

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ТЕРАПИИ ТЕРИПАРАТИДОМ (ФОРСТЕО) В ТЕЧЕНИЕ 1 ГОДА ПРИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ОСТЕОПОРОЗЕ

Л.Я. РОЖИНСКАЯ¹, С.Д. АРАПОВА¹, Л.К. ДЗЕРАНОВА¹, Н.Н. МОЛИТВОСЛОВОВА¹, А.В. ИЛЬИН¹, Н.И. САЗОНОВА¹, Т.О. ЧЕРНОВА¹, А.А. ШИШКИНА¹, И.И. ДЕДОВ¹, Л.И. БЕНЕВОЛЕНСКАЯ², О.А. НИКИТИНСКАЯ², Т.А. КОРОТКОВА², Н.В. ТОРОПЦОВА, А.В. СМИРНОВ, Н.В. ДЕМИН², В.К. НИКОЛЕНКО³, Л.К. БРИЖАНЬ³, Л.В. ЦИБИНА⁴

¹ГУ Эндокринологический научный центр РАМН, Москва,

²ГУ ИНСТИТУТ Ревматологии РАМН, Москва,

³ГЛАВНЫЙ ВОЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ГОСПИТАЛЬ им. БУРДЕНКО, Москва,

⁴ЭЛИ ЛИЛЛИ восток Са

Проведено многоцентровое открытое исследование, целью которого являлось изучение влияния терапии терипаратидом в дозе 20 мкг при ежедневном подкожном введении в течение года на минеральную плотность кости (МПК) позвонков и проксимальных отделов бедренной кости, на маркеры костного метаболизма, качество жизни пациенток, а также оценка безопасности лечения. В исследование было включено 50 женщин с постменопаузальным остеопорозом (Т-критерий L_1-L_4 в среднем $-3,2 \pm 0,6$ SD), у 70,8% которых были остеопоротические переломы. Исследование завершило 44 пациентки (78%). Динамику МПК оценивали методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на костных денситометрах «Prodigy» (GE Lunar Corporation, США) и «Hologic» 4500W с пересчетом стандартизированной МПК. Изменение костных маркеров в ответ на терапию оценивали по уровню в крови маркеров костеобразования — костной щелочной фосфатазы (КЩФ) и остеокальцина (ОК), а также по маркеру костной резорбции карбокситерминальному телопептиду — (СТХ — C-terminal cross-linking telopeptide). Через 12 мес. лечения выявлено статистически значимое повышение МПК L_1-L_4 на $12,5 \pm 6,6\%$, при отсутствии достоверного повышения МПК проксимальных отделов бедренной кости. Через 3 мес. терапии отмечено существенное повышение КЩФ, ОК и СТХ, которое к завершению лечения составило 197,2%, 385% и 526,3% соответственно. Также выявлено достоверное повышение качества жизни пациенток, оцененное по опроснику EQ-5D от исходного уровня к заключительному визиту. Нежелательные явления (НЯ) связанные с приемом препарата наблюдались у 44% пациенток, которые в большинстве случаев были легкими и не требовали отмены препарата. Терипаратид был отменен в связи с НЯ у 6 (12%) пациенток. Таким образом ежедневные инъекции 20 мкг терипаратида в течение 12 мес. у женщин с постменопаузальным остеопорозом позволяют значительно увеличить МПК в поясничном отделе позвоночника, что сопровождается активацией процессов костеобразования и резорбции, которое выявляется уже на ранних этапах лечения. Лечение терипаратидом улучшает качество жизни пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Препарат терипаратид обладает хорошей переносимостью и безопасностью при ежедневном подкожном введении в течение одного года.



МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В течение последних 5—10 лет в лечении остеопороза (ОП) был достигнут значительный прогресс. Наибольшее внимание уделялось изучению антирезорбтивных препаратов, которые включают эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР) и бисфосфонаты. Действие антирезорбтивных препаратов при ОП реализуется через подавление активности остеокластов, что вызывает снижение уровня костного метаболизма и уменьшает глубину резорбтивных полостей. Это способствует улучшению механической прочности и увеличивает минерализацию кости. Однако костное ремоделирование является двусторонним процессом, то есть уменьшение активности остеокластов из-за антирезорбтивного лечения сочетается с уменьшением активности остеобластов [2, 3, 8, 15, 20, 21]. Не вызывает сомнений, что антирезорбтивная терапия останавливает прогрессирование ОП. Это отражается в увеличении минеральной плотности путём заполнения ремоделирующих пространств и увеличения минерализации матрикса, однако антирезорбтивная терапия только консервирует, но не восстанавливает разрушенную микроархитектуру. В тяжелых случаях ОП только прекращение потери костной ткани может быть недостаточным для предотвращения будущих переломов. В этих случаях лечение, стимулирующее костеобразование и восстанавливающее костные потери, может предотвратить переломы [9].

В настоящее время появились новые препараты, обладающие анаболическим действием, и первым представителем данного класса, зарегистрированным в нашей стране, стал препарат Терипаратид (Форстео, Эли Лилли, США). Терипаратид (рекомбинантный человеческий паратиреоидный

гормон [1—34]) стимулирует формирование костной ткани посредством прямого влияния на остеобласты. Кроме того, препарат опосредованно увеличивает кишечную абсорбцию и канальцевую реабсорбцию кальция, а также экскрецию фосфатов почками. В клинических исследованиях было продемонстрировано, что терипаратид способствует образованию новой костной ткани как в костях с трабекулярным, так и кортикальным строением, преимущественно стимулирует функцию остеобластов, улучшает архитектуру кости, увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПК) и минеральную массу кости, предотвращает развитие переломов у женщин с остеопорозом [4, 7, 14, 17]. Так, в исследовании у пожилых женщин с переломами позвоночника, не принимавших ранее антирезорбтивных препаратов, терапия терипаратидом привела к снижению риска новых переломов на 65% по сравнению с группой, получавшей плацебо [17]. Терапевтическая доза терипаратида была выбрана на основе результатов 3-летнего исследования III фазы, в ходе которого были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость препарата у пожилых женщин с остеопорозом, которым препарат вводился подкожно в дозе 20 мкг/день [17].

Основной целью настоящего исследования являлось изучение влияния терапии терипаратидом в дозе 20 мкг при ежедневном подкожном введении в течение года на МПК позвоночника пациенток с постменопаузальным остеопорозом. Помимо этого изучалось влияние терипаратида на МПК шейки бедра и бедренной кости, уровень маркеров костного метаболизма, а также на качество жизни пациенток с остеопорозом.

Обследованы женщины, находящиеся в периоде постменопаузы, на базе 3 медицинских центров Российской Федерации (Эндокринологического научного центра РАМН,

Института ревматологии РАМН и Главного военного клинического госпиталя им. Н.Н. Бурденко, г. Москва) в период с ноября 2003 г. по декабрь 2004 г. Проведено многоцентровое открытое несравнительное контролируемое клиническое исследование III фазы, в условиях, наиболее приближенных к реальной клинической практике.

Исследование было проведено в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации, правилами качественной клинической практики и нормативными требованиями Российской Федерации. Проведение исследования было одобрено Независимыми этическими комитетами исследовательских центров. У всех пациенток до включения в исследование было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- амбулаторные пациентки в возрасте от 55 лет и старше, находившиеся в состоянии постменопаузы в течение не менее 2 лет,
- с установленным постменопаузальным остеопорозом (ПМО), при исследовании МПК — выявление ее снижения в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_4) и/или шейке бедра не менее чем на 2,5 стандартных отклонения (СО) по сравнению со средними значениями этих показателей у здоровых женщин в периоде пременопаузы.

Критерии исключения:

- болезнь Педжета, почечные остеодистрофии, остеомалация,
- любая другая из причин вторичного остеопороза, гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции,
- злокачественные новообразования в течение предшествующих 5 лет,
- некомпенсированные гипотиреоз и гипертиреоз,
- выраженные нарушения функции печени или почек,
- клинически значимые отклонения от нормы показателей кальция сыворотки крови, уровня 25-гидроксивитамина D и щелочной фосфатазы;
- сопутствующее лечение препаратами, способными повлиять на метаболизм костной ткани или минеральный обмен: андрогены, анаболические стероиды, бисфосфонаты, кальцитонин, глюкокортикоиды, эстрогены, фториды, высокие дозы [$> 50\ 000$ МЕ в неделю] витамина D, непрямые антикоагулянты, антиконвульсанты (кроме бензодиазепинов) в течение предшествующих 1—6 месяцев (в зависимости от препарата) перед включением в исследование;
- алкогольная или лекарственная зависимость;
- высокий риск развития соматических или психических заболеваний.

Краткое описание исследования

После завершения процедур скрининга (визит 1) пациенткам, соответствовавшим критериям включения в исследование, на исходном визите (визит 2) назначали терапию исследуемым препаратом в течение 12 месяцев с проведением визитов в клинику через 3 месяца (визит 3), 6 месяцев (визит 4) и 12 месяцев (визит 5, заключительный). Исследуемый препарат терипаратид (рекомбинантный аналог человеческого паратгормона 15134) вводился в дозе 20 мг ежедневно подкожно в нижнюю левую или правую область живота или во внешнюю сторону бедра с помощью готовых к применению шприц-ручек. Пациенток обучали самостоятельному введению препарата с помощью шприц-ручек, содержащих плацебо, и проверяли навыки пользования шприц-ручкой во время визита 2. Кроме того, на протяжении всего исследования пациентки получали перорально терапевтические дозы кальция (минимум 500 мг в день элементарного кальция) и витамин D (400 МЕ в день).

Оценка эффективности

Эффективность терапии терипаратидом оценивали по изменению следующих показателей: МПК поясничного отдела позвоночника (первичная переменная эффективность), шейки бедра и всей бедренной кости; биохимических маркеров костного метаболизма; качества жизни пациенток — и возникновению клинических вертебральных и

невертебральных переломов (вторичные переменные эффективность).

Денситометрия

Всем пациенткам до включения в исследование и на визите 5 проводили денситометрию с определением МПК в L_1-L_4 измеренной в переднезаднем направлении, шейки бедра (FN) и всей бедренной кости (TN). Денситометрическое исследование в Эндокринологическом научном центре РАМН и ГВКГ им. Н.Н. Бурденко проводили с помощью рентгеновского костного денситометра «Prodigy» (GE Lunar Corporation, США), в Институте ревматологии РАМН — на аппарате «Hologic» 4500W.

В связи с этим результаты денситометрии МПК (BMD) поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и всей бедренной кости были стандартизированы с применением следующих формул:

$$\begin{aligned} sBMD_{\text{позвоночник}} &= 1000 \cdot (0,9522 \cdot \text{Lunar BMD}_{\text{позвоночник}}) \\ sBMD_{\text{позвоночник}} &= 1000 \cdot (1,0755 \cdot \text{Hologic BMD}_{\text{позвоночник}}) - 0,023 \\ sBMD_{\text{шейка бедра}} &= 1000 \cdot (0,939 \cdot \text{Lunar BMD}_{\text{шейка бедра}}) - 0,023 \\ sBMD_{\text{шейка бедра}} &= 1000 \cdot (1,087 \cdot \text{Hologic BMD}_{\text{шейка бедра}}) + 0,019 \\ sBMD_{\text{бедренная кость}} &= 1000 \cdot (0,979 \cdot \text{Lunar BMD}_{\text{бедренная кость}}) - 0,031 \\ sBMD_{\text{бедренная кость}} &= 1000 \cdot (1,008 \cdot \text{Hologic BMD}_{\text{бедренная кость}}) + 0,006 \end{aligned}$$

Биохимические маркеры костного метаболизма

Биохимические маркеры формирования костной ткани — костная щелочная фосфатаза (КЩФ) и остеокальцин (ОК), а также маркер костной резорбции карбокситерминальный телопептид — (CTX — C-terminal cross-linking telopeptide) определяли в сыворотке крови исходно, через 3 и 12 мес. лечения. Гидроксивитамин D измеряли только на скрининговом визите. Эти исследования были выполнены методом ИФА-анализа на диагностических наборах: КЩФ — (BCM Diagnostics) № 8012, ОК — N-MID Osteocalcin (Nordic Bioscience) № 434-3000, CTX — Serum CrossLaps (Nordic Bioscience) № 434-2000, 25OH Vitamin D (DSL) № AC-57.

Рентгенологическое исследование

На визите 2 проводили латеральную рентгенографию поясничного (L_1-L_4) и грудного (T_4-T_{12}) отделов позвоночника для выявления предшествующих и текущих позвоночных и внепозвоночных переломов. Степень снижения высоты тел позвонков (от 1 до 3) определяли рентгеноморфометрически соответственно методике Genant [13]. Исследование выполнялось централизованно д.м.н. А.В. Смирновым.

Оценка качества жизни

Качество жизни пациенток оценивали с помощью опросника оценки качества жизни Европейской группы качества жизни EuroQol EQ-5D исходно, через 6 и 12 месяцев от начала лечения.

Оценка безопасности

Безопасность лечения оценивали по данным о нежелательных явлениях (НЯ), клинически значимых изменениях жизненно важных показателей и результатов лабораторных тестов. НЯ оценивали по степеням тяжести, связи с терапией исследуемым препаратом и соответствии критериям серьезного нежелательного явления (СНЯ) согласно общепринятым определениям.

Стандартные лабораторные тесты, которые включали общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, определение ТТГ и ФСГ на визите скрининга и контроль биохимических показателей крови (общий билирубин, щелочная фосфатаза, ГГТ, АЛТ, АСТ, мочевиная кислота, фосфор, кальций), на визите 4 и на визите 5 проводили в центральной лаборатории (лаборатория Эндокринологического научного центра РАМН).

Статистический анализ

Статистический анализ был проведен с использованием статистического пакета SAS® (версия 8.02, SAS Institute, США). Все статистические тесты выполняли для двусторонней гипотезы, уровень статистической значимости был выбран равным 0,05.

Оценка эффективности была проведена у всех пациентов, включенных в исследование, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и имели хотя бы одну оценку эффективности после исходной. Динамику показателей эффективности оценивали относительно исходных данных. Статистическая достоверность изменений МПК и биохимических маркеров костного метаболизма была проанализирована с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Пациентками, ответившими на лечение, считали тех, у которых по окончании терапии произошло увеличение МПК L_1-L_4 более чем на 2%. Увеличение данного показателя на 2% и менее расценивали как клинически незначимое, а отсутствие динамики или уменьшение МПК интерпретировали как отсутствие эффекта после проведенного курса лечения.

При анализе динамики оценки качества жизни исследовали наличие линейной тренда показателей оценки качества жизни по опроснику EQ-5D от исходного уровня к заключительному визиту.

Оценка безопасности была проведена у всех пациенток, включенных в исследование, которые получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и хотя бы один раз были оценены в отношении безопасности. НЯ были закодированы по словарю COSTART.

Динамику изменения жизненно важных показателей оценивали относительно исходных данных. Статистическая достоверность изменений была проанализирована с использованием парного t-теста Стьюдента или знакового критерия Уилкоксона (в случае невыполнения законов нормального распределения). Для лабораторных показателей определяли частоту отклонений от нормы в ходе исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследование было включено 50 пациенток.

Таблица 1
Распределение пациенток по исследовательским центрам

Номер центра	Кол-во	%
1 ЭНЦ РАМН	22	44,0
2 ИР РАМН	22	44,0
3 ГВКГ им. Н.Н. Бурденко	6	12,0
Всего...	50	100,0

Из них 39/50 (78,0%) завершили исследование согласно протоколу, 11/50 (22,0%) досрочно прекратили участие в исследовании: ввиду НЯ — 6/50 (12,0%) пациенток, отказа от дальнейшего участия в исследовании — 4/50 (8,0%) пациенток, потери контакта с пациенткой — 1/50 (2,0%).

Исходные характеристики исследуемых пациенток

Исходные характеристики пациенток, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 2.

Таблица 2
Исходные характеристики пациенток, включенных в анализ эффективности

Характеристика	Среднее ± СО	Медиана	Мин.	Макс.
Возраст, лет	66,2 ± 6,1	66,0	55,0	81,0
Длительность постменопаузального периода, лет	16,4 ± 8,2	14,0	2,0	39,0
Рост, см	157,3 ± 6,5	158,0	143,0	173,0
Вес, кг	65,1 ± 8,4	65,0	48,0	90,0
Индекс массы тела	26,3 ± 3,4	26,5	18,9	36,5

Как следует из табл. 1, большинство пациенток находилось в позднем периоде постменопаузы, имели нормальный или слегка повышенный индекс массы тела (ИМТ).

Сопутствующие заболевания были выявлены в ходе скрининга у 49/50 (98,0%) пациенток, включенных в исследование. Наиболее часто пациентки страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы — 39/50 (78,0%), пищеварительной системы — 33/50 (66,0%), опорно-двигательного аппарата — 30/50 (60,0%) пациенток.

Средняя длительность терапии терипаратидом составила $10,1 \pm 4,0$ месяца. Все пациентки ежедневно в течение всего периода лечения принимали 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D в виде 1 жевательной таблетки Кальций D₃ Никомед Форте.

Результаты денситометрии показали, что у всех пациенток, включенных в исследование, наблюдался остеопороз в L_1-L_4 (табл. 3). Так, на исходном уровне МПК в L_1-L_4 среднем составила $748,8 \pm 68,1$ мг/см², величина T-критерия в среднем достигала $-3,2 \pm 0,6$. В проксимальном отделе бедренной кости (ТН) у большинства пациенток наблюдалась остеопения. Практически все включенные в исследование женщины имели нормальный уровень кальция в крови. Что касается уровня 25-гидроксивитамина D, то он был нормальным (более 100 нмоль/л) только у 6% включенных в исследование женщин, снижен у 92% женщин: 46% имели гиповитаминоз D (51—100 нмоль/л), 40% — недостаточность витамина D (25—50 нмоль/л), 6% — дефицит витамина D (менее 25 нмоль/л), что согласуется с данными Н.В. Торопцовой и других исследователей [1], показавших высокую распространенность недостаточности и гиповитаминоза D среди пожилых жительниц средней полосы России.

Таблица 3
Исходные показатели состояния костной ткани и минерального обмена пациенток, включенных в анализ эффективности

Показатель	Среднее ± СО	Медиана	Мин.	Макс.
МПК L_1-L_4 , мг/см ² , и T-критерий (СО)	748,8 ± 68,1 -3,2 ± 0,6	770,3 -3,1	609,4 -4,5	840,8 -2,5
Минеральная плотность костной ткани шейки бедра, мг/см ² , и T-критерий	671,4 ± 82,1 -2,1 ± 0,7	668,1 -2,2	502,8 -3,5	868,1 -0,3
МПК ТН, мг/см ² , и T-критерий (СО)	745,5 ± 94,9 -1,7 ± 0,8	743,9 -1,7	514,3 -3,7	952,9 0,0
Кальций сыворотки крови, мМоль/л	2,4 ± 0,1	2,4	2,1	2,6
25-гидроксивитамин D, нМоль/л	56,5 ± 0,9	54	19,8	109

При включении в исследование у 34/48 (70,8%) пациенток были зарегистрированы предшествующие и выявленные на базовом визите позвоночные и внепозвоночные переломы. Наиболее часто отмечались переломы позвонков — у 29/48 (60,4%) пациенток. Из 34/48 (70,8%) пациенток, у которых при включении в исследование были зарегистрированы переломы, у 6/48 (12,5%) пациенток отмечалось по одному вертебральному или внепозвоночному перелому — по 3/48 (6,3%) пациентки. У 28/48 (58,3%) пациенток было зарегистрировано более чем по одному перелому, из которых у 11/48 (22,9%) пациенток отмечались как вертебральные, так и внепозвоночные переломы, у 15/48 (31,3%) пациенток — только позвоночные и у 2/48 (4,2%) пациенток только внепозвоночные переломы. Исходные данные о наличии предшествующих и текущих позвоночных и внепозвоночных переломов у пациенток, включенных в анализ эффективности, представлены в табл. 4.

Таблица 4
Исходные данные о предшествующих и текущих переломах

Количество переломов	Локализация	Кол-во	%
Переломов не было		14	29,2
1 перелом	Позвоночные переломы	3	6,3
	Внепозвоночные переломы	3	6,3
Более 1 перелома	Позвоночные и внепозвоночные переломы	11	22,9
	Позвоночные переломы	15	31,3
	Внепозвоночные переломы	2	4,2
Всего...		48	100

Таким образом, когорта пациенток, включенных в исследование, является типичной популяцией пациенток с постменопаузальным остеопорозом, из которых 70,8% име-

Динамика показателей МПК на фоне лечения терипаратидом

Показатель		L ₁ —L ₄		FN		Total Hip	
		МПК исходная, мг/см ²	МПК 12 мес.*	МПК исходная, мг/см ²	Итоговые данные*	МПК исходная, мг/см ²	Итоговые данные*
n (число пациенток)		41	41	42	42	42	42
Значение на визите	Среднее значение	747,5	840,1	664,0	664,7	739,2	735,1
	СО**	69,3	87,5	82,1	76,9	95,0	90,3
	Медиана	770,3	849,6	656,3	656,4	740,3	741,7
Изменение от исходного уровня	Среднее	92,5		0,8		-4	
	СО	49,0		34,9		38,8	
	p-величина t-теста	<0,001		0,886		0,503	
% изменения от исходного уровня	Среднее	12,5		0,4		-0,3	
	СО	6,6		5,5		5,2	
	p-величина t-теста	<0,001		0,678		0,679	

* — Последнее доступное наблюдение, ** СО — стандартное отклонение

ли тяжелых (с переломами) остеопороз с высоким риском возникновения новых переломов. Характеристики данной популяции можно считать идеальными для оценки влияния терипаратида на показатели минеральной плотности костной ткани, биохимических маркеров костного метаболизма, частоту возникновения переломов и качество жизни.

Оценка эффективности терипаратида для лечения ОП

Минеральная плотность костной ткани (МПК)

Первичной целью нашего исследования была оценка влияния терипаратида на МПК позвоночника после 12-месячного курса лечения. Полученные результаты показали увеличение МПК поясничного отдела позвоночника с 747,5 ± 69,3 мг/см² до 840,1 ± 87,5 мг/см² (табл. 5). Увеличение данного показателя было статистически значимым и составило 92,5 ± 49,0 мг/см² (p<0,001), что соответствовало приросту МПК на 12,5 ± 6,6% (рис.1). У подавляющего большинства (40/41 — 97,6%) пациенток был получен ответ на лечение, то есть по окончании курса лечения МПК L₁—L₄ увеличилась более чем на 2%, и только у 1 пациентки (1/41 — 2,4%) не отмечено повышения МПК. Наши результаты по МПК позвоночника сходны с данными J.C. Gallagher et al., 1999 [12] и несколько превышают результаты (+9,7%) самого большого по статистической мощности исследования терипаратида Neer и соавт., 2001 [17].

При оценке МПК шейки бедра и всей бедренной кости оказалось, что в целом по окончании курса лечения терипаратидом статистически значимого повышения уровня этих показателей у пациенток не произошло (p=0,886 и p=0,503 соответственно) (табл. 5). У 20/42 (47,6%) пациенток было отмечено увеличение минеральной плотности костной ткани шейки бедра, у 2/42 (4,8%) пациенток она не изменилась, и у 20/42 (47,6%) пациенток наблюдалось уменьшение данного показателя. Увеличение минеральной плотности всей бедренной кости было выявлено у 22/42 (52,4%) пациенток, у 20/42 (47,6%) пациенток наблюдалось её уменьшение. В отличие от наших данных в ряде исследований выявлен достоверный прирост МПК в проксимальных отделах бедренной кости. Так, в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 220 пациенток было показано дозозависимое (50 ЕД, 100 ЕД, 200 ЕД паратгормона) увеличение МПК различных отделов скелета, за исключением костей запястья, через 48 недель лечения [11]. В исследовании с семипаратидом МПК ТН достоверно возрастала на 1,2% через 6 месяцев лечения на дозе 50 мкг и на 3,2% на 100 мкг [12]. В исследовании Neer и соавт. [17] наблюдали повышение МПК шейки бедра на 2,8% на дозе 20 мкг и 5,1% на 40 мкг терипаратида за 18 месяцев терапии. Статистически достоверное увеличение МПК наблюдалось и в других измеряемых регионах бедренной кости, увеличение костного минерального содержания — во всем теле. Более того при анализе динамики МПК в поясничных позвонках, положительный ответ на лечение отмечен у 96% женщин. При оценке МПК дистальных отделов лучевой кости на фоне лечения терипаратидом было выявлено уменьшение МПК в группе лечения в сравнении с плацебо, но это не влияло на частоту переломов костей за-

пястья [17]. Последующий статистический анализ данного исследования показал, что положительный эффект терипаратида не зависит от исходной МПК, наличия и количества предшествующих переломов костей, от возраста и тяжести заболевания у женщин с остеопорозом в постменопаузе [16].

Биохимические маркеры костного метаболизма

Исследование в динамике биохимических маркеров костеобразования и костной резорбции при лечении ОП позволяет в более ранние сроки, чем измерение МПК и оценка частоты переломов костей, определить реакцию пациентов на лечение.

В нашем исследовании при анализе динамики биохимических маркеров костного метаболизма было показано, что 12-месячный курс терапии терипаратидом приводит к статистически достоверному повышению как уровней маркеров формирования костной ткани (ОК и КЩФ), так и уровня маркера костной резорбции (сывороточного СТХ) (табл. 6). За время исследования произошло увеличение содержания КЩФ с 24,2 ± 10,5 до 37,8 ± 15,6 ед/л и ОК с 34,0 ± 28,9 до 89,8 ± 66,6 нг/мл. Увеличение оцениваемых показателей относительно исходного уровня было статистически достоверным (p<0,001) и составило 13,6 ± 17,6 ед/л и 55,8 ± 74,7 нг/мл соответственно. Уровень СТХ повысился с 0,321 ± 0,154 до 1,160 ± 0,909 нг/мл, изменение относительно исходного уровня составило 0,839 ± 0,937 нг/мл и было статистически достоверным (p<0,001) (рис. 2).

Необходимо отметить, что уже через 3 месяца терапии терипаратидом при промежуточной оценке уровней маркеров метаболизма костной ткани было отмечено статистически достоверное (p < 0,001) повышение всех указанных показателей, составившее в среднем для КЩФ 49,8%, для ОК — 97,9%, для СТХ — 216,82%. Продолжение терапии исследуемым препаратом сопровождалось дальнейшим повышением уровней перечисленных биохимических маркеров метаболизма костной ткани, достигших через 12 месяцев лечения терипаратидом (визит 5) 197,2%, 385,5% и 526,34% от исходного уровня КЩФ, ОК и СТХ соответственно. Ряд исследований по применению различных препаратов паратгормона для лечения остеопороза продемонстрировал увеличение как маркеров костеобразования (КЩФ и ОК), так и маркеров костной резорбции (пиридинолин и дезоксипиридинолин, N-концевой телопептид в моче) [6, 10]. Увеличение уровня костных маркеров в ответ на терапию ПТГ отражает стимуляцию им костного ремоделирования в противоположность реакции на терапию антирезорбтивными препаратами. Раннее увеличение маркеров костеобразования коррелирует с ранним и существенным увеличением МПК при лечении терипаратидом, что предполагает быструю активацию остеобластов и постоянно положительный баланс костного ремоделирования в сторону костеобразования [19]. Более того, оказалось, что увеличение маркеров костеобразования происходит уже через 2 недели после начала терапии ПТГ, в сравнении с более поздним подъемом показателей костной резорбции [5]. На фоне терапии семипаратидом биохимические маркеры костеобразования (сывороточный проколлаген пептида 1 типа,

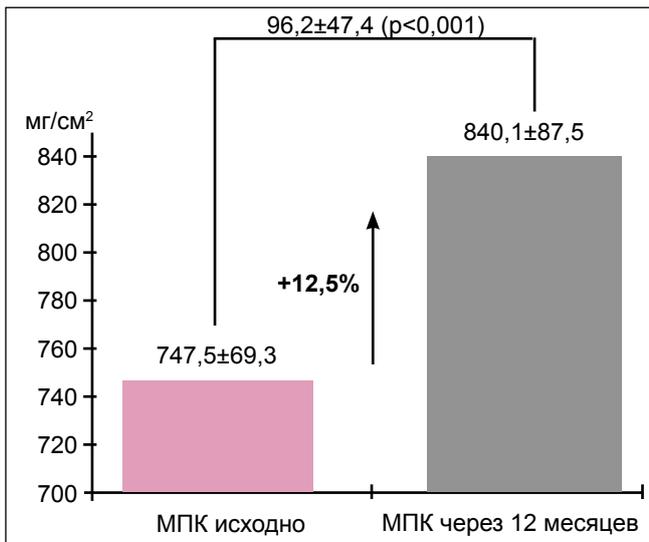


Рис. 1.
Изменение МПК поясничного отдела позвоночника на фоне терапии Терипаратидом 20 мкг в сутки

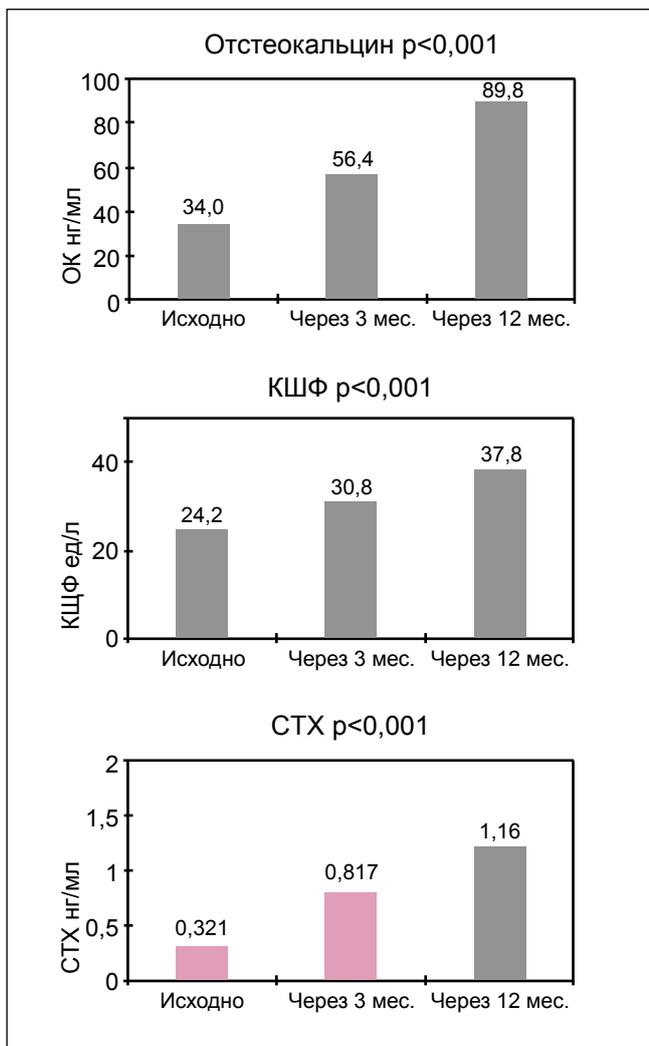


Рис. 2.
Изменение уровня маркеров на фоне терапии Терипаратидом

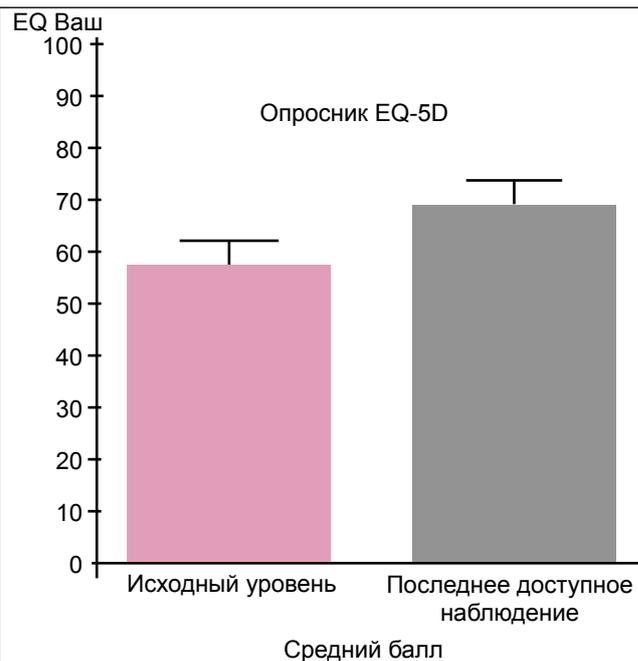


Рис. 3.
Оценка качества жизни пациенток по EQ визуальной аналоговой шкале

КЩФ, ОК) и резорбции (деоксипиридинолин и N-телопептид /креатинин в моче) продемонстрировали дозозависимое увеличение уже через 3 недели после начала лечения [12]. В нашей серии мы изучали динамику костных маркеров только через 3 и 12 месяцев терапии и не могли зарегистрировать ранний подъем показателей костеобразования.

Качество жизни

Анализ данных показал наличие статистически значимого линейного тренда улучшения различных показателей качества жизни (уменьшение боли и дискомфорта, связанных с остеопорозом, расширение активности при выполнении ежедневных видов деятельности, а также оценки пациентками общего статуса здоровья) от исходного уровня к последнему визиту у пациенток с постменопаузальным остеопорозом на фоне лечения терипаратидом (рис. 3).

Количество клинических позвоночных и внепозвоночных переломов

В ходе исследования у 2/49 (4,1%) пациенток были зарегистрированы и документально подтверждены клинические переломы. У одной пациентки примерно через 9 месяцев лечения терипаратидом был зарегистрирован перелом второго поясничного позвонка, потребовавший проведения стационарного лечения, у второй — перелом костей предплечья, не повлиявший на участие пациентки в исследовании. За время лечения терипаратидом не было отмечено статистически значимых изменений роста пациенток. Необходимо учитывать, что исследование было несравнительным и не плацебо-контролируемым, а также то, что количество пролеченных больных и период лечения были малы для оценки переломов.

Безопасность терапии исследуемым препаратом

В популяцию для анализа безопасности вошли данные всех 50 (100%) пациенток, включенных в исследование. Во время лечения исследуемым препаратом были зарегистрированы 149 случаев нежелательных явлений (НЯ) у 37/50 (74,0%) пациенток. Наиболее частыми были НЯ со стороны организма в целом, пищеварительной и опорно-двигательной систем (20/50 — 40,0%, 18/50 — 36,0% и 15/50 — 30,0% пациенток соответственно). По мнению исследователей, только 48/149 (32,2%) случаев НЯ у 22/50 (44,0%) паци-

Таблица 6

Динамика биохимических маркеров костной ткани за время исследования

Показатель		КЩФ, ед/л		ОК, нг/мл		СТх, нг/мл	
		Исходные данные	Итоговые данные*	Исходные данные	Итоговые данные*	Исходные данные	Итоговые данные*
n (число пациенток)		44	44	44	44	44	44
Значение на визите	Среднее значение	24,2	37,8	34,0	89,8	0,321	1,16
	СО**	10,5	15,6	28,9	66,6	0,154	0,909
	Медиана	22,0	38,3	27,9	66,7	0,329	0,924
Изменение от исходного уровня	Среднее	13,6		55,8		0,839	
	СО	17,6		74,7		0,937	
	p-величина t-теста	<0,001		<0,001		<0,001	
% изменения от исходного уровня	Среднее	87,3		245,1		386,73	
	СО	125,8		317,7		520,49	
	p-величина t-теста	<0,001		<0,001		<0,001	

* — Последнее доступное наблюдение, ** СО — стандартное отклонение.

Таблица 7

НЯ, зарегистрированные в ходе исследования

Связь с исследуемым препаратом	Тяжесть	Пациенты с НЯ		Случаи НЯ	
		n	%	n	%
Нет	Легкая	7/50	14,0	52	34,9
	Умеренная	20/50	40,0	42	28,2
	Тяжелая	4/50	8,0	7	4,7
	Итого...	31/50	62,0	101	67,8
	Да	Легкая	10/50	20,0	28
	Умеренная	11/50	22,0	19	12,8
	Тяжелая	1/50	0,7	1	0,7
	Итого...	22/50	44,0	48	32,2
Всего	Легкая	6/50	12,0	80	53,7
	Умеренная	26/50	52,0	61	40,9
	Тяжелая	5/50	10,0	8	5,4
	Итого...	37/50	74,0	149	100,0

енток были связаны с терапией исследуемым препаратом. В остальных случаях НЯ (101/149 — 67,8% случаев у 31/50 — 62,0% пациенток) не было отмечено связи с применением терипаратида.

Среди НЯ, расцененных как связанные с применением исследуемого препарата, большинство были легкой (28/149 — 18,8% случаев у 10/50 — 20,0% пациенток) и умеренной (19/149 — 12,8% случаев у 11/50 — 22,0% пациенток) степени тяжести, и лишь одно из них — головная боль у 1/50 (2,0%) пациенток (0,7% случаев) — было тяжелым. Распределение случаев НЯ по наличию связи с исследуемым препаратом и степеням тяжести представлено в табл. 7.

Наиболее распространенными НЯ, связанными с введением исследуемого препарата, были тошнота (у 11/50 — 22,0% пациенток) и судороги в области мышц нижних конечностей (у 5/50 — 10,0% пациенток), которые были расценены исследователями как НЯ легкой и средней степени тяжести и в подавляющем большинстве случаев проходили на фоне применения препарата, не приводя к исключению пациенток из исследования.

Случаев смерти пациенток в ходе исследования зарегистрировано не было. За время лечения серьезные нежелательные явления (СНЯ): светлоклеточный рак левой почки, ишемический инсульт, перелом второго поясничного позвонка, полип уретры и макрогематурия — были зарегистрированы у 4/50 (8,0%) пациенток. Все случаи СНЯ, по мнению исследователей, не были связаны с приемом исследуемого препарата.

Из-за развития НЯ из исследования были исключены 6/50 (12,0%) пациенток. К исключению пациенток из исследования привели следующие НЯ: аллергическая реакция в виде крапивницы на введение исследуемого препарата (2 случая); боли в левой половине грудной клетки; головокружение, сопровождающееся тошнотой и пошатыванием при ходьбе; судороги икроножных мышц; увеличение массы тела на 7 кг за 3 месяца (по 1 случаю каждое). Анализ данных НЯ показал, что все они были оценены как НЯ легкой и средней степени тяжести (2/50 — 4,0% и 4/50 — 8,0% пациенток соответственно), однако рассматривались ис-

следователями как связанные с применением исследуемого препарата. У большинства пациенток НЯ, повлекшие за собой прекращение терапии терипаратидом и исключение из исследования, разрешились (у 5/50 — 10,0% пациенток), лишь у одной пациентки (1/50 — 2,0%) НЯ (прибавка в весе на 7 кг в течение 3 месяцев) продолжалась на момент прекращения участия пациентки в исследовании.

При анализе динамики показателей биохимического анализа крови через 6 и 12 месяцев терапии исследуемым препаратом по сравнению с исходными данными большинство случаев зарегистрированных отклонений анализируемых показателей от нормы были признаны клинически незначимыми. Лишь у 2/50 (4,0%) пациенток на визите 5 были зарегистрированы клинически значимые отклонения: у одной (1/50 — 2,0% пациенток) — повышение уровня кальция, щелочной фосфатазы и креатинина, а у второй (1/50 — 2,0% пациенток) — повышение уровня мочевой кислоты. Выявленные отклонения были интерпретированы как НЯ, связанные с применением терипаратида, за исключением повышения уровня креатинина, которое, по мнению исследователей, не было связано с терапией исследуемым препаратом.

При сравнении исходных данных и показателей, полученных на фоне терапии исследуемым препаратом, не было выявлено клинически и статистически достоверных изменений таких жизненно важных показателей, как систолическое и диастолическое артериальное давление, частота сердечных сокращений, а также массы тела пациенток на визите 5.

В других исследованиях наиболее частыми побочными эффектами (менее 10% испытуемых) были головокружение (ортостатическая гипотензия, которая обычно не требовала прерывания или прекращения лечения, наблюдалась в течение первых доз терипаратида при введении в положении лёжа) и судороги в ногах [17, 18]. Тошнота и головная боль носили дозозависимый характер и достоверно чаще встречались у пациенток, получавших 40 мкг терипаратида. Умеренная транзиторная гиперкальциемия (менее 2,8 ммоль/л) была зарегистрирована у 2% пациенток группы контроля после инъекции, у 11% пациенток, получавших 20 мкг терипаратида, у 28% пациенток, получавших 40 мкг терипаратида [17]. Транзиторная гиперкальциемия встречалась обычно в первые 6 месяцев лечения терипаратидом. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4—6 часов после инъекции и полностью нормализовалось через 24 часа [37]. В нашем исследовании гиперкальциемия наблюдалась значительно реже. По данным литературы, аллергические реакции на введение терипаратида были крайне редки. Однако в нашем исследовании были достоверно выявлены аллергические реакции в виде крапивницы у 2 пациенток. При этом у 1 пациентки через 7 дней после купирования крапивницы повторное введение терипаратида вызвало точно такую же реакцию.

На основании результатов исследования эффективности и безопасности применения терипаратида у женщин с пос-

тменаузалным остеопорозом можно сделать следующие выводы:

- Ежедневные инъекции 20 мкг терипаратида в течение 12 месяцев у женщин с постменопаузальным остеопорозом повышают МПК в поясничном отделе позвоночника на 12,5% без значимых изменений данного показателя в области шейки бедра и всей бедренной кости.
- Лечение терипаратидом сопровождается активацией процессов костеобразования и резорбции, что выявляется уже на ранних этапах лечения с помощью определения маркеров костеобразования и резорбции в сыворотке крови.
- Лечение терипаратидом улучшает качество жизни пациентов с постменопаузальным остеопорозом.
- Препарат терипаратид обладает хорошей переносимостью и безопасен при ежедневном подкожном введении в течение одного года.

SUMMARY

The aims of the reported multinational open study were to estimate the influence of subcutaneous injections of 20 mkg daily Teriparatide on bone mineral density (BMD) at the lumbar spine and proximal femur, the markers of bone metabolism, the quality of life as well as the safety of treatment. Duration of the treatment period was one year.

Fifty postmenopausal women with osteoporosis (L_1-L_4 T-score mean $-3,2 \pm 0,6$ SD) were enrolled in the study. 70,8% of patients had fragility fractures. Forty four patients (78%) remained until the end of the study. BMD was detected by dual energy X-ray absorptiometry (DXA) («Prodigy», Lunar and «Hologic» 4500 W) at the lumbar spine (L_1-L_4) and proximal femur with converting to the standardized BMD. Bone alkaline phosphatase (BAP) and osteocalcin (OC) were measured as markers of bone formation and C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) were measured in serum as a marker of bone resorption.

The significant increase in BMD was found at the lumbar spine (L_1-L_4 12,5±6,6%), whereas BMD at the proximal femur did not change significantly. The levels of markers of bone metabolism were increased after 3 months of the treatment and to the end of the study were 192,2%; 385%; 526,3% higher versus the baseline levels for BAP, OC, CTX consequently. There was also found a significant improvement in the quality of life of the patients which was estimated by EQ-5D inquirer at the baseline visit and at the end of the study. The adverse effects, which were related to the teriparatide injections, were observed in 44% of the patients. Due to the adverse effects Teriparatide was cancelled for 6 (12%) patients. In other cases the adverse effects were slight and the cancellation of treatment was not required.

Conclusions: The daily injections of Teriparatide (20 mkg) during 1 year provide the significant increase in BMD at the lumbar spine for postmenopausal women with osteoporosis as well as the early increase in the bone turnover rate. Treatment with Teriparatide improves the quality of life for women with postmenopausal osteoporosis. The daily injections of Teriparatide during 1 year are well tolerated and safe.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Уровень витамина D в сыворотке крови у женщин в постменопаузе. Тезисы 2 Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль, 28 сентября — 1 октября 2005г., Ярославль, «Литера». С. 44—45.
2. Balena R, Toolan BC, Shea M, Markatos A, Myers ER, Lee SC, Opas EE, Seedor JG, Klein H, Frankenfield D: The effects of 2-year treatment with the aminobisphosphonate alendronate on bone metabolism, bone histomorphometry and bone strength in ovariectomized nonhuman primates. *J. Clinical Investigation* 1993 Vol. 92 pp. 2577—2586.
3. Black D, Cummings S, Karpf D, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE.: Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *J. Lancet* 1996 Vol. 348 pp. 1535—1541.

4. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM: Intermittently administered human parathyroid hormone (1—34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J. Bone Mineral Research* 2001 Vol. 16 pp. 157—165.

5. Cosman F, Nieves J, Woelfert L et al. Parathyroid responsivity in postmenopausal women with osteoporosis during treatment with parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 788—790, 33.

6. Cosman F, Nieves J, Woelfert L, Formica C, Gordon S, Shen V, Lindsay R.: Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J. Bone and Mineral Research* 2001 Vol. 16 pp.925—931.

7. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R.: Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J. Bone and Mineral Research* 2001 Vol. 16 pp. 1846—1853.

8. Draper MW, Flowers DE, Huster WJ, Neild JA, Harper KD, Arnaud C.: A controlled trial of raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women. *J. Bone Mineral Research* 1996 Vol. 11, pp. 835—842.

9. Ebeling PR, Russel RGG: Teriparatide (rhPTH 1—34) for the treatment of osteoporosis./International J. Clinical Practice 2003 Vol. 57 pp. 710—718.

10. Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, Toth TL, Hornstein MD, Neer RM.: Prevention of estrogen deficiency—related bone loss with human parathyroid hormone—(1—34): a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Vol. 280 pp. 1067—1073.

11. Fujita T, Inoue T, Morii H, Morita R, Norimatsu H, Orimo H, Takahashi HE, Yamamoto K, Fukunaga M.: Effect of an intermittent weekly dose of human parathyroid hormone (1—34) on osteoporosis: a randomized double—masked prospective study using three dose levels. *J. Osteoporosis Internal* 1999 Vol. 9 pp. 296—306.

12. Gallagher J.C. et al. (Semparatide Investigators). PTHrP (1—34) analog, semparatide acetate (RS—66271) causes sustained increases BMD in spine in postmenopausal osteoporotic women: two randomised placebo—controlled trials. Program and abstract of the J. Bone and Miner. Res. Annual Meeting, September 30—October 4 1999; St.Louis, Mo.Abstr.1018.

13. Genant H.K., Wu C., van Kuijk et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. 1993, *JBMR*, v.8, № 9, p.1137—1148.

14. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF.: Recombinant human Parathyroid hormone (1—34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J. Bone and Mineral Research* 2003 Vol. 18 pp. 1932—1941.

15. Kleerekoper M, Nelson DA, Peterson EL Flynn MJ, Pawluszka AS, Jacobsen G, Wilson P.: Reference data for bone mass, calciotropic hormones, and biochemical markers of bone remodeling in older (55—75) postmenopausal white and black women. *J. Bone Mineral Research* 1994 Vol. 9 pp. 1267—1276.

16. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B.: The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J. Bone Mineral Research.* 2003 Vol.18 pp.18—23.

17. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish—Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH.: Effect of parathyroid hormone (1—34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *England J. Medicine* 2001 Vol.35 pp. 1434—1441.

18. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adams S, Syversen U, Diez—Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA.: The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1—34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J. Bone Mineral Research* 2003 Vol.18 pp. 9—17.

19. Rosen CJ, Bilezikian JP. Clinical review 123: Anabolic therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:957—964.

20. Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G, Hauge EM, Melsen F, Sorensen OH.: Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone* 1996 Vol. 18 pp. 207—212.

21. Wronski TJ, Clintron M, Doherty AL, Dann LM.: Estrogen treatment prevent osteopenia and depresses bone turnover in ovariectomized rats. *J. Endocrinology* 1988, Vol. 123 pp. 681—686.