения МПК могут отличаться в трабекулярной и кортикальной костях, поэтому подсчет динамики индексов прочности, полученных с помощью ККТ, помогает объяснить снижение риска переломов бедра, достигнутое в этом исследовании. Так, при компьютерном анализе разница в МПК между группами лечения и плацебо составила для позвоночника 5,7%, для шейки бедра, трохантера и общего показателя бедра — соответственно 4; 6,5 и 6%. Было отмечено значимое повышение объема кортикальной кости в области трохантера на 8,7% и всего бедра на 7,2% ($p < 0,0005$). Не получено достоверного повышения объема кортикальной кости в области шейки бедра, хотя и выявлено значимое увеличение отношения объема кортикальной кости к общему ее объему на 4,8%. Кроме того, отмечено достоверное повышение индекса силы компрессии в области шейки бедра на 8,6% и в области трохантера на 14,1% ($p < 0,0001$) в группе лечения по сравнению с плацебо. Таким образом, ККТ продемонстрировала не только достоверное увеличение МПК в различных областях измерения, но и увеличение сопротивляемости кости повышенным нагрузкам, в результате чего снижается риск переломов [8].

В 2010 г. были доложены результаты 6-летнего исследования, в котором 616 пациентов получали золедроновую кислоту в течение всего периода наблюдения (1-я группа), а 617 — только в первые 3 года, после чего были переведены в группу плацебо (2-я группа). К 6-му году наблюдения у обследованных 1-й группы МПК в области шейки бедра оставалась стабильной, а у пациентов 2-й группы отмечалось небольшое снижение этого показателя, различие между группами составляло 1,04% [95% ДИ: 0,4—1,7; $p = 0,0009$], но, тем не менее, МПК этой области у пациентов 2-й группы оставалась достоверно выше, чем на момент включения в исследование. Различия для других областей измерения МПК были аналогичными: 1,2% — в общем показателе бедра ($p < 0,0001$) и 2,03% — в поясничном отделе позвоночника ($p = 0,0018$). Уровень костных маркеров в 1-й группе оставался стабильным, а во 2-й несколько повысился, однако был ниже на 47% по сравнению с периодом включения в исследование. В то же время у получавших золедроновую кислоту к 6-му году терапии достоверно меньше было переломов позвонков. Сделан вывод, что у больных с высоким риском переломов лечение необходимо продолжать > 3 лет [9].

Еще одно показание для назначения золедроновой кислоты — профилактика переломов после состоявшегося перелома. Доказательством этого явилось еще одно РКИ — HORIZON-PFT, включавшее мужчин и женщин 50 лет и старше, в котором изучали влияние терапии золедроновой кислотой 1 раз в год на частоту новых клинических переломов и показатели смертности после перелома проксимального отдела бедра [10]. Частота новых переломов достигает 10,4 на 100 больных в год, что в 2,5 раза выше, чем у сопоставимых по возрасту пациентов без переломов бедренной кости в анамнезе [11]. Препарат вводили в первые 90 дней после операции по поводу перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем — через каждые 12 мес. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 1,9 года. В ходе исследования отмечено снижение ОР клинических переломов на 35%, а абсолютного риска на 5,3%. В группе больных, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с пациентами группы плацебо МПК проксимального отдела бед-

ра во всех измеряемых областях к 36-му месяцу исследования была достоверно выше ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В исследовании HORIZON-PFT продемонстрирована эффективность золедроновой кислоты у мужчин после перелома бедра, что послужило основанием для расширения показаний к применению этого препарата. ОП у мужчин в отличие от ОП у женщин не является эпидемией, однако, по оценке Национального общества по остеопорозу США, 14 млн американцев страдают ОП или имеют сниженную костную массу и около 25—30% всех переломов бедра встречается у мужчин, приводя к более высоким показателям нетрудоспособности и смертности, чем у женщин [12]. Наиболее часто (7%) ОП страдает белое население, в то время как у американцев африканского или испанского происхождения ОП развивается намного реже (5 и 3% случаев соответственно). По данным НИИР РАМН, у мужчин старше 50 лет распространенность ОП составляет 27%, а частота остеопоротических переломов — 11,6% [13]. Риск возникновения любого перелома после 50 лет у мужчин достигает 25—30%, в то время как у женщин — 50% [14]. Распространенность переломов позвонков у мужчин увеличивается с возрастом и составляет 30% к 80 годам [15]. Встречаемость переломов бедра по сравнению с переломами позвонков начинает расти в более преклонном возрасте, при этом их частота возрастает в 5 раз между 70 и 85 годами. Риск перелома бедра составляет 16% для белых женщин и 6% — для белых мужчин. Около 30% всех переломов бедра встречается у мужчин, и через 30 лет их количество сравнивается с количеством этих переломов у женщин на сегодняшний день [16]. Смертность среди мужчин после перелома бедра в 2 раза выше, чем среди женщин [17, 18], и выше, чем среди мужчин соответствующего возраста без перелома бедра. Факторы риска низкой МПК для мужчин хорошо изучены и включают наследственность, гипогонадизм, использование ГК. Так, около 50% мужчин имеют вторичные причины снижения МПК, среди которых 30% связаны с гипогонадизмом, а 15% — с приемом ГК. Кроме того, по данным исследований, проведенных у мужчин [19—21], низкие МПК и индекс массы тела (< 22 кг/м²), гипогонадизм, нарушения зрения и походки являются независимыми факторами риска переломов. Как и для женщин, наиболее значимыми факторами риска будущих переломов являются низкая МПК, возраст и наличие переломов в анамнезе. Все эти факторы имеют независимое влияние на риск переломов, а их сочетание приводит к кумулятивному эффекту. Так, у пациентов, перенесших перелом позвонка, в 2 раза выше риск переломов бедра и в 5 раз — переломов позвонков. Однако знание этой статистики очень часто не приводит в реальной клинической практике к назначению антирезорбтивной терапии. Так, G. Keibzac и соавт. [17] проанализировали медицинские записи пациентов старше 50 лет, перенесших малотравматичный перелом бедра, и выявили, что 32% мужчин и 17% женщин умерли в течение последующих 12 мес. Менее 5% мужчин при выписке было рекомендовано антирезорбтивное лечение, в то время как среди женщин такую рекомендацию получили 27% ($p < 0,001$). В течение последующих 1—5 лет только 27% мужчин по сравнению с 71% женщин получали противоостеопоротическую терапию, при этом большинство из них — только препараты кальция и витамина D.

В исследовании HORIZON-PFT были включены 508 мужчин с переломом бедра, которым в течение первых

90 дней после хирургического лечения перелома проксимального отдела бедренной кости, а затем через каждые 12 мес вводили золедроновую кислоту. Выявлено снижение абсолютного риска смерти среди мужчин на 6,4%, наиболее значимо за счет снижения смертности, связанной с сердечной патологией. Не зарегистрировано влияния золедроновой кислоты на замедление заживления переломов.

Еще одно многоцентровое РКИ было проведено у мужчин с первичным ОП или с ОП на фоне гипогонадизма, в котором в течение 2 лет 154 пациента получали золедроновую кислоту, а испытуемые группы сравнения — 70 мг алендроната 1 раз в неделю (все пациенты принимали кальций и витамин D). Через 2 года в группе лечения прирост МПК в поясничном отделе составил 6,1% по сравнению с этим показателем в начале терапии, что сопоставимо с приростом МПК на фоне приема алендроната (6,2%). Кроме того, были зарегистрированы рентгеноморфометрически переломы позвонков у 4 (2,6%) пациентов, получавших золедроновую кислоту, и у 6 (4,1%) больных, принимавших алендронат ($p=0,5349$). Опрос пациентов после окончания исследования показал, что 74% из них предпочитают введение препарата 1 раз в год [22].

Эффективность золедроновой кислоты показана и при профилактике и лечении глюкокортикоидного ОП (ГКОП) у мужчин и женщин в одногодичном РКИ, включавшем 833 пациента (265 мужчин и 568 женщин), получавших $\geq 7,5$ мг/сут преднизона. Пациенты в зависимости от продолжительности приема ГК (≤ 3 мес или > 3 мес) были стратифицированы в две подгруппы — профилактики и лечения. Одной части пациентов однократно вводили золедроновую кислоту, другая получала 5 мг ризедроната ежедневно в течение 12 мес. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника через 1 год был достоверно выше у пациентов, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с тем, кто принимал ризедронат ($p<0,05$ — для мужчин и $p<0,01$ — для женщин), как в группе профилактики, так и в группе лечения [23].

В декабре 2008 г. FDA зарегистрировала новое показание для золедроновой кислоты — лечение ОП у мужчин, а в 2009 г. — профилактика и лечение ГКОП. В 2009 г. в нашей стране эти два показания также были внесены в инструкцию по применению препарата. В 2010 г. зарегистрировано еще одно показание для данного препарата — профилактика ОП у женщин с остеопенией. Основанием послужили данные многоцентрового 2-летнего плацебоконтролируемого исследования, в которое были включены 1140 женщин в возрасте 45 лет и старше с показателями МПК по Т-критерию от -1 до -2,5 SD, которые случайно были разделены на три группы: в 1-й группе назначали золедроновую кислоту 5 мг 1 раз в год в течение 2 лет, во второй группе — 5 мг 1 раз в течение 2 лет, а в 3-й группе — плацебо. Все пациентки получали 1200 мг кальция и 400–800 МЕ витамина D. Прирост МПК в поясничном отделе позвоночника составил 5,18% в 1-й группе, 4,42% — во 2-й группе, в то время как в группе плацебо отмечалось незначительное снижение МПК на 1,32% по сравнению с этим показателем на момент включения. Кроме того, наблюдался прирост МПК в первых двух группах и в области общего показателя бедра на 2,91 и 2,28%, а в шейке бедра — на 2,2 и 1,64% соответственно. В группе плацебо также отмечено снижение МПК этих областей на 1,45 и 1,35% соответственно. Исследование суррогатных маркеров эффективности лечения — маркеров костного обмена — также продемонстрировало значимое их

снижение в обеих группах у получавших исследуемый препарат ($p<0,001$), особенно через 1 мес после инфузии. Эффективность золедроновой кислоты не зависела от продолжительности постменопаузы. Количество переломов, произошедших во время исследования, было примерно 2 раза меньше в группах профилактического лечения по сравнению с плацебо (6; 4 и 9 соответственно). В связи с аналогичными результатами терапии, полученными при назначении золедроновой кислоты 5 мг 1 раз в 2 года или 5 мг 1 раз в год в течение 2 лет, для профилактики ОП была зарегистрирована доза 5 мг 1 раз в 2 года [24].

Переносимость и безопасность золедроновой кислоты. Наиболее частые нежелательные явления (НЯ) после внутривенного введения золедроновой кислоты — это постинфузионные симптомы (повышение температуры тела, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль, артралгии), особенно у тех пациентов, которые до этого не принимали БФ. Так, в исследовании HORIZON-PFT лихорадка и миалгии встречались в 16 и 9% случаев соответственно, однако степень выраженности симптомов варьировала от слабой до средней, и в течение 3 дней они исчезали. Назначение ацетаминофена снижало выраженность этих симптомов. У тех же пациентов, которые уже принимали алендронат, частота таких симптомов была очень низкой. Частота НЯ в значительной степени снижалась при проведении последующих инфузий ($p<0,001$).

При выраженном нарушении функции почек БФ не должны применяться. В исследовании HORIZON-PFT, которое включало более 7700 пациенток, изменения клиренса креатинина в течение 3 лет были сходными в группах лечения и плацебо. Небольшой транзиторный подъем уровня креатинина в сыворотке крови, зафиксированный в течение 10 дней после инфузии (1,8% случаев в группе лечения, 0,8% — в группе плацебо), разрешался без лечения. Всем этим пациенткам через 1 год вновь вводили препарат. В исследовании HORIZON-PFT, в которое вошли 2100 пациентов, не выявлено различий во влиянии на функцию почек между группами лечения и плацебо. Следует помнить, что, как и любой БФ, золедроновую кислоту не назначают при клиренсе креатинина < 35 мл/мин. Перед введением препарата пациенты должны быть адекватно гидратированы, а внутривенная инфузия не должна продолжаться < 15 мин.

После введения золедроновой кислоты может встречаться гипокальциемия. Так, в клинических исследованиях после инфузии препарата она выявлена у 0,2% пациентов, но была преходящей и асимптоматичной. В исследовании HORIZON-PFT, в котором пациенты получали витамин D до введения золедроновой кислоты, случаев гипокальциемии не отмечено. Для профилактики возможного снижения уровня кальция в крови следует обязательно контролировать его уровень до проведения инфузии препарата.

Среди других НЯ следует отметить возникновение аритмий. Так, в исследовании HORIZON-PFT фибрилляцию предсердий чаще выявляли у лиц, получавших золедроновую кислоту, чем в группе плацебо (у 50 против 20 больных соответственно, $p<0,001$). При этом пароксизмы мерцательной аритмии у 47 из 50 женщин наблюдались более чем через 30 дней после проведения инфузии, когда золедроновая кислота в крови уже не определяется, а при исследовании сыворотки крови не выявлено изменений в электролитном составе. В исследовании HORIZON-PFT частота фибрилляции предсер-

КОНТРОЛЬ ОСТЕОПОРОЗА ОДНОЙ ИНФУЗИЕЙ В ГОД¹⁻⁵



ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ¹⁻⁶:

- В ПРОФИЛАКТИКЕ ПЕРЕЛОМОВ ТРЕХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ^{1,2}
- В ПРОФИЛАКТИКЕ НОВЫХ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН С ПЕРЕЛОМАМИ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ^{1,3}
- В СНИЖЕНИИ ЧИСЛА ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ НЕЗАВИСИМО ОТ ИХ ПРИЧИНЫ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЙ КОСТИ^{1,3}
- В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ОСТЕОПОРОЗА^{1,4}
- В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У МУЖЧИН^{1,5}
- В ПРОФИЛАКТИКЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА (У ПАЦИЕНТОК С ОСТЕОПЕНИЕЙ)^{1,6}

АКЛАСТА (ACLASTA®). КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полистироловом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной. **Показания.** Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости). Профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости. Остеопороз у мужчин. Профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов. Профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией). Костная болезнь Педжета. **Дозы и способ применения.** Введение препарата следует проводить с помощью отдельной клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин. Акласту не следует смешивать или вводить внутривенно вместе с какими-либо другими препаратами. Нельзя допускать контакта Акласты с какими-либо растворами, содержащими кальций или любые другие двухвалентные катионы. У пациентов с клиренсом креатинина ≥ 35 мл/мин или с нарушениями функции печени не требуется коррекция дозы препарата. **Для лечения и профилактики остеопороза, профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости** рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата – 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год, в целях профилактики постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией) – внутривенно 1 раз в два года. Пациентам с недавним (до 90 дней) переломом проксимального отдела бедренной кости рекомендуется за 2 недели до первой инфузии Акласты однократно принять витамин D в высоких дозах (от 50 000 до 125 000 МЕ перорально или внутримышечно). После однократного применения витамина D в высоких дозах больным рекомендуется в течение 14 дней до инфузии Акласты ежедневно принимать внутрь препараты кальция (1000 мг в сутки) и витамина D (800 МЕ в сутки). После инфузии Акласты в течение года пациентам также следует принимать препараты кальция и витамина D. **Для профилактики новых переломов у больных с переломами проксимального отдела бедренной кости** инфузию Акласты следует проводить через 2 и более недель после операции. **Для лечения болезни Педжета** рекомендуется доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона – 100 мл раствора) однократно. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата или к любым бифосфонатам. Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию, беременность, период кормления грудью. Дети и подростки до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения Акласты у данной категории больных не изучались). Поскольку опыт применения препарата у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 35 мл/мин) ограничен, Акласту не следует применять у данной категории больных. **Меры предосторожности.** При лечении Акластой необходим дополнительный прием кальция и витамина D. Перед применением Акласты следует определить клиренс креатинина (например, по формуле Кокрофта-Голта). Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих термолитические диуретики, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет. При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных. Пациентам с болезнью Педжета следует принимать суточную норму кальция (как минимум – по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты. Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска. Случаи развития остеонекроза верхней и нижней челюсти отмечались в основном у онкологических пациентов на фоне продолжительной терапии, включающей бифосфонаты. Большинство случаев развития остеонекроза челюсти на фоне терапии бифосфонатами были связаны с проведением стоматологических операций. Пациенты перед применением Акласты, а также пациенты, получающие лечение Акластой, должны предупредить врачей перед проведением любых стоматологических вмешательств. В одном клиническом исследовании Акласты у пациенток с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо. При применении бифосфонатов, включая Акласту, изредка отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. На фоне терапии препаратом у пациентов, имеющих в анамнезе нарушения функции почек, транзиторное повышение содержания креатинина в плазме крови может быть выше, чем у больных с нормальной почечной функцией. При применении Акласты у больных, имеющих факторы риска возникновения почечных нарушений, определение содержания креатинина в плазме крови должно проводиться регулярно. У пациенток с постменопаузальным остеопорозом, получавших Акласту, несколько чаще наблюдалось проходящее повышение уровня креатинина крови в течение 10 дней после инфузии по сравнению с плацебо (1,8% и 0,8% соответственно). Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зометы (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно. **Взаимодействие.** Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминогликозидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию). **Побочное действие.** Лечение постменопаузального

остеопороза, остеопороза у мужчин, профилактика новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости, профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов, костная болезнь Педжета. *Очень часто:* повышение температуры тела. *Часто:* головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром, озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание. *Иногда:* грипп, назофарингит, анемия, анорексия, снижение аппетита, бессонница, заторможенность, парестезии, сонливость, тремор, обмороки, конъюнктивит, боль в глазах, вертиго, повышение артериального давления, «приливы» крови к лицу, кашель, одышка, диспепсия, боль в верхней половине живота, боль в животе, запоры, ощущение сухости во рту, зодифаг, гастроэзофагеальный рефлюкс, сыпь, гиперлидроз, зуд, эритема, боль в области шеи, костно-мышечная скованность, отеки в области суставов, мышечные спазмы, боль в верхнем плечевом поясе, костно-мышечная боль в области грудной клетки, скованность в суставах, артрит, слабость в мышцах, костно-мышечная боль, повышение концентрации креатинина в плазме крови, полипнурия, протенинурия, периферические отеки, жажда, острофазовая воспалительная реакция и некардиогенная боль в области грудной клетки. *Редко:* уевит, эписклерит и ирит. В ходе отдельных исследований были зарегистрированы следующие НЯ, частота развития которых в группе Акласты была ниже, чем у больных, не получавших препарат: гиперемия глаз, повышение показателя С-реактивного белка, гипокальциемия, вкусовые нарушения, зубная боль, гастрит, сильное сердцебиение, реакции в месте введения препарата. Профилактика постменопаузального остеопороза (нежелательные явления, не отмечавшиеся при других показаниях, или встречающиеся чаще при данном показании): *очень часто:* головная боль, тошнота, миалгия, боль, озноб; *часто:* анорексия, тремор, заторможенность, конъюнктивит, боль в глазах, ирит, боль в животе, боль в верхней части живота, запор, повышенное потоотделение в ночные часы, мышечный спазм, костно-мышечная боль в грудной клетке, боль в челюсти, боль в области шеи, периферические отеки, реакции в месте введения, боль в грудной клетке некардиогенного характера; *иногда:* тревожность, гистезия, вкусовые нарушения, нечеткое зрение, боль в боку. На фоне терапии Акласты в клинической практике отмечались следующие нежелательные явления без указаний на причинно-следственную связь с применением препарата: *редко:* реакции гиперчувствительности, включая в редких случаях бронхоспастическую, крапивницу, ангионевротический отек, нарушения функции почек, включая почечную недостаточность, требующую проведения гемодиализа, или со случаями летального исхода, особенно у больных с наличием либо почечной патологии в анамнезе, либо дополнительных факторов риска (например, пожилого возраста, при сопутствующей терапии нефротоксическими препаратами, диуретиками или при тяжелой дегидратации); *очень редко:* анафилактические реакции/шок, выраженное снижение артериального давления у пациентов с факторами риска дегидратации, вследствие лихорадки, рвоты и диареи, возникших в течение 3-х дней после инфузии, остеонекроз челюсти, склерит и воспаление в области орбиты. **Форма выпуска.** Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полистироловом флаконе. **Примечание для врача.** Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочтите также инструкцию по применению. **Новartis Фарма АГ, производителем Новartis Фарма Штейн АГ, Швейцария. Регистрационное удостоверение № ЛС-002514 от 29.12.2006.**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Акласта. 2. Black D.M., et al Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis NEJM 356:18, 1809-1822, 2007. 3. Lyles K.W., et al Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. NEJM.357:18.1799-1810.2007. 4. Reid D.M. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicenter, double-blind, double-dummy, randomized controlled trial Lancet 2009; 373:1253-63. 5. Orwoll E.et.al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg vs a once-weekly 70 mg oral abendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. JBMR D01 10.1002/jbmr.119. 6. McClung M. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass. A Randomized Controlled Trial. Obstetrics & Gynecology, vol. 114, No 5, Nov 2009.

000 «Новartis Фарма». 115035, Москва, ул. Садовническая, д. 82, стр. 2
тел. (495) 967 1270, факс: (495) 967 1268, www.novartis.ru



Акласта
Золедроновая кислота 5 мг/100 мл,
раствор для инфузии

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

дий составила 1% в группе лечения и 1,2% в группе плацебо. Суммарная частота фибрилляции предсердий при введении золедроновой кислоты по всем проведенным исследованиям была сходной с таковой в группе плацебо. Частота инсульта как серьезного НЯ в группах не различалась, а частота смерти от инсульта у больных на фоне лечения золедроновой кислотой составила 0,5%, а в группе плацебо — 0,3% ($p=0,15$) [25]. В исследовании, посвященном профилактике ОП, в котором средний возраст участников был примерно 60 лет, не зарегистрировано ни одного случая фибрилляции предсердий.

В исследовании HORIZON-PFT не выявлено различия между группами по числу летальных исходов, серьезных НЯ или количеству пациентов, прекративших участие в исследовании в связи с НЯ. Летальные исходы в HORIZON-PFT зарегистрированы в 9,6% случаев в группе лечения и в 13,3% — в группе плацебо, что соответствовало снижению риска летальных исходов независимо от их причины на фоне терапии золедроновой кислотой на 28% ($p=0,01$).

Остеонекроз челюсти (ОНЧ) — редкое заболевание. Как правило, это состояние сопровождается прогрессирующей болью, однако в трети случаев оно может протекать без боли и проходить без лечения. Этиология ОНЧ неизвестна, однако важными факторами риска его развития являются стоматологические заболевания и травма. В большинстве случаев ОНЧ возникал после экстракции зуба, других инвазивных процедур в ротовой полости, при плохой подгонке зубного протеза. Наиболее часто ОНЧ встречается у больных с онкологической патологией, ежемесячно получающих внутривенные инфузии БФ. Другими факторами риска ОНЧ являются недостаточное питание, локальное облучение, прием ГК и системная химиотерапия. В исследовании HORIZON-

PFT, в котором участвовало более 7700 пациентов, отчеты о развитии ОНЧ не представлены. В профилактической программе также не зарегистрировано ни одного случая ОНЧ. В ходе поиска в базе данных НЯ и последующего рассматривания их результатов экспертами было выявлено два клинических случая возможного развития ОНЧ: по 1 в группах плацебо и лечения золедроновой кислотой. У обеих пациенток после проведения хирургического вмешательства в ротовой полости отмечалась замедленная консолидация, завершившаяся после санации и курса антибактериальной терапии. Это указывает на крайне низкий риск ОНЧ у женщин с постменопаузальным ОП и возможность развития этого заболевания и без применения БФ. Схема лечения золедроновой кислотой, требующая лишь 1 введения препарата в год, не влияет на частоту этого нежелательного явления [26].

Таким образом, внутривенное введение золедроновой кислоты 1 раз в год приводит к снижению риска переломов тел позвонков, проксимального отдела бедренной кости и переломов других локализаций у женщин с постменопаузальным ОП, а у лиц, перенесших переломы проксимального отдела бедренной кости, снижает частоту новых клинически выраженных переломов и число летальных исходов. Кроме того, препарат эффективен для лечения ОП у мужчин, а также ГКОП. Терапия отличается безопасностью и хорошо переносится. Золедроновая кислота, назначаемая внутривенно 1 раз в год, может быть препаратом выбора для увеличения приверженности больных лечению, особенно в условиях часто встречающейся у пожилых больных полифармации и когнитивных нарушений. Кроме того, препарат можно назначать женщинам в постменопаузе с целью профилактики ОП 1 раз в 2 года.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008;171 с.
2. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 2006;81:1013—22.
3. Huybrechts K.F., Ishak K.J., Caro J.J. Assessment of compliance with osteoporosis treatment and its consequences in a managed care population. *Bone* 2006;38:922—8.
4. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman P. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 1999;24(Suppl.):73S—79S.
5. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80—100.
6. Green J.R., Rogers M.J. Pharmacologic profile of zoledronic acid: a highly potent inhibitor of bone resorption. *Drug Dev Res* 2002;55:210—24.
7. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356(18):1809—22.
8. Eastell R., Lang T., Boonen S. et al. Effect of once-yearly zoledronic acid on the spine and hip as measured by quantitative computed tomography: results of the HORIZON Pivotal Fracture Trial. *Osteoporos Int* 2009; DOI 10.1007/s00198—009—1077—9
9. Black D., Reid I.R., Cauley J.A. et al. The Effect of 3 Versus 6 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: a Randomized Extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res* 2010;25 (Suppl. 1):1070. Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/Astract10.aspx>
10. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture. *N Engl J Med* 2007;357(18):1799—809.
11. Colon-Emeric C., Kuchibhatla M., Pieper C. et al. The contribution of hip fracture to risk of subsequent fracture: data from two longitudinal studies. *Osteoporos Int* 2003;14:879—83.
12. National Osteoporosis Foundation: Advocacy News and Updates — America's Bone Health: The State of Osteoporosis and Low Bone Mass. Available at <http://www.nof.org/advocacy/prevalence/index.htm>
13. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. Рукво по остеопорозу. Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003;10—53.
14. Jones G., Nguyen T., Sambrook P.N. et al. Symptomatic fracture incidence in elderly men and women: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study (DOES). *Osteoporos Int* 1994;4:277—82.
15. Cooper C., Campion G., Melton L.J. III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285—9.
16. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D. et al. Mortality after all major types of osteoporotic fractures in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;76:235—42.
17. Keibzac G., Beinart G.A., Perser K. et al. Undertreatment of osteoporosis in men with hip fracture. *Arch Intern Med* 2002;162:2217—22.
18. Forsen L., Sogaard A.J., Meyer H.E. et al. Survival after hip fracture: short- and long-term excess mortality according to age and gender. *Osteoporos Int* 1999;10:73—8.
19. Grisso J.A., Kelsey J.L., O'Brien L.A. et al. Risk factors for hip fracture in men. Hip Fracture Study Group. *Am J Epidemiol* 1997;145:786—93.
20. Eastell R., Boyle I.T., Compston J. et al. Management of male osteoporosis: report of UK Consensus Group. *QJM* 1998;91:71—6.
21. Selby P.L., Davies M., Adams J.E. Do men and women fracture bones at similar bone densities? *Osteoporos Int* 2000;11:153—7.
22. Orwoll E., Miller P.D., Adachi J.D. et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70 mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010;25:2239—50.
23. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1253—63.
24. McClung M., Miller P., Recknor C. et al. Zoledronic Acid for the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women With Low Bone Mass A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol* 2009;114:999—1007.
25. Pazianas M., Compston J., Huang C. L.H. Atrial Fibrillation and Bisphosphonate Therapy. *J Bone Miner Res* 2010;25(1):2—10.
26. Grbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139(1):32—40.