

ТЕРАПИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА АЗОТСОДЕРЖАЩИМИ БИСФОСФОНАТАМИ, РАННИЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И ИХ ПРОФИЛАКТИКА

ЯКУШЕВСКАЯ О.В.^{1*}, ЮРЕНЕВА С.В.²

¹ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова Минздрава России (к.м.н., младший научный сотрудник отдела гинекологической эндокринологии)

²ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им.акад.В.И.Кулакова Минздрава России (д.м.н., ведущий научный сотрудник отдела гинекологической эндокринологии) (Директор — академик РАМН, Сухих Г.Т.)

Цель исследования — изучить переносимость золедроновой кислоты (Zol) в терапии постменопаузального остеопороза. В течение 36 месяцев проводили открытое — проспективное исследование. Пациенткам с постменопаузальным остеопорозом внутривенно вводили золедроновую кислоту в дозе 5 мг каждые 12 месяцев. Затем была проанализирована переносимость терапии в стационаре, с помощью опроса по телефону, в течение последующих 14 дней после инфузии и каждые 3 месяца.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, реакция острой фазы, золедроновая кислота.



Остеопороз — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости костей [1,5]. С точки зрения доказательной медицины «золотым» стандартом терапии остеопороза является использование бисфосфонатов (БФ) [1,2]. Молекулярный механизм действия азотсодержащих бисфосфонатов основан на подавлении ключевого фермента внутриклеточного мевалонатного пути синтеза холестерина — фарнезилдифосфат-синтазы (FDPS- farnesyl diphosphate synthase, ФДС). К продуктам метаболизма мевалоната относятся холестерин и специфические низкомолекулярные G-белки семейства Rab, Ras, Rap и Rho. Они участвуют в процессах внутриклеточной передачи сигналов, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграции клеток, регуляции транскрипции генов, в поддержании цитоскелета и в осуществлении защитных реакций костных клеток. При подавлении бисфосфонатом фермента ФДС эти белки не подвергаются посттрансляционной модификации с помощью фарнезилпирофосфата и геранилпирофосфата, что ведет к нарушению жизнедеятельности остеокластов [9,10].

Азотсодержащие БФ способны выступать в роли небелкового фосфатного антигена, впрочем, как и ферменты мевалонатного пути синтеза холестерина: изопентил дифосфат, диметилаллил фосфат [6,7,8]. Накопление данных соединений способствует развитию постинфузионной реакции на введение азотсодержащих бисфосфонатов, что значительно чаще наблюдается при использовании внутривенных форм введения [13,14].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить переносимость антирезорбтивной терапии постменопаузального остеопороза золедроновой кислотой в дозе 5 мг в течение 3 лет и эффективность профилактики развития симптомов реакции острой фазы (РОФ) парацетамолом.

Материалы и методы: Проведено открытое, проспективное исследование. Первая внутривенная инфузия Zol проведена 225-и постменопаузальным женщинам, вторая — 93-и и третья 30-и пациенткам. В день проведения внутривенной инфузии и последующие два дня 110 пациенток (49%) с целью профилактики РОФ получали парацетамол по схеме: 500 мг х 3 р/д, в течение 3-х дней. В работе был проведен анализ симптомов РОФ в стационаре, после выписки из стационара — с помощью опроса по телефону, в течение последующих 14 дней после инфузии и ретроспективно в период визитов с целью мониторинга лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По клиническим и объективным признакам мы попытались разграничить симптомы РОФ по степеням тяжести:

Легкая степень: продолжительность до 3-х дней, без подъема температуры тела, незначительные боли в костях, мышцах или суставах;

Умеренная степень: продолжительность до 7 дней, озноб, слабость, температура тела 37,5°-38°С, умеренные боли в костях, мышцах или суставах без нарушения трудоспособности;

Тяжелая степень: продолжительность более 7 дней, озноб, слабость, температура тела выше 38°С, выраженные боли в костях, мышцах или суставах с нарушением трудоспособности, боли за грудиной, не связанные с заболеваниями сердца.

Симптомы РОФ на фоне терапии парацетамолом отмечены у 43 (39%) пациенток. Причем, у всех пациенток нежелательные явления (НЯ) развились через 12—24 часа после инфузии золедроновой кислоты. Среди тех, кому не проводили профилактику, симптомы РОФ развились у 75 пациенток (65,3%) (рис. 1). В общей сумме у 118 (52,4%) пациенток были зафиксированы симптомы РОФ различной степени тяжести.

Как представлено на рисунках 1 и 2, после проведения профилактики парацетамолом симптомы РОФ встречались значительно реже ($p < 0,05$). После 2-ой и 3-ей инфузии золедроновой кислоты профилактику симптомов РОФ мы не проводили. С каждой последующей инфузией существенно уменьшалась частота возникновения РОФ ($p > 0,05$) (рис.3).

У пациенток, которым проводили профилактику парацетамолом, длительность РОФ, степень ее тяжести и продолжительность симптомов были существенно меньше ($p < 0,05$) (рис. 4).

После проведения профилактики НЯ повышения температуры тела выше 38°С не было зарегистрировано ни у одной пациентки ($p < 0,05$). Таким образом, у большинства женщин мы отмечали симптомы РОФ легкой и умеренной степени тяжести, продолжительностью до 3 дней.

У большинства пациенток, не получавших парацетамол, в 77,3% случаев отмечали легкую степень тяжести симптомов. Умеренная степень тяжести зафиксирована у 16% ($n=12$) пациенток и тяжелая степень проявлений РОФ была отмечена у 6,7% ($n=5$). Среди женщин, которым провели профилактику РОФ, была зарегистрирована в основном легкая 62,8% ($n=27$) и умеренная степень тяжести симптомов — 34,9% ($n=15$). Тяжелая степень нежелательных явлений отмечена только у 1 пациентки (2,3%) (рис. 5).

* e-mail: ykushox83@mail.ru

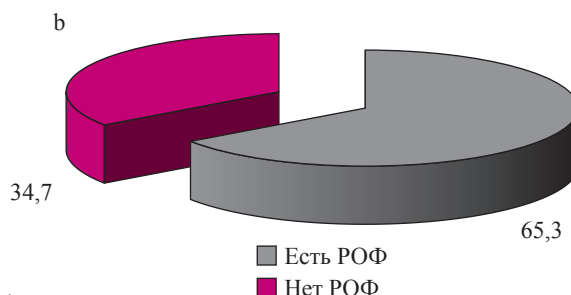
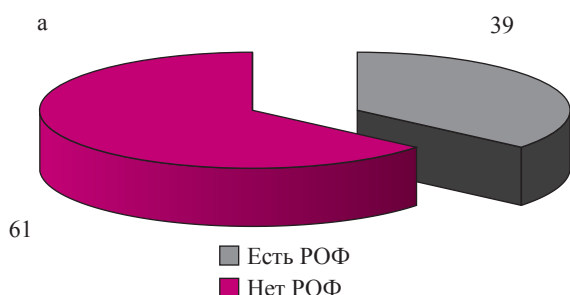


Рис. 1.

Симптомы РОФ в зависимости от проведения профилактики

а) после профилактики парацетамолом; б) без профилактики парацетамолом.

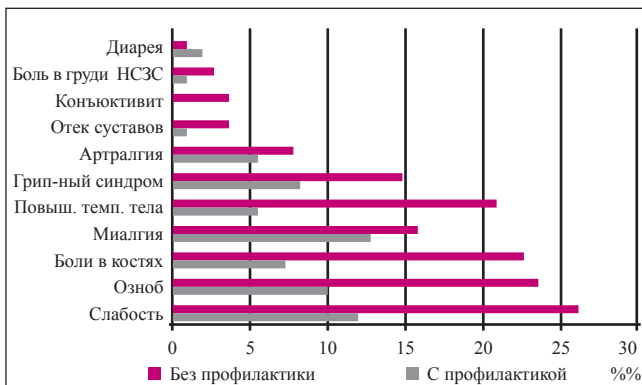


Рис. 2.

Структура симптомов РОФ в зависимости от проведения профилактики после 1-ой инфузии золедроновой кислоты

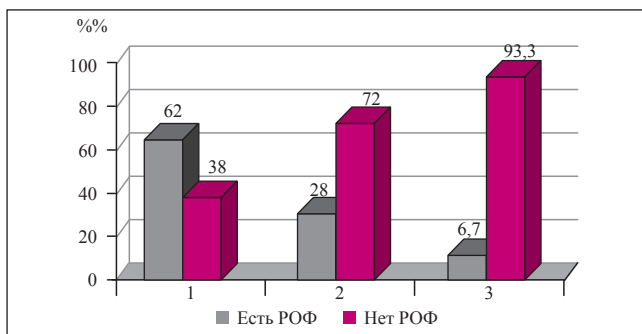


Рис. 3.

Количество пациенток с симптомами РОФ после каждой последующей инфузии (без применения парацетамола)

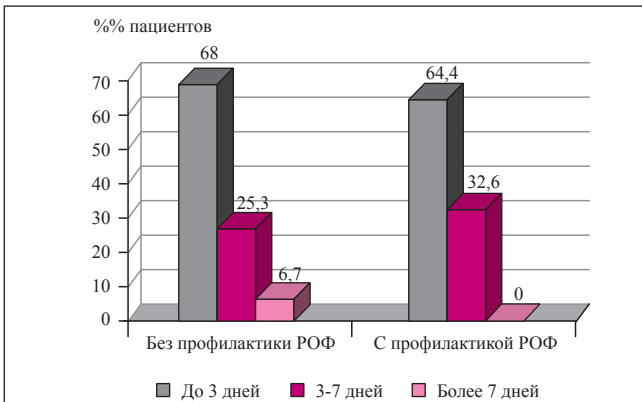


Рис. 4.

Продолжительность РОФ

Таким образом, в структуре РОФ преобладали слабость, озноб, боли в мышцах и костях, гипертермия. Причем, у пациенток, которым не проводили профилактики, после инфузии золедроновой кислоты у 4,2% (n=5) пациенток были зафиксированы отеки и припухлость в области межфаланговых, лучезапястных суставов. В этой же группе женщин в 3,4% (n=4) случаев регистрировали боли в области грудной клетки, не связанные с заболеванием сердца (приступы опоясывающей боли, чувство сдавления за грудиной, затруднение дыхания). У 3,4% (n=4) женщин выявлены признаки иридоциклита (рис. 6) (p<0,05). Все симптомы РОФ эффективно купировались приемом парацетамола по указанной схеме.

С каждой последующей инфузией количество и продолжительность регистрируемых симптомов РОФ уменьшались. Преобладали легкая и умеренная степень тяжести, а продолжительность симптомов составляла не более 7 дней (p<0,05).

После второй инфузии золедроновой кислоты у 26 пациенток (27,9%) из 93 развилась РОФ. При проведении анализа тяжести симптомов РОФ легкая степень отмечена у 24 (91,7%), умеренная у 2 (8,3%). Продолжительность симптомов РОФ в основном до трех дней регистрировали у 21 (80,8%) пациентки, от 3 до 7 дней — у 5 (19,2%). После третьей инфузии НЯ отмечали только у 2 (6,7%) пациенток из 30. Симптомы РОФ в данной группе пациенток носили легкий характер и длились не более 3-х дней (p<0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Уникальность золедроновой кислоты многогранна в отношении выраженного терапевтического эффекта, снижения риска остеопоротических переломов и повышения качества жизни пациентов. Возможность использования золедроновой кислоты 1 раз в 12 месяцев позволяет достичь 100% комплаентности терапии в течение года. Внутривенный путь введения препарата является альтернативой для пациенток, слабо приверженных лечению пероральными бисфосфонатами, а также при наличии заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Но использование внутривенных форм БФ часто ассоциировано с развитием симптомов реакции острой фазы [4,11,12].

В нашем исследовании были разработаны критерии оценки степени тяжести симптомов реакции острой фазы на фоне терапии бисфосфонатами и схемы их профилактики. Проведена подробная регистрация всех НЯ на фоне терапии Зо. При оценке симптомов РОФ мы регистрировали все жалобы как объективного, так и субъективного характера. Полученные данные мы попытались сопоставить с результатами исследования HORIZON-PFT. В нашей работе симптомы РОФ встречались чаще. В исследовании HORIZON PFT (n=1054) авторы оценивали лишь пять основных симптомов РОФ: миалгию, гриппоподобный синдром, головную боль, артралгию, лихорадку. У 33% пациенток регистрировали миалгию, у 6% — гриппоподобный синдром, у 16% — головную боль. Симптомы РОФ также были в основном легкой степени тяжести и продолжались не более трех дней.

Следует отметить, что в нашем исследовании пациентки были значительно моложе — медиана возраста составила 59 лет, в отличие от исследования HORIZON PFT, средний воз-

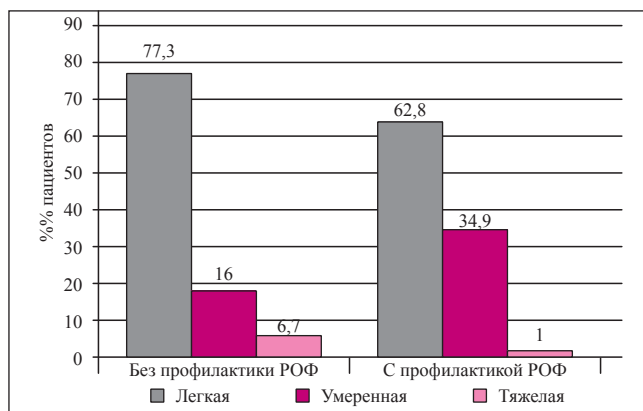


Рис. 5.
Степень тяжести РОФ

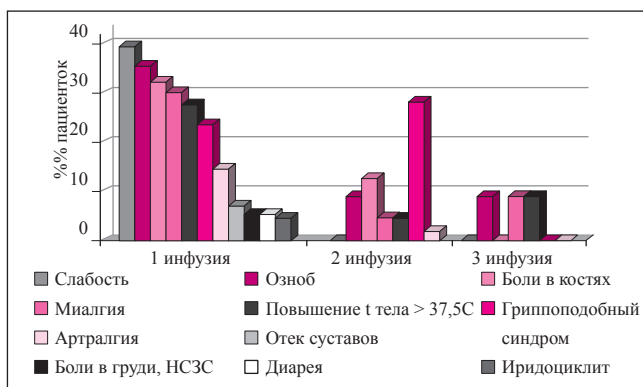


Рис. 6.

Структура симптомов РОФ после каждой последующей инфузии

раст участниц которого был равен 73 годам. По некоторым данным, возраст имеет обратную корреляционную взаимосвязь с возникновением РОФ на фоне терапии золедроновой кислотой. Чем старше возраст, тем меньше вероятность возникновения симптомов РОФ. Скорее всего, это обусловлено возрастными изменениями иммунной системы и особенностями синтеза провоспалительных цитокинов. В нашем исследовании относительно молодой возраст женщин объясняет более высокую частоту возникновения нежелательных явлений. Кроме того, как в исследовании HORIZON PFT, так и в нашем исследовании после каждой последующей инфузии Zol отмечалось заметное сокращение числа симптомов РОФ, уменьшалась их продолжительность и степень тяжести. Кроме того, авторы рассчитали риски возникновения нежелательных явлений. Оказалось, что основными факторами риска возникновения РОФ являются молодой возраст, высокие значения ИМТ, азиатская раса, частое использование НПВС. Также РОФ чаще наблюдали у пациентов с остеоартритами и онкологическими заболеваниями в анамнезе. Гораздо реже РОФ развивались у курильщиков, пациентов с сахарным диабетом, у людей, ранее принимавших бисфосфонаты [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терапия Zol часто сопровождается развитием симптомов РОФ и в 2,5 раза чаще встречается при использовании Zol впервые. Клиническая симптоматика развивается у большинства пациенток через 12–24 часа после инфузии. В структуре симптомов РОФ преобладают скелетно-мышечные проявления и гриппоподобный синдром. При проведении профилактики парацетамолом симптомы РОФ встречаются в 1,7 раз реже, уменьшается их длительность и степень тяжести. При проведении повторных инфузий частота РОФ достоверно снижается ($p < 0,05$).

Учитывая высокую частоту возникновения РОФ на фоне терапии золедроновой кислотой, проведение профилактики позволяет улучшить переносимость терапии внутривенными формами бисфосфонатов.

Механизм действия азотсодержащих бисфосфонатов имеет сложный многонаправленный характер. Развитие специфической симптоматики в ответ на внутривенное введение бисфосфонатов доказывает вмешательство данных соединений с систему иммунного ответа и требует проведения направленных исследований в этой области.

SUMMARY

Infusions of aminobisphosphonates are now established therapies of postmenopausal osteoporosis. Their use is associated with fever and musculoskeletal pain in some subjects, referred to as the acute phase response (APR). The purpose of the study was to explore tolerability of zoledronic acid in the treatment of postmenopausal osteoporosis. In a 36-month open label, prospective study patients with postmenopausal osteoporosis received zoledronic acid at a dose of 5 mg every 12 months. We then analyzed the tolerability of the treatment at the hospital and via telephone interviews during the next 14 days and every 3 months after the infusion. Prevention of APR was carried out with paracetamol 500 mg x 3 times a day on the day of first infusion and the next 2 days. Symptoms of APR were recorded in 39% ($n=43$) of patients with prevention therapy. APR developed in the first 12-24 hours after infusion of zoledronic acid. Among women without prevention APR developed in 65% ($n=75$) of cases. ($OR=0.34$ CI (0.2-0.59)). After the 2nd infusion symptoms of APR were noted in 27.9% ($n=26$) ($p < 0.05$) of 93 patients, after the 3rd in 6.6% ($n=2$) of 30 patients. Thus, in >90% of cases the symptoms were of mild or moderate severity, with resolution within 3 days after infusion of zoledronic acid. The most frequent symptoms were bone and muscular manifestations and a flu-like syndrome ($p < 0.05$). APR developed during the first 12-24 hours after infusion of zoledronic acid. ARR developed 2.5 times more often in the cases when zoledronic acid was used for the first time. If paracetamol treatment was administered, APR cases were documented 1.7 times less often with lesser degree and length of manifestations. Frequency of APR dropped after repeated zoledronic acid infusions.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2009.
2. 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.
3. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New Engl. J. Med.* — 2007 — №356. — Vol.18. — P.1809–1822.
4. 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.
5. Green A.D., Colon-Emeric C.S. Does this woman have osteoporosis? // *JAMA.* — 2004. — №292 (23). — P.2890–2900.
6. Kunzmann V., Bauer E. Stimulation of gamma-delta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiproliferative cell activity in multiple myeloma // *Blood.* — 2000. — Vol.96. — P.384–392.
7. Keith T., Michael J. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis // *Molec. Pharm.* — 2005. — №16. — Vol.69. — P.6.
8. Manolagas S.C. Birth and death of bone cell: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis // *Endocr. Rev.* — 2000. — Vol.21. — P.115–137.
9. Matthew E.L., Robert A.P., Robert E.F. Farnesyl Diphosphate Synthase: a novel genotype association with bone mineral density in elderly women // *NIH Public Access.* — 2007. — Vol.57. — Suppl.3. — P.247–252.
10. Rogers J.M. New Insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Cur Pharm. Design.* — 2003. — Vol.9. — P.2643–2658.
11. Sauty A., Pecherstorfer M., IL-6 and TNF- α levels after bisphosphonate treatment in vitro and in patient with malignancy // *Bone.* — 2007. — Vol.18. — P.133–139.
12. Schweitzer D., Oostendorp-van de Ruit M. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patient with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate // *J Bone Miner. Res.* — 1995. — Vol.10. — P.956–962.
13. Silverman S.L., Kriegman A. Effect of acetaminophen and fluvastatin on post-dose symptoms following infusion of zoledronic acid // *Osteoporos Int.* — 2011. — Vol.22. — Suppl.8. — P.2337–2345.
14. Thiebaud D., Sauty A. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute phase response associated with bisphosphonate. // *Calcif Tissue Int.* — 1997. — Vol.61. — P.386–392.