

ВЛИЯНИЕ ЗОЛЕДРОНОВОЙ КИСЛОТЫ И ИБАНДРОНАТА НА КОСТНЫЙ МЕТАБОЛИЗМ У ЖЕНЩИН С ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫМ ОСТЕОПОРОЗОМ

О.В. ЯКУШЕВСКАЯ^{1*}, Е.В. БОРДАКОВА², А.А. ГАВИСОВА³, С.Ю. КУЗНЕЦОВ⁴, С.В. ЮРЕНЕВА⁵, Т.Ю. ИВАНЕЦ⁶, В.П. СМЕТНИК⁷, Г.Т. СУХИХ⁸

¹ м.н.с. отделения гинекологической эндокринологии;

² аспирант 3-го года обучения отделения гинекологической эндокринологии

³ науч.сотр., к.м.н., врач отделения гинекологической эндокринологии

⁴ к.м.н., врач отделения гинекологической эндокринологии

⁵ вед.науч.сотр, д.м.н., врач отделения гинекологической эндокринологии

⁶ зав.научно-диагностической лабораторией

⁷ д.м.н., профессор, врач высшей категории, заслуженный деятель науки РФ

⁸ академик РАМН, директор ФГБУ НЦ АГиП им. В.И.Кулакова Минздравсоцразвития РФ

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития России (директор академик РАМН Г.Т. Сухих, Москва)

Цель исследования. Провести сравнительный анализ влияния золедроновой кислоты и ибандроната на костный метаболизм у постменопаузальных женщин с остеопорозом.

Методология. Открытое проспективное исследование.

Материал исследования. Женщины с постменопаузальным остеопорозом, получающие терапию золедроновой кислотой (n=225) и ибандронатом (n=64).

Методы исследования. Оценка соматического статуса, лабораторные и инструментальные исследования (клинический анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические маркеры костного ремоделирования (БМКР) сыворотки крови: В-CrossLaps — маркер резорбции, остеокальцин — маркер костеобразования, ЭКГ и консультация терапевта по необходимости, остеоденситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) L₁—L₄ и Neck).

Результаты исследования. Проведено проспективное исследование в течение 12 месяцев по изучению влияния азотсодержащих бисфосфонатов на костный метаболизм. Изучена динамика биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР) на фоне терапии золедроновой кислотой и ибандронатом. Получено достоверное снижение как маркеров резорбции (В-Crosslaps), так и формирования костной ткани (остеокальцин). Показатель резорбции костной ткани снижался раньше (уже через 1 месяц) и в большей степени, чем показатель формирования. Полученный характер изменения БМКР на фоне антирезорбтивной терапии обеспечил положительный баланс костного обмена и увеличение минеральной плотности костной ткани.

Выводы. Золедроновая кислота и ибандронат оказывали быстрый и мощный эффект на костный метаболизм. Преимущественное снижение маркеров резорбции достоверно обеспечивало положительную динамику МПК. Результаты исследования подтвердили возможность использования БМКР для ранней диагностики (через 1 месяц) реакции на антирезорбтивную терапию и определения индивидуального ответа пациентов на проводимую терапию задолго до изменения МПК. На фоне терапии золедроновой кислотой отмечен наибольший прирост МПК в сравнении с терапией ибандронатом (p<0,05).

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, золедроновая кислота, ибандронат, минеральная плотность кости, маркеры костного метаболизма.



ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз является одной из медико-социальных проблем в развитых странах мира. Согласно подсчетам, в Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн. человек (10% населения страны), еще 20 млн. имеют остеопению. Таким образом, 34 млн. человек имеют высокий риск переломов [2]. Существует первичная и вторичная формы остеопороза. В структуре первичного остеопороза 85% приходится на постменопаузальный. Среди городского населения России 24% женщин в возрасте 50 лет и старше имеют один остеопоротический перелом [1,11]. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами шейки бедра [13]. В Российской Федерации от 30,8 до 35,1% женщин погибают в течение

полугода после перелома шейки бедра, а 65,5% становятся инвалидами и нуждаются в дорогостоящих реабилитационных мероприятиях [3,4,6]. Препаратами первой линии для лечения постменопаузального остеопороза и профилактики переломов являются азотсодержащие бисфосфонаты [5]. Эффективность терапии во многом зависит от приверженности пациента, т.е. готовности долго и правильно принимать препарат. Для лечения такого хронического заболевания как остеопороз необходима длительная терапия в течение 3–5 лет. Поэтому применение бисфосфонатов с пролонгированным эффектом является приоритетным [8,10].

* e-mail: ykushox83@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение 12 месяцев на базе отделения гинекологической эндокринологии мы проводили открытое проспективное исследование. Под наблюдением находились 289 женщин с постменопаузальным остеопорозом (225 пациенток получали терапию золедроновой кислотой — основная группа; 64 получали терапию ибандронатом — группа сравнения).

Критерии включения: наличие диагностированного остеопороза (минеральная плотность костной ткани поясничного отдела позвоночника и /или шейки бедра $\leq -2,5$ SD по Т-критерию); отсутствие выраженного нарушения функции почек (клиренс креатинина не менее 35 мл/мин, референсные биохимические показатели крови).

Критерии исключения: текущая медикаментозная терапия по поводу остеопороза, включая ЗГТ, в течение последних 6 месяцев; злокачественные заболевания в анамнезе в течение 5 предшествующих лет, болезнь Педжета, любая из вторичных причин остеопороза, кишечная мальабсорбция в анамнезе.

Участницам исследования проводилась терапия золедроновой кислотой (в/в, капельно, в дозе 5 мг) — I группа или ибандронатом (150 мг $\times$ 1 раз в месяц) — II группа исследования. Динамику МПК определяли с помощью рентгеновской двухэнергетической абсорбциометрии (GE Healthcare, Lunar Prodigy, DF+13113). Скрининг маркеров костного ремоделирования (через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев) проводили с помощью тест-системы для определения БМКР (B-Crosslaps, остеокальцин) «ROCHE».

Для статистической обработки данных использовали программу «Statistica-6», критериев Вилконсона, Манна-Уитни, χ^2 , корреляционного анализа Пирсона. При статистической обработке данных в качестве меры центральной тенденции количественных признаков выбрана медиана (Me), а в качестве интервальной оценки — верхний (L) и нижний квартили (H), т.к. исследуемые данные не подчиняются закону нормального распределения. Результаты представлены в виде Me (L-H).

Результаты. Как следует из табл. 1 и 2, показатели пациенток I и II групп друг от друга статистически не отличались.

Исходные значения БМКР соответствовали нормативам постменопаузального периода. Исходная МПК соответствовала значениям остеопороза.

В течение года всем пациентам проводили динамическую оценку биохимических маркеров костного ремоделирования: исходно и через 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев. Через 12 месяцев после в/в

инфузии золедроновой кислоты определили динамику МПК (рис. 1).

Как показано на рис. 1, максимальное снижение B-Crosslaps (BC) на 88%/72% отмечено уже через 1

Таблица 1.
Основные клиничко-анамнестические данные пациенток и значения БМКР

Показатели	I группа (n=225)	II группа (n=64)	P
Возраст	60(55—64)	59(54—66)	0,36
Возраст менопаузы	50(39—54)	51(47—53)	0,58
Продолжительность менопаузы	7 (2—13)	12 (5—19)	0,22
Жалобы			
Боли в пояс.отделе позвоночника в %(n)	56,4 (n=127)	69 (n=44)	0,28
Боли в груд.отделе позвоночника в %(n)	19 (n=43)	15,6 (n=10)	0,36
Снижение роста более 3 см за жизнь в %(n)	22,6 (n=51)	28 (n=18)	0,24
Факторы риска остеопороза и переломов			
Предшествующие переломы в %(n)	18,2 (n=41)	53,1 (n=34)	0,23
Отягощенная наследственность по переломам в %(n)	36 (n=81)	23,4 (n=15)	0,41
Базальные уровни БМКР			
B-CrossLaps	0,45 (0,34—0,48)	0,36 (0,29—0,41)	0,1
Остеокальцин	23,7 (21,8—25,4)	23,9 (20,9—26,7)	0,27

Таблица 2.
Исходные значения МПК в позвоночнике и шейке бедра

Локализация	I группа Значение гр/см ² / T-score SD	II группа Значение гр/см ² / T-score SD	P
L ₁ —L ₄	0,892(0,859—0,916) -2,5(-1,8—-2,8)	0,884 (0,822—0,960) -2,5(-1,8—-2,8)	0,94
Neck left	0,788(0,752-0,810) -1,8(1,5—-2,2)	0,777(0,713-0,823) -1,8(-1,5—-2,2)	0,87
Neck left total	0,764(0,748—0,806) -1,9(-1,0—-2,1)	0,767(0,739—0,900) -1,9(-1,0—-2,1)	0,63

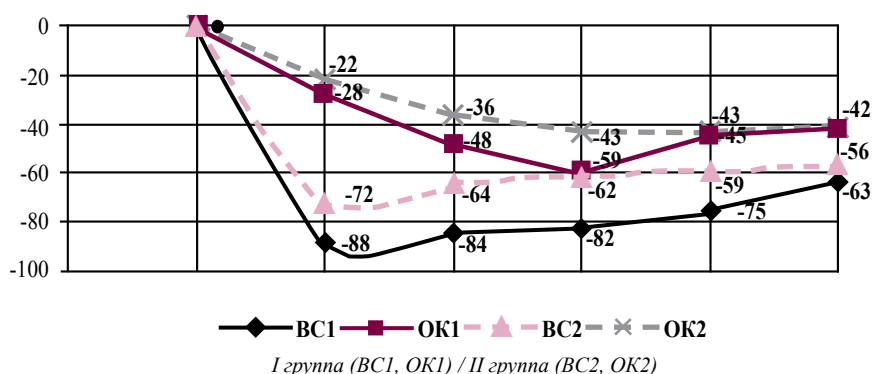
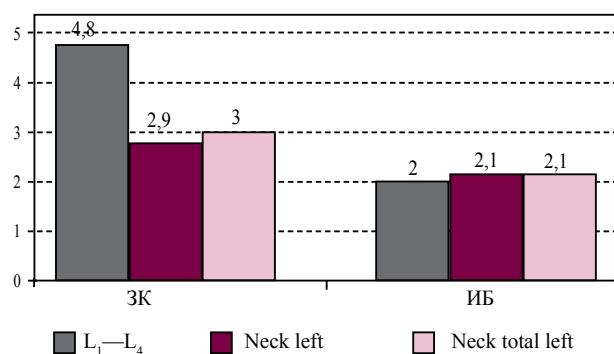


Рис 1. Динамика БМКР через 1, 3, 6, 9, 12 месяцев (p<0,05)

Рис 2. Прирост МПК через 12 месяцев терапии ($p < 0,05$)

месяц терапии золедроновой кислотой и ибандронатом. В дальнейшем показатели костной резорбции постепенно повышались. Однако даже через 12 месяцев терапии уровень β -Crosslaps был снижен на 63%/56% от исходных значений. Через 1 месяц после в/в инфузии золедроновой кислоты получено достоверное снижение остеокальцина на 28%. Максимальное снижение уровня остеокальцина на 59%/43% отмечено через 6/3 месяца после начала терапии, и в течение последующих месяцев наблюдения данный показатель существенно не менялся. Через 12-му месяцев показатели костеобразования были ниже исходных на 42%/42%. К 12 месяцу степень снижения показателя резорбции (B-Crosslaps) была в 2 раза большей, в сравнении с показателем костеобразования (остеокальцин) в обеих группах исследования ($p < 0,05$). Снижения B-Crosslaps менее 30% не было отмечено ни у одной пациентки ($p > 0,05$).

На фоне преимущественного торможения процессов резорбции костной ткани через 12 месяцев после инфузии золедроновой кислоты отмечалось увеличение минеральной плотности костной ткани как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра ($p < 0,05$). На фоне терапии золедроновой кислотой отмечен наибольший прирост МПК в сравнении с терапией ибандронатом ($p < 0,05$).

Обсуждение. В нашем исследовании на фоне терапии азотсодержащими бисфосфонатами получена положительная динамика МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и в шейке бедра.

Поиски данных, посвященных возможности использования биохимических маркеров костного обмена для мониторинга лечения постменопаузального остеопороза и изучения закономерности их изменений на фоне терапии бисфосфонатами, выявили большое количество крупных рандомизированных клинических исследований [9,12]. В рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании **HORIZON Pivotal Fracture Trial** с участием 3889 женщин в постменопаузе (средний возраст 74,5 лет) в течение 36 месяцев ежегодно получали терапию золедроновой кислотой в дозе 5 мг в виде внутривенной инфузии 1 раз в год. В исследовании оценивали

изменения уровней маркеров резорбции костной ткани (С-телопептид коллагена I-типа в сыворотке крови) и костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы и N-концевого пропептида коллагена I-типа). На 12 месяце исследования снижение уровней маркера резорбции в сыворотке крови составило 59% (95% ДИ 55-63), $p < 0,001$. Показатели формирования костной ткани к 12 месяцу терапии снижались на 30% (95% ДИ 24-32) и 58% (95% ДИ 55-60%) соответственно ($p < 0,005$). Наши результаты были аналогичными, уровень снижения маркеров резорбции через 12 месяцев составил 63%, а маркеров формирования на 42% [14,16].

В нашей работе пациентки были значительно моложе — медиана возраста составила 60 лет. Кроме того, в нашем исследовании определялся другой маркер костеобразования — остеокальцин — и проводился более детальный анализ БМКР. Тем не менее характер изменений БМКР — преимущественное торможение костной резорбции в сравнении с формированием костной ткани на фоне терапии золедроновой кислотой — оказался аналогичным в двух исследованиях.

С целью оптимизации приверженности терапии ибандронатом ($n=144$) в многоцентровом исследовании РКИ **MOPS** (Monthly Oral Pilot Study) определили действие различных доз (50 мг, 100 мг, 150 мг) на маркеры костного ремоделирования при приеме препарата 1 раз в месяц. Через 12 месяцев терапии 100 и 150 мг ибандроната отмечалось достоверное снижение маркеров костного ремоделирования: СТХ сыворотки крови снизился на 40,7% и 56,7%, а СТХ мочи на 34,6% и 54,1% соответственно ($p < 0,001$) [17]. В нашем исследовании на фоне терапии ибандронатом более подробно анализировалась динамика как показателей резорбции, так и показателей формирования. И через 12 месяцев терапии степень снижения составила 56% для B-Crosslaps и 42% для остеокальцина ($p < 0,05$).

В заключение можно отметить, что у пациенток, получавших терапию ибандронатом, характер изменений БМКР несколько отличался в сравнении с пациентками на фоне терапии золедроновой кислотой ($p > 0,05$). Отсутствие тенденции к восстановлению БМКР на фоне терапии ибандронатом можно объяснить наиболее частой кратностью приема данного бисфосфоната и, соответственно, частой, монотонной супрессией костного обмена. Особенности торможения процессов костного ремоделирования на фоне приема золедроновой кислоты и ибандроната можно объяснить разной степенью сродства препаратов к гидроксипатиту костной ткани [16].

Мониторинг биохимических маркеров костного метаболизма дает ценную информацию о реакции на проводимую антирезорбтивную терапию задолго до соответствующих изменений МПК и позволяет уже через 1 месяц от начала антирезорбтивной терапии

оценить индивидуальный ответ пациента на лечение. Так как, в проведенном исследовании у 85% пациентов снижение маркеров составило более 60%, можно с уверенностью отметить достоверный антирезорбтивный потенциал золедроновой кислоты и ибандроната. Учитывая, что определение минеральной плотности кости с целью мониторинга лечения, как правило, проводят не ранее чем через 12—24 месяца после начала лечения, определение биохимических маркеров костной резорбции может служить информативным ранним маркером оценки эффективности лечения. Кроме того, уровень супрессии БМКР напрямую коррелирует со степенью снижения риска остеопоротических переломов [12]. Приверженность терапии составляет 100% на препарате в течение 1 года, что очень важно для снижения риска переломов и может повысить мотивацию пациенток к дальнейшему лечению постменопаузального остеопороза. Полученные данные подтверждают высокий антирезорбтивный потенциал внутривенных форм бисфосфонатов в лечении остеопороза.

SUMMARY

In open prospective study we determine the efficacy of zoledronic and ibandronic acids on bone metabolism markers and bone mineral density in women with postmenopausal osteoporosis. 225 women with postmenopausal osteoporosis treated with zoledronic acid in dose 5 mg, intravenously, once a year and 64 women treated ibandronic acid were followed up. The investigators assessed clinical and medical history data, evaluated the gynecological and somatic statuses, and made laboratory and instrumental studies: clinical, biochemical blood tests, general urinalysis, determination of serum bone metabolism markers (B-Crosslaps, osteocalcin), osteodensitometry and electrocardiography, therapist's examination if needed. Therapy with zoledronic acid 5 mg once a year and ibandronic acid 150 mg once a month was followed by a significant reduction in resorption markers (B-Crosslaps) just following one month. Formation markers decreased to a lesser degree, which was indicative of preserved positive bone remodeling balance during the therapy. Determination of biochemical markers of bone remodeling permits assessment of an individual patient response to antiresorptive therapy just in the first month after infusion. Zoledronic acid or ibandronic acid therapy exerts a rapid and potent effect on bone metabolism, mainly by inhibiting the resorption processes.

KeyWords: *postmenopausal osteoporosis, zoledronic and ibandronic acids, bone mineral density, bone metabolism markers.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение остеопороза (2-е издание) // «ГЕОТАР-Медиа» — 2009.

2. Лесняк О.М. «Аудит состояния проблемы остеопороза в странах восточной европы и центральной азии 2010» // Остеопороз и остеопения. — 2.2011. — С.3—6.

3. Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопения. — 2002. — №1. — С.8—11.

4. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. // В кн. «Руководство по остеопорозу». — М.: Бином, 2003. — С.10—53.

5. American association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocr. Prac. — 2003. — Vol.9, №6. — P.544—564.

6. Baro F.B., Rodriguez B., Guinot M. Osteopenia and fractures. // Meeting Abstracts of the 12th World Congress on the Menopause. Climacteric 2008; 11(Suppl.2), P.255.

7. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // New Engl. J. Med. — 2007, May 3. — №356(18), P.1809—1822.

8. Brown J.P., Josse R.G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. — 2002. — 167 (10 suppl). — P.S1—S34.

9. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. [Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation]. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // Osteoporosis Int. — 2000. — 11(Suppl 6). — S2—17.

10. Institute for Clinical Systems Improvement (ICST) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of osteoporosis. — 3rd edition. — July 2004. — www.ICST.org.

11. Fox K.M., Cummings S.R., Kelsey J.I. Family history and risk of osteoporotic fracture. // Osteoporosis Int. 1998. Vol.8. P.557—562.

12. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk // Osteoporosis Int. — 2000. — №11 (Suppl 6). — P.S55—65.

13. Green A.D., Colon-Emeric C.S. et al. Does this woman have osteoporosis? // JAMA. — 2004. — №292 (23). — P.2890—2900.

14. Hadji P. Managing bone health with Zoledronic acid: a review of randomized clinical study results // Climacteric — 2011. — №14 — P.321—332.

15. Keith Thompson, Michael J. Rogers. Statins Prevent Bisphosphonate-induced γ , δ -T-cell Proliferation and Activation in vitro. // J. Bone and Miner. Res. — 2004. — Vol.19. — P.278—288.

16. Reid D., Delmas P., Eastell et al. The Addition of Once-Yearly Zoledronic Acid 5 mg to Non-Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis Reduce Fractures in Postmenopausal Women: The HORIZON PFT. // 19th Annual Meeting. -Orlando, USA. — 2008. — P.36.7.

17. Reginster J.Y., Wilson K.M., Dumont E. et al. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study // J Clin Endocrinol Metab. 2005, Sep; 90(9):5018—5024.

Данное исследование проведено при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма». ООО «Новартис Фарма» не влияло на содержание данной статьи.