
Клиническая медицина

УДК 616-035.1

DOI 10.52246/1606-8157_2024_29_2_15

РАЗВИТИЕ ОСТРОФАЗОВОЙ РЕАКЦИИ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ: РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

К. Ю. Белова^{1*}, доктор медицинских наук, ksbelova@mail.ru,
О. Б. Ершова¹, доктор медицинских наук, yarosteoporosis@list.ru,
А. В. Назарова^{1,2}, кандидат медицинских наук, nazanna@rambler.ru,
З. А. Матякубова^{1,3}, matyakubova1996@inbox.ru,
Л. Б. Шубин¹, кандидат медицинских наук, lbsh@yandex.ru

¹ ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

² ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева», 150003, Россия, Ярославль, ул. Загородный сад, д. 11

³ ГБУЗ ЯО КБ № 2 взрослая поликлиника № 3, 150010, Россия, Ярославль, ул. Попова, д. 24

РЕЗЮМЕ *Цель* – изучение частоты острофазовой реакции (ОФР) после инфузии препарата золендроновой кислоты у женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом, а также факторов, связанных с ее возникновением и выраженностью.

Материал и методы. Проведено наблюдательное ретроспективное исследование 77 женщин с первичным постменопаузальным остеопорозом. Всем пациенткам выполнено однократное введение золендроновой кислоты (ЗОЛ) («Акласта», «Резокластин» или «Остеостатикс» в дозе 5 мг один раз в год), до введения препарата рекомендовался прием парацетамола 500 мг или ибупрофена 400 мг однократно перед инъекцией.

Результаты и обсуждение. Частота развития ОФР составила 52,0 %. Выявлена обратная корреляция возраста пациенток с частотой развития ОФР. Предшествующий прием бисфосфонатов уменьшал тяжесть ОФР и частоту развития гипертермии.

Заключение. Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике для уменьшения частоты и выраженности ОФР при первом введении ЗОЛ.

Ключевые слова: остеопороз, бисфосфонаты, золендроновая кислота, острофазовая реакция.

DEVELOPMENT OF ACUTE PHASE RESPONSE TO ZOLEDRONIC ACID: RESULTS OF A RETROSPECTIVE STUDY

K. Yu. Belova, O. B. Ershova, A. V. Nazarova, Z. A. Matyakubova, L. B. Shubin

ABSTRACT *Objective:* To study the incidence of acute phase response (APhR) after infusion of zoledronic acid as well as factors associated with its occurrence and severity in women with primary postmenopausal osteoporosis.

Material and methods. An observational retrospective study of 77 women with primary postmenopausal osteoporosis was performed. All patients received a single injection of zoledronic acid (ZOL) (Aklasta, Resoclastin or Osteostatix at a dose of 5 mg once a year), before the drug administration, it was recommended to take paracetamol 500 mg or ibuprofen 400 mg once before the injection.

Results and discussion. The incidence of APhR was 52,0 %. An inverse correlation was found between the age of patients and the incidence of AFR. Previous use of bisphosphonates reduced the severity of APhR and the development of hyperthermia.

Conclusion. The obtained results can be used in clinical practice to reduce the frequency and severity of APhR during the first administration of ZOL.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonates, zoledronic acid, acute phase reaction

Остеопороз является одним из наиболее распространенных заболеваний, приводящих к повышению смертности и снижению качества жизни лиц пожилого и старческого возраста. Основная цель лечения остеопороза – снижение риска получения низкоэнергетических переломов. В мире для лечения остеопороза первыми стали применяться препараты из группы бисфосфонатов (БФ). Они включены в современные клинические рекомендации в качестве лекарственных средств первой линии [20].

Механизм действия азотсодержащих БФ основан на подавлении активности фарнезилпирофосфатсинтазы – основного фермента мевалонатного пути синтеза холестерина [15]. Это приводит к нарушению жизнедеятельности остеокластов и позволяет мощно и длительно подавлять резорбцию костной ткани [12, 15, 19]. Однако этот механизм действия обуславливает и возникновение побочного эффекта, вызываемого данной группой препаратов, – так называемого гриппоподобного синдрома, или острофазовой реакции (ОФР). В патогенезе его развития лежит блокада уже упоминавшегося выше фермента в остеокластах, что в свою очередь вызывает накопление предшественников данного пути метаболизма изопентила пирофосфата и диметилалила дифосфата. Захват этих молекул моноцитами индуцирует активацию $\gamma\delta$ -Т клеток, которые синтезируют провоспалительные и пирогенные цитокины [8, 14].

К симптомам ОФР относят лихорадку, озноб, мышечно-скелетные боли и артралгии, общую слабость, утомляемость, головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, судороги. Среди редких реакций описаны единичные случаи увеита, эписклерита, тремора тела во время введения препарата, обморока, припухлости коленных суставов, эритемы лица и аллергической реакции [1].

ОФР является класс-специфичным побочным эффектом для всех аминосодержащих БФ. Наи-

более часто в клинической практике он возникает при использовании ЗОЛ [3, 4, 11]. При применении других БФ также были описаны данные явления, хотя частота их ниже [5, 7, 9, 14, 16].

В последние годы было показано, что развитие ОФР в течение первых 72 часов после инфузии является одним из предикторов нежелания пациентов продолжать длительное использование ЗОЛ. Это представляет собой большую проблему с учетом важности долговременного лечения остеопороза как заболевания, приводящего к повышению смертности лиц пожилого и старческого возраста. В связи с этим поиск путей решения данной проблемы, знание факторов, которые могут снизить частоту и выраженность ОФР у пациентов, имеет большое практическое значение.

Целью проведенного исследования явилось изучение частоты ОФР и факторов, связанных с ее возникновением и выраженностью, у женщин в постменопаузе в условиях реальной клинической практики после инфузии ЗОЛ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное ретроспективное исследование 77 женщин с установленным диагнозом первичного постменопаузального остеопороза, инициировавших терапию препаратом ЗОЛ, которые обратились на прием в центр остеопороза ГАУЗ ЯО «Клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н.В. Соловьева» в период с февраля по май 2022 г. Критерием включения в исследование было наличие установленного диагноза остеопороза согласно критериям ВОЗ, критериями исключения – повышенная чувствительность к ЗОЛ и другим бисфосфонатам; нарушение функции почек тяжелой степени (клиренс креатинина – менее 35 мл/мин). Пациентки в ходе консультации в рамках рутинной клинической практики полу-

чали назначение врача по введению препаратов «Акласта», «Резокластин» или «Остеостатикс» в дозе 5 мг один раз в год. Всем женщинам накануне и в день введения препарата рекомендовался достаточный питьевой режим, а также прием парацетамола 500 мг или ибупрофена 400 мг однократно перед инъекцией.

Средний возраст пациенток составил $67,4 \pm 7,6$ года (от 42 до 84 лет). Через 2–16 недель после введения препарата при телефонном контакте или в ходе очной консультации проводился опрос женщин врачами центра остеопороза – фиксировались субъективные ответы о наличии клинических проявлений ОФР: лихорадки при измерении в подмышечной области, болей в мышцах и суставах, головной боли и продолжительности симптомов в днях. В зависимости от уровня гипертермии ОФР разделили по степени тяжести на легкую – ниже 38°C и тяжелую – 38°C и выше.

Анализ первичного материала производился в программе STATA/MP for Windows v.17 (StataCorp LLC, USA) с использованием непараметрических процедур выявления зависимостей. Статистически значимыми результаты считались при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Развитие ОФР отметили 40 (52,0 %) из 77 пациенток. У подавляющего большинства (77,5 %) ее длительность составила от одних до трех суток. Гипертермия встречалась в 32 (41,6 %) случаях, при этом повышение температуры до 38°C отметила 21 (27,3 %) больная, 38°C и выше – 10 (13,0 %), 40°C – 1 (1,3 %). На миалгию жаловались 25 (32,5 %) женщин, артралгию – 14 (18,2 %), головные боли отметили 3 (3,9 %), сыпь на коже по типу папулезной (согласно описанию пациенток, оценка врачом не проводилась) возникла у 2 (2,6 %) (рис.).

Проведен также анализ взаимосвязи некоторых факторов с длительностью и клиническими проявлениями ОФР.

При анализе частоты и выраженности ОФР в зависимости от возраста больных оказалось, что последний обратно коррелировал с развитием ОФР, но взаимосвязи его с отдельными симптомами и длительностью реакции получено не было (табл.).

Жаропонижающие препараты до инфузии однократно принимали 33 (42,9 %) пациентки из 77, из них 28 (82,4 %) использовали парацетамол,

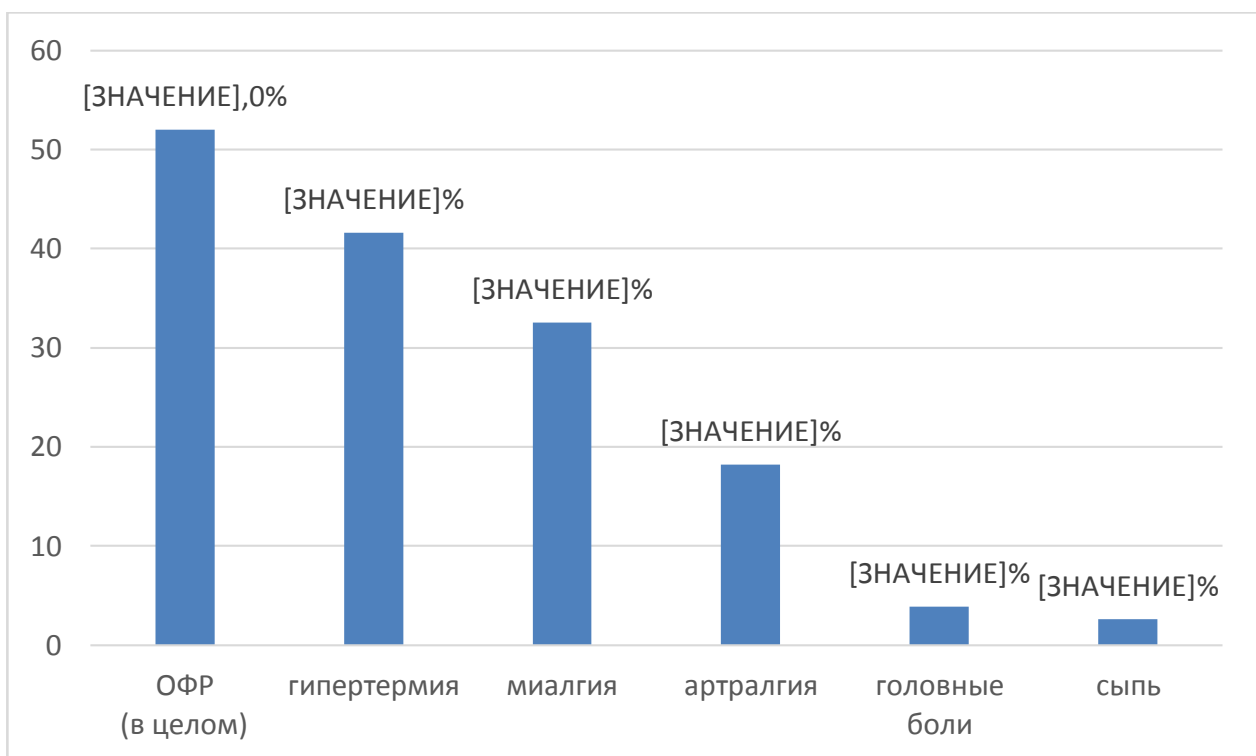


Рис. Частота различных симптомов острофазовой реакции в группе исследования

5 (15,2 %) – ибупрофен. Средний возраст в этих группах достоверно не различался ($66,3 \pm 7,6$ и $67,8 \pm 8,5$ года соответственно). У 24 (72,7 %) из 33 женщин, принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, отмечено развитие ОФР. Частота, а также длительность, тяжесть и ряд клинических симптомов ОФР чаще встречались у лиц, принимавших жаропонижающие препараты (табл.).

Было проанализировано влияние предшествовавшего приема пероральных БФ на частоту и степень тяжести ОФР. 34 (44,2 %) из включенных в исследование пациенток принимали пероральные БФ до инфузии ЗОЛ от трех месяцев до трех лет. Средний возраст женщин, ранее принимавших и не принимавших БФ, достоверно не различался ($67,6 \pm 7,6$ и $67,1 \pm 7,6$ года соответственно).

Анализ особенностей течения постдозовых реакций после введения ЗОЛ у пациенток в зависимости от предшествующего приема БФ показал, что тяжесть ОФР и частота гипертермии были достоверно ниже у лиц, ранее использовавших БФ (табл.).

При оценке взаимосвязи концентрации 25(ОН)-витамина D в сыворотке крови у пациенток при проведении предварительного обследования, а также факта приема колекальциферола в насыщающей дозировке (в случае выявления его недостаточности либо дефицита исходно) и осо-

бенностей развития и течения ОФР не было получено достоверных взаимосвязей.

В проведенном нами ретроспективном исследовании у 77 женщин с постменопаузальным остеопорозом, которым впервые вводили ЗОЛ, частота развития ОФР после инфузии составила 52,0 %. В крупном исследовании HORIZON частота данной реакции достигала 42,4 % [3], в исследованиях реальной клинической практики – до 75,9 % [11]. Полученные нами результаты были чуть ниже, чем в последнем исследовании. Возможно, это связано с тем, что при подготовке к введению ЗОЛ врачи центра остеопороза учитывали результаты исследований, проведенных в мировой практике, включая предшествующий прием БФ и нормализацию уровня витамина D, и таким образом «готовили» пациентов к введению препарата.

Следует отметить, частота ОФР в группах, получавших плацебо, в двух исследованиях составила около 11–17 % [10]. В нашем случае у 8 (10,39 %) обследованных были отмечены различные симптомы, не сопровождавшиеся гипертермией, что также может свидетельствовать о субъективности данных жалоб пациенток, предупрежденных о возможности развития ОФР после инфузии. В случае проведения исследования с другим дизайном и при ведении пациентками дневников можно было бы ожидать большей объективности в оценке указан-

Таблица. Взаимосвязь различных факторов и развития симптомов острофазовой реакции у пациенток с остеопорозом

Фактор	Возраст		Прием жаропонижающих препаратов		Предшествующий прием БФ	
	Kendall Tau	p	Kendall Tau	p	Kendall Tau	p
Развитие ОФР	-0,16	0,04	0,36	<0,01	-0,12	0,13
Тяжесть ОФР	-0,14	0,07	0,24	<0,01	-0,24	<0,01
Длительность ОФР, дни	-0,12	0,14	0,27	<0,01	-0,09	0,25
Гипертермия	-0,09	0,26	0,31	<0,01	-0,15	0,05
Миалгии	-0,11	0,16	0,24	<0,01	-0,08	0,29
Артралгии	-0,05	0,51	0,07	0,38	-0,13	0,09
Головная боль	-0,04	0,61	0,24	<0,01	-0,05	0,54
Глазные симптомы	-0,06	0,48	0,19	0,02	0,02	0,84
Сыпь	0,07	0,36	0,02	0,76	-0,15	0,06

ных клинических проявлений. Это же касается и возникновения сыпи у двух больных, которая была отмечена ими после введения препарата. Данный факт не был зафиксирован врачом, поэтому связь этих проявлений с использованием препарата при выбранном нами дизайне исследования представляется недоказанной.

Что касается применения жаропонижающих препаратов до введения ЗОЛ, по результатам проведенного исследования оказалось, что у пациенток, использовавших их до инфузии, частота ОФР и ее отдельных симптомов была достоверно выше. В исследовании J. D. Wark et al. [18] женщины с постменопаузальным остеопорозом (481 человек) были рандомизированы в три группы, получавшие 1) препарат ЗОЛ и ибупрофен в течение трех суток, 2) препарат ЗОЛ и плацебо жаропонижающих препаратов, 3) плацебо вместо всех препаратов. Оказалось, что доля женщин с симптомами ОФР составила 48,5 % в группе обследованных, получавших ибупрофен. В то же время как у 64 % пациенток, не принимавших нестероидные противовоспалительные препараты, развивалась лихорадка выше 37,5 °С, у 76 % – другие симптомы ОФР ($p < 0,05$ по сравнению с пациентками, принимавшими препарат ЗОЛ и ибупрофен в течение трех суток). Возможные причины полученных нами результатов: во-первых, в приведенном выше рандомизированном исследовании [18] прием жаропонижающих препаратов продолжался три дня после введения, а наши пациентки принимали эти препараты однократно. Возможно также, что при проведении опроса обследованные ретроспективно сообщали о факте приема ими жаропонижающих препаратов в том случае, если использовали их более длительно в связи с развитием клинических проявлений ОФР. При отсутствии ОФР пациентки не всегда вспоминали о факте приема препарата до инфузии.

В целом ряде проведенных ранее исследований было показано положительное влияние использования пероральных БФ до инфузии ЗОЛ на снижение риска и частоты ОФР [13, 14, 17]. Проведенный нами анализ подтвердил, что прием БФ до введения ЗОЛ ассоциирован

с меньшей тяжестью ОФР и частотой возникновения гипертермии. В нашем исследовании длительность приема БФ была различна и составляла от трех месяцев до трех лет. В первом случае данные препараты рекомендовались в целях «профилактики» развития ОФР лицам, которым планируется последующее введение ЗОЛ, или в случае плохой переносимости пероральных БФ; у тех женщин, которые принимали БФ в таблетках более длительный срок, смена терапии обычно была связана с неэффективностью пероральной формы БФ или нежеланием продолжать их прием.

Отдельно мы провели анализ частоты и выраженности симптомов ОФР, исходного уровня 25(ОН)-витамина D в крови и использования насыщающих схем приема колекальциферола. В проведенных исследованиях было показано, что у пациенток с ОФР концентрация 25(ОН)-витамина D была достоверно ниже по сравнению с таковой у женщин без ОФР, у лиц с недостаточностью или дефицитом витамина риск развития данного побочного эффекта возрастал [2, 6, 9]. Однако в нашем исследовании не было получено взаимосвязи ОФР с уровнем 25(ОН)-витамина D. Это, вероятно, связано с тем, что у всех пациенток с выявленным снижением концентрации данного витамина насыщение колекальциферолом проводилось до выполнения инфузии.

Результаты данного исследования могут быть полезны в клинической практике для снижения риска и степени выраженности ОФР после введения ЗОЛ, что может способствовать повышению приверженности пациенток к данному лечению.

ВЫВОДЫ

1. В проведенном ретроспективном исследовании с участием 77 больных постменопаузальным остеопорозом частота развития ОФР после первой инфузии ЗОЛ составила 52,0 %.
2. Установлена обратная корреляция возраста женщин с частотой развития ОФР. Кроме того, предшествующий прием БФ уменьшал частоту развития ОФР и гипертермии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P, et al. Acute phase response following intravenous zoledronate in postmenopausal women with low bone mass. *Bone*. 2012;50(5):1130-1134. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.02.006>.
2. Bertoldo F, Pancheri S, Zenari S, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion. *J Bone Miner Res*. 2010;25(3):447-454. <https://doi.org/10.1359/jbmr.090819>.
3. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007;356(18):1809-1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
4. Boonen S, Black DM, Colón-Emeric CS, et al. Efficacy and safety of a once-yearly intravenous zoledronic acid 5 mg for fracture prevention in elderly postmenopausal women with osteoporosis aged 75 and older. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(2):292-299. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02673>.
5. Bock O, Boerst H, Thomasius FE, et al. Common musculoskeletal adverse effects of oral treatment with once weekly alendronate and risedronate in patients with osteoporosis and ways for their prevention. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(2):144-148.
6. Chiara C, Nelson BW, Maria DeS, et al. Acute phase reactions after zoledronic acid infusion: protective role of 25-hydroxyvitamin D and previous oral bisphosphonate therapy. *Endocrine Practice*. 2018;24(5):405-410. <https://doi.org/10.4158/EP161638>.
7. Delmas PD, Adami S, Strugala C, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(6):1838-1846. <https://doi.org/10.1002/art.21918>.
8. Dicuonzo G, Vincenzi B, Santini D, et al. Fever after zoledronic acid administration is due to increase in TNF- α and IL-6. *J Interferon Cytokine Res*. 2003;23(11):649-654. <https://doi.org/10.1089/107999003322558782>.
9. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*. 2008;35(3):488-497.
10. Lesnyak O, Ershova O, Belova K, Gladkova E, Sinitsina O, Ganert O, et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model. *Arch Osteoporos*. 2012;7(1-2):67-73. <https://doi.org/10.1007/s11657-012-0082-3>.
11. Lyles K, Colon-Emeric C, Magaziner J, et al. Zoledronic acid in reducing clinical fracture and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1799-1809. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa074941>
12. Matthew EL, Robert AP, Robert EF. Farnesyl Diphosphate Synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women. *NIH Public Access*. 2007; 57(3):247-252. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2007.01.005>.
13. Popp A, Senn R, Curkovic I, et al. Factors associated with acute-phase response of bisphosphonate-naïve or pretreated women with osteoporosis receiving an intravenous first dose of zoledronate or ibandronate. *Osteoporos Int*. 2017;28(6):1995-2002. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3992-5>.
14. Reid IR, Gamble GD, Mesenbrink P, et al. Characterization of and Risk Factors for the Acute-Phase Response after Zoledronic Acid. *Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4380-4387. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0597>.
15. Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, Mönkkönen J. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):34-41. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.11.008>.
16. Sieber P, Lardelli P, Kraenzlin CA, Kraenzlin ME, Meier C. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice. *Clin Drug Investig*. 2013;33(2):117-22. <https://doi.org/10.1007/s40261-012-0041-1>.
17. Wang H, Hu ZH, Chen L, Pan Y. Influence of history of oral bisphosphonates on the incidence rate of fever after intravenous injection of zoledronic acid in patients with osteoporosis. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2016;48(4):680-682.
18. Wark JD, Bensen W, Recknor C, et al. Treatment with acetaminophen/ paracetamol or ibuprofen alleviates post-dose symptoms related to intravenous infusion with zoledronic acid 5 mg. *Osteoporos Int*. 2012;23(2):503-512. <https://doi.org/10.1007/s00198-011-1563-8>.
19. Ершова О.Б., Баранов А.А., Белова К.Ю., и др. Профилактика первичного остеопороза у детей и подростков. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 2023;28 (3):58-62.
20. Остеопороз. Клинические рекомендации – Рубрикатор клинических рекомендаций. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/87_4.