

Е.Г. ЗОТКИН,  
Санкт-Петербургская  
медицинская академия  
последипломного  
образования

# Лечение постменопаузального остеопороза: от экспериментальных исследований к реальной клинической практике

**В настоящее время бисфосфонаты (БФ) наиболее широко используются для лечения метаболических заболеваний скелета, в основе развития которых лежит механизм повышенной костной резорбции, включая остеопороз. В ранних работах, посвященных изучению БФ, как стабильных аналогов пирофосфата, было показано, что они образуют устойчивую связь с гидроксиапатитом, подавляя рост кристалла, а также его растворение.**

**О**днако в последствии стало известно, что, азотсодержащие бисфосфонаты (N-БФ) не только способны непосредственно воздействовать на кристаллы гидроксиапатита, но и могут вмешиваться в биохимические процессы, протекающие внутриклеточно, что приводит к подавлению биосинтеза изопреноидных липидов и пренилирования G-белков, что является основной причиной снижения активности остеокластов. В результате происходит дезорганизация цитоскелета остеокластов, утрата щеточной каемки клеток, нарушение внутриклеточного движения везикул (1). БФ также ускоряют апоптоз остео-

кластов (2).

Все БФ имеют одинаковую химическую структуру. Их медицинское использование обусловлено наличием двух фосфатных групп, связанных между собой атомом углерода (рисунок 1).

Уникальность этой молекулы (P-C-P) состоит в том, что она определяет сродство БФ к костному минералу, а также реализует антирезорбтивный эффект на костную ткань как *in vitro*, так *in vivo*. У современных бисфосфонатов R1 домен представлен гидроксильным радикалом (ОН<sup>-</sup>), который усиливает аффинность всей молекулы к гидроксиапатиту, а точнее к иону кальция. Строение R2 домена у разных БФ отличается. Именно R2 домен определяет силу антирезорбтивного действия БФ. Первое поколение БФ содержало в R2 положении атом Cl<sup>-</sup> (клодронат), CH<sub>3</sub> группу (этидронат). Эти БФ отличались тем, что, несмотря на высокое сродство к гидроксиапатиту, обладали невысокой антирезорбтивной активностью, при этом в высоких дозах препятствовали нормальной минерализации кости. В экспериментальных и клинических работах было показано, что этидронат способен вызывать остеопению.

Понадобилось десятилетие, чтобы синтезировать новый класс БФ, у которых антирезорбтивное действие оказалось в 1000 раз мощнее за счет того, что длина R2 бокового участка существенно увеличилась, и в состав его вошел атом азота – азотсодержащие бисфосфонаты. В дальнейшем клинические возможности N-БФ значительно расшири-

лись, когда атом азота был помещен в пятичленное имидазольное кольцо, что привело к тому, что антирезорбтивный потенциал возрос в 10000 раз по сравнению с этидронатом.

Если эффекты N-БФ на костную ткань были хорошо известны, то молекулярный механизм действия стал понятен недавно. N-БФ ингибируют ключевой фермент мевалонного пути – фарнезилпирофосфатсинтетазу (ФПФ-с). Блокада этого пути посредством некоторых лекарственных препаратов нашла отражение в их клиническом использовании. Так, статины ингибируют гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазу, что в конечном итоге приводит к подавлению биосинтеза холестерина и некоторых липидов. N-БФ, воздействуя на ФПФ-с, нарушают синтез фарнезил пирофосфата и геранил пирофосфата, которые необходимы для пренилирования G-белков (Ras, Rho, Rab), являющихся сигнальными белками и регулирующих многие клеточные процессы, в том числе в остеокластах. Была выявлена сильная корреляционная связь между способностью ингибировать ФПФ-с человека *in vitro* и силой антирезорбтивного действия *in vivo*. Причем даже минимальные изменения в структуре R2 бокового участка N-БФ оказывали значительное влияние на активность ФПФ-с. J.E. Dunford и соавторы (2001 г.) показали, что при одинаковой концентрации в 0,1 мкМ золедроновая кислота сильнее подавляла активность ФПФ-с *in vitro* по сравнению с другими пяти БФ, зарегистрированными для лечения постменопаузального

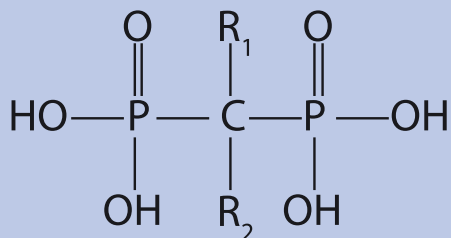


Рисунок 1. Структура бисфосфонатов.



остеопороза (этидронатом, клондронатом, алендронатом, резидронатом, ибандронатом) (3). Позже G.H. Nancollas и соавторы (2006 г.) *in vitro* продемонстрировали, что золедроновая кислота обладает более высокой аффинностью к гидроксипатиту, чем другие БФ (4).

С клинической точки зрения важно понимать, как долго будет сохраняться антирезорбтивное действие того или иного БФ после однократного приема препарата при различиях в их аффинности. Очевидно, что скорость обратного высвобождения БФ будет зависеть не только от самой структуры молекулы, но и от дозы и кратности приема препарата, что может быть продемонстрировано только в популяционных исследованиях. Известно, что процесс выздоровления у женщин, находившихся в период ранней менопаузы, протекал значительно быстрее, чем у женщин в более пожилом возрасте со сниженным костным обменом. Опубликованные работы свидетельствуют о том, что N-БФ оказывали продолжительный подавляющий

эффект на костную резорбцию при их однократном применении. Именно этот факт позволил сделать предположение, что современные N-БФ можно назначать в интермиттирующем режиме без потери их эффективности. Ведь известно, что все пероральные БФ (алендронат, ризедронат и ибандронат) продемонстрировали свой «антипереломный» эффект при их ежедневном приеме. Лишь проведенные в дальнейшем сравнительные клинические исследования, в которых обе группы пациентов с установленным остеопорозом получали активную терапию, но в разных режимах/дозах, показали, что вполне адекватно назначать БФ не каждый день, поскольку по суррогатным маркерам (минеральная плотность костной ткани и биохимические маркеры костного обмена) не было обнаружено статистически значимых различий. Результаты этих исследований были приняты к рассмотрению, и регуляторные органы США и Европы разрешили применять для лечения постменопаузального остеопороза

роза алендронат и ризедронат один раз в неделю (5), а ибандронат один раз в месяц внутрь (6, 7) или ежеквартально при его внутривенном введении (8).

Учитывая более высокую аффинность к гидроксипатиту золедроновой кислоты, а также более сильный антирезорбтивный потенциал, в экспериментальных работах на лабораторных животных, подвергшихся овариоэктомии, изучалось влияние однократной инфузии золедроновой кислоты в различных дозах на структурные параметры и прочность губчатой и кортикальной кости (9). Оказалось, что минеральная плотность и объем костной массы сохранялись у взрослых крыс на прежнем уровне в течение 32 недель при введении золедроновой кислоты в дозе 100 мг/кг массы тела. Механические тесты образцов кости, собранных через 32 недели, показали, что однократная инфузия золедроновой кислоты предотвращает снижение предельной прочности костной ткани, индуцированное овариоэк-

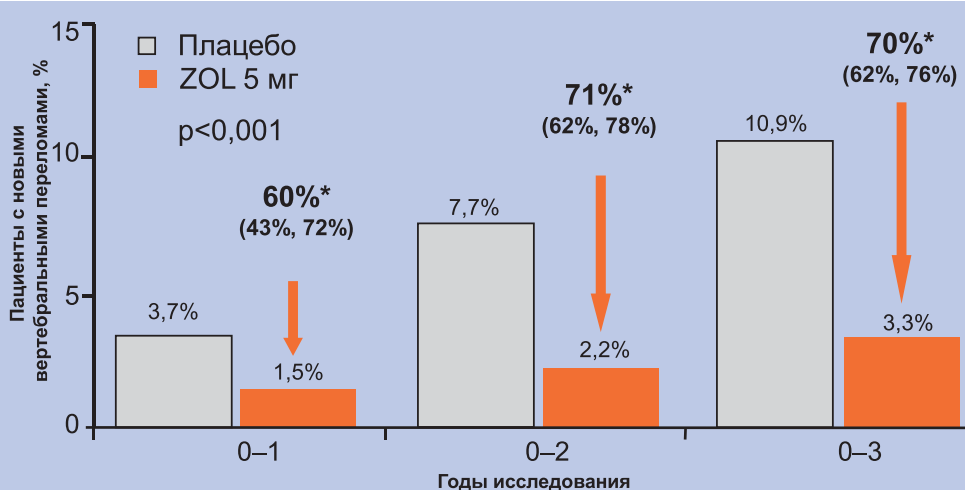


Рисунок 3. Снижение риска и частоты вертебральных переломов

томией. Предельная прочность кости измерялась на основе методик теста на сжатие (позвоночник) и 3-х точечного изгиба диафиза бедренной кости. Например, введение золедроновой кислоты в дозе 20,100 и 500 мкг/кг приводило к статистически значимому увеличению прочности кости по сравнению с ложнопериорированными крысами и крысами после овариоэктомии без лечения. Вместе с тем, применение золедроновой кислоты в дозе 500 мкг/кг также повышало прочность кости по сравнению с крысами без терапии, но не отличалось от дозы 100 мкг/кг. При пересчете оптимальной дозы для животных в 100 мкг/кг на пациента с массой тела 70 кг эквивалентная доза составила 4,74 мг. Эти экспериментальные работы позволили спланировать и провести рандомизированные клинические исследования, в которых 5 мг золедроновой кислоты стали лечебной дозой.

В 2007 году были опубликованы результаты большого по своей статистической мощности международного многоцентрового рандомизированного плацебо кон-

тролируемого двойного слепого исследования, которое получило название HORIZON (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly) (10). Пациентки с установленным остеопорозом были рандомизированы в 2 группы: одна группа получала внутривенно золедроновую кислоту в дозе 5 мг, которая вводилась в течение 15 минут (день 0, месяц 12 и 24), вторая группа получала плацебо (рисунок 2). Обе группы пациенток дополнительно получали комбинированную терапию кальцием (1000-1500 мг/день в пересчете на элементарный кальций) и нативными формами витамина D<sub>3</sub> в дозе 400-1200 МЕ/день. Пациенты наблюдались в течение 3 лет. В исследование включались женщины в возрасте 65-89 лет, у которых минеральная плотность костной ткани (МПК) по шейке бедренной кости составила -2,5 SD по Т-критерию при наличии или отсутствии компрессионных переломов, установленных с помощью рентгеноморфометрии, или если Т-критерий был ≤ -1,5 SD при наличии двух компрессионных пере-

ломов легкой степени или одного средней степени. Пациенты были разделены на две страты, в первую страту были определены пациенты, которые не получали специфической антиостеопоротической терапии до рандомизации. Во вторую страту были выделены пациенты, которые получали антиостеопоротические препараты (заместительная гормональная терапия эстрогенами/прогестеронами, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин). Критериями исключения служили выявленная в период скрининга гипо- или гиперкальциемия, а также низкая клубочковая фильтрация (< 30 мл/мин) или протеинурия. Основной конечной точкой было определение новых вертебральных переломов в первой страте и переломов проксимального отдела бедренной кости в обеих стратах. Вторичными точками исследования служили любые невертебральные переломы, клинические вертебральные переломы. Другими вторичными точками были изменения МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, а также изменения маркеров костного обмена (сывороточного С-телопептида коллагена I типа, костно-специфичной щелочной фосфатазы и N-терминального пропептида коллагена I типа).

Результаты исследования были проанализированы через 3 года после его начала. Оказалось, что 3 ежегодных инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг привели к снижению риска всех основных остеопоротических переломов, включая вертебральные и переломы шейки бедра. Относительный риск вертебральных переломов уменьшился на 70% (рисунок 3), что оказалось значительно выше по сравнению с БФ, которые принимались внутрь (от 40 до 59%).

Достоверно уменьшалась частота переломов шейки бедра, что выразилось в снижении относительного риска на 41% через три года лечения (рисунок 4).

Отмечено снижение риска всех невертебральных переломов, всех клинических переломов, включая

**Широкое применение Акласты в реальной клинической практике позволит решить проблему низкой приверженности пациентов к лечению остеопороза, а соответственно, существенно уменьшить количество остеопоротических переломов.**



Представляем Акласту

# МОЩНАЯ ОСТЕОПРОТЕКЦИЯ обеспечивается ОДНОЙ инфузией в год<sup>1</sup>

- Акласта характеризуется мощным остеопротективным эффектом и обеспечивает полную приверженность к лечению
- Значительное снижение риска переломов различных локализаций в течение 3 лет<sup>1,\*,\*\*</sup>

**70%**

снижение риска переломов позвонков<sup>1</sup>

**41%**

снижение риска переломов шейки бедра<sup>1</sup>

**25%**

снижение риска внепозвоночных переломов<sup>1,\*\*</sup>

\* По отношению к плацебо.<sup>1</sup>

\*\* Внепозвоночные переломы включают в себя: переломы запястья, ребер, предплечья, плеча, шейки бедра (исключая переломы пальцев и костей черепа).

Литература: 1. Aclasta SmPC. Novartis Pharma AG

## АКЛАСТА. КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ

Лекарственная форма. Золедроновая кислота. Раствор для инфузий 100 мл в полиэтиленовом флаконе. 1 флакон содержит 5,330 мг золедроновой кислоты моногидрата, что соответствует 5,0 мг золедроновой кислоты безводной.

### Показания.

- Постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости);  
- Костная болезнь Педжета.

### Дозы и способ применения.

Введение препарата следует проводить с помощью клапанной инфузионной системы, обеспечивающей постоянную скорость инфузии, в течение не менее 15 мин.  
Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона препарата - 100 мл раствора) внутривенно 1 раз в год.  
Для лечения болезни Педжета рекомендуемая доза Акласты составляет 5 мг (содержимое одного флакона - 100 мл раствора) однократно.  
У пациентов с клиренсом креатинина  $\geq 30$  мл/мин не требуется коррекции дозы препарата.

### Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к золедроновой кислоте или к любому другому компоненту препарата, или к любым бифосфонатам.  
- Тяжелые нарушения минерального обмена, включая гипокальциемию.  
- Беременность, период кормления грудью.  
- Дети и подростки до 18 лет (т.к. безопасность и эффективность применения Акласты у данной категории больных не изучались).

Акласту не рекомендуется применять у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина  $< 30$  мл/мин), так как достаточного клинического опыта применения препарата у данной категории больных нет.

### Меры предосторожности.

Перед применением Акласты следует определить уровень креатинина сыворотки крови. Перед введением, а также после инфузии препарата следует обеспечить адекватную гидратацию организма больного. Это особенно важно для больных, получающих терапию диуретиками, а также для пациентов в возрасте старше 65 лет.  
При наличии гипокальциемии перед началом терапии Акластой необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Также следует провести терапию других имеющихся нарушений минерального обмена (например, связанных с нарушением функции паращитовидных желез, снижением всасывания кальция в кишечнике). Врачу следует обеспечить регулярное наблюдение за данной категорией больных.  
Пациентам с болезнью Педжета следует принимать суточную норму кальция (как минимум - по 500 мг элементарного кальция 2 раза в день) и витамина D в течение первых 10 дней после введения Акласты.  
Врачу следует проинформировать пациентов об основных проявлениях гипокальциемии и обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска.  
При применении бифосфонатов, включая Акласту, изредка отмечались выраженные боли в костях, суставах и мышцах, в ряде случаев сопровождавшиеся ограничением подвижности. Золедроновая кислота является действующим веществом как Акласты, так и Зометы (препарата для лечения онкологических пациентов), однако данные лекарственные средства не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно.  
При необходимости проведения стоматологических манипуляций пациент должен проинформировать стоматолога о терапии препаратом.

### Взаимодействие.

Следует соблюдать осторожность при одновременном применении Акласты с препаратами, которые способны оказывать влияние на функцию почек (например, аминоклизидами или диуретиками, вызывающими дегидратацию).

### Побочное действие.

Все нежелательные явления обычно были умеренно выражены и имели преходящий характер.

Постменопаузальный остеопороз и болезнь Педжета  
Очень часто: повышение температуры тела. Часто: головная боль, головокружение, тошнота, рвота, диарея, миалгия, артралгия, боль в костях, боль в спине и конечностях, гриппоподобный синдром (очень часто - при болезни Педжета), озноб, повышенная утомляемость, астения, боль, общее недомогание, дрожь.  
Часто только при болезни Педжета: гипокальциемия, головная боль, дрожь.  
Иногда: заторожимость (часто при болезни Педжета), парестезии, солидность, тремор, обмороки, нарушения вкуса, диспепсия (часто при болезни Педжета), боль в животе, ощущение сухости во рту, зноб, отек суставов, анорексия, конъюнктивит, боль в глазах, уевит, вертиго, сыпь, транзиторное повышение уровня креатинина в плазме крови, периферические отеки и жажда.  
Редко: эписплерит, ирит.  
При внутривенном введении бифосфонатов, включая золедроновую кислоту, отмечались случаи нарушения функции почек, покраснение и отечность кожи и/или болезненность в месте введения.  
Случаи развития остеонекроза (наиболее часто - челюсти) имели место в основном у онкологических пациентов, получающих лечение бифосфонатами, включая золедроновую кислоту, после экстракции зуба или иных стоматологических манипуляций.  
В одном клиническом исследовании Акласты у пациентов с постменопаузальным остеопорозом отмечено небольшое повышение частоты развития фибрилляции предсердий по сравнению с плацебо.

### Форма выпуска.

Раствор для инфузий 5 мг/100 мл по 100 мл в полиэтиленовом флаконе.  
Примечание для врача. Прежде, чем назначить препарат, пожалуйста, прочитайте также инструкцию по применению.

НОВАРТИС ФАРМА АГ, ПРОИЗВЕДЕНО НОВАРТИС ФАРМА ШТЕЙН АГ, ШВЕЙЦАРИЯ

Регистрационное удостоверение № ЛС-002514 от 29.12.2006

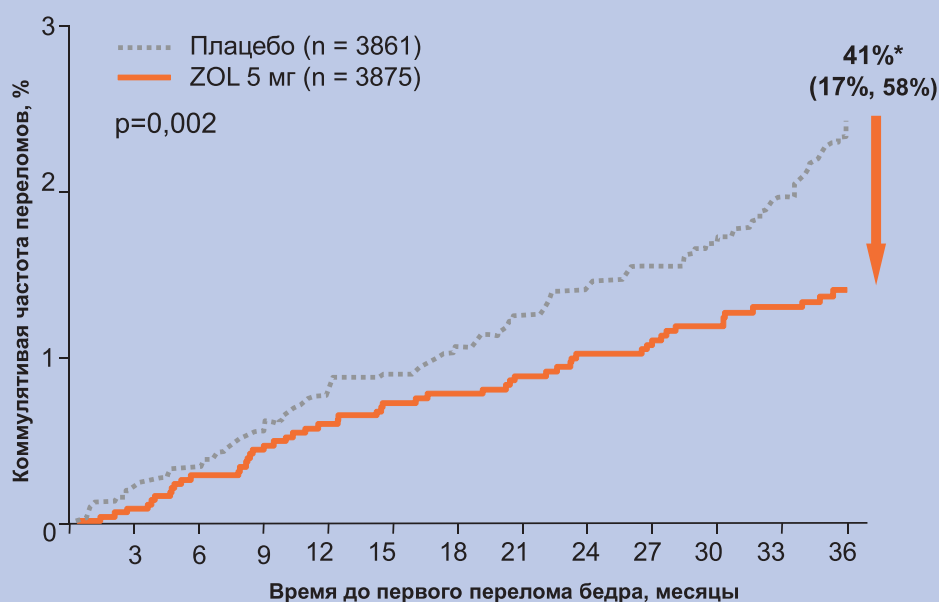


Рисунок 4. Снижение относительного риска переломов шейки бедра

клинические вертебральные переломы, на 25, 33 и 77% соответственно ( $P < 0,001$ ).

В группе пациентов, получивших золедроновую кислоту, отмечено статистически значимое повышение МПК в общем показателе бедра на 6,02%, в шейке бедра на 5,06% и поясничных позвонках на 6,7%. Маркеры костного обмена: С-телопептид коллагена I типа, костно-специфическая щелочная фосфатаза, N-концевой пропептид коллагена I типа в сыворотке крови снизились к 12-му месяцу на 59%, 30% и 58% соответственно ( $p < 0,001$  для всех значений) и оставались на этом уровне в течение всего периода наблюдения.

По количеству смертей, серьезных нежелательных явлений (СНЯ), а также по количеству пациентов, выбывших из исследования в связи с развившимися СНЯ, группы вмешательства и плацебо не отличались. Вместе с тем в группе пациентов, получивших золедроновую кислоту, чаще регистрировались так называемые последозовые реакции, которые проявлялись в повышении температуры тела, миалгиях, артралгиях, болях в спине, гриппоподобном синдроме. Все эти негативные явления были расценены врачами как легкой/средней тяжести и проходили самостоятельно в течение первых трех дней или хорошо купировались приемом

парацетамола или ибупрофена. Частота последозовых реакций значительно уменьшалась после второй и третьей инфузии препарата. Было также отмечено преобладание аритмий в группе золедроновой кислоты (6,9%) по сравнению с группой плацебо (5,3%),  $P = 0,003$ . Фибрилляция предсердий выявлялась в 1,3% случаев и была расценена как СНЯ, однако этот тип аритмии развивался более чем через 30 дней после введения препарата, когда он полностью отсутствовал в циркуляции. В литературе нет данных, позволяющих судить о биологических механизмах развития аритмий на фоне применения БФ. В группе пациентов, получивших золедроновую кислоту, остеонекроз нижней челюсти был диагностирован в 1 случае, как и в группе плацебо (1:1).

Таким образом, на основании представленных доказательств эффективности золедроновой кислоты при лечении постменопаузального остеопороза и предотвращении основных остеопоротических переломов, включая переломы шейки бедра и вертебральные переломы, регулирующими органами была разрешена к клиническому использованию золедроновая кислота в дозе 5 мг, получившая патентованное название Аккласта. Широкое применение Акласты в реальной клинической практике позволит решить проблему низкой приверженности пациентов к лечению остеопороза, а соответственно, существенно уменьшить количество остеопоротических переломов.

### Список литературы:

- Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Curr. Pharm. Des.* — 2003. Vol. 9. — P. 2643-2658.
- Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J Bone Miner Res.* — 1995. — Vol. 10. — P. 1478-1487.
- Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl pyrophosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2001. Vol. 296. — P.235-242.
- Nancollas G.H., Tang R., Gulde S. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite. *Bone.* — 2006. Vol. 38. — P. 617-627.
- Shnitzer T., Bone H.G., Crepaldi G., Adami S. et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once-weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging (Milano).* 2000. Vol.12. P. 1-12.
- Brown J.P., Kendler D.L., McClung M.R. et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.* — 2002. — Vol. 73. — P. 103-111.
- Miller P.D., McClung M.R., Macovei L. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J. Bone Miner. Res.* — 2005. — Vol. 20. — P. 1315-1322.
- Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum.* — 2006. — Vol. 54. — P. 1838-1846.
- Gasser J.A., Green J.R. Long-term protective effect of a single IV injection of zoledronic acid on cancellous bone structure and cortical bone in ovariectomized rats [abstract B16]. *Bone.* — 2002. — Vol. 30(3). — 415.
- Black M.D., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N.Engl. Med. J.* — 2007. — Vol. 356. — P. 1809-1822.