



ФГБУ «Научный
центр акушерства,
гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова»
Минздрава
России, отделение
гинекологической
эндокринологии

Влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность костной ткани и биохимические маркеры костного ремоделирования (результаты трехлетнего наблюдения)

С.В. Юренева, О.В. Якушевская

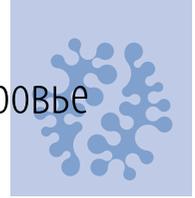
Адрес для переписки: Светлана Владимировна Юренева, syureneva@gmail.com

Проведено открытое проспективное исследование в течение 36 месяцев по изучению влияния золедроновой кислоты на костный метаболизм у женщин с постменопаузальным остеопорозом ($n = 225$), оценена динамика биохимических маркеров костного ремоделирования (БМКР). Препарат золедроновой кислоты вводился внутривенно в дозе 5 мг 1 раз в год. На фоне терапии золедроновой кислотой получено достоверное снижение как маркеров резорбции (бета-Crosslaps), так и формирования (остеокальцин) костной ткани. 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 (МПК). Наиболее выраженная положительная динамика по МПК отмечена в поясничном отделе позвоночника, где исходно регистрировали наибольшую, в сравнении с шейкой бедра, степень снижения МПК. Полученные результаты соответствуют данным литературы и свидетельствуют об эффективности антирезорбтивной терапии золедроновой кислотой.

Ключевые слова: *постменопаузальный остеопороз, золедроновая кислота, бета-Crosslaps, остеокальцин, минеральная плотность костной ткани*

Введение

Остеопороз – заболевание, при котором кости теряют свою прочность, становятся более хрупкими и могут легко ломаться. Потеря костной массы происходит незаметно и часто диагностируется только после уже случившегося низкотравматичного перелома. Лечение постменопаузального остеопороза направлено на снижение риска остеопоротических переломов, улучшение качества кости и уменьшение потерь минеральной плотности кости. С точки зрения медицины, основанной на доказательствах, наиболее эффективными средствами воздействия на костную ткань являются азотсодержащие бисфосфонаты. Терапия остеопороза сопряжена с некоторыми трудностями, обусловленными необходимостью длительного и регулярного приема противостолепоротических препаратов. Для повышения приверженности пациентов терапии разработаны пролонгированные формы бис-



фосфонатов с наименьшей кратностью приема [1].

Цель исследования

В открытом проспективном исследовании изучить влияние золедроновой кислоты на минеральную плотность кости (МПК) и биохимические маркеры костного ремоделирования (БМКР) у женщин с постменопаузальным остеопорозом в течение 36 месяцев.

Материалы и методы

Обследовано 225 женщин с постменопаузальным остеопорозом. Все пациентки получили антирезорбтивную терапию золедроновой кислотой в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год. Из основной группы исследования сформированы дополнительные: 93 пациенткам терапия золедроновой кислотой проводилась повторно и 30 – в третий раз.

В рамках исследования исходно и на фоне противоостеопоротической терапии всем пациенткам с помощью тест-системы “Elesys N-MID osteocalcin test”/B-Crosslaps/serum (ROCHE Diagnostics GmbH, D-68298 Mannheim) определяли БМКР в сыворотке крови (маркер резорбции – бета-Crosslaps, маркер формирования костной ткани – остеокальцин). Измерение МПК проводили с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Lunar Prodigy Advance™, GE Healthcare) позвонков поясничной области (L1–L4) и шейки бедренной кости (шейка бедра (слева), общий показатель для шейки бедра (слева)).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 17.0. 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), так как исследуемые данные не подчиняются закону нормального распределения. Результаты представлены в виде Me (L–H).

Применялись следующие критерии включения в исследование: женщины в постменопаузе в возрасте 50–65 лет (включая индуцированную менопаузу); МПК поясничного отдела позвоночника и/или шейки бедра $\leq -2,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение) по Т-критерию.

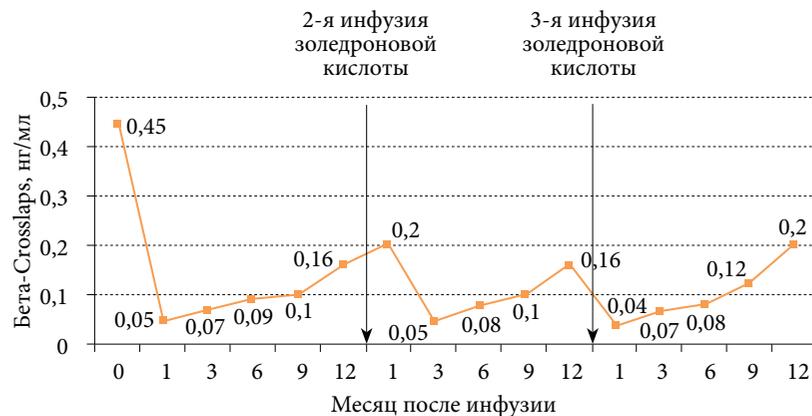
Критерии исключения: текущая медикаментозная терапия по поводу остеопороза, кроме препаратов кальция и витамина D в течение последних 6 месяцев; злокачественные заболевания в анамнезе в течение 5 предшествующих лет, болезнь Педжета, почечная остеодистрофия, любая из вторичных причин остеопороза, кишечная мальабсорб-

ция в анамнезе; заместительная гормональная терапия в течение последних 6 месяцев.

Результаты исследования

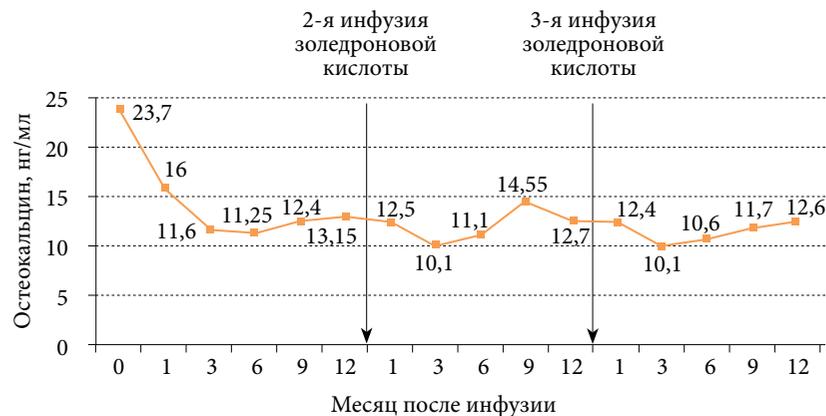
Медиана возраста составила 60 (55–64) лет, медиана продолжительности постменопаузы – 7 (2–13) лет.

При первичном опросе пациентки с постменопаузальным остеопорозом в 63,5% (n = 143) случаев предъявляли жалобы на боли в различных отделах скелета. У 37% (n = 107) пациенток с постменопаузальным остеопорозом в анамнезе после 45 лет отмечались низкотравматичные переломы. Согласно полученным данным, преобладали перело-



$p < 0,05$.

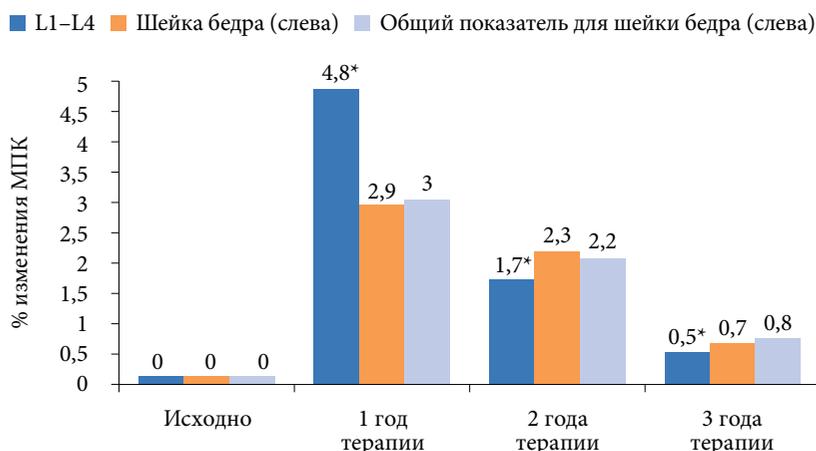
Рис. 1. Динамика уровня маркера резорбции на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой



$p < 0,05$.

Рис. 2. Динамика уровня маркера образования кости на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

Эндокринология



* - $p < 0,05$.

Рис. 3. Динамика МПК на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

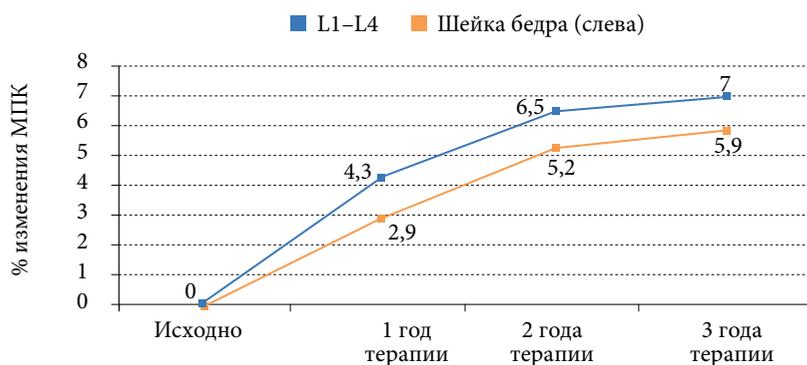


Рис. 4. Суммарная динамика МПК на фоне 3 лет терапии золедроновой кислотой

мы дистального отдела лучевой кости – у 37,3% женщин ($n = 84$) ($p < 0,05$). У 40% ($n = 90$) пациенток наследственность была отягощена по остеопоротическим переломам. На рис. 1 и 2 продемонстрирована суммарная динамика БМКР на фоне трех лет терапии золедроновой кислотой.

Динамика маркера резорбции костной ткани представлена в виде периодов максимального снижения (через 1 месяц) и периодов постепенного восстановления к 12-му месяцу терапии золедроновой кислотой. После каждой последующей инфузии отмечалась аналогичная динамика бета-Crosslaps. Через 36 месяцев терапии показатели резорбции костной ткани в сравнении с исходными (без терапии) оставались сниженными.

Динамика остеокальцина характеризовалась более плавным и менее выраженным изменением показателей в течение всего периода наблюдения. Максимальное снижение уровня остеокальцина регистрировалось через 6 месяцев после каждой инфузии золедроновой кислоты. Через 12 месяцев показатели формирования костной ткани оставались также сниженными в сравнении с исходными. После каждой последующей инфузии отмечалась аналогичная динамика остеокальцина.

Как представлено на рис. 3, величина прироста МПК после каждой последующей инфузии золедроновой кислоты постепенно уменьшалась, что характеризовалось стабилизацией процессов костного ремоделирования.

Суммарная динамика МПК за 3 года терапии золедроновой кислотой составила: в L1-L4 – +7% ($p < 0,05$), в шейке бедра (слева) – +5,9% и по общему показателю для шейки бедра (слева) – +6% ($p > 0,05$) (рис. 4).

Обсуждение результатов

Нами было установлено, что антирезорбтивный эффект золедроновой кислоты достоверно отмечался уже через 1 месяц после инфузии. Максимальное снижение бета-Crosslaps зарегистрировано через 1 месяц, остеокальцина – через 6 месяцев ($p < 0,05$). Затем, от момента максимального снижения уровней БМКР (бета-Crosslaps, остеокальцин), происходило их плавное повышение. В целом через 12 месяцев после каждой инфузии золедроновой кислоты отмечено снижение показателей костного ремоделирования в сравнении с исходными значениями. Это свидетельствует о сохраняющемся антирезорбтивном эффекте препарата и подтверждает выраженный терапевтический эффект золедроновой кислоты. При общем торможении костного ремоделирования на фоне терапии золедроновой кислотой суммарно преобладают процессы формирования костной ткани, что способствует сохранению положительного баланса костного ремоделирования. Прекращается потеря МПК и происходит ее прирост за счет повышения минерализации. Наиболее выраженная положительная динамика по МПК отмечена в поясничном отделе позвоночника, где изначально регистрировали наибольшую степень снижения МПК в сравнении с шейкой бедра. Полученные результаты объясняются избирательностью действия бисфосфонатов в зависимости от исходного состояния МПК.

Мы попытались сравнить результаты нашего исследования и данные наиболее представительных многоцентровых рандомизированных клинических исследований. В исследовании HORIZON



Pivotal Fracture Trial (Базовое исследование переломов) оценивали изменения уровней маркеров резорбции костной ткани (С-телопептид коллагена 1-го типа в сыворотке крови) и костеобразования (костно-специфической щелочной фосфатазы и N-концевого пропептида коллагена 1-го типа). На 12-м месяце исследования снижение уровней маркеров резорбции в сыворотке крови составило 59% (95% доверительный интервал (ДИ) 55–63%). Показатели формирования костной ткани (костно-специфическая щелочная фосфатаза и N-концевой пропептид коллагена I типа) к 12-му месяцу терапии снижались на 30% (95% ДИ 24–32%) и 58% (95% ДИ 55–60%) соответственно ($p < 0,005$) [2, 3]. В нашей работе пациентки были значи-

тельно моложе – медиана возраста составила 60 лет. Кроме того, в нашем исследовании определяли другой маркер костеобразования – остеокальцин. Но, тем не менее, характер изменений БМКР – торможение костной резорбции в большей степени в сравнении с формированием костной ткани на фоне терапии золедроновой кислотой – оказался аналогичным в двух исследованиях. В группе женщин, получавших золедроновую кислоту, было отмечено достоверное повышение минеральной плотности костной ткани проксимального отдела бедренной кости (6,02%, 95% ДИ 5,77–6,28%), поясничного отдела позвоночника (6,71%, 95% ДИ 5–6,9–7,74%) и шейки бедра (5,06%, 95% ДИ 4,76–5,36%) ($p < 0,001$ для всех сравнений).

В нашем исследовании регистрировалась аналогичная динамика МПК во всех исследуемых областях скелета.

Определение МПК с целью мониторинга лечения, как правило, проводят не ранее, чем через 12–24 месяца после начала лечения, а мониторинг биохимических маркеров костной резорбции позволяет уже через 1–3 месяца после инфузии золедроновой кислоты оценить индивидуальный ответ пациента на лечение [4, 5]. Это важно не только для врача, но и для пациента. Приверженность терапии золедроновой кислотой составляет 100%, что очень важно для снижения риска переломов и повышения мотивации пациенток к дальнейшему лечению постменопаузального остеопороза. ☼

Литература

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
3. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. № 9. P. 653–661.
4. Bonnick S.L., Shulman L. Monitoring osteoporosis therapy: bone mineral density, bone turnover markers, or both? // Am. J. Med. 2006. Vol. 119. № 4. Suppl. 1. P. S25–S31.
5. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. Suppl. 6. P. S2–S17.

Effect of zoledronic acid on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover (the results of three-year follow-up)

S.V. Yureneva, O.V. Yakushevskaya

Federal State Budgetary Institution 'Kulakov Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology' of the Ministry of Health of Russia, Gynecologic Endocrinology Department

Contact person: Svetlana Vladimirovna Yureneva, syureneva@gmail.com

Effects of zoledronic acid on bone metabolism and biochemical markers of bone turnover (BMBT) were evaluated in an open-label prospective study in 225 postmenopausal women during 36-months. Zoledronic acid 5 mg was administrated intravenously once a year. Therapy with zoledronic acid was associated with significant reduction of markers of bone resorption (beta-Crosslaps) and formation (osteocalcin). Compared to osteocalcin, decrease of beta-Crosslaps level was faster (after one month) and more prominent. Antiresorptive therapy-induced changes of BMBT were associated with positive balance in bone turnover and increase of bone mineral density (BMD). Maximal BMD increase was seen in lumbar spine (compared to femoral neck) where the lowest BMD had been found before the treatment. The results of the study are consistent with literature data and confirm efficacy of antiresorptive therapy with zoledronic acid.

Key words: postmenopausal osteoporosis, zoledronic acid, beta-Crosslaps, osteocalcin, bone mineral density

Эффективная фармакотерапия