**Постменопаузальный остеопороз - новые подходы к оценке эффективности антирезорбтивной терапии Миакальциком**

К.м.н. Н.В. Торопцова, профессор Л.И. Беневоленская

ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Остеопороз является одной из важнейших проблем здравоохранения в развитых странах мира. Заболевание развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после перелома. Переломы предплечья, позвонков и проксимального отдела бедренной кости являются наиболее частыми при остеопорозе, хотя и переломы другой локализации (кроме переломов черепа, лицевых костей, пальцев кистей и стоп) могут свидетельствовать о повышенной хрупкости костей. Вероятность развития остеопоротического перелома в пожилом возрасте очень высока. Так, в европеоидных популяциях у 40% женщин и 13% мужчин в возрасте 50 лет и старше обнаруживается по крайней мере один клинически выраженный перелом [1]. Остеопоротические переломы ассоциируются с высоким уровнем нетрудоспособности, и их возникновение ведет к повышенному риску появления новых переломов.

Частота остеопороза повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в настоящее время увеличение продолжительности жизни и рост числа пожилых людей ведут к нарастанию распространенности этого заболевания. Старение популяции ведет к непропорциональному увеличению числа переломов, поскольку с возрастом их частота растет по экспоненте. Так, к 2050 году ожидается увеличение количества переломов бедра в 4 раза по сравнению с 1990 годом [2].

Остеопороз (ОП) – это прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее микроархитектоники, приводящее к снижению прочности кости и повышению риска переломов. Постановка диагноза основывается на клинической оценке, нескольких лабораторных показателях и измерении минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA). Многочисленные исследования убедительно доказали, что костная масса является главной детерминантой механических свойств костной ткани и на 75% определяет ее прочность. Была выявлена тесная взаимосвязь между показателями МПКТ и риском переломов, что дало основание экспертам ВОЗ предложить критерии постановки диагноза остеопороза по результатам денситометрии – снижение МПКТ на 2,5 стандартных отклонений и более от средних значений у молодых здоровых взрослых. Такое денситометрическое определение остеопороза позволяет диагностировать заболевание на ранней (до переломов) стадии и проводить превентивные мероприятия. Несколько проспективных исследований показали, что низкая МПКТ является предиктором переломов. Проведенный мета–анализ продемонстрировал, что риск перелома проксимального отдела бедра возрастает в 2,6 раза при снижении МПКТ на 1 СД в области шейки бедра [3]. Измерение МПКТ проксимального отдела бедра для профилактики переломов так же важно, как измерение артериального давления для профилактики инсультов.

Проведение денситометрии и выявление низкой МПКТ не исключает необходимости клинического обследования пациента и проведения лабораторных исследований для исключения вторичного остеопороза, других метаболических заболеваний скелета или малигнизации.

Важными факторами, определяющими потерю кости, являются дефицит эстрогенов у женщин, недостаток кальция и белка в пище, недостаточная инсоляция и физическая активность, наличие перелома бедра у матери, хрупкое телосложение, курение, злоупотребление алкоголем, прием лекарственных препаратов, влияющих на костный обмен, некоторые заболевания.

Одномоментные и проспективные клинические исследования показали, что биохимические маркеры костного обмена также могут использоваться для оценки риска перелома. Так, высокий уровень костного обмена у пожилых постменопаузальных женщин является фактором риска переломов позвонков [4]. Высокий уровень пиридинолина ассоциируется с повышенным риском перелома бедра [5]. Сочетание низкой МПКТ и высокого уровня С–терминального телопептида коллагена 1 типа (СТХ) повышает риск развития перелома бедра в 4,8 раза. Наличие предшествующих деформаций позвонков, повышение уровня пиридинолина в моче являются важными факторами риска возникновения новых переломов позвонков [6].

Если провести денситометрию не представляется возможным, то наличие переломов в анамнезе и высокий уровень СТХ в моче должны использоваться для решения вопроса о назначении антиостеопоротической терапии [7]. Эти исследования показали, что костные маркеры дают информацию независимо от измерения МПКТ.

Фармакотерапия потери костной массы и профилактика переломов показана как с целью первичной, так и особенно вторичной профилактики. Уровень МПКТ, при котором следует назначать фармакопрепараты, определяют с учетом индивидуальных факторов риска возникновения переломов.

В течение последнего десятилетия усилия были направлены на развитие антирезорбтивных и стимулирующих костеобразование препаратов, включая назальный спрей кальцитонина лосося (Миакальцик), селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (ралоксифен), группу бисфосфонатов и паратиреоидный гормон. Эти новые препараты снижают риск развития переломов на 30–69%.

В ряду эффективных препаратов, применяемых для лечения остеопороза, одно из ведущих мест занимает Миакальцик (синтетический кальцитонин лосося). Кальцитонин человека был открыт в конце 1960 года, а в 1968 году – выделен кальцитонин лосося, изучена его химическая структура; в начале 70–х годов он синтезирован в Швейцарии и в течение более 25 лет используется в лечении остеопороза, болезни Педжета, гиперкальциемии. Кальцитонин имеет несколько преимуществ, что делает его очень привлекательным для лечения: его химическая структура точно известна, он имеет доказанную безопасность, его механизм действия физиологичен, рецепторы к нему найдены во многих областях организма человека.

Миакальцик – это полипептид, состоящий из 32 аминокислот, он примерно в 40 раз активнее, чем кальцитонин человека – эндогенный гормон, секретируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. Основной функцией кальцитонина в организме человека является поддержание гомеостаза кальция: он ингибирует резорбцию костной ткани за счет прямого влияния на остеокласты и их предшественников. Это связано с тем, что препарат взаимодействует со специфическими рецепторами на остеокластах, снижает активность этих клеток, их способность перемещаться в места резорбции, приводит к исчезновению складчатости их гофрированного края, а кроме того, тормозит превращение преостеокластов в зрелые остеокласты, что все вместе взятое способствует снижению скорости резорбции кости. Наряду с этим Миакальцик может контролировать активность остеобластов, он стимулирует образование кости in vitro, причем этот эффект опосредован действием на остеобласты [8]. При постменопаузальном остеопорозе, длительно леченном кальцитонином лосося в дозе 100 МЕ и 1200 мг кальция плюс 400 МЕ колекальциферола, не было выявлено обычного при этом заболевании снижения числа остеобластов по сравнению с контролем [9]. На моделях животных были показаны различные эффекты кальцитонина – противовоспалительный, антиатеросклеротический, аноректический. Наиболее обещающая возможная область применения – это остеоартроз (ОА). Так в эксперименте на крысах получены гистоморфологические данные, демонстрирующие анаболическое действие кальцитонина на регенерацию хряща [10]. На модели ОА у собак было выявлено значительно меньшее повреждение кости и хряща при получении ими лечения кальцитонином по сравнению с животными, получавшими плацебо [11].

Кроме того, одним из существенных достоинств препарата является его анальгетический эффект, особенно в отношении костных болей. Исследования на экспериментальных животных подтвердили, что анальгетический эффект кальцитонина лосося реализуется независимо от влияния на костную резорбцию, осуществляемую остеокластами, и связан с прямым центральным действием, осуществляемым через специфические рецепторы ЦНС. Важное место занимает влияние кальцитонина на продукцию эндогенных опиатов (b–эндорфина, динорфина, энкефалинов), периферических альдогенных факторов (гистамина, серотонина, кининов, простагландинов, ацетилхолина и др.), изменением уровня внутриклеточного кальция в ЦНС, а также медиаторов, принимающих участие в передаче боли [8].

Эффективность препарата, используемого для лечения ОП, оценивается по трем основным критериям: увеличение или стабилизация МПКТ, снижение частоты переломов, изменение уровней биохимических маркеров.

Так, имеется большое количество данных, подтверждающих положительное влияние терапии Миакальциком на МПКТ. Повышение МПКТ в поясничном отделе позвоночника (Л1–Л4) по сравнению с исходным уровнем составило, по данным различных авторов, от 1,7% до 8% [12–17]. Изучение влияния различных форм Миакальцика на МПКТ проводилось в нескольких центрах г. Москвы, полученные данные представлены в таблице 1. Отечественные результаты согласуются с данными, полученными зарубежными исследователями [18–21].



На фоне применения Миакальцика отмечалось умеренное снижение маркеров костной резорбции, а в некоторых случаях и показателей костеобразования в течение первого года лечения. Было показано, что у постменопаузальных женщин с высоким уровнем обмена костной ткани показатели ремоделирования значительно снижались не только на дозе 200 МЕ, но и при применении 100 МЕ уже после 8 недель лечения. При этом отмечался выраженный дозозависимый эффект – при использовании большей дозы уровень маркеров резорбции падал быстрее.

Для оценки влияния различных доз назального Миакальцика на частоту переломов было предпринято 5–летнее двойное слепое рандомизированное плацебо–контролируемое клиническое исследование по профилактике переломов позвонков у постменопаузальных женщин с остеопорозом (PROOF – Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures). Рентгеноморфометрический анализ позвоночника позволил установить, что в группе больных, получавших Миакальцик 200 МЕ в течение 5 лет, частота новых переломов снизилась на 33% по сравнению с плацебо, а среди женщин с множественными переломами тел позвонков на момент начала исследования – на 36% [17]. Среди пациентов, получавших 100 и 400 МЕ, достоверного снижения риска перелома позвонков выявлено не было.

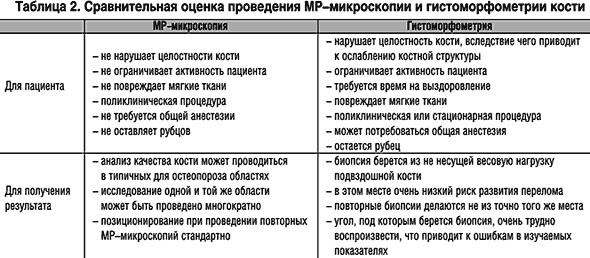
В настоящее время накоплен клинический опыт, из которого видно, что относительно небольшой прирост МПКТ, наблюдаемый при лечении отдельными антиостеопоротическими препаратами, сопровождается существенным снижением частоты переломов. Эффект антиостеопоротической терапии (особенно антирезорбтивной) на качество кости (архитектонику, минерализацию, органический матрикс, уровень повреждения кости и костный обмен), количество кости (минеральную плотность кости – МПКТ) и снижение уровня переломов костей – это область исследований при остеопорозе, проводимых в настоящее время.

Значимая взаимосвязь была продемонстрирована между МПКТ и риском переломов, однако не было получено аналогичной корреляции между уменьшением уровня переломов и увеличением МПКТ в ходе применения антирезорбтивного лечения. Поэтому было сделано предположение, что такие характеристики, как костный обмен, архитектоника трабекул, минерализация костного матрикса и накопление микроповреждений, могут быть важны в патофизиологии остеопороза и в механизмах, лежащих в основе эффекта снижения переломов при антиостеопоротической терапии.

В соответствии с новой концепцией, представленной в работе Е. Eriksen [22], механизм антирезорбтивного действия лекарственного препарата может включать: снижение числа мест резорбции; модификацию структуры коллагена 1 типа или других белков костной ткани; изменение минерализации матрикса; повышение чувствительности остеоцитов к механическим и другим воздействиям, способствующим увеличению костной массы, повышению плотности кортикальной кости. Все эти воздействия должны сказываться на качестве кости.

Качество трабекулярной кости может определяться по нескольким признакам, включая микроархитектонику трабекул, состав матрикса трабекул и восстановление поврежденных костных трабекул. Традиционным является проведение гистоморфометрии биопсийного материала из участка крыла подвздошной кости, однако этот метод имеет ряд недостатков, как связанных с пациентом, так и с полученным результатом – биопсия берется из не несущей весовую нагрузку кости, в этом месте очень низкий риск развития перелома, повторные биопсии делаются не из точно того же места и угол, под которым берется биопсия, очень трудно воспроизвести. Поэтому бывает очень трудно оценить реальные результаты лечения. В связи с этим была разработана новая неинвазивная техника для оценки качества кости – микрокомпьютерная томография (микроКТ) и магнитно–резонансная микроскопия (МР–микроскопия), которые могут быть использованы для исследования микроархитектоники костных трабекул. Понимание взаимосвязи между костным обменом, минеральной плотностью кости и ее архитектурой является первым шагом к определению терапевтической эффективности различных режимов лечения.

Преимущества МР–микроскопии по сравнению с гистоморфометрией представлены в таблице 2.



Первоначально эффект кальцитонина лосося при остеопорозе на качество кости оценивался у животных – овароэктомированных овцах, у которых развивался остеопороз. Двойное слепое 6–месячное исследование проведено на 28 овцах, которые были разделены на 4 группы: 1–я – получала подкожно изотонический раствор, 2–я – 50 МЕ кальцитонина лосося, 3–я – 100 МЕ кальцитонина лосося, 4–я – группа контроля (овцы с сохраненными яичниками).

Шейка бедренной кости обследована с помощью МР–микроскопии с использованием трехмерного измерения. Данное исследование показало, что лечение кальцитонином лосося 100 МЕ статистически достоверно улучшало все параметры трабекул – объем трабекул, их количество, количество трабекулярных перетяжек и среднюю их длину; улучшились биомеханические свойства трабекулярной кости – получен дозозависимый эффект на компрессионное напряжение (устойчивость к сжатию).

Эффект Миакальцика на качество кости у женщин с остеопорозом был выявлен в ходе проведения 2–летнего рандомизированного плацебо–контролируемого исследования QUEST (Qualitative Effects of Salmon Calcitonin Therapy), в которое была включена 91 женщина с постменопаузальным остеопорозом и по крайней мере с 1 переломом позвонка. Изучались эффекты ежедневного приема спрея Миакальцик 200 МЕ + 500 мг кальция на качество, количество кости и костный обмен.

Качество кости изучалось с помощью МР–микроскопии архитектоники трабекулярной кости в области запястья и бедра. Кроме того, проводилась гистоморфометрия биоптата из крыла подвздошной кости. Количественная оценка кости изучалась с помощью измерения МПКТ, костный обмен оценивался с помощью костных маркеров, включая С– и N–терминальные телопептиды коллагена 1 типа и костную щелочную фосфатазу. Лечение в течение 24 месяцев назальным спреем Миакальцик 200 МЕ привело к статистически достоверному улучшению параметров качества кости, изученных с помощью МР–микроскопии в области запястья и бедра, а гистоморфометрия свидетельствовала о стимуляции костеобразования – было выявлено значимое повышение числа остеобластов на единицу поверхности кости за период лечения.

Таким образом, Миакальцик (кальцитонин лосося) является эффективным средством лечения постменопаузального остеопороза, длительное его применение приводит к достоверному снижению частоты переломов (в первую очередь, позвонков) и улучшению качества кости.

В настоящее время ведутся работы по разработке новых лекарственных форм и новых показаний для назначения Миакальцика. Уже разработана таблетированная форма препарата, удалось найти способ, предохраняющий от переваривания его в желудочно–кишечном тракте. Приоритетным направлением является документальное подтверждение безопасности и клинической эффективности новой таблетированной формы препарата.

**Список литературы**

1. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. Am J Med, 1997;103(2A): 3–11.

2. Gullberg B., Johnell O., Kanis J. World–wide projections for hip fracture. Osteoporosis Int., 1997; 7: 407–413.

3. Marshall D., Johnell O., Wdel H. Meta–analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. BMJ 1996; 312: 1254–1259.

4. Ravn P., Rix M., Andreassen H., et al. High bone turnover is associated with low bone mass and spinal fracture in postmenopausal women. Calcif. Tissue Int. 1997; 60: 255–260.

5. Van Daele P., Seibel M., Burger H., et al. Case–control analysis of bone resorption markers, disability, and hip fracture risk: the Rotterdam study. BMJ 1996; 312: 482–3.

6. Garnero P., Sornay E., Chapuy M–C., Delmas P. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. J Bone Miner Res, 1996; 11: 337–349.

7. Garnero P., Dargent–Molina P., Hans D., et al. Do markers of bone resorption add to bone mineral density and ultrasonographic heel measurement for the prediction of hip fracture in elderly women? The EPIDOS prospective study. Osteoporosis Int., 1998; 8: 563–569.

8. Azria M., Copp D., Zanelli Y. 25 years of salmon calcitonin: from synthesis to therapeutic use. Calcif. Tissue Int. 1995, 57: 405–408.

9. Gruber H., Grigsby J., Chesnut C. Osteoblast numbers after calcitonin therapy: a retrospective study of paired biopsies obtained during long–term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. Calcif. Tissue Int., 2000; 66: 29–34.

10. Wallach S., Rousseau G., Marti L., Azria M. Effect of calcitonin on animal and in vitro models of skeletal metabolism. Bone, 1999; 25(5): 509–516.

11. Manicourt D–H., Altman R., Williams J., et al. Treatment with calcitonin supresses the responses of bone, cartilage and synovium in the early stages of canine experimental osteoarthritis and significantly reduces the severity of the cartilage lesions. Arthritis Rheum., 1999; 42:1159–1167.

12. Agnusdei D., Gonnelli S., Camporeale A., et al. Clinical efficacy of one–year treatment with salmon calcitonin nasal spray in established postmenopausal osteoporosis. Minerva Endocrinol., 1989; 14:169–176.

13. Thamsborg G., Storm T.L., Sykulski R, et al. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. Calcif. Tissue Int. 1991, 48: 302–307.

14. Overgaard K., Hansen M., Jensen S. Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose–response study. BMJ 1992 Sep 5; 305: 556–561.

15. Beek Jensen J–E, Thamsborg G., Kollerup G. et al. Effect of nasal salmon calcitonin in established osteoporosis. Bone 1995, 16 Suppl.: 198S.

16. Reginster J.Y., Deroisy R., Lecart M., et al. A double–blinde, placebo–controlled, dose–finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. Am J Med, 1995;98: 452–458.

17. Chesnut III C., Silverman S., Andriano K., and PROOF Study Group. A randomised trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. Am J Med, 2000;109:267–276.

18. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Тишенина Р.С. с соавт. Избирательное воздействие комбинированной терапии миакальциком и малыми дозами фльфакальцидола на минеральную плотность кости различных сегментов скелета при тяжелом постменопаузальном остеопорозе. Остеопороз и остеопатии, 1998, 3, 39–41

19. Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Мищенко Б.П. с соавт. Лечение тяжелой формы постменопаузального остеопороза кальцитонином: применение интраназального миакальцика в интермиттирующем режиме. Остеопороз и остеопатии, 1999, 3, 23–27.

20. Торопцова Н.В., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Миакальцик – интраназальный спрей: эффективность и переносимость при лечении постменопаузального остеопороза. Остеопороз и остеопатии, 1999, 2, 13–15.

21. Скрипникова И.А., Лепарский Е.А., Оганов В.С. с соавт. Лечение постменопаузального остеопороза Миакальциком – назальным аэрозолем. Остеопороз и остеопатии, 2001, 1, 16–19.

22. Eriksen E.F. Assessment of the basic bone quality concept. Scientific information Osteoporosis towards the Millennium: Miacalcic and the Bone Quality Concept. Sitges, Spain, 5–7 March, 1999; 9–11.