

Н.В. Торопцова
О.А. Никитинская

Научно-исследовательский институт ревматологии Российской академии медицинских наук, Российская Федерация, Москва

РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: НАСКОЛЬКО ОПРАВДАНО НАЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕРИКОВ*

Остеопороз (ОП) является одним из социально значимых заболеваний во всем мире вследствие его высокой распространенности среди населения и тяжести осложнений, приводящих к снижению качества жизни, нетрудоспособности и инвалидности, повышенной смертности, особенно среди лиц пожилого возраста.

Вовремя начатая и длительно продолжающаяся, не менее 3–5 лет, качественная антиостеопоротическая терапия является залогом профилактики его осложнений — переломов. И неслучайно в настоящее время препараты класса бисфосфонатов являются препаратами 1-й линии лечения ОП, поскольку имеют доказанный эффект на снижение риска переломов разной локализации. Однако в реальной клинической практике показано, что даже после перенесенного перелома вследствие минимальной травмы лечение по поводу ОП получали только 86% пациентов, из которых бисфосфонаты принимали лишь 13%. Среди опрошенных лиц с переломами, не принимавших противоостеопоротических препаратов, 26% указали, что причиной отказа от лечения ОП была стоимость рекомендованной терапии [1].

Сегодня алендронат, относящийся к бисфосфонатам, является первым препаратом, имеющим опыт длительного применения в клинических исследованиях и использования в реальной клинической практике. Наряду с оригинальным алендронатом в арсенале врачей в последние годы появился широкий спектр генериков, которые имеют существенные преимущества по ценовой политике. Эти препараты зарегистрированы на основании исследований по биоэквивалентности. Что это значит?

БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТЬ

По современным представлениям выделяют три типа эквивалентности оригинального и генерического лекарственного средства:

1) фармакокинетическая эквивалентность (биоэквивалентность), изученная на добровольцах, реже, при особых условиях, на больных (ВИЧ-инфекция, онкологические заболевания, психозы и депрессии и т.д.) или животных (по этическим соображениям);

2) клиническая терапевтическая эквивалентность лекарств с изучением эффективности на больных людях;

3) клиническая терапевтическая эффективность лекарств с акцентом на переносимость и безопасность при применении у пациентов с определенным патологическим состоянием.

Фармакокинетическая эквивалентность на практике представляет собой определение скорости и степени всасывания оригинального лекарственного средства и генерика при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах внутрь или другими способами на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма, то есть биодоступности. Если два лекарственных препарата обеспечили одинаковую биодоступность лекарственного средства, то они считаются биоэквивалентными. Биоэквивалентность у генериков может значительно отличаться от оригинала. Так, согласно российским требованиям и регламенту Управления по контролю качества продуктов и лекарственных средств США (FDA), отдельные показатели фармакокинетики могут различаться до 20%, поэтому исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что фармакокинетически эквивалентные оригиналу воспроизведенные препараты обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии. Следовательно, для доказательства терапевтической эквивалентности необходимо проведение клинических исследований лекарства-генерика на больных с изучением профиля его безопасности.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Цель нашей работы — изучение эффективности и переносимости генерика алендроната — препарата Осталон® производства компании «Гедеон Рихтер» в реальной клинической практике.

ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В поликлинических условиях Научно-исследовательского института ревматологии Российской академии медицинских наук в течение 12 мес проводилось клиническое наблюдение пациенток с постменопаузальным ОП, 30 из которых принимали препарат Осталон® 70 мг 1 раз в неделю в сочетании с препаратами кальция и витамина D и 15 — только препараты кальция и витамина D, вошедшие в группу сравнения.

Все пациенты были обследованы клинически с заполнением стандартного опросника, включаю-

*По материалам публикации, предоставленной компанией «Рихтер Гедеон»: Реальная клиническая практика: насколько оправдано назначение генериков (2010) Рациональная фармакотерапия. Неврология/ревматология, № 2. Приложение Consilium medicum: 42–45.

щого анамнез, антропометрические данные, гинекологический статус, сведения о переломах, оценку физической активности, болевого синдрома в позвоночнике и качества жизни, потребления кальция с молочными продуктами.

В рамках оценки безопасности и эффективности проводились биохимические анализы крови и мочи, определение маркеров костного ремоделирования, денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра с использованием двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA, Hologic DelphyW).

Статистический анализ включал общепринятые процедуры с использованием параметрических и непараметрических методов сравнения (Statistica 6,0 StatSoft). При сравнении количественных признаков в двух выборках использовался критерий Стьюдента, для сравнения с исходным уровнем непрерывных параметров эффективности использовался парный критерий Вилкоксона, парное сравнение групп проводилось с помощью непараметрического теста Манна — Уитни, достоверными считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентки двух групп не отличались по возрасту, величине минеральной плотности костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости (ШБК) и общего показателя бедра (ОБ), не имели различий в показателях биохимических маркеров костного обмена на начало наблюдения (табл. 1). Нами проведено определение биохимических маркеров костного обмена, а именно, костной щелочной фосфатазы — ЩФ (bALP) и С-телопептида коллагена I типа (СТХ).

Таблица 1

Характеристика женщин, включенных в наблюдение		
Характеристика выборки	Женщины с ОП	
	получавшие терапию (n=30)	без терапии (n=15)
Возраст, лет	65,7±6,78	64,8±5,20
МПКТ L ₁ -L _{IV} , г/см ²	0,733±0,059	0,758±0,054
МПКТ ШБК, г/см ²	0,599±0,076	0,617±0,083
МПКТ ОБ, г/см ²	0,723±0,094	0,785±0,104
T-критерий L ₁ -L _{IV}	-2,86±0,53	-2,65±0,50
T-критерий ШБК	-2,21±0,70	-2,1±0,74
T-критерий ОБ	-1,79±0,77	-1,28±0,85
Костная ЩФ (bALP)	35,95±10,85	42,41±14,17
СТХ	0,44±0,29	0,42±0,31

В ходе проведенного наблюдения анализ МПКТ показал, что через 12 мес в группе, получавшей терапию препаратом Осталон®, отмечалось повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в группе, получавшей терапию кальцием и витамином D, МПКТ снизилась во всех оцениваемых зонах (табл. 2).

При сравнении динамики МПКТ (в процентах от исходных данных) у лиц, применявших препарат Осталон®, с результатами пациентов, принимавших только кальций с витамином D, выявлено достоверное повышение МПКТ в 1-й группе по сравнению со 2-й. Различия между приростом МПКТ во всех оце-

ниваемых отделах в 1-й группе больных и снижением МПКТ в группе сравнения представлены в табл. 3.

Таблица 2

Динамика МПКТ в ходе 12-месячного наблюдения			
Группа	МПКТ, г/см ²		p
	Исходно (n=30)	Визит 4 (n=30)	
L ₁ -L _{IV}	0,733±0,059	0,772±0,065	0,016
ШБК	0,599±0,076	0,618±0,077	0,39
ОБ	0,723±0,094	0,742±0,088	0,54
Препарат сравнения			
L ₁ -L _{IV}	0,758±0,054	0,749±0,050	0,8
ШБК	0,617±0,083	0,610±0,082	0,9
ОБ	0,785±0,104	0,877±0,106	0,8

Таблица 3

Динамика показателей МПКТ за 12 мес (M±SD)			
Показатель	Осталон®	Препарат сравнения	p
Отдел			
L ₁ -L _{IV}	5,96±3,6	-0,56±3,4	<0,00001
ШБК	2,9±4,5	-0,9±2,5	0,0043
ОБ	2,10±3,89	-1,06±2,55	0,007

Среди получавших препарат Осталон® у 77% пациентов отмечен достоверный прирост МПКТ в поясничном отделе позвоночника >2%, в ШБК — у 47% и в ОБ — у 27%, что достоверно больше, чем в группе сравнения.

Анализируя динамику болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника, мы выявили уменьшение выраженности боли уже через 3 мес у женщин, получавших терапию антирезорбтивным препаратом, по сравнению с их выраженностью при включении в наблюдение. Достоверное снижение болевого синдрома, оценивавшееся по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), было в поясничном отделе позвоночника к 12-му месяцу лечения по сравнению с его выраженностью на начало терапии и по сравнению с группой контроля (табл. 4, 5). В то же время в грудном отделе отмечено почти 2-кратное снижение интенсивности боли, хотя и не достигшее уровня достоверности ($p > 0,05$) (табл. 6). За весь период наблюдения достоверных изменений в динамике боли в грудном и поясничном отделах позвоночника в группе сравнения не было (см. табл. 4, 6).

Таблица 4

Динамика боли в поясничном отделе позвоночника по ВАШ, мм						
Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	p	
Осталон®	30,0±27,9	19,1±28,2	26,8±27,2	16,1±22,4	0,14/0,67/0,004	
Препарат сравнения	30,7±24,6	32,3±23,1	25,5±19,9	32,4±30,8	0,85/0,5/0,86	

Таблица 5

Динамика боли в позвоночнике, %			
Группа	3 мес	6 мес	12 мес
Осталон®	-57,5±53,6	-34,2±62,3	-53,6±55,5
Препарат сравнения	-21,9±51,6	-37,5±38,6	-11,9±73,6
p	0,1	0,9	0,04

Таблица 6

Динамика боли в грудном отделе позвоночника по ВАШ, мм					
Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	p
Осталон®	19,6±27,8	18,6±28,9	16,6±24,9	11,4±21,4	0,14/0,7/0,21
Препарат сравнения	12,7±23,7	7,6±18,3	11,9±23,7	13,6±24,7	0,65/0,09/0,9

У пациентов, принимавших изучаемое лекарственное средство, качество жизни, оценивавшееся по ВАШ, до начала исследования и через 12 мес достоверно улучшилось, чего не наблюдалось в группе сравнения (табл. 7).

Таблица 7

Изменение качества жизни по ВАШ в ходе 12-месячного наблюдения, мм

Группа	0 мес	12 мес	p	Δ%	p
Осталон®	61,5±17,3	68,8±14,2	0,008	16,9±28,1	0,31
Препарат сравнения	60,1±17,1	60,3±17,6	0,9	6,4±39,7	–

Нами проведено определение биохимических маркеров костного обмена, а именно, костной ЩФ (bALP) и СТХ до лечения, через 3 мес и 1 год от начала наблюдения. У пациенток, применявших терапию, получено статистически достоверное снижение уровня как костной ЩФ, так и СТХ (табл. 8). В группе сравнения также отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, но оно было статистически незначимое, и это снижение, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом.

Таблица 8

Изменение показателей биохимических маркеров

Группа	Костная ЩФ, мес		p	СТХ, мес		p
	0	3		0	3	
Осталон®	35,95±10,85	29,04±7,53	0,000006	0,44±0,29	0,20±0,15	0,001
Препарат сравнения	42,41±14,17	37,02±12,8	0,12	0,42±0,31	0,28±0,18	0,09

У пациентов, получавших терапию препаратом Осталон®, снижение уровня СТХ через 3 мес от начала наблюдения составило 38,6% по сравнению с его исходным уровнем, сохранялось на протяжении всех 12 мес терапии (–33,5%) и было статистически достоверным на протяжении всего периода наблюдения ($p < 0,001$) (табл. 9). В группе получавших терапию только кальцием и витамином D через 3 мес отмечено небольшое снижение уровня маркера костной резорбции на –9,9% ($p > 0,05$), но через 12 мес уровень СТХ немного повысился (+3,2%; $p > 0,05$).

Таблица 9

Динамика маркеров костного обмена у пациентов с ОП

Костная ЩФ			СТХ		
Осталон®	Препарат сравнения	p	Осталон®	Препарат сравнения	p
–15,2±22,2	–8,5±26,1	0,38	–38,6±38,8	–9,9±44,9	0,032
–20,5±19,9	–9,7±10,9	0,058	–33,5±45,6	+3,2±89,6	0,077

Было выявлено достоверное снижение уровня костной ЩФ как через 3 мес, так и через 12 мес наблюдения в каждой из исследуемых групп (–15,2 и –20,5% в группе принимающих препарат Осталон®, –8,6 и –9,7% — в группе сравнения соответственно) ($p < 0,001$), однако достоверных различий между группами не было ($p > 0,05$) (см. табл. 9).

При оценке результатов биохимических исследований не было различий в показателях кальция, фосфора, креатинина и ЩФ в сыворотке крови в двух группах. Установлено достоверное снижение содержания фосфора и ЩФ, а также повыше-

ние креатинина в сыворотке крови у пациенток, получавших Осталон®, при этом данные показатели не выходили за рамки референтных значений, то есть находились в пределах нормы и не потребовали отмены препарата ни одному человеку. К 12-му месяцу наблюдения у пациентов, получавших терапию препаратом Осталон®, отмечалось снижение показателя клиренса креатинина (КК), что связано с фармакокинетикой препарата и выделением его через почки (табл. 10). Ни у одного больного не зафиксировано снижения КК ниже 35 мл/мин (что является противопоказанием для назначения данной терапии).

Таблица 10

Динамика показателя КК

Группа	0 мес	3 мес	6 мес	12 мес	p
Осталон®	77,9±25,1	82,8±20,9	72,98±16,5	63,8±17,5	0,4/0,4/0,02
Препарат сравнения	76,6±16,4	76,0±16,3	75,9±18,2	74,1±15,5	0,9/0,9/0,7

Нежелательные явления (НЯ) на фоне терапии были отмечены у 10 пациенток, среди них: метеоризм и запор — 3, изжога и тошнота — 5, боль в животе — 3, боль в костях — 2, однако они не потребовали отмены лечения, были кратковременными, а связь с препаратом отмечалась как возможная, поскольку это были пациентки пожилого возраста с сопутствующими заболеваниями и терапией, которая могла также быть причиной этих НЯ. Прием препарата Осталон® прекратила только 1 (3%) пациентка из-за НЯ: спастическая боль в животе, которая возникла в течение первых 3 мес лечения. Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% лиц оценили переносимость лечения препаратом Осталон® как отличную и хорошую, а 30% — как удовлетворительную.

ОБСУЖДЕНИЕ

Первыми признаками эффективности проводимой антирезорбтивной терапии является изменение биохимических маркеров костного ремоделирования, в частности маркера костной резорбции — СТХ, связанного поперечными сшивками, и маркера костеобразования — костного изофермента ЩФ (bALP). Так, снижение уровня этих маркеров уже через 3 мес от начала лечения на более чем 30% свидетельствует, по данным литературы, о достоверной эффективности назначенной терапии [2]. В нашем клиническом наблюдении через 3 мес у пациенток, получавших Осталон®, отмечалось достоверное снижение СТХ на 38,6% по сравнению с его исходным уровнем, и это может служить ранним доказательством его антирезорбтивного действия. Препарат был эффективен в течение всего периода наблюдения: через 12 мес терапии сохранялось достоверное снижение маркеров костной резорбции. Наряду с этим нами установлено достоверное снижение уровня ЩФ как через 3 мес, так и через 1 год лечения, что также подтверждает механизм действия бисфосфонатов, к которым относится применяемый генерик. Аналогичные результаты по влиянию на костный обмен были продемонстрированы в работе по оценке эффектив-

ности фосамакса 70 мг 1 раз в неделю, где на фоне приема алендроната также отмечалось постепенное снижение СТХ к 12-му месяцу терапии и составило 42% по сравнению с исходным уровнем [3].

На фоне терапии препаратом Осталон® отмечалось достоверное повышение МПКТ во всех изучаемых отделах: +5,9% в поясничном отделе позвоночника, +2,9% — в ШБК и +2,1% — в ОБ. Ранее нами в ходе одногодичного контролируемого исследования по изучению эффективности оригинального алендроната получены близкие по значению результаты, когда повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника составило +6,3%, в ШБК +1,7% и в ОБ +1,2% [4]. В еще одном отечественном исследовании оригинального препарата через 12 мес отмечалось повышение МПКТ в позвоночнике до 7,4%, а в шейке бедра — до 3,6% [3]. Полученные результаты относительно динамики МПКТ в открытых исследованиях согласуются с данными рандомизированных контролируемых исследований. Так, в многоцентровом исследовании FOSIT прирост МПКТ в позвоночнике за 12 мес составил 5,3%, в то время как в ШБК повышение МПКТ было на 3% [5]. В другом исследовании при применении алендроната в дозе 70 мг 1 раз в неделю через 24 мес МПКТ в позвоночнике повысилась на 6,8%, а в ШБК — на 4,1% [6].

Необходимо отметить, что на оригинальном алендронате частота значимого повышения МПКТ (>2%) в позвоночнике была установлена в 85% случаев, а на генерическом препарате Осталон® получена также значительная доля положительных результатов — 77%. Однако в ШБК и ОБ частота значимого повышения МПКТ при лечении препаратом Осталон® была даже несколько выше, чем при приеме оригинала [4]. Так же, как на оригинальном препарате, при приеме генерика были отмечены снижение болевого синдрома в позвоночнике, улучшение качества жизни пациентов.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ

Частота НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта и боли в костях на фоне приема генерика алендроната была достаточно низкой, отмена препарата потребовалась только у 1 (3%) пациентки. Аналогичные результаты по частоте НЯ получены в рандомизированных исследованиях по изучению безопасности приема алендроната в различных дозах [7]. На протяжении всего наблюдения мы оценивали КК для оценки функции почек, через которые происходит выделение препарата, не поступившего в костную ткань. Ни у одного из пациентов не отмечено снижения КК ниже 35 мл/мин (что является показанием для отмены препарата).

Среди принимавших препарат в течение 12 мес 67% лиц оценили переносимость лечения препаратом Осталон® как отличную и хорошую, а 30% — как удовлетворительную. Наши данные согласуются с результатами большого Венгерского национального постмаркетингового наблюдения за применением препарата Осталон®, которое включало 4360 человек, получавших препарат по поводу разных форм ОП. Через год 77% больных оценили переносимость данного препарата как отличную [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное клиническое наблюдение в амбулаторной практике за применением антиостеопоротического препарата Осталон® показало, что его использование у пациентов с постменопаузальным ОП приводит к достоверно значимому повышению МПКТ у большинства больных, снижению костного обмена за счет преимущественно СТХ маркера костной резорбции. Отмечена и достаточно хорошая переносимость лечения препаратом Осталон®. Таким образом, этот генерик алендроната может быть рекомендован для дальнейшего применения в широкой клинической практике как качественный и эффективный препарат.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Торопцова Н.В., Добровольская О.В., Никитинская О.А. и др.** (2010) Частота антиостеопоротической терапии у пациентов с остеопорозом, осложненного переломами. Остеопороз и остеопатии, с. 114.
2. **Беневоленской Л.И., Лесняк О.М.** (ред.) (2009) Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации. ГЭОТАР-Медиа, Москва, с. 67.
3. **Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др.** (2005) Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакса 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии, 3: 34–37.
4. **Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др.** (2006) Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных первичным остеопорозом. Остеопороз и остеопатии, 1: 22–25.
5. **Pols H.A., Felsenberg D., Henley D.A. et al.** (1999) Multinational, placebo-controlled, randomized trial of Alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. Osteoporosis Int., 9(5): 461–468.
6. **Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G.III et al.** (2002) Two-Year Results of Once-Weekly Administration of Alendronate 70 mg for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. J. Bone Mineral. Res., 7(11): 1988–1996.
7. **Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al.** (2002) The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study. Am. J. Gastroenterol., 97(1): 58–64.
8. **Geza B.** (2008) Vizsgalatok a generikus alendronat natriummal, a Sedronnal. Praxis, 17: 731–741.