

ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

© Якушевская О.В., Юренина С.В., Кузнецов С.Ю., Сухих Г.Т.

ФГБУ «Национальный Медицинский Исследовательский Центр Акушерства, Гинекологии и Перинатологии им. акад. В.И. Кулакова» Министерства Здравоохранения РФ, г. Москва Отделение гинекологической эндокринологии

Азотсодержащие бисфосфонаты (БС) ингибируют фarnезилдифосфат-синтазу (ФДС, ключевой фермент мевалонатного синтеза холестерина), блокируя таким образом пренилирование ряда низкомолекулярных белков, необходимых для функционирования и жизнедеятельности остеокластов. По литературным данным, пациентки с СС аллельным вариантом гена ФДС обладают «бедным» ответом на терапию БС.

Цель: Изучить эффективность золедроновой кислоты (ЗК) в терапии постменопаузального остеопороза (ПМО) с учетом полиморфизма гена ФДС rs 2297480.

Материалы: В исследование включены 191 пациентка (55-64 года) с ПМО, получавших терапию ЗК. Период наблюдения 12 мес (n=191) после 1ой и 24 месяца (n=93) после повторной внутривенной инфузии ЗК.

Методы: клинический, динамическое определение биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР, В-Crosslaps, Остеокальцин) электрохемилюминесцентным методом, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия L1-L4 и Neck (Lunar Prodigy Advance™, GE Healthcare), молекулярно-генетический (определение однонуклеотидного полиморфизма гена ФДС rs2297480 A→C, промоторной области, положение -99).

Результаты: В исследовании частота распределения AA, AC и CC генотипов в процентном соотношении составила: 55(n=105): 39(n=74): 6(n=12) и соответствовала данным европейской популяции женщин. У пациенток с СС генотипом исходно отмечались сравнительно более высокие значения биохимических маркеров костного ремоделирования и сниженная МПК в сравнении с AA и AC ($p>0,05$). В-Crosslaps снижался раньше и в большей степени, чем остеокальцин (ОК). У пациенток с AA и AC генотипом максимальное снижение В-Crosslaps на 87,6% отмечено уже через 1 месяц после начала лечения. Далее он постепенно повышался и через 12 месяцев составил -62,9% и -64,7% по сравнению с исходным уровнем. У пациенток с СС (n=12) генотипом максимальное снижение В-Crosslaps на 91,5% регистрировали также через 1 месяц после начала приема ЗК. В дальнейшем он практически не менялся, составив -92,2% через 6, -87% через 9 и -73,8% через 12 месяцев от исходных значений, что свидетельствует о сохранении выраженной супрессии костной резорбции. Достоверных различий в динамике БМКР у пациенток с AA и AC генотипом отмечено не было. Через 1 месяц после инфузии ЗК показатели ОК у пациенток с AA, AC генотипом снизились на 33,6 и 36,4%, а через 3 месяца на 46,6 и 49,4%. Максимальное снижение ОК на 51(AA) и 51,4% (AC) зафиксировано через 6 месяцев терапии. ОК у обладателей AA и AC генотипа постепенно повышался к 12 месяцу терапии и составил 44,4% и 43,5% от базального уровня. Реакция ОК у носителей СС генотипа в первые 6 месяцев от начала антирезорбтивной терапии была аналогичной по сравнению с носителями AA и AC генотипа. В дальнейшем уровень ОК продолжал снижаться и наиболее низкие показатели – (-58%) от исходных значений были получены через 12 месяцев антирезорбтивной терапии. На фоне второго года терапии зафиксирована аналогичная динамика БМКР. Максимальная степень снижения как показателей резорбции, так и формирования, была у пациенток с СС-генотипом. У носителей AA, AC и СС генотипа повышение МПК в L1-L4 через 12 месяцев лечения составило 4,2, 3,2, 4,2 % ($p=0,03$) соответственно. Через 24 месяца терапии ЗК у носителей AA и AC полиморфизма получена положительная динамика МПК в L1-L4 (по 4,9%) ($p=0,027$). У пациенток с СС генотипом в L1-L4 отмечено снижение МПК на 5,6% ($p=0,058$). Через 12 месяцев у пациенток с AA, AC и СС генотипом повышение МПК в Neck left, Neck total left составило 3, 3 и 4% ($p=0,62$); через 24 месяца - 2, 2,3 и 2% ($p=0,54$) соответственно.

Выводы: У пациенток с различными генотипами В-Crosslaps снижался быстрее и более выражено по сравнению с ОК, что обеспечило положительный баланс костного обмена и достоверный прирост МПК через 12 и 24 месяца антирезорбтивной терапии ЗК во всех исследуемых областях скелета. У пациенток с СС генотипом через 24 месяца терапии на фоне выраженного торможения костного обмена получено снижение МПК в L1-L4 на 5,6% ($p=0,058$).

Обсуждение: Данные о том, что пациенты с СС генотипом характеризуются «бедным» ответом на антирезорбтивную терапию азотсодержащими БС в нашей работе нашли свое объяснение. В результате гиперторможения костного обмена происходит довольно гомогенная минерализация, что может привести к микропереломам, повышению порозности костей и патологическим переломам на фоне терапии БС. Использование БС с высоким антирезорбтивным потенциалом и пролонгированным действием у женщин с СС генотипом вызывает много вопросов и требует дополнительных исследований. Определение полиморфизмов гена ФДС позволит персонифицировать подходы к антирезорбтивной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Остеопороз; золедроновая кислота; лечение.

PHARMACOGENETIC FEATURES OF ZOLEDRONIC ACID IN WOMEN WITH POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

© Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Kuznetsov S.Yu., Sukhikh G.T.

National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov

KEYWORDS: Osteoporosis; treatment; zoledronic acid.