

Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни 3

О. М. Лесняк, О. Н. Аношенкова, И. Н. Барбарин, Г. Ш. Голубев, Л. П. Исаенко, Т. А. Князькова, М. Р. Некрасова, Н. В. Никитина, Л. Б. Резникова, Е. Ф. Семисотова, А. Н. Шандин

Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации

Остеопороз — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [1]. Остеопоротические переломы могут возникнуть при падении с высоты собственного роста, неловком движении, кашле, чихании и вообще без видимого травматического вмешательства и привести к тяжелой инвалидизации и смерти [1].

В России остеопороз выявляется у 34% женщин старше 50 лет, еще у 43% наблюдается снижение минеральной плотности костной ткани (МПК), соответствующее остеопении. При этом частота остеопороза увеличивается с возрастом [2, 3].

Препараты для лечения остеопороза можно условно разделить на антирезорбтивные (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласт, и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [1].

Золедроновая кислота относится к классу бисфосфонатов. В клинических исследованиях показаны эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты более чем у 10 000 пациентов с различными видами остеопороза (табл. 1).

Краткий обзор опубликованных клинических исследований препарата Акласта® (золедроновая кислота)			
Показание	Клиническое исследование	Количество пациентов, продолжительность	Ссылки
Постменопаузальный остеопороз (ПМО)	HORIZON-PFT: основное исследование (CZOL446H2301) — лечение ПМО у женщин	N = 7765, 3 года	[4]
	HORIZON-PFT: дополнительное исследование 1 (CZOL446H2301E1)	N = 2456, 6 лет	[5]
	HORIZON-PFT: дополнительное исследование 2 (CZOL446H2301E2)	N = 190, 9 лет	[6]
	CZOL446H2312 — профилактика ПМО у женщин с остеопенией	N = 581, 2 года	[7]
	Профилактика возникновения симптомов после введения препарата у женщин в постменопаузе с остеопенией	N = 455, 10 дней	[8]
	CZOL446H2313 — пациенты с остеопорозом/остеопенией, получавшие лечение алендронатом и переведенные на лечение золедроновой кислотой	N = 220, 1 год	[9]
	CZOL446H2315 — быстрота начала лечения золедроновой кислотой у пациентов с остеопенией/остеопорозом	N = 128, 24 недели	[10]
Профилактика последующих остеопоротических переломов после перелома бедра	CZOL446H2409 — комбинированная терапия с терипаратидом у женщин с ПМО	N = 412, 1 год	[11]
	HORIZON RFT (CZOL446L2310)	N = 2127, 3 года	[12–14]
Остеопороз у мужчин	CZOL446M2308	N = 302, 2 года	[15]
	CZOL446M2309	N = 1199, 2 года	[16]
Глюкокортикоидный остеопороз	CZOL446O2306	N = 883, 1 год	[17]
Костная болезнь Педжета	CZOL446K2304	N = 172, 6 месяцев	[18, 19]
	CZOL446K2305	N = 185, 6 месяцев	
Дополнительный период наблюдения		N = 268	

С 2005 г. и по настоящее время Акласта® (золедроновая кислота) зарегистрирована более чем в 100 странах для применения по показаниям, включающим лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для снижения частоты переломов бедра, позвонков и других костей и увеличения МПК; профилактику клинических случаев переломов после переломов бедра у мужчин и женщин; лечение остеопороза у мужчин; лечение и профилактику остеопороза, вызванного приемом глюкокортикостероидов; профилактику постменопаузального остеопороза (ПМО) и лечение костной формы болезни Педжета. В Российской Федерации препарат был зарегистрирован в 2007 г. и уже 10 лет согласно международным и национальным рекомендациям является одним из стандартов лечения остеопороза [1]. Однако до настоящего времени опубликовано лишь одно крупное длительное российское исследование, оценивающее эффективность и безопасность применения золедроновой кислоты в повседневной клинической практике [20].

Материалы и методы исследования

Данное проспективное наблюдательное неинтервенционное многоцентровое исследование было предпринято с целью оценить эффективность и безопасность золедроновой кислоты у женщин с ПМО в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации.

Основной целью исследования являлась оценка изменений МПК (с помощью денситометрии) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. Вторичными целями являлись: 1) оценка динамики биохимических маркеров костного ремоделирования (общей щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа) через 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения; 2) анализ динамики качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год и 2 года терапии; 3) оценка безопасности терапии путем анализа нежелательных лекарственных явлений (НЛЯ), а также оценки динамики лабораторных показателей (общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения; 4) оценка врачами и пациентками эффективности, переносимости и приверженности к терапии через 1 год и 2 года после введения препарата.

Все диагностические и терапевтические вмешательства проводились только в соответствии с рутинной клинической практикой. Назначение терапии основывалось только на зарегистрированных медицинских показаниях и решении врача.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике при Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (протокол 48 от 28.10.2009).

Критериями включения в исследование были: 1) установленный в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации остеопороза диагноз ПМО; 2) как минимум однократное применение золедроновой кислоты 5 мг внутривенно; 3) информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями исключения были: 1) наличие вторичного остеопороза (в результате каких-либо заболеваний или приема лекарственных препаратов); 2) предшествующая терапия бисфосфонатами; 3) терапия кальцитонином или менопаузальная заместительная терапия менее чем за год до включения в исследование; 4) предшествующая терапия глюкокортикостероидами; 5) злокачественные опухоли на момент обследования или в анамнезе (кроме базалиомы кожи); 6) наличие перелома бедренной кости или множественные переломы другой локализации, приводящие к значительному ограничению физической активности, что делало невозможными визиты наблюдения; 7) наличие противопоказаний к назначению золедроновой кислоты (повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или другим компонентам препарата, а также к любым другим бисфосфонатам, гипокальциемия, нарушение функции почек со снижением клиренса креатинина ниже 30 мл/мин).

В основное сравнительное исследование (CZOL446HRU06), проходившее с февраля 2008 г. по октябрь 2009 г., было включено 599 пациенток. Основная группа (n = 547) получала внутривенную инфузию препарата Акласта® (золедроновая кислота, 5 мг, производства «Новартис Фарма») раз в год, препараты кальция 1000–1500 мг/сут) и витамина D (400–1200 МЕ/сут), группа контроля (n = 52) получала только препараты кальция и витамина D. Распределение пациенток по группам (решение о назначении той или иной лекарственной терапии) основывалось только на медицинских показаниях и решении врача. Кроме того, поскольку пациентка самостоятельно покупала препарат, играло роль и ее соответствующее решение.

В дополнительное исследование (CZOL446HRU06E1), проходившее с февраля 2010 г. по декабрь 2011 г., вошли 242 пациентки из основной группы исследования CZOL446HRU06, которые получили еще одну внутривенную инфузию золедроновой кислоты и наблюдались еще в течение 1 года.

Оценка МПК проводилась с помощью денситометрии до начала исследования, а также через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. При этом в рамках рутинной практики в различных центрах использовались различные денситометры, стандартизации между ними не проводилось.

Измерение биохимических лабораторных параметров (общая щелочная фосфатаза, С-концевой телопептид коллагена 1-го типа, общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) до введения препарата, а также через 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения проводилось в соответствии с рутинной клинической практикой в различных центрах на основе наборов, применяемых в данных центрах, стандартизации между ними также не проводилось.

НЛЯ оценивались на 9–11 дни после первой инфузии золедроновой кислоты (как проявления острофазовой реакции на введение препарата), а также на протяжении всего периода исследования. Согласно протоколу, НЛЯ в контрольной группе не анализировались.

Для оценки качества жизни до лечения, а также через 1 год и 2 года терапии использовался опросник SF-36, позволяющий на основе анализа ответов на 36 вопросов оценить следующие 8 подшкал: PF — Physical Functioning (физическое функционирование), RP — Role Physical (ролевое физическое функционирование), BP — Body Pain (боль), GH — General Health (общее состояние здоровья), VT — Vitality (жизненная активность (энергия/утомляемость)), SF — Social Functioning (социальное функционирование), RE — Role Emotional (ролевое эмоциональное функционирование) и MH — Mental Health (психическое здоровье).

Оценка эффективности, переносимости и приверженности к терапии проводилась на основе опроса врачей и пациенток по 4-балльной шкале («очень хорошо», «хорошо», «удовлетворительно», «плохо») через 1 год и 2 года после введения препарата.

При анализе количественных показателей эффективности, безопасности и качества жизни выбор параметрических или непараметрических критериев для тестирования статистических гипотез определялся результатами критерия Колмогорова–Смирнова (заключением о наличии/отсутствии статистически значимых отличий распределения соответствующего показателя от нормального закона), а также графическими методами. Статистическое тестирование изменений количественных показателей между визитами проводилось с помощью парного критерия Стьюдента. Статистическая значимость изменений распределений качественных показателей между визитами проверялась с помощью теста маргинальной гомогенности, а показателей с альтернативным распределением — с помощью теста Мак-Нимара. Исходная сопоставимость сравниваемых групп по количественным показателям, а также сравнение изменений количественных показателей между группами проверялись с помощью дисперсионного анализа ANOVA (или непараметрического аналога — критерия Уилкоксона–Манна–Уитни), а сравнение качественных признаков — на основе критерия χ^2 (или точного критерия Фишера). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$ для всех сравнений. В статистическом анализе данных использовались только имеющиеся наблюдения, отсутствующие значения не восстанавливались.

Результаты

В основное исследование (CZOL446HRU06) было включено 599 женщин с ПМО в возрасте от 41 до 81 года — 547 пациенток были распределены в основную группу и 52 в группу контроля. В дополнительное исследование (CZOL446HRU06E1) вошли 242 женщины из основной группы исследования CZOL446HRU06.

Исходные демографические характеристики пациенток, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Исходные демографические характеристики			Таблица 2
	CZOL446HRU06		CZOL446HRU06E1
	Основная группа (n = 547)	Контрольная группа (n = 52)	Основная группа (n = 242)
Средний возраст, лет	62,37 ± 7,14 (42–81)	62,17 ± 7,18 (41–73), p > 0,05	62,41 ± 7,10 (45–81)
Длительность постменопаузы, лет	15,41 ± 8,06	15,15 ± 7,98, p > 0,05	15,04 ± 7,30
Переломы в анамнезе	294 (53,7%)	16 (30,8%), p = 0,007	122 (50,4%)
Переломы у родственников	226 (41,3%)	27 (51,9%) p > 0,05	118 (48,8%)
Курение на момент исследования	52 (9,5%)	5 (9,6%), p > 0,05	18 (7,4%)
Курение в анамнезе	83 (15,2%)	12 (23,1%), p > 0,05	28 (11,6%)
Употребление алкоголя (более 2 единиц в день)	6 (1,1%)	0 (0,0%), p > 0,05	1 (0,4%)
Сопутствующие заболевания:	739	70	312
• сердечно-сосудистые	36,9%	42,3%	21,8%
• остеохондроз/остеоартрит	35,8%	26,9%	16,1%
• желудочно-кишечного тракта	25,6%	13,5%	18,2%
• щитовидной железы	12,4%	15,4%	14,9%
• сахарный диабет	3,8%	11,5%	< 10%
Сопутствующая терапия:	269 (49,2%)	31 (59,6%)	135 (55,8%)
• НПВП	32,9%	28,8%	30,2%
• хондропротекторы	10,2%	11,5%	< 10%
• ингибиторы АПФ	9%	11,5%	< 10%

Анализ изменений МПК

Так как в условиях реальной клинической практики у различных пациенток денситометрия выполнялась в различных костных локализациях с различной частотой, для анализа изменений МПК с помощью денситометрии все пациентки были разделены на три группы:

- группа А включала пациенток, у которых были данные денситометрии одновременно и позвоночника (L1-L4), и проксимального отдела бедра (Proximal femur) (минимальное значение из показателей Total hip, Trochanter или Femoral neck).
- группа Б включала пациенток, у которых были данные только денситометрии позвоночника (L1-L4).
- группа В включала пациенток, которые не вошли в группы А и Б и имели данные только денситометрии предплечья (Radius ulna).

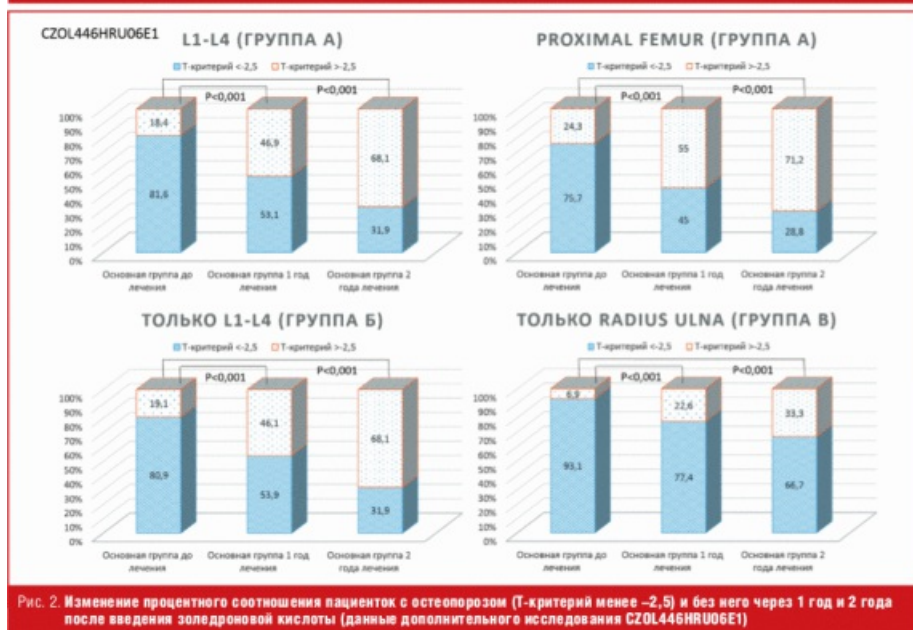
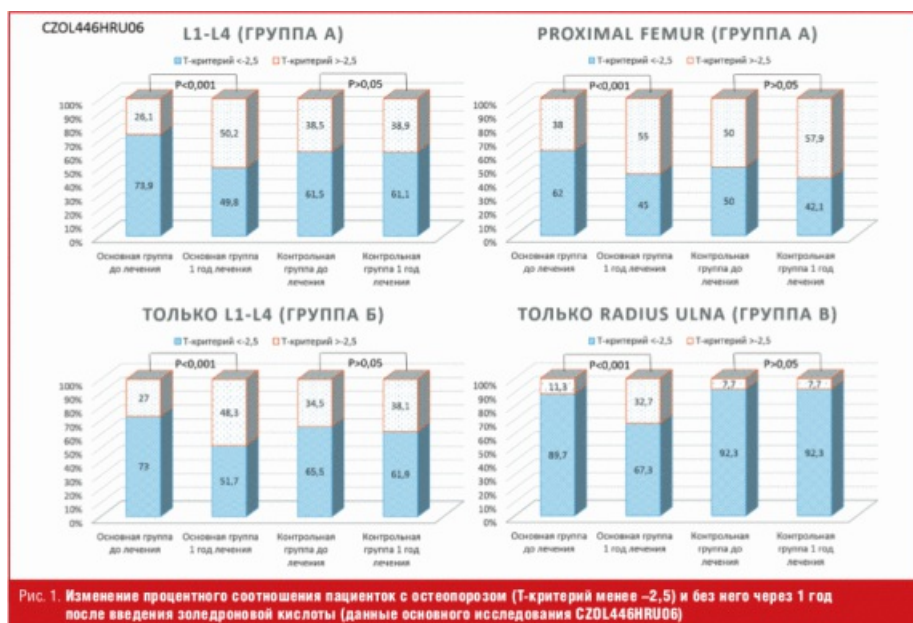
Данные обоих исследований анализировались отдельно (табл. 3 и 4).

Таблица 3 Динамика МПК по данным денситометрии (изменение Т-критерия в различных костных локализациях) через 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)				
Локализация измерения МПК	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Δ Т-критерия
L1-L4 (группа А)	1-я (основная) (n = 262)	-2,96 ± 0,99	-2,50 ± 0,89* P ₁₋₀ < 0,001	0,46 ± 0,52
	2-я (контрольная) (n = 24)	-2,58 ± 0,74	-2,50 ± 0,82 P ₂₋₀ > 0,05	0,09 ± 0,36
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Proximal femur (группа А)	1-я (основная) (n = 262)	-2,65 ± 0,83	-2,30 ± 0,76* P ₁₋₀ < 0,001	0,35 ± 0,49
	2-я (контрольная) (n = 24)	-2,20 ± 0,75	-2,39 ± 0,78 P ₂₋₀ > 0,05	-0,19 ± 0,23
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,009	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Только L1-L4 (группа Б)	1-я (основная) (n = 359)	-2,93 ± 1,01	-2,50 ± 0,90* P ₁₋₀ < 0,001	0,43 ± 0,53
	2-я (контрольная) (n = 29)	-2,67 ± 0,76	-2,59 ± 0,86 P ₂₋₀ > 0,05	0,08 ± 0,22
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Только Radius ulna (группа В)	1-я (основная) (n = 126)	-3,22 ± 0,74	-2,77 ± 0,69* P ₁₋₀ < 0,001	0,45 ± 0,42
	2-я (контрольная) (n = 13)	-2,74 ± 0,23	-2,87 ± 0,30 P ₂₋₀ > 0,05	-0,13 ± 0,17
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,021	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ < 0,001
Примечание. P ₁₋₀ , P ₂₋₀ — разница с исходным значением в 1-й и 2-й группе соответственно; P ₁₋₂ — разница между 1-й и 2-й группами; * достоверность различий.				

Таблица 4 Динамика МПК по данным денситометрии (изменение Т-критерия в различных костных локализациях) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)						
Локализация измерения МПК	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Через 2 года лечения	Δ Т-критерия за 1 год	Δ Т-критерия за 2 года
L1-L4 (группа А)	Основная (n = 136)	-3,13 ± 0,91	-2,65 ± 0,80*, p < 0,001	-2,28 ± 0,79*, p < 0,001	0,48 ± 0,42	0,85 ± 0,62
Proximal femur (группа А)	Основная (n = 136)	-2,86 ± 0,81	-2,51 ± 0,67*, p < 0,001	-2,23 ± 0,65*, p < 0,001	0,35 ± 0,30	0,63 ± 0,57
Только L1-L4 (группа Б)	Основная (n = 173)	-3,10 ± 0,89	-2,62 ± 0,78*, p < 0,001	-2,31 ± 0,78*, p < 0,001	0,48 ± 0,45	0,79 ± 0,60
Только Radius ulna (группа В)	Основная (n = 59)	-3,30 ± 0,63	-2,90 ± 0,68*, p < 0,001	-2,72 ± 0,60*, p < 0,001	0,40 ± 0,57	0,58 ± 0,59

Анализ изменений МПК с помощью денситометрии в различных костных локализациях показал достоверное улучшение Т-критерия через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (p < 0,001) по сравнению с исходными показателями. В контрольной группе достоверных изменений МПК через 1 год наблюдения не отмечалось. Изменения МПК (Δ Т-критерия) через 1 год при сравнении основной и контрольной групп достоверно отличались (p < 0,001).

Через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты процент пациенток с остеопорозом (Т-критерий ниже -2,5) достоверно снизился (рис. 1 и 2). В то же время в контрольной группе через 1 год доля пациенток с остеопорозом (Т-критерий ниже -2,5) осталась без изменений.



Анализ изменений биохимических маркеров костного ремоделирования

Поскольку в условиях реальной клинической практики в различных центрах применялись различные единицы измерения биохимических маркеров костного ремоделирования (общей щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа), для анализа их динамики использовались их относительные изменения (процент от исходного уровня).

На фоне терапии золедроновой кислотой отмечалось достоверное снижение уровня С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (маркера костной резорбции) — через 6 месяцев на $43,15 \pm 26,28\%$ от исходного ($n = 22$, $p < 0,001$) и на $56,98 \pm 30,40\%$ через 1 год лечения ($n = 26$, $p < 0,001$).

Аналогичные изменения наблюдались в уровне общей щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) — через 6 месяцев данный показатель снизился на $0,53 \pm 26,06\%$ от исходного ($n = 325$), а через 1 год на $2,18 \pm 29,76\%$ ($n = 353$), однако полученные различия были недостоверны.

Анализ изменений обоих маркеров через 2 года лечения провести не удалось в связи с недостаточным числом пациенток (ввиду большого количества пропущенных данных). Сравнение с контрольной группой также не проводилось по этой же причине.

На фоне лечения наблюдалось достоверное увеличение числа пациенток с нормальным уровнем как общей щелочной фосфатазы через 6 месяцев и 1 год после введения золедроновой кислоты ($p < 0,001$), так и С-концевого телопептида коллагена 1-го типа ($p = 0,008$ и $p = 0,001$ соответственно) (рис. 3).

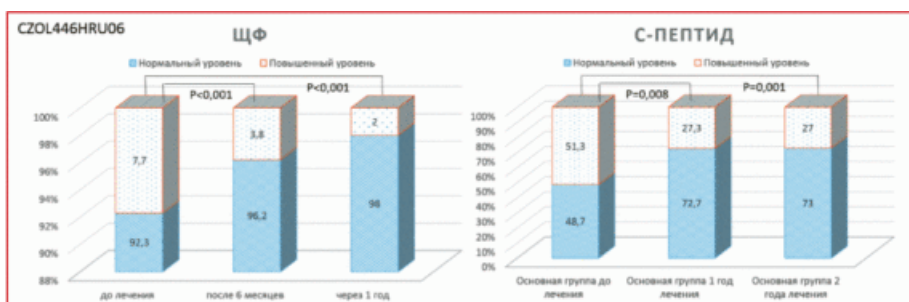


Рис. 3. Изменение процентного соотношения пациенток с повышенными уровнями общей щелочной фосфатазы и С-концевого тепопептида коллагена 1-го типа через 6 месяцев и 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)

Динамика показателей качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год после введения золедроновой кислоты (данные основного исследования CZOL446HRU06)

Таблица 5

Подшкала	Группа	До лечения	Через 1 год лечения
PF	1-я (основная) (n = 458)	47,64 ± 25,53	66,09 ± 21,54*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	61,35 ± 26,11	66,14 ± 24,77, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,002	P ₁₋₂ > 0,05
RP	1-я (основная) (n = 460)	24,89 ± 34,89	66,96 ± 35,49*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	41,22 ± 41,34	49,29 ± 42,65, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,007	P ₁₋₂ = 0,005
BP	1-я (основная) (n = 460)	42,53 ± 20,19	65,29 ± 16,99*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	50,05 ± 21,17	57,26 ± 21,07, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,03	P ₁₋₂ = 0,008
GH	1-я (основная) (n = 460)	44,08 ± 15,41	57,63 ± 14,28*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	44,32 ± 13,74	49,26 ± 18,71, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,001
VT	1-я (основная) (n = 460)	42,40 ± 19,38	61,96 ± 14,07*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	44,73 ± 17,68	48,71 ± 20,05, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,0001
SF	1-я (основная) (n = 460)	51,96 ± 22,18	74,92 ± 17,79*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	62,84 ± 20,09	68,57 ± 23,94, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ = 0,004	P ₁₋₂ = 0,048
RE	1-я (основная) (n = 460)	34,49 ± 3,92	79,30 ± 31,59*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	47,75 ± 44,12	64,76 ± 40,38, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,011
MH	1-я (основная) (n = 459)	50,15 ± 18,64	67,08 ± 13,55*, P ₁₋₀ < 0,001
	2-я (контрольная) (n = 37)	52,54 ± 14,82	57,94 ± 16,42, P ₂₋₀ > 0,05
	Достоверность различий между группами	P ₁₋₂ > 0,05	P ₁₋₂ = 0,0001

Примечание. P₁₋₀, P₂₋₀ — разница с исходным значением в 1-й и 2-й группе соответственно; P₁₋₂ — разница между 1-й и 2-й группами; * достоверность различий.

Анализ динамики качества жизни

Изначально показатели качества жизни (по данным опросника SF-36) в контрольной группе были выше, и их достоверных изменений через 1 год не отмечалось. В то же время на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдалось достоверное улучшение качества жизни через 1 год и 2 года как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с контрольной группой (табл. 5 и 6).

Динамика показателей качества жизни (по данным опросника SF-36) через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)

Таблица 6

Подшкала	Группа	До лечения	Через 1 год лечения	Через 2 года лечения
PF	Основная (n = 232)	47,03 ± 25,85	64,89 ± 20,97, p < 0,001	77,51 ± 16,49*, p < 0,001
RP	Основная (n = 232)	20,91 ± 32,39	69,05 ± 35,43*, p < 0,001	81,28 ± 26,28*, p < 0,001
BP	Основная (n = 232)	42,72 ± 17,37	64,12 ± 15,71*, p < 0,001	74,04 ± 13,06*, p < 0,001
GH	Основная (n = 232)	45,87 ± 14,21	58,92 ± 12,93*, p < 0,001	64,68 ± 13,80*, p < 0,001
VT	Основная (n = 232)	44,29 ± 20,05	64,30 ± 13,43*, p < 0,001	69,84 ± 13,49*, p < 0,001
SF	Основная (n = 232)	50,43 ± 20,54	75,98 ± 18,11*, p < 0,001	83,64 ± 17,27*, p < 0,001
RE	Основная (n = 232)	31,03 ± 39,41	81,53 ± 31,17*, p < 0,001	90,05 ± 21,08*, p < 0,001
MH	Основная (n = 232)	52,00 ± 19,97	69,53 ± 13,47*, p < 0,001	74,60 ± 14,37*, p < 0,001

Оценка безопасности терапии

НЛЯ на 9–11 дни после первой инфузии золедроновой кислоты (как проявления острофазовой реакции на введение препарата) наблюдались в 24,8–37,8% случаев (табл. 7), и их частота достоверно уменьшалась после второй инфузии (p < 0,001). Наиболее частыми НЛЯ были лихорадка, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль и артралгии. Аналогичные отсроченные НЛЯ наблюдались в течение 1 года после инфузии у 26,3% пациентов, были расценены врачами как связанные с препаратом во всех случаях, не были признаны серьезными и не приводили к госпитализации, однако в 68,8% потребовали для их разрешения применения сопутствующей симптоматической медикаментозной терапии. Лишь 1 случай серьезного НЛЯ (смерть в результате инсульта) наблюдался после второго введения препарата и был расценен как не связанный с применением препарата.

НЛЯ (данные дополнительного исследования CZOL446HRU06E1)

Таблица 7

	CZOL446HRU06		CZOL446HRU06E1	
	9–11 дни после первой инфузии	В течение 1 года после первой инфузии	9–11 дни после первой инфузии	9–11 дни после второй инфузии
Лихорадка	158 (28,9%)	116 (21,2%)	38 (15,7%)	17 (7%)
Миалгии	111 (20,3%)	72 (13,2%)	23 (9,5%)	8 (3,3%)
Гриппоподобный синдром	102 (18,7%)	69 (12,6%)	30 (12,4%)	9 (3,7%)
Головная боль	91 (16,6%)	63 (11,5%)	19 (7,9%)	12 (5%)
Артралгии	82 (15%)	45 (8,2%)	16 (6,6%)	3 (1,2%)
Другие НЛЯ	27 (4,9%)	23 (4,2%)	9 (3,7%)	–
Всего	571 НЛЯ у 207 (37,8%) пациентов	388 НЛЯ у 144 (26,3%) пациентов	135 НЛЯ у 60 (24,8%) пациентов	49 НЛЯ у 29 (12%) пациентов
Всего пациентов	547	547	242	242

Оценка лабораторных показателей (общий кальций и креатинин сыворотки крови, клиренс креатинина) через 3 месяца, 6 месяцев, 1 год и 2 года лечения не обнаружила каких-либо клинически значимых изменений этих параметров на фоне терапии.

Оценка врачами и пациентками эффективности, переносимости и приверженности к терапии

По результатам проведенного опроса через 1 год и 2 года после введения препарата как врачи, так и пациентки отмечали хорошую эффективность и переносимость лечения золедроновой кислотой, приверженность к терапии была также высока (рис. 4).



Обсуждение

Переломы являются важнейшим угрожающим последствием остеопороза, обуславливающим острую необходимость его своевременного лечения, и их предотвращение несомненно является его главной целью. Однако оценить влияние проводимой терапии на профилактику переломов возможно только в рамках больших продолжительных исследований, что и было показано в основном (продолжительностью 3 года) и двух дополнительных (еще по 3 года каждое) исследованиях HORIZON-PFT (Pivotal Fracture Trial) (суммарно 9 лет) [4–6], а также в исследовании HORIZON-RFT (Recurrent Fracture Trial) (продолжительностью также 3 года) [12–14]. В нашем исследовании ввиду его небольшой длительности данное влияние не оценивалось. В повседневной клинической практике для оценки эффективности проводимой терапии возможно применение косвенных критериев, таких как изменение МПК или

маркеров костного ремоделирования [1, 21–24].

Наши результаты продемонстрировали достоверное улучшение МПК через 1 год и 2 года после введения золедроновой кислоты. Аналогичные результаты были получены у женщин с ПМО в основном и двух дополнительных исследованиях HORIZON-PFT (через 3, 6 и 9 лет соответственно) [4–6, 22–24], трехлетнем российском исследовании (через 1, 2 и 3 года терапии) [20], а также в исследованиях у женщин с остеопенией [7–9], остеопорозе у мужчин [15, 16] и глюкокортикоидном остеопорозе [17].

В исследованиях показано, что на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдается снижение биохимических маркеров костного ремоделирования [4–6, 20, 21, 24]. Так, в основном и двух дополнительных исследованиях HORIZON-PFT было продемонстрировано снижение С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (β -CTX) (маркера костной резорбции), а также N-концевого проколлагена 1-го типа (P1NP) и костно-специфической щелочной фосфатазы (маркеров костеобразования) [4–6, 21, 24]. В трехлетнем российском исследовании было показано снижение β -Crosslaps (маркера костной резорбции) и остеокальцина (маркера костеобразования) [20]. В нашем исследовании на фоне терапии золедроновой кислотой отмечалось достоверное снижение уровня С-концевого телопептида коллагена 1-го типа (маркера костной резорбции). В то же время аналогичное снижение уровня общей щелочной фосфатазы (маркера костеобразования) было незначительным и недостоверным, что вероятно было связано с неспецифичностью данного показателя (в отличие от ее фракции — костно-специфической щелочной фосфатазы). Согласно российским клиническим рекомендациям по остеопорозу из всех биохимических маркеров костного ремоделирования N-концевой проколлаген 1-го типа (P1NP) и С-концевой телопептид коллагена 1-го типа (β -CTX) считаются наиболее стабильными, с хорошей воспроизводимостью и рекомендуются для определения большинству пациентов [1].

Улучшение качества жизни на фоне терапии золедроновой кислотой показано в исследованиях HORIZON-PFT [25, 26] и HORIZON-RFT [27], а также в других исследованиях [28, 29]. В нашем исследовании по данным опросника SF-36 на фоне лечения золедроновой кислотой наблюдалось достоверное улучшение качества жизни через 1 год и 2 года как по сравнению с исходными значениями, так и по сравнению с контрольной группой (несмотря на то, что изначально показатели качества жизни в контрольной группе были выше).

Наблюдаемые на фоне лечения золедроновой кислотой НЛЯ обычно являются проявлениями острофазовой реакции на введение препарата [4–6, 12], частота их появления заметно уменьшается уже после второй инфузии, а также после профилактического применения нестероидных противовоспалительных препаратов (ацетоминифена/парацетамола или ибупрофена) [8]. В нашем исследовании наиболее частыми НЛЯ были лихорадка, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль и артралгии. При повторном введении частота НЛЯ уменьшилась (с 24,8% до 12%). Все наблюдаемые нами НЛЯ не были признаны серьезными и не приводили к госпитализации, однако в большинстве случаев (68,8%) потребовали применения сопутствующей симптоматической терапии. Случай смерти в результате инсульта, который наблюдался после второго введения препарата, был расценен как не связанный с применением препарата. По данным международных исследований HORIZON-PFT и HORIZON-RFT частота инсульта составляла 2,3% и 4,4% (всего 133 случая) и достоверно не отличалась от группы контроля, в которой ее частота была 2,3% и 3,6% соответственно (всего 126 случаев). Частота смерти в результате инсульта по этим же данным составляла 0,5% и 0,9% (всего 29 случаев) и достоверно не отличалась от группы контроля, в которой ее частота была 0,3% и 0,6% соответственно (всего 17 случаев) [4, 12].

По результатам проведенного опроса как врачи, так и пациентки отмечали хорошую эффективность и переносимость лечения золедроновой кислотой, приверженность к терапии была также высока.

Заключение

Таким образом, результаты данного наблюдательного исследования подтвердили клиническую эффективность и безопасность препарата Акласта® (золедроновая кислота) у женщин с ПМО, показанные ранее в международных клинических исследованиях, в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации. Лечение золедроновой кислотой по сравнению с контролем приводило к достоверному и выраженному увеличению МПК, снижению маркеров костного обмена и повышению качества жизни. Эффективность, переносимость и приверженность к терапии оценивались как хорошие и очень хорошие большинством врачей и пациенток.

Источник финансирования

Статья опубликована по заказу и при поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренними политиками ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма», авторам статьи не следовало иметь никаких относящихся к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц.

Конфликт интересов

Литература

1. Остеопороз. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов при участии Российской ассоциации по остеопорозу, Российской ассоциации ревматологов, Ассоциации травматологов-ортопедов России, Российской ассоциации по менопаузе и Ассоциации гинекологов-эндокринологов. Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016.
https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recomendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf.
2. Михайлов Е. Е., Беневоленская Л. И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. 2003.
3. Лесняк О. М., Ершова О. Б. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011, т. 14, № 2, 7–10.
4. Black D. M., Delmas P. D., Eastell R., Reid I. R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N Engl J Med*. 2007, May 3; 356 (18): 1809–1822.
5. Black D. M., Reid I. R., Boonen S., Bucci-Rechtweg C. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J Bone Miner Res*. 2012, Feb; 27 (2): 243–254.
6. Black D. M., Reid I. R., Cauley J. A., Cosman F. et al. The effect of 6 versus 9 years of zoledronic acid treatment in osteoporosis: a randomized second extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J Bone Miner Res*. 2015, May; 30 (5): 934–944.
7. McClung M., Miller P., Recknor C., Mesenbrink P. et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol*. 2009, Nov; 114 (5): 999–1007.
8. Wark J. D., Bensen W., Recknor C., Ryabitseva O. et al. Treatment with acetaminophen/paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg // *Osteoporos Int*. 2012, Feb; 23 (2): 503–512.
9. McClung M., Recker R., Miller P., Fiske D. et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // *Bone*. 2007, Jul; 41 (1): 122–128.
10. Saag K., Lindsay R., Kriegman A., Beamer E. et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density // *Bone*. 2007, May; 40 (5): 1238–1243.
11. Cosman F., Eriksen E. F., Recknor C., Miller P. D. et al. Effects of intravenous zoledronic acid plus subcutaneous teriparatide [rhPTH (1–34)] in postmenopausal osteoporosis // *J Bone Miner Res*. 2011, Mar; 26 (3): 503–511.
12. Lyles K. W., Colón-Emeric C. S., Magaziner J. S., Adachi J. D. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N Engl J Med*. 2007, Nov 1; 357 (18): 1799–1809.
13. Colón-Emeric C. S., Mesenbrink P., Lyles K. W., Pieper C. F. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture // *J Bone Miner Res*. 2010, Jan; 25 (1): 91–97.
14. Adachi J. D., Lyles K., Boonen S., Colón-Emeric C. et al. Subtrochanteric fractures in bisphosphonate-naïve patients: results from the HORIZON-recurrent fracture trial // *Calcif Tissue Int*. 2011, Dec; 89 (6): 427–433.
15. Orwoll E. S., Miller P. D., Adachi J. D., Brown J. 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, Oct; 25 (10): 2239–2250.
16. Boonen S., Reginster J. Y., Kaufman J. M., Lippuner K. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // *N Engl J Med*. 2012, Nov 1; 367 (18): 1714–1723.
17. Reid D. M., Devogelaer J. P., Saag K., Roux C. et al. 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, Apr 11; 373 (9671): 1253–1263.
18. Reid I. R., Miller P., Lyles K., Fraser W. et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease // *N Engl J Med*. 2005, Sep 1; 353 (9): 898–908.
19. Hosking D., Lyles K., Brown J. P., Fraser W. D. et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate // *J Bone Miner Res*. 2007, Jan; 22 (1): 142–148.
20. Юренева С. В., Якушевская О. В. Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования (результаты трехлетнего наблюдения) // Эффективная фармакотерапия. 2013. № 52. С. 32–37.
21. Delmas P. D., Munoz F., Black D. M., Cosman F. et al. Effects of yearly zoledronic acid 5 mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis // *J Bone Miner Res*. 2009, Sep; 24 (9): 1544–1551.
22. Eastell R., Black D. M., Boonen S., Adami S. et al. Effect of once-yearly zoledronic acid five milligrams on fracture risk and change in femoral neck bone mineral density // *J Clin Endocrinol Metab*. 2009, Sep; 94 (9): 3215–3225.
23. Jacques R. M., Boonen S., Cosman F., Reid I. R. et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J Bone Miner Res*. 2012, Aug; 27 (8): 1627–1634.
24. Bell K. J., Hayen A., Glasziou P., Irwig L. et al. Potential Usefulness of BMD and Bone Turnover Monitoring of

- Zoledronic Acid Therapy Among Women With Osteoporosis: Secondary Analysis of Randomized Controlled Trial Data // J Bone Miner Res. 2016, Sep; 31 (9): 1767–1773.
25. Sambrook P. N., Silverman S. L., Cauley J. A., Recknor C. et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT // Bone. 2011, Jun 1; 48 (6): 1298–1304.
26. Cauley J. A., Black D., Boonen S., Cummings S. R. et al. Once-yearly zoledronic acid and days of disability, bed rest, and back pain: randomized, controlled HORIZON Pivotal Fracture Trial // J Bone Miner Res. 2011, May; 26 (5): 984–992.
27. Adachi J. D., Lyles K. W., Colón-Emeric C. S., Boonen S. et al. Zoledronic acid results in better health-related quality of life following hip fracture: the HORIZON-Recurrent Fracture Trial // Osteoporos Int. 2011, Sep; 22 (9): 2539–2549.
28. Huang S., Lin H., Zhu X., Chen X. et al. Zoledronic acid increases bone mineral density and improves health-related quality of life over two years of treatment in Chinese women with postmenopausal osteoporosis // Endokrynol Pol. 2014; 65 (2): 96–104.
29. Gokosmanoglu F., Varim C., Atmaca A., Atmaca M. H. et al. The effects of zoledronic acid treatment on depression and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis. A clinical trial study // J Res Med Sci. 2016, Nov 7; 21: 112.

О. М. Лесняк*¹, доктор медицинских наук, профессор

О. Н. Аношенкова**

И. Н. Барбарин***

Г. Ш. Голубев****, доктор медицинских наук, профессор

Л. П. Исаенко#

Т. А. Князькова##

М. Р. Некрасова###, доктор медицинских наук, профессор

Н. В. Никитина####

Л. Б. Резникова&

Е. Ф. Семисотова&&, кандидат медицинских наук, профессор

А. Н. Шандин&&&

* **ГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ**, Санкт-Петербург

** **ООО «МАКС и К»**, медицинский центр «Максимум Здоровья», Томск

*** **СПб ГБУЗ ГП № 37**, Санкт-Петербург

**** **ГБОУ ВПО РостГМУ МЗ РФ**, Ростов-на-Дону

ГБУЗ КДЦ МЗ Хабаровского края, Хабаровск

ГБУЗ ОКБ, Саратов

ГБОУ ВО ТюмГМУ, Тюмень

ФГБНУ НИИ КиЭР им. А. Б. Зборовского, Волгоград

& **Медицинский центр «Гармония»**, Краснодар

&& **ГБОУ ВО ТГМУ МЗ РФ**, Владивосток

&&& **ООО «Новартис Фарма»**, Москва

¹ Контактная информация: olga.m.lesnyak@yandex.ru

Результаты двухлетнего открытого многоцентрового наблюдательного исследования эффективности, безопасности, переносимости и влияния на качество жизни золедроновой кислоты у женщин с постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики в Российской Федерации/ О. М. Лесняк, О. Н. Аношенкова, И. Н. Барбарин, Г. Ш. Голубев, Л. П. Исаенко, Т. А. Князькова, М. Р. Некрасова, Н. В. Никитина, Л. Б. Резникова, Е. Ф. Семисотова, А. Н. Шандин

Для цитирования: Лечащий врач № 3/2018; Номера страниц в выпуске: 9-18

Теги: женщины, менопауза, переломы, лечение