

## СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ГЕНЕРИКА И ОРИГИНАЛЬНОГО ПРЕПАРАТА ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ПАЦИЕНТОК С МАЛОЭНЕРГЕТИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ ТЕЛ ПОЗВОНКОВ И ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

А.Ю. Кочиш, С.Н. Иванов

ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, Санкт-Петербург

Проведено проспективное сравнительное исследование в двух сопоставимых клинических группах женщин с малоэнергетическими компрессионными переломами тел позвонков на фоне постменопаузального остеопороза, показавшее сопоставимую эффективность и безопасность применения в антиостеопоротической фармакотерапии отечественного генерика Резокластина ФС (5 мг/6,25 мл) и оригинального препарата золедроновой кислоты Акласта (5 мг/100 мл). Сравнительно более низкая частота развития гриппоподобного эффекта, выраженное положительное влияние на минеральную плотность костной ткани, подтвержденное результатами двухэнергетической рентгеновской денситометрии, а также способность предотвращать возникновение повторных малоэнергетических компрессионных переломов тел позвонков через год наблюдения позволяют рекомендовать отечественный препарат золедроновой кислоты Резокластин ФС в качестве эффективного средства вторичной профилактики повторных вертебральных остеопоротических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом.

**Ключевые слова:** остеопороз, компрессионные переломы тел позвонков, бисфосфонаты, золедроновая кислота, Резокластин ФС

*A prospective comparative study in two comparable clinical groups of women with low-energy compression fractures of the vertebral bodies on the background of postmenopausal osteoporosis was performed; the study has shown comparable efficacy and safety of anti-osteoporotic pharmacotherapy with domestic generics Rezoklastin FS (5 mg/6.25 ml), and the original drug of zoledronic acid Aclasta (5 mg/100 ml). The use of Rezoklastin FS is accompanied by relatively lower incidence of influenza-like effect, a marked positive effect on bone mineral density, confirmed by the results of dual energy X-ray densitometry, as well as the ability to prevent the occurrence of repeated low-energy vertebral compression fractures at 1-year follow-up. This allows to recommend the domestic drug of zoledronic acid Rezoklastin FS as an effective medicine for the secondary prevention of repeated vertebral osteoporotic fractures in women with postmenopausal osteoporosis.*

**Key words:** osteoporosis, compression fractures of the vertebral bodies, bisphosphonates, zoledronic acid, Rezoklastin FS

В последние годы интерес медицинского сообщества и общества в целом к проблеме остеопороза (ОП) неуклонно возрастает. Эта патология, развивающаяся преимущественно у лиц старше 50 лет, принадлежит к т.н. болезням цивилизации и по частоте встречаемости занимает среди них четвертое место, уступая лишь сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям, а также сахарному диабету [1]. Росту числа больных ОП способствовало существенное увеличение продолжительности жизни и старение населения на протяжении последнего столетия. Сохраняется также тенденция к урбанизации, что в свою очередь приводит к росту числа хронических заболеваний и, в т.ч. системного ОП.

Согласно данным статистики Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), от ОП в мире страдает каж-

дая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте после 45–50 лет [2]. Это заболевание скелета характеризуется снижением минеральной плотности и ухудшением качества костной ткани, что приводит к снижению ее прочностных свойств и, соответственно, к увеличению риска переломов костей. Самыми тяжелыми из остеопоротических переломов являются переломы проксимального отдела бедренной кости, а самыми частыми — компрессионные переломы тел позвонков. При этом переломам бедренной кости, приводящим к высокой летальности, уделяется много внимания, а компрессионные переломы позвонков часто недооцениваются. Они гораздо хуже диагностируются и часто описываются врачами-рентгенологами как «гормональная спондилопатия», или возрастные «дегенеративно-дистрофические изменения». Поэтому в нашей стране

имеются лишь отдельные исследования частоты таких переломов, показавшие, что их распространенность в возрастной группе старше 50 лет колеблется у мужчин от 7,2 до 12 %, у женщин — от 7 до 16 % [3].

Последствиями остеопоротических переломов тел позвонков являются хронический болевой синдром, усиление грудного кифоза и нарушение статико-динамической функции позвоночника, приводящие к существенному снижению качества жизни больных. Кроме того, наличие в анамнезе таких переломов — весьма значимый фактор риска повторных остеопоротических переломов костей, вероятность которых после первого переломакратно возрастает и имеет большее прогностическое значение, чем показатели инструментальной диагностики ОП — двухэнергетической рентгеновской денситометрии или коли-

чественной компьютерной томографии [4].

Следует также отметить, что в последние годы в России пациентам рассматриваемого профиля все чаще выполняются операции пункционной вертебропластики или реже – кифопластики. Такие вмешательства позволяют решать проблему купирования болевого синдрома и частично нормализуют биомеханику в поврежденном позвоночно-двигательном сегменте, но отнюдь не предотвращают последующие компрессионные переломы позвонков, обусловленные системным поражением костной ткани. Более того, имеются сведения о том, что повышение нагрузки на выше- и нижележащие позвонки после вертебро- и кифопластики приводит к возрастанию риска повторных компрессионных переломов соседних с реконструированным позвонков [5].

Российская ассоциация по остеопорозу (РАОП) и ведущие медицинские учреждения России в последние годы приложили значительные усилия для информирования медицинского сообщества о необходимости своевременного назначения целенаправленной антиостеопоротической фармакотерапии больным с переломами тел позвонков на фоне системного ОП. При этом особое внимание уделялось роли травматологов-ортопедов в диагностике этой патологии и вторичной профилактике повторных остеопоротических переломов костей, т.к. именно через их руки проходит большинство таких больных, а зачастую специалист этого профиля остается единственным врачом для пациента с ОП, осложненным переломом.

Согласно данным анкетирования врачей на V Российском конгрессе по остеопорозу (2013), наиболее часто назначаемыми пациентам с системным ОП антиостеопоротическими средствами оказались бисфосфонаты (86 %), которые относят к препаратам первой линии лечения как постменопаузального, так и вторичного ОП [6]. Эта отечественная практика полностью соответствует мировой, где среди назначаемых бисфосфонатов преобладают препараты алендроновой кислоты. Однако в России отмечается низкая

приверженность со стороны пациентов к еженедельному приему алендроновой кислоты, что делает особо актуальным применение ими более мощного средства той же группы, вводимого с меньшей периодичностью, например препаратов золедроновой кислоты. Указанная актуальность становится еще более очевидной, с учетом того что наличие любого остеопоротического перелома, в т.ч. и компрессионных переломов тел позвонков, характерно для тяжелого ОП, в лечении которого предпочтительными считаются наиболее сильные и длительно действующие препараты, вводимые внутривенно.

Известно, что из всех бисфосфонатов, применяемых в лечении ОП (препаратов алендроновой, ибандроновой, золедроновой, клодроновой, памидроновой, ризедроновой, тилудроновой и этидроновой кислот), наибольшей адгезией к гидроксиапатиту костной ткани обладает золедроновая кислота. Она также является самым мощным и длительно действующим бисфосфонатом, обеспечивающим доказанный антирезорбтивный эффект в отношении костной ткани на протяжении года после разового внутривенного введения. В России препараты золедроновой кислоты различных фирм-производителей зарегистрированы под торговыми наименованиями: Аккласта, Зомета, Верокласт, Золикс, Резорба, Резоскан, Резокластин ФС.

С учетом известной остроты проблемы импортозамещения в отношении фармацевтических препаратов целью проведенного исследования стала оценка в сравнительном плане эффективности и безопасности использования отечественного генерика и оригинального препарата золедроновой кислоты для антиостеопоротической терапии пациенток с малоэнергетическими компрессионными переломами тел позвонков на фоне постменопаузального ОП.

### Материал и методы

В соответствии с целью исследования в качестве сравниваемых препаратов золедроновой кислоты были выбраны отечественный генерик Резокластин ФС (5 мг/6,25 мл) и оригинальный препарат золедроновой кислоты

Аккласта в аналогичной дозировке (5 мг/100 мл). Результаты исследования были прослежены на протяжении года после внутривенной инъекции указанных лекарственных средств. Для оценки их эффективности и безопасности изучали частоту развития первичной гриппоподобной реакции, показатели минеральной плотности костной ткани по данным двухэнергетической рентгеновской денситометрии в поясничном отделе позвоночника и в проксимальном отделе бедренной кости, а также действенность фармакопрофилактики новых остеопоротических переломов тел позвонков.

В основную группу были включены 30 женщин в возрасте от 46 до 70 лет (в среднем  $61 \pm 5,1$  года), основу антиостеопоротической терапии которых составил отечественный препарат Резокластин ФС. Кроме того, не менее чем за неделю до его введения и на протяжении всего периода исследования пациенткам обсуждаемой группы рекомендовали принимать комбинированный препарат кальция и витамина Д<sub>3</sub> из расчета не менее 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина Д<sub>3</sub> в сутки. При этом обычно использовали Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед Форте по 2 таблетки один раз в сутки.

У всех пациенток основной группы были диагностированы компрессионные переломы тел позвонков (от одного до четырех) различной давности (от одного до 12 месяцев), подтвержденные рентгенографией и/или магниторезонансной томографией. Кроме того, всем этим женщинам поставлен диагноз тяжелого постменопаузального ОП на основании двухэнергетической рентгеновской денситометрии, выполненной на аппарате Lunar Prodigy, GE. Средние значения минеральной плотности костной ткани (МПКТ) по Т-критерию составили в их поясничных позвонках  $-2,9$  SD ( $\sigma = 1,3$ ), а в проксимальном отделе бедренной кости –  $-2,1$  SD ( $\sigma = 1,3$ ).

Указанный диагноз был подтвержден также высоким риском повторных переломов, рассчитанным по методике FRAX (fracture risk assessment tool). Алгоритм FRAX применяется к женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 50 лет для определения веро-

ятности возникновения переломов костей на протяжении 10 ближайших лет жизни на основании оценки ряда показателей, выясняемых при опросе и обследовании больных системным ОП. Результатами подсчета являются 10-летняя вероятность возникновения основных остеопоротических переломов (клинически значимых переломов позвоночника, переломов дистального отдела лучевой кости, а также проксимальных отделов бедренной или плечевой костей), кроме того, и отдельно – вероятность получения самого тяжелого перелома проксимального отдела бедренной кости. Обсуждаемая методика FRAX, разработанная на основе результатов популяционных исследований в Европе, Северной Америке, Азии и Австралии, в настоящее время адаптирована к России и позволяет производить расчеты с использование российской базы данных.

В основной группе наших пациенток среднее значение десятилетнего абсолютного риска переломов составило 25 % ( $\sigma = 4$ ), а переломов проксимального отдела бедренной кости – 5 % ( $\sigma = 2,1$ ). Следует отметить, что все они попадали в красную зону таблицы расчета порога вмешательства и требовали назначения антиостеопоротической терапии с целью предупреждения повторных остеопоротических переломов.

Для сравнения использовали собственные ранее опубликованные данные [7], полученные нами при обследовании группы из 29 женщин (средний возраст – 58 лет,  $\sigma = 3,5$ ) с малоэнергетическими компрессионными переломами тел позвонков. Давность переломом варьировалась от 1 до 12 месяцев, а их наличие не было подтверждено данными рентгенографии и/или магниторезонансной или спиральной компьютерной томографии. Число таких переломов варьировалось

от одного до трех, значения МПКТ по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника составили от -2,5 до -4,5 стандартных отклонений (Мср. = -3,4,  $\sigma = 0,31$ ), а в проксимальном отделе левой бедренной кости колебались от -2,2 до -4,0 стандартных отклонений (Мср. = -2,9,  $\sigma = 0,40$ ). Все эти пациентки получали внутривенную инфузию оригинального препарата золедроновой кислоты Акласта (5 мг) и принимали ежедневно на протяжении года 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина Д<sub>3</sub>.

Таким образом, основная группа и группа сравнения были сопоставимы по числу, полу и возрасту больных, тяжести системного ОП, подтвержденной данными двухэнергетической рентгеновской денситометрии, числу компрессионных переломов тел позвонков, механизму их получения и проводимому медикаментозному лечению, за исключением двух изучаемых препаратов. Следует также отметить, что в обеих сравниваемых группах применялись идентичные методики обследования больных для оценки эффективности антиостеопоротической фармакотерапии и выявления повторных компрессионных переломов тел позвонков.

**Результаты**

В основной группе к июлю 2014 г. удалось проследить на протяжении 12 месяцев 16 женщин и выполнить им обследование, включившее повторную рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника, двухэнергетическую рентгеновскую денситометрию, а также определение уровней одного из маркеров костной резорбции при старте терапии и через три месяца после ее начала (см. таблицу).

Проведенные биохимические исследования показали, что через три месяца после введения Резокластина

ФС было зафиксировано значимое и достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение уровня важного маркера костной резорбции Beta-cross laps в среднем на 38 % ( $\sigma = 5$ ). Этот маркер является продуктом деградации коллагена первого типа, составляющего более 90 % органического матрикса кости. При увеличенной костной резорбции, что нередко наблюдается при ОП, скорость деградации коллагена первого типа возрастает, что приводит к увеличению содержания его фрагментов в сыворотке крови. Этот показатель специфичен только для костной ткани, не подвергается дальнейшему катаболизму и нормализуется на фоне антирезорбтивной терапии, подтверждая ее действенность. Определение уровня Beta-cross laps используют при диагностике и контроле эффективности терапии ОП, ревматоидного артрита, обменных остеопатий и некоторых других патологических состояний костной ткани [8]. Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о выраженном антирезорбтивном действии на костную ткань изучаемого отечественного генерика золедроновой кислоты.

Известно, что достаточно частым побочным эффектом при введении препаратов золедроновой кислоты являются т.н. гриппоподобные реакции, приводящие к подъему температуры тела, общему недомоганию, миалгиям и артралгиям. С целью профилактики данного состояния всем пациенткам, включенным в исследование, назначали парацетамол в таблетках 1000 мг/сут за день до инфузии и два дня после введения Резокластина ФС, а также рекомендовали адекватную гидратацию. Тем не менее у 2 (7 %) женщин основной группы отмечали указанное гриппоподобное состояние разной степени выраженности на протяжении от

Таблица Средние значения некоторых биохимических показателей и уровня одного из маркеров костного метаболизма у пациенток основной группы

Сроки обследования	Изученные показатели			
	Calcium Total, ммоль/л	Ionized Calcium, ммоль/л	Creatinine, мкмоль/л	Beta-cross laps, нг/мл
До начала лечения	2,40 ( $\sigma = 0,3$ )	1,24 ( $\sigma = 0,4$ )	73 ( $\sigma = 6,7$ )	0,950 ( $\sigma = 0,26$ )
Через 3 месяца после введения препарата	2,15 ( $\sigma = 0,2$ )	1,19 ( $\sigma = 0,3$ )	75 ( $\sigma = 5,1$ )	0,589 ( $\sigma = 0,21$ )

# РЕЗОКЛАСТИН



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

## Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



**Ф-СИНТЕЗ**

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область,  
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее  
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80  
e-mail: info@f-sintez.ru, www.f-sintez.ru

одного до трех дней после инъекции препарата.

Через год после внутривенного введения Резокластина ФС средний прирост МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным показателем вырос в среднем на 5,3 % ( $\sigma = 2,1$ ), а в проксимальном отделе бедренной кости – на 2,1 % ( $\sigma = 1,1$ ). При этом контрольная рентгенография выявила повторный компрессионный перелом тела одного грудного позвонка у 1 из 16 прослеженных нами пациенток этой группы.

Проведенный далее сравнительный анализ показал, что приведенные выше данные основной группы в целом соответствуют таковым, полученным нами ранее от 29 женщин группы сравнения, которым выполнялись внутривенные инъекции оригинального зарубежного препарата золедроновой кислоты Акласта [7]. Однако следует отметить и выявленные различия, в частности достоверно меньший ( $p < 0,05$ ) процент гриппоподобных реакций при использовании Резокластина ФС (7 %) по сравнению с введением препарата Акласта (31 %), хотя меры по их предупреждению с использованием парацетамола были одинаково рекомендованы пациенткам обеих групп. Прирост МПКТ через год после инъекции препарата Акласта составил у женщин группы сравнения в среднем 5,2 %,  $\sigma = 0,17$  (в поясничном отделе позвоночника), и 3,9 %,  $\sigma = 0,20$  (в проксимальном отделе бедренной кости), и был практически таким же, как в основной группе. Необходимо также отметить, что повторных компрессионных переломов тел позвонков у женщин группы сравнения на протяжении года наблюдения зафиксировано не было.

### Обсуждение

Таким образом, проспективное сравнительное клиническое исследование

было проведено нами в двух группах пациенток с тяжелым постменопаузальным ОПи компрессионными малоэнергетическими переломами тел позвонков. При этом сравниваемые клинические группы были вполне сопоставимы по всем основным анализируемым критериям – количественному составу, полу, возрасту, тяжести системного ОП с учетом МПКТ, числу компрессионных переломов тел позвонков, проводимому лечению (за исключением различия двух сравниваемых препаратов золедроновой кислоты), а также по срокам и методикам обследования.

Проведенное исследование показало прежде всего меньшую долю гриппоподобных реакций на введение отечественного генерика по сравнению с оригинальным препаратом золедроновой кислоты. В частности, выявленная частота таких реакций после применения Резокластина ФС (7 %) оказалась достоверно меньше ( $p < 0,05$ ), чем после введения Акласта (31 %).

Кроме того, было установлено, что через год после внутривенного введения Резокластина ФС средний прирост МПКТ в поясничном отделе позвоночника по сравнению с исходным показателем составил 5,3 % ( $\sigma = 2,1$ ), а в проксимальном отделе бедренной кости этот показатель вырос в среднем на 2,1 % ( $\sigma = 1,1$ ). Это свидетельствует о высокой эффективности указанного лекарственного средства и сопоставимо с влиянием на МПКТ оригинального препарата Акласта, что было показано в проведенных ранее нашем [7] и международных исследованиях [9]. Эти изменения не были случайными, т.к. было установлено, что отечественный препарат золедроновой кислоты Резокластин ФС действует на костную ткань как мощное антирезорбтивное средство, о чем свидетельствует снижение через три месяца после его введения показателя маркера

костной резорбции Beta-cross laps в среднем на 38 %.

Но самое главное, на наш взгляд, состоит в том, что Резокластин ФС, так же как и оригинальный препарат золедроновой кислоты Акласта, способен предупреждать возникновение повторных остеопоротических переломов тел позвонков, снижая вероятность их получения пациентками с постменопаузальным ОП. Следует отметить, что в нашем исследовании в основной группе женщин, получавших Резокластин ФС, наблюдался один повторный компрессионный перелом грудного позвонка. Однако анализ механизма получения этого перелома не позволяет признать его малоэнергетическим (падение с лестницы), что делает полученный результат по профилактике повторных компрессионных переломов позвонков в основной группе аналогичным таковому, полученному нами в группе сравнения.

### Заключение

В целом можно говорить о том, что проведенное сравнительное исследование, по сути, показало сопоставимую терапевтическую эффективность и безопасность применения отечественного препарата-генерика Резокластин ФС и оригинального препарата золедроновой кислоты Акласта. Сравнительно более низкая частота развития гриппоподобного эффекта, отсутствие других нежелательных реакций, а также выраженное положительное влияние на МПКТ и способность предотвращать возникновение повторных малоэнергетических компрессионных переломов тел позвонков через год наблюдения позволяют рекомендовать препарат Резокластин ФС (5 мг/6,25 мл) в качестве эффективного средства вторичной профилактики повторных вертебральных остеопоротических переломов у женщин с постменопаузальным ОП.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Cause-specific mortality, 2008: WHO region by country. Geneva: World Health Organization, 2011.
2. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P., et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vitro by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;296:235–42.
3. Евстегнеева Л.П., Лесняк О.М., Пивень А.И. Эпидемиология остеопоротических переломов позвоночника по данным рентгеноморфометрического анализа среди популяционной выборки жителей г. Екатеринбургa 50 лет и старше. *Остеопороз*

- и остеопатии. 2001;2:2–6.
4. Brown J.P., Josse R.J. 2002 clinical practice guidelines for diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *CMAJ*. 2002;10(167. Suppl.):S1–S34.
  5. Продан А.И., Грунтовский Г.Х., Попов А.И. и др. Биомеханическое обоснование оптимального состава композитного материала для чрезкожной вертебропластики. *Хирургия позвоночника*. 2006;2:68–74.
  6. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Состояние проблемы диагностики и лечения остеопороза в реальной клинической практике (пилотное исследование). *Современная ревматология*. 2014;2:47–51.
  7. Кочиш А.Ю., Иванов С.Н., Хрулев В.Н. Профилактика повторных компрессионных переломов тел позвонков с использованием препарата золедроновой кислоты. *Травматология и ортопедия России*. 2010;2(56):113–15.
  8. Okabe R., et al. Clinical evaluation of the elecsys  $\beta$ -CrossLaps Serum assay, new assay for degradation products I type collagen C-telopeptides. *Clinical Chemistry*. 2004;47: 1410–14.
  9. Lyles K.W., et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N. Engl. J. Med*. 2007;357: 1799–809.

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media

Информация об авторах:

**А.Ю. Кочиш** — д.м.н., проф., зам. директора по научной и учебной работе ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России, член президиума Российской ассоциации по остеопорозу; тел. 8 (812) 670-86-56, e-mail: auk1959@mail.ru

**С.Н. Иванов** — к.м.н., с.н.с. отделения диагностики заболеваний и травм опорно-двигательной системы ФГБУ «РНИИТО им. Р.Р. Вредена» Минздрава России; e-mail: 3000i@mail.ru

bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media bionika-media