

РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО МНОГОЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И ПЕРЕНОСИМОСТИ АЛОСТИНА (СИНТЕТИЧЕСКОГО КАЛЬЦИТОНИНА ЛОСОСЯ) ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ, ОСЛОЖНЕННОМ КОМПРЕССИОННЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ

Е.Г. ЗОТКИН¹, Ю.А. САФОНОВА¹, Т.В. ХАРИТОНОВА²,
Л.Я. РОЖИНСКАЯ³, С.Д. АРАПОВА³, Л.К. ДЗЕРАНОВА³, Н.Н. МОЛИТВОСЛОВА³, А.А. ШИШКИНА³

¹Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования,

²СПбГУЗ «Городской гериатрический медико-социальный центр», Санкт-Петербург

³Эндокринологический научный центр РОСМЕДТЕХНОЛОГИЙ, г. Москва



Кальцитонин является полипептидным гормоном, секретируемым парафолликулярными клетками щитовидной железы. Его основной эффект проявляется в физиологическом подавлении костной резорбции путем снижения активности остеокластов из их предшественников. Предположение о существовании субстанции, вызывающей снижение кальция в крови, было сделано Barber в 1876 и Nonidez в 1932 году, однако лишь D.H. Copp (1961) обосновал наличие гипокальциемического фактора и назвал его «кальцитонином». Уже в 1963 году I. MacIntyre в журнале *Lancet* публикует статью, в которой приводятся доказательства обнаружения кальцитонина, а P.F. Hirsh в 1964 году устанавливает, что тирокальцитонин продуцируется тироидными железами (*Science*). В конце 60-х годов группой авторов (R.K. O'Dor, C.O. Parkes, D.H. Copp) был открыт аминокислотный состав кальцитонина, а затем и пространственная структура гормона (H.D. Naill, D.H. Copp, J.T. Potts). В 1969 году был синтезирован кальцитонин лосося, именно с этого времени начинается широкое изучение этого препарата на процессы костного метаболизма у человека.

В следующем десятилетии было проведено достаточно большое количество клинических исследований среди женщин в менопаузе, мужчин и женщин с низкой костной массой, с установленным остеопорозом, показавших, что кальцитонин лосося способен вызывать стабилизацию или повышать минеральную плотность костной ткани (МПК) [4, 8, 9]. Этот эффект предотвращения костных потерь был продемонстрирован в различных участках скелета (позвоночнике, дистальном отделе предплечья, шейке бедренной кости), но наиболее часто он определялся в позвоночнике. Однако вопрос о влиянии кальцитонина на риск переломов оставался открытым. В связи с этим J.A. Kanis и E.V. McCloskey (1998) проанализировали данные завершившихся клинических исследований, чтобы подтвердить или опровергнуть гипотезу о возможном влиянии кальцитонина на риск переломов [7].

С этой целью был проведен поиск литературы в системе Medline с 1988 по 1997 год включительно рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых сравнивался эффект кальцитонина, применявшегося в парентеральной форме и в виде назального спрея — и плацебо. Пациенты, включенные в группу плацебо, могли получать препараты

кальция и витамина D или только кальций. Продолжительность наблюдения должна была составлять не менее 6 месяцев. Из 57 РКИ было отобрано 16, удовлетворявших критериям включения. Однако формально провести метаанализ этих исследований было невозможно из-за различной их длительности и различных способов оценки вертебральных переломов. Авторы могли лишь ограничиться расчетом относительного риска (RR — relative risk) с доверительным интервалом 95% (ДИ).

Оказалось, что среди 1309 пациентов, получавших терапию кальцитонином лосося, был зафиксирован 237 вертебральных переломов, а среди 678 пациентов, вошедших в контрольную группу, было выявлено 271 вертебральный перелом. Таким образом, риск вертебральных переломов на фоне приема кальцитонина лосося снижался на 55% (RR 0,45; 95% ДИ 0,39—0,55). В тех исследованиях, в которых анализировались невертебральные переломы, кальцитонин лосося ассоциировался со значительным снижением их риска (RR 0,34; 95% ДИ 0,17—0,68). Риск всех переломов снизился на 57% (RR 0,43; 95% ДИ 0,43—0,64). При дальнейшем анализе были исключены исследования, в которых не было сведений о количестве пациентов, получивших вертебральный перелом, а было указано лишь на общее количество вертебральных переломов. Оказалось, что относительный риск вертебральных переломов составил 0,80 (95% ДИ 0,64—1,01) и достиг границы достоверности. Относительный риск невертебральных переломов составил 0,48, однако статистически был недостоверен (95% ДИ 0,20—1,15).

В заключение данной работы авторы сделали вывод о том, что при применении кальцитонина лосося риски вертебральных и невертебральных переломов снижались. Однако при проведении объединенного анализа всех РКИ имелись ограничения, которые не позволили убедительно показать эффективность кальцитонина. Во-первых, не во всех исследованиях указывалась локализация невертебральных переломов, в некоторых работах переломы вообще не случались. Во-вторых, если все исследования были рандомизированные, то не все были слепо. В-третьих, только в двух РКИ длительность наблюдения составила 2 года. Влияние кальцитонина лосося на риск переломов проксимального отдела бедренной кости непосредственно не изучалось.

Интерес к клиническому использованию кальцитонина лосося при длительном лечении постменопаузального остеопороза существенно возрос с момента внедрения в практику

назального спрея. В 2000 году было завершено исследование, получившее название PROOF (the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures), основной целью которого было определение длительной эффективности и безопасности кальцитонина лосося в виде назального спрея в предотвращении вертебральных переломов у женщин в постменопаузальном периоде с диагностированным остеопорозом [5]. Это исследование было двойным слепым плацебо-контролируемым, в него было включено 1255 женщин, набор которых осуществлялся в 42 центрах США и Великобритании с 1991 по 1993 год. Участники исследования получали назальный кальцитонин лосося в дозах 100, 200 и 400 МЕ или плацебо-спрей в течение 5 лет. Все пациентки дополнительно получали 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D ежедневно. У 911 женщин на момент включения в исследование определялось от 1 до 5 компрессионных переломов, 269 не имели переломов, и 65 женщин имели более 5 переломов. 11 женщин были исключены из исследования из-за невозможности получить анализ рентгенограмм позвоночника по различным причинам.

Оценивали МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедренной кости, наличие переломов грудного и поясничного отделов позвоночника, биохимические маркеры костного обмена (сывороточный С-телопептид коллагена I типа, N-телопептид мочи коллагена I типа, костноспецифическую щелочную фосфатазу, остеокальцин), антитела к кальцитонину.

Через 1 и 2 года от начала исследования отмечено статистически значимое повышение МПК в позвоночнике во всех группах пациентов, получавших назальный кальцитонин лосося, по сравнению с группой плацебо. На протяжении последующих 3 лет наблюдения МПК в позвоночнике не снижалась, однако достоверных различий между группами вмешательства и плацебо к концу исследования получено не было. Такие же результаты были получены по показателю МПК бедра. В среднем МПК в позвоночнике на фоне лечения назальным кальцитонином лосося увеличилась на 1,5% за 5 лет.

Уровень сывороточного С-телопептида коллагена I типа снижался в течение всех 5 лет наблюдения в группах пациентов, получавших назальный кальцитонин лосося в дозе 200 и 400 МЕ, что свидетельствовало об антирезорбтивном эффекте препарата.

Расчетные данные показали 33% снижение относительного риска развития новых вертебральных переломов в группе пациентов, получавших назальный спрей кальцитонина лосося в дозе 200 МЕ, по сравнению с группой плацебо (RR 0,67; 95% ДИ 0,47—0,97). Снижение риска повторных компрессионных переломов составило 36% (RR 0,64; 95% ДИ 0,43—0,96). Не было получено достоверных различий между группами, получавшими 100 и 400 МЕ назального спрея кальцитонина лосося, и плацебо. В связи с небольшим количеством переломов другой локализации, включая переломы проксимального отдела бедренной кости, произошедших за 5 лет у наблюдавшихся пациентов, какие-либо расчеты относительного риска проводить не имело смысла.

У 26—34% пациентов, получавших различные дозы назального спрея кальцитонина лосося, определялся повышенный титр антител к кальцитонину (≥ 1000), однако наличие антител не влияло на основной эффект препарата.

Исследование PROOF показало, что эффективной дозой назального спрея кальцитонина лосося является 200 МЕ при его ежедневном применении, при этом влияние на МПК оказалось минимальным. «Антипереломный» эффект препарата не был получен при использовании других доз, что

может быть обусловлено наличием нейтрализующих антител. Основным механизмом действия кальцитонина лосося является подавление костной резорбции.

Дополнительный post hoc анализ исследования PROOF показал, что у женщин в возрасте старше 70 лет (75,4 $\pm$ 4,5) снижение относительного риска вертебральных переломов составило 44% по сравнению с 33% снижением для общей когорты пациентов (средний возраст 69,0 $\pm$ 8,1), получавших назальный кальцитонин лосося в дозе 200 МЕ.

Поскольку не только в исследовании PROOF (кальцитонин), но и в ряде других РКИ, например, MORE (ралоксифен), показано, что «антипереломный» эффект антирезорбтивных препаратов развивался при незначительном повышении МПК, было высказано суждение о том, что эти препараты больше влияют на качественные характеристики кости, чем количественные параметры. Это послужило поводом для проведения 2-летнего плацебо-контролируемого двойного слепого клинического исследования QUEST (Qualitative Evaluation of Salmon Calcitonin Therapy) [6]. Пациенты были распределены на две группы: первая группа (n=46) получала терапию назальным спреем кальцитонина лосося в установленной терапевтической дозе 200 МЕ ежедневно, вторая, контрольная группа (n=45) принимала только препараты кальция. По результатам магнитно-резонансной томографии высокого разрешения дистального отдела предплечья было показано увеличение показателя объем кости/общий объем, количества трабекул, уменьшение расстояния между трабекулами в различных регионах кости, что свидетельствовало об анаболическом эффекте кальцитонина. На тот период времени исследование QUEST оказалось первым проспективным исследованием, в котором были получены доказательства влияния антирезорбтивной терапии на микроархитектуру кости.

Установленный анальгетический эффект кальцитонина позволил существенно расширить показания для его клинического применения. Прежде всего, обезболивающее действие кальцитонина продемонстрировано при заболеваниях, связанных с повышенной костной резорбцией (остеопорозе, костной болезни Педжета, метастазах в кость). Особо следует отметить возможность кальцитонина лосося быстро купировать болевой синдром, обусловленный «острым» компрессионным переломом позвонков. Как правило, в этих случаях максимальный клинический эффект развивался к концу 3-го месяца его применения. Вместе с тем в ряде многочисленных работ указывается на выраженный анальгетический эффект кальцитонина при других заболеваниях и состояниях, таких как гемиплегия, адгезивный капсулит, анкилозирующий спондилит, ревматоидный артрит, остеоартрит, пептическая язва, фантомные боли, диабетическая полинейропатия, альгодистрофия или болезнь Зудека. Разнообразие представленной патологии позволяет сделать вывод о том, что кальцитонин лосося способен влиять как на ноцицептивную, так и на смешанную (ноцицептивную и нейропатическую) боль [1, 2, 3]. Существует несколько объяснений анальгетического действия кальцитонина, которые базируются на обсуждении центральных и периферических механизмов, а именно взаимодействии между серотонинергической и катехоламинергической системами, воздействии на специфические рецепторы ЦНС, увеличении высвобождения β -эндорфинов, подавлении синтеза различных медиаторов воспаления (цитокинов, простагландинов), модуляции обмена кальция в клетках центральной и периферической нервной системы.

Достоинством кальцитонина лосося является его безопасность, пожалуй, его можно отнести к самым безопасным лекарственным препаратам из всех других видов современной терапии остеопороза. Преходящее покраснение лица, тошнота, редко ринит являются редкими побочными явлениями и быстро проходят после отмены препарата.

Фармакоэкономические расчеты, проводимые как за рубежом, так и в России, свидетельствуют о высокой стоимости как препарата кальцитонина лосося, так и лечения остеопороза этим лекарственным средством в целом. Появление генерических форм синтетического кальцитонина лосося — Алостина (Генфа медики С.А., Швейцария) — может способствовать расширению возможности его использования в клинической практике и пересмотру показаний к применению.

С целью изучения эффективности (анальгетической) и безопасности применения АЛОСТИНА 200 МЕ в лечении пациентов с постменопаузальным остеопорозом было проведено 3-месячное многоцентровое проспективное открытое сравнительное клиническое исследование.

Критериями включения служили: 1) женщины от 55 до 80 лет; 2) установленный остеопороз по Т-критерию ниже $-2,5$ SD в позвонках или шейке бедренной кости; 3) один или несколько подтвержденных рентгенологически компрессионных переломов тел позвонков; 4) наличие болевого синдрома (острого или хронического), связанного с остеопорозом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 женщин, которых рандомизировали в две группы. Первая группа состояла из 30 пациенток, которые в течение 3-месяцев получали комбинированную терапию АЛОСТИНОМ 200 МЕ по 1 дозе в нос ежедневно, а также кальций и витамин D₃ в суточной дозе 1000 мг и 400 МЕ соответственно. Средний возраст пациенток составил $75 \pm 5,7$ года. Пациенты второй группы ($n=30$) получали только кальций и витамин D₃ в суточной дозе 1000 мг и 400 МЕ, соответственно, их средний возраст составил $72,2 \pm 4,7$ года. Характеристика больных представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Характеристика больных

Показатель	Группа вмешательства (n=30)	Группа контроля (n=30)
Средний возраст, годы	$70,7 \pm 4,6$	$68,2 \pm 7,0$
Т-критерий позвоночника (L ₁ —L ₄)	$-3,13 \pm 0,67$	$-3,1 \pm 0,8$
Т-критерий бедра (Neck)	$-2,61 \pm 0,9$	$-1,94 \pm 0,8$
ВАШ боли в спине, баллы	$2,39 \pm 0,8$	$2,36 \pm 0,9$

Пациенты обеих групп оказались сопоставимы по возрасту, МПК в позвоночнике и шейке бедренной кости, а также по интенсивности боли в спине.

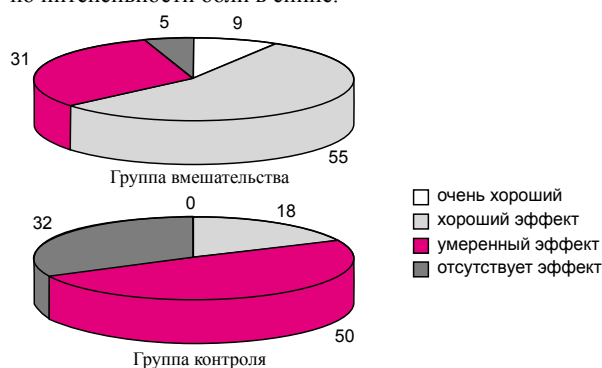


Рис. 1.

Удовлетворенность пациентов лечением в группе вмешательства и контрольной групп

В качестве основных методов исследования использовали оценку боли в спине по пятибалльной визуальной аналоговой шкале, рентгенографию грудного и поясничного отделов позвоночника, денситометрию позвоночника и проксимального отдела бедренной кости, а также измерение С-терминального телопептида коллагена I типа (β-кросслапс) и общего кальция сыворотки крови.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного лечения препаратом АЛОСТИН у пациенток отмечено снижение боли в спине с $2,39 \pm 0,7$ балла до $1,4 \pm 0,6$ ($p=0,04$). При анализе первичной документации и индивидуальных регистрационных карт следует выделить пациентов, у которых отмечался выраженный обезболивающий клинический эффект. Вероятно, это связано с меньшей давностью развития компрессионного перелома (менее 1 года). Вместе с тем у 7 из 10 пациенток снижался болевой синдром на 1—2 балла, то есть 70% пациенток ответили на терапию АЛОСТИНОМ. Генез боли в спине у лиц пожилого и старческого возраста сложен и является многофакторным, в силу этих причин применение только препаратов антирезорбтивного действия недостаточно. У пациенток, получавших только препараты кальция и витамина D₃, никаких достоверных изменений в интенсивности боли не наблюдалось.

В двух группах анализировалась удовлетворенность пациенток лечением (рис. 1.).

На фоне применения АЛОСТИНА хороший и очень хороший обезболивающий эффект отмечали 64% пациенток, в то время как у пациенток контрольной группы хороший эффект наблюдался лишь в 18% случаев на фоне нестероидных противовоспалительных препаратов и другой сопутствующей терапии.

У пациенток, у которых отмечалось повышение уровня С-терминального телопептида коллагена I типа (β-кросслапс), на фоне терапии АЛОСТИНОМ этот показатель костной резорбции снижался через 3 месяца от начала его применения. Изменений креатинина крови, общего и ионизированного кальция не отмечено.

Переносимость АЛОСТИНА во всех случаях была хорошей. Каких-либо нежелательных явлений в течение 3 месяцев не отмечалось. У 2 пациенток, получавших только препараты кальция и витамина D₃, отмечено появление запоров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата АЛОСТИН 200 МЕ № 2 (синтетический кальцитонин лосося) у пациенток с первичным остеопорозом, осложненным компрессионными переломами, позволяет в ряде случаев значительно уменьшить силу болевого синдрома в спине. Снижение средних значений показателя костной резорбции (β-кросслапс) свидетельствует о наличии антирезорбтивного действия у АЛОСТИНА, что может являться дополнительным маркером эффективности препарата.

На фоне лечения АЛОСТИНОМ каких-либо серьезных нежелательных явлений не отмечено. Наблюдались хорошая переносимость и безопасность препарата АЛОСТИН.

Таким образом, АЛОСТИН может быть рекомендован для использования пациенткам с постменопаузальным остеопорозом, осложненным компрессионными переломами тел позвонков.