

**ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ (РЕЗОКЛАСТИН 5 мг/6,25 мл, ООО «НАТИВА») У ПАЦИЕНТОК С НИЗКОЙ МИНЕРАЛЬНОЙ ПЛОТНОСТЬЮ КОСТНОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЦЕНТРА ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОЗА НОВОСИБИРСКОГО НИИТО**

Е.А. Куляев<sup>1</sup>, А.В. Графов<sup>1</sup>, О. В. Фаламеева<sup>1</sup>, В.С. Холодкин<sup>1</sup>, М. А. Садовой<sup>1, 2</sup>, О.В. Цыганкова<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> ФГБУ НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск  
<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск

**EXPERIENCE OF THE USE OF ZOLEDRONIC ACID (REZOLLASTIN 5 MG/6.25 ML, ООО «NATIVA») IN PATIENTS WITH LOW BONE MINERAL DENSITY IN THE SETTINGS OF THE CENTER FOR PREVENTION OF OSTEOPOROSIS OF NOVOSIBIRSK SRITO**

E.A. Kulyaev<sup>1</sup>, A.V. Grafov<sup>1</sup>, O. V. Falameeva<sup>1</sup>, V.S. Kholodkin<sup>1</sup>, M.A. Sadovoy<sup>1, 2</sup>, O.V. Tsygankova<sup>2</sup>  
<sup>1</sup> FSBI SRI of Traumatology and Orthopedics n.a Ya.L. Tsivyan of RMH, Novosibirsk  
<sup>2</sup> SBEI HPE Novosibirsk State Medical University of RMH, Novosibirsk

Целью настоящей работы стала оценка минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 2, 3, 4, 5 и 6 лет приема золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) пациентками с остеопенией и остеопорозом. Были обследованы 60 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет с низкой МПКТ (Т-критерий от -2,6 до -4,5 СД). Использовались следующие основные методы исследования: клинические; социологические; рентгенологические; денситометрические (остеоденситометр HOLOGIC, QDR, Discovery-A, USA); статистические. Основными результатами проведенной работы стали хорошая переносимость препарата; отсутствие переломов за время наблюдения; прирост МПКТ во всех группах пациентов и по всем регионам.

**Ключевые слова:** золедроновая кислота, остеопения, остеопороз, минеральная плотность костной ткани, переломы, Резокластин

The purpose of this work was to evaluate bone mineral density (BMD) at 2, 3, 4, 5 and 6 years of the use of zoledronic acid (Rezoklastin 5 mg/6.25 mL) in patients with osteopenia and osteoporosis. We examined 60 postmenopausal women aged 48–76 with low BMD (T-criterion from -2.6 to -4.5 SD). The following basic methods of research were used: clinical; sociological; X-ray; densitometric (osteodensitometer HOLOGIC, QDR, Discovery-A, USA); and statistical methods. The main results of the work were good tolerability of the drug; absence of fractures during observation period; an increase in BMD in all patient groups and across all regions.

**Key words:** zoledronic acid, osteopenia, osteoporosis, bone mineral density, fractures, Rezoklastin

**Введение**

Ранее в своей работе мы оценили изменение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) на фоне приема золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) не только в стандартных областях (позвоночник и один проксимальный отдел бедренной кости), но еще и в костях недоминантного предплечья и контралатеральном проксимальном отделе бедренной кости через 12 месяцев пациентов с остеопенией и остеопорозом. Препарат показал себя с лучшей стороны: на фоне проводимой терапии пациенты отмечали улучшение общего состояния, снизилась утомляемость, боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, качество ногтевых пластинок. При применении золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) пациентками с изначально низкой МПКТ достоверно отмечено снижение риска возникновения переломов как осевого,

так и периферического скелета, т.к. первичных и повторных переломов отмечено не было. Достоверно отмечен значительный прирост МПКТ через 12 месяцев у пациентов всех групп в костях предплечья, поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренных костей. Настоящая работа является логическим продолжением вышеописанного с небольшими изменениями и дополнениями. Так как срок для наблюдения был выбран большой, мы исключили из своей работы пациентов с умеренным снижением МПКТ (osteopenia), а последнюю группу (osteoporosis в постменопаузальном периоде и сенильный остеопороз) объединили. Основной целью дальнейшего наблюдения была оценка изменений МПКТ при длительном приеме золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) через 2, 3, 4, 5 и 6 лет у пациентов с остеопорозом.

**Материал и методы**

Критерии включения в данное исследование:  
 • женский пол;  
 • возраст 48–76 лет;  
 • МПКТ – Т-критерий от -2,6 до -4,5 СД;  
 • отсутствие сопутствующей хронической системной и регионарной патологии в анамнезе.  
 Были отобраны 60 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет (средний возраст – 60,1±11,5 лет), с выраженным снижением МПКТ (osteoporosis), имеющие в анамнезе один или более неосложненных переломов осевого или периферического скелета; возраст – 50–76 лет (средний возраст – 63,06±13,4 года), Т-критерий по региону средний: от Т -2,6 СД до -4,5 СД.  
 Всем пациенткам было проведено денситометрическое (HOLOGIC Discovery-A, США) и рентгенологи-

Таблица Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи

Периоды исследования, годы	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Фосфатаза щелочная, ЕД/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Кальций в моче, моль/сут	Дезоксипиридинолин в моче, нмоль ДПД/моль креатинина
2	2,45 (2,2–2,5)	1,26 (1,05–1,3)	87 (40–150)	78 (53–97)	5,3 (2,9–7,5)	4,8 (2,5–7,5)	3,5 (3,0–7,4)
3	2,32 (2,15–2,5)	1,12 (1,05–1,3)	115 (40–150)	56 (53–97)	7,0 (2,9–7,5)	3,4 (2,5–7,5)	4,7 (3,0–7,4)
4	2,27 (2,15–2,5)	1,23 (1,05–1,3)	127 (40–150)	91 (53–97)	6,8 (2,9–7,5)	6,9 (2,5–7,5)	6,9 (3,0–7,4)
5	2,38 (2,15–2,5)	1,19 (1,05–1,3)	129 (40–150)	83 (53–97)	6,2 (2,9–7,5)	5,8 (2,5–7,5)	5,4 (3,0–7,4)
6	2,43 (2,15–2,5)	1,09 (1,05–1,3)	45 (40–150)	67 (53–97)	5,8 (2,5–6,4)	5,2 (2,5–7,5)	4,1 (3,0–7,4)

ческое обследование через 2–6 лет на фоне проводимой терапии. При денситометрическом исследовании оценивали МПКТ в четырех отделах скелета – кости недоминантного предплечья, поясничный отдел позвоночника (L1–L4) и проксимальный отдел правой и левой бедренных костей. Результаты измерений сравнивались с таковыми, полученными годом ранее. Также велся постоянный контроль биохимических показателей крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, фосфатаза щелочная – через каждые 6 месяцев на фоне лечения) и мочи (дезоксипири-

динолин и кальций суточной мочи – через каждые 6 месяцев на фоне проводимой терапии). Противопоказаний к введению золедроновой кислоты и приему препаратов кальция и альфакальцидола пациентками не отмечено. При анализе данной выборки на фоне проводимой терапии нами выявлены усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи, представленные в таблице. Всем пациенткам проведена инъекция золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) через каждые 12 месяцев. В обязательный еже-

дневный прием вошли препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг – 800 МЕ/сут) на протяжении 6 лет. **Результаты исследования** В дистальных отделах костей левого предплечья прирост МПК отмечен только через 2, 3 и 6 лет и составил 1,53% (прирост по BMD – bone mineral density 0,008), 1,44% (прирост по BMD 0,007) и 2,5% (прирост по BMD 0,013) соответственно. Через 4 и 5 лет мы увидели отрицательную динамику с показателями -1,97% (снижение по BMD

**РЕЗОКЛАСТИН**  
 Золедроновая кислота 5 мг



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

Показания к применению:

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

Россия, 143402, Московская область, Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, дом 13  
 Тел.: +7 495 644-00-59; Факс: +7 495 502-16-43  
 e-mail: info@nativa.pro; https://nativa.pro



ЛСР-003578/10-290410 Условия отпуска из аптек: отпускается по рецепту

Рис. 1. Изменение МПКТ через 2–6 лет в дистальных отделах костей левого предплечья, %

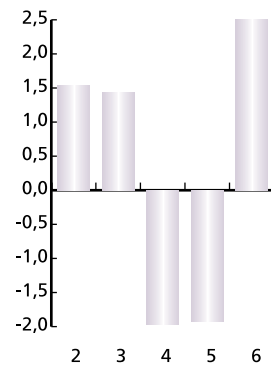


Рис. 2. Изменение МПКТ через 2–6 лет в поясничном отделе позвоночника, %

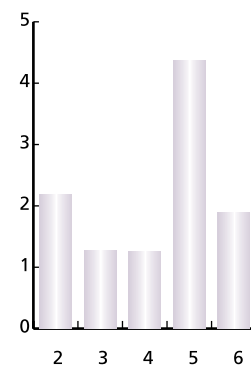
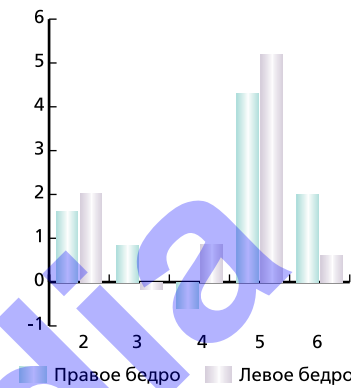


Рис. 3. Изменение МПКТ через 2–5 и 6 лет проксимальных отделов бедренных костей, %



0,01) и -1,93% (снижение по BMD 0,01, рис. 1).

В поясничном отделе позвоночника отрицательной динамики отмечено не было. Прирост МПКТ выявлен на всех этапах контроля и через 2 года составил 2,19% (прирост по BMD 0,018), через 3 – 1,28% (прирост по BMD 0,01), через 4 – 1,26% (прирост по BMD 0,01), через 5 – 4,37% (прирост по BMD 0,035) (максимальный прирост) и через 6 лет – 1,9% (прирост по BMD 0,015, рис. 2).

Изменения МПК в проксимальных отделах бедренных костей оказались неравномерными и местами асимметричными. Наибольший прирост отмечен через 5 лет: 4,3% (прирост по BMD 0,029) – справа и 5,2% (прирост по BMD 0,034) – слева. Через 2 и 6 лет прирост МПКТ был менее выраженным: 1,61% (прирост по BMD 0,01) и 2,03% (прирост по BMD 0,013) – 2 года, 2,0% (прирост по BMD 0,013) и 0,6% (прирост по BMD 0,004) – 6 лет (рис. 3).

За все время лечения у пациенток новых переломов отмечено не было.

### Обсуждение

При проведении сравнительного анализа изменений МПКТ в разные сроки достоверно отмечено:

- наибольший прирост костной ткани в костях предплечья выявлен через 6 лет, в позвоночнике и бедренных костях – через 5 лет;
- положительная динамика во всех отделах скелета выявлена через 2 и 6 лет на фоне проводимой терапии;
- на рубеже 3 и 4 лет скорость восстановления МПКТ заметно снижается, а в костях предплечья и проксимальных отделах бедренных костей приобретает отрицательную величину.

### Выводы

Данное наблюдение говорит о том, что длительно принимать золедроновую кислоту не только безопасно, но и эффективно. По результатам работы, МПКТ в конечном итоге приобрела положительную величину во всех отделах скелета. Основной точкой приложения препарата Резокластин 5 мг/6,25 мл компании ООО «НАТИВА» служит позвоночник (про-

тотип трабекулярной костной ткани), т.к. на всем протяжении наблюдения присутствовала только положительная динамика. В проксимальных отделах бедренных костей также выявлена преимущественно положительная динамика за небольшим исключением через 3 и 4 года.

В целом на фоне проводимой терапии пациентки отметили улучшение общего состояния, снизилась утомляемость, боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, улучшилось качество ногтевых пластинок. При применении золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл) пациентками с изначально низкой МПКТ достоверно снизился риск возникновения переломов как осевого, так и периферического скелета, т.к. первичных и повторных переломов отмечено не было.

По сравнению с исходными данными достоверно отмечен значительный прирост МПКТ через 6 лет у пациенток всех групп во всех отделах скелета (кости предплечья, поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренных костей).

### ЛИТЕРАТУРА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Резокластин гос. № ЛСР-003578/10.
2. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Henneman Z., Gulde S., Wu W., Mangood A., Russell R.G., Ebetino F.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone*. 2006;38(5):617–27.
3. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P., Luckman S.P., Hahn F.M., Poulter C.D., Ebetino F.H., Rogers M.J. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001;296:235–42.
4. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 1999 (Suppl. 5):73–9.
5. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998;19:80–100.
6. Sato M., Grasser W., Endo N., Akins R., Simmons H., Thompson D.D., Golub E., Rodan G.A. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest.* 1991;88:2095–105.
7. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.* 2003;9(32):2643–58.
8. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L., Sasaki A., Yoneda T., Roodman G.D., Mundy G.R., Boyce B.F. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J. Bone Miner. Res.* 1995;10:1478–87.

Поступила / Received: 08.11.2017  
Принята в печать / Accepted: 20.11.2017

Автор для связи: Е.А. Куляев – младший науч. сотр., травматолог-ортопед Центра профилактики остеопороза ФГБУ НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна Минздрава России, Новосибирск; тел. 8 (383) 224-54-74.; e-mail: EKulyaev@niito.ru  
Е.А. Kulyaev – Junior Researcher, Traumatologist-Orthopedist at the Center for the Prevention of Osteoporosis FSBI SRI of Traumatology and Orthopedics n.a. Ya.L. Tsvyan of RMH, Novosibirsk; tel. 8 (383) 224-54-74; e-mail: EKulyaev@niito.ru  
Corresponding author:

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. Для цитирования: Куляев Е.А., Графов А.В., Фаламеева О.В., Холодкин В.С., Садовой М.А., Цыганкова О.В. Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин 5 мг/6,25 мл, ООО «НАТИВА») у пациенток с низкой минеральной плотностью костной ткани в условиях центра профилактики остеопороза Новосибирского НИИТО. *Фарматека*. 2017;19: .  
Authors declare lack of the possible conflicts of interests. For citations: Kulyaev E.A., Grafov A.V., Falameeva O.V., Kholodkin V.S., Sadovoy M.A., Tsygankova O.V. Experience of the use of zoledronic acid (Rezollastin 5 mg/6.25 ml, ООО «НАТИВА») in patients with low bone mineral density in the settings of the center for prevention of osteoporosis of Novosibirsk SRITO. *Farmateka*. 2017;19: . (in Russian)  
© Коллектив авторов, 2017