

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ ФАЗЫ ОТВЕТА НА ВНУТРИВЕННОЕ ВВЕДЕНИЕ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ БИСФОСФОНАТОВ

О.В.ЯКУШЕВСКАЯ, С.В. ЮРЕНЕВА

ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва

Остеопороз – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости костей. На сегодняшний день разработаны лекарственные средства класса бисфосфонатов с антирезорбтивным потенциалом различной степени выраженности. Необходимость длительного (3—5 лет) и регулярного приема препаратов для обеспечения адекватной эффективности терапии ассоциирована с низкой приверженностью к лечению. С целью повышения приверженности терапии разработаны внутривенные формы бисфосфонатов (ибандронат, золедроновая кислота), позволяющие уменьшить кратность использования до 1 раза в 3—12 месяцев. Развитие нежелательных явлений (симптомов реакции острой фазы) после внутривенного введения антирезорбтивных препаратов способствует появлению некой настороженности со стороны пациента и нежеланию в дальнейшем использовать бисфосфонаты. Последние международные исследования расширили понимание плейотропного действия и раскрыли патогенетические механизмы развития симптомов реакции острой фазы в ответ на использование бисфосфонатов при лечении остеопороза.

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



Постменопаузальный остеопороз (ПМО)— системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, которые приводят к повышению хрупкости костей, являясь одной из социальных проблем в развитых странах мира [1]. Частота заболеваемости данным заболеванием увеличивается с возрастом, а связанные с ним осложнения растут с увеличением продолжительности жизни [2]. Особенно остро эти проблемы актуальны для женщин и определяются его широкой распространенностью среди населения, многофакторной природой, высокой частотой инвалидизации, а в ряде случаев смертельными исходами [3].

С точки зрения доказательной медицины наиболее эффективными лекарственными средствами терапии ПМО являются бисфосфонаты (БФ) [4]. Несмотря на то, что первые исследования по изучению воздействия БФ на кость были проведены более 30 лет назад, активное применение последних для лечения остеопороза начато только в последние 15 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью сделало этот класс соединений перспективным в лечении остеопороза [5]. В результате фармакотерапии БФ можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением болевого симптома в костях, снижением риска возникновения переломов в среднем на 40—70% и улучшением качества жизни больных [6].

Это класс лекарственных средств (ЛС) создан на основе неорганических пирофосфатов—синтетических производных фосфоновых кислот, которые отличаются наличием в своей химической структуре замены атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода —Р-С-Р. Две фосфонатные группы функционируют в роли «зацепки» в костной ткани и определяют механизм действия бисфосфонатов. Наличие ОН-группы способствует связыванию с поверхностью кости. Кроме того, в структуре боковых цепей бисфосфонатов имеется два радикала (R1 и R2). R2 облегчает физико-химическое связывание бисфосфонатов с гидроксипапатитом и определяет биологическое действие ЛС на костные клетки [7].

Совсем недавно был изучен молекулярный механизм действия бисфосфонатов. Он касается ключевого фермента внутриклеточного мевалонатного пути синтеза холестерина—фarnезилдифосфат-синтазы (FDPS-farnesyl diphosphate synthase, ФДС), который является мишенью

для этих соединений [8]. Азотсодержащие БФ способны ингибировать мевалонатный путь биосинтеза холестерина в остеокластах за счет торможения фермента ФДС. К продуктам метаболизма мевалоната относится не только холестерин, но и специфические низкомолекулярные G-белки семейства Rab, Rac, Rap и Rho (рис.1). 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 [9]. Различная способность бисфосфонатов подавлять активность ФДС детерминирована участком R2. При ингибировании бисфосфонатом фермента ФДС эти G-белки не подвергаются посттрансляционной модификации с помощью фarnезилпирофосфата и геранил-пирофосфата. Механизм торможения пренилирования G-белков потенцирует апоптоз остеокластов [10].

Ряд исследователей проанализировали изменения отдельных цитокинов в периферической крови после введения различных азотсодержащих БС (золедронат (Zol), ибандронат, алендронат). Через 28—36 часов после инфузии Zol был зафиксирован пик подъема ИЛ-6, ФНО- α и ИФ- γ в сыворотке крови. Повышенные значения данных показателей сохранялись в течение 3—5 дней после инфузии [11]. Азотсодержащие БС способны выступать в роли небелкового фосфатного антигена, впрочем, как и энзимы мевалонатного пути синтеза холестерина: изопентил дифосфат, диметилаллил фосфат [12]. Данные химические соединения связываются с рецепторами γ , δ -Т лимфоцитов, активируя их напрямую [13]. Непрямой механизм активации γ , δ -Т лимфоцитов связан с тем, что ингибирование ФДС влечет за собой повреждение внутриклеточного синтеза изопrenoидных липидов и тормозит пренилирование низкомолекулярных протеинов [14—15].

В 7-дневной культуре человеческой периферической крови *in vitro* было отмечено достоверное повышение уровня моноклеарных клеток (γ , δ -Т лимфоцитов CD3+ популяции). Причем, в крови пациентов, пролеченных золедроновой кислотой, уровень Т-лимфоцитов повышался на 59,0%; ибандроновой кислотой — 37,1%; алендронатом — 46,2%; клондронатом — 4,5%. Т-лимфоциты несут ответственность за осуществление антибактериального, противопаразитарного, противо-опухолевого защитного эффекта. Поэтому активация Т-лимфоцитов азотсодержащими бисфосфонатами является проявлением их иммуномодулирующего действия (рис.2) [16],(табл.1)[17].

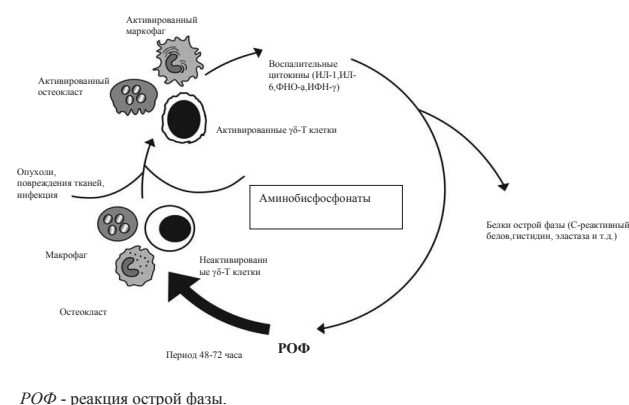


Рис. 2.
Схематическое изображение аминокислот-индуцированной реакции острой фазы [16].

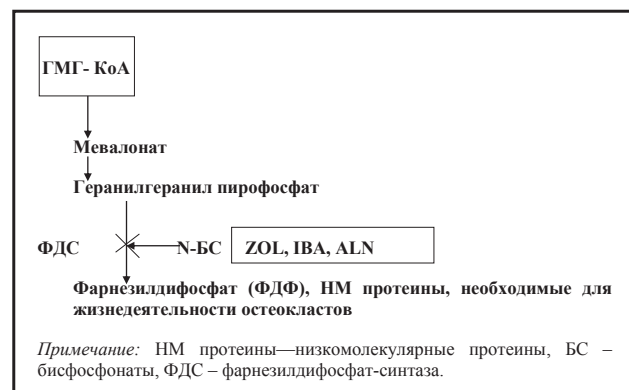


Рис. 1.
Схема мевалонатного пути синтеза холестерина

Dunford et al. исследовали способность бисфосфонатов ингибировать ФДС in vitro, используя гомогенат J774 макрофагов и рекомбинантную человеческую ФДС. Результаты исследования демонстрируют 70-кратную разницу в силе действия между памидроном и золедроновой кислотой. Различия в антирезорбтивной активности среди БФ были выше in vivo (300-кратное различие между памидроном и золедроновой кислотой). Ингибирующая активность бисфосфонатов на ФДС тесно связана с их антирезорбтивным действием. Dunford et al. показали достоверную корреляцию между антирезорбтивным действием бисфосфонатов и их способностью ингибировать ФДС ($r = 0.95$, $P < 0.0001$; Spearman's rho correlation) [18].

Кроме того, подавление активности ФДС способствует накоплению продуктов промежуточного метаболизма изопrenoидов в мевалонатном пути биосинтеза холестерина. К ним относятся изопентилдифосфат и геранилдифосфат. Именно они опосредуют развитие постинфузионной реакции в ответ на введение азотсодержащих бисфосфонатов [10].

В многоцентровом рандомизированном, двойном-слепом, плацебоконтролируемом исследовании HORIZON PFT с участием 3889 женщин с постменопаузальным остеопорозом были подробно проанализированы симптомы реакции острой фазы (РОФ) после внутривенного введения золедроновой кислоты в течение 36 месяцев.

Для удобства все симптомы РОФ были условно разделены на 5 групп:

1. **Гипертермия:** лихорадка, прилив холодный, прилив горячий.
2. **Скелетно-мышечные проявления:** отек суставов, локальная скелетно-мышечная боль, распространенная скелетно-мышечная боль, ригидность мышц.
3. **Гастроинтестинальные симптомы:** боль в животе, анорексия, диарея, тошнота, рвота.
4. **Глазные проявления:** признаки иридоциклита, боль в глазах.
5. **Общие симптомы:** слабость, головокружение, отечность, гриппоподобный синдром, головная боль, обморок, вазомоторный ринит, жажда, бессонница [19].

По данным исследования, после введения золедроновой кислоты отмечались нежелательные реакции острой фазы (РОФ) длительностью обычно не более 3 дней после введения препарата у 801 (20,6%) пациентки из группы плацебо ($n=3876$) и у 1901 (48,9%) из группы пациенток, получающих золедроновую кислоту ($n=3889$).

Наиболее распространенными симптомами были: повышение температуры тела, озноб или приливы жара. На втором месте по частоте развития отмечались боли в костях, мышцах. Реже наблюдались нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея), иридоциклиты, назофарингиты, отек суставов.

Исследователи отмечают, что симптомы РОФ имели преходящий характер и по продолжительности ред-

Сравнение реакции острой фазы, индуцированной различными бисфосфонатами [17]

БС	Структура	Цитокины	БОФ	ИК	Симптомы
Клодронат	Не содержит атом азот	$\leftrightarrow$ ИЛ-6, $\leftrightarrow$ ИЛ-1, $\leftrightarrow$ ФНО- α	$\leftrightarrow$ СРБ $\downarrow$ ГДК	$\downarrow$ макрофаг, $\leftrightarrow$ γ , δ Т л/ц, $\leftrightarrow$ Тл/ц, $\leftrightarrow$ НК	Не отмечено
Ибандронат	Содержит атом азота	$\leftrightarrow$ ИЛ-6, $\leftrightarrow$ ИЛ-1, $\uparrow$ ФНО- α	$\leftrightarrow$ СРБ $\uparrow$ ГДК	$\downarrow$ макрофаг, $\uparrow$ γ , δ Т л/ц, $\uparrow$ лимфоциты $\uparrow$ В-клетки, $\uparrow$ CD4 Тл/ц, $\uparrow$ CD8 Тл/ц	Иногда лихорадка
Памидронат	Содержит атом азота	$\uparrow$ ИЛ-6, $\leftrightarrow$ ИЛ-1, $\uparrow$ ФНО- α	$\uparrow$ СРБ $\uparrow$ эластаза	$\downarrow$ лимфоциты, $\downarrow$ лейкоциты, $\downarrow$ макрофаги, $\uparrow$ γ , δ Т л/ц, $\downarrow$ CD4 Тл/ц, $\downarrow$ CD8 Тл/ц, $\downarrow$ НК	Иногда лихорадка
Золедронат	Содержит атом азота	$\uparrow$ ИЛ-6, $\uparrow$ ФНО- α , $\leftrightarrow$ ИФН- γ	$\uparrow$ СРБ	$\uparrow$ γ , δ Т л/ц	Иногда лихорадка

ко превышали 3 дня. С каждой последующей инфузией уменьшались их длительность и степень выраженности. 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 принимающих бисфосфонаты [19].

В городе Сидней, в педиатрическом институте эндокринологии и диабета проведено ретроспективное исследование, посвященное изучению эффективности и безопасности терапии золедроновой кислотой различных остеопатий у 68 детей в возрасте от 2,2 до 18 лет. Было проанализировано несколько режимов терапии от 0,0125 мг/кг до 0,05 мг/кг каждые 6 месяцев. Следует отметить, что режим для взрослого человека составляет в среднем 0,06 мг/кг. Костная патология включала аваскулярный некроз костной ткани на фоне дерматомиозитов, болезни Крона, остеопороз на фоне длительного использования стероидов, иммобилизации, псевдоартроз и т.д. Исходно проводили забор крови на общий кальций, креатинин, витамин Д3, паратиреоидный гормон, С-реактивный белок. Измеряли рост, вес, ИМТ (индекс массы тела), ППТ (общая площадь поверхности тела), мышечную массу, массу жировой ткани. Данный скрининг проводили в течение 48—72 часов после каждой инфузии. Часть детей предварительно и в течение 3 дней после инфузии получали препараты кальция 2 грамма и 5000 Ед эргокальцитриола. У 42% детей после инфузии золедроновой кислоты в дозе 0,0125 мг/кг отмечали гипокальциемию (<2,1 ммоль/л) и у 74% в дозе 0,025 мг/кг. Соответственно, в группе детей, предварительно принимающих кальций и витамин Д, случаи гипокальциемии были крайне редкими ($p < 0,05$). Через 48 часов после инфузии у 77% детей отмечались гриппоподобные симптомы. У 68%—боли в мышцах и костях, у 52%—лихорадка, у 35%—тошнота и рвота, у 17%—головная боль. В 16% случаев отмечались парестезии на фоне гипокальциемии. Все симптомы не имели тяжелого течения. Средняя продолжительность симптомов составила 24 часа. Частота гриппоподобных симптомов превалировала в группе детей, получающих терапию золедроновой кислотой в дозе 0,05 мг/кг, в сравнении с минимальным режимом введения—0,0125 мг/кг ($p < 0,05$). В группе детей с отмеченными симптомами постдозной реакции было зарегистрировано достоверное повышение уровня С-реактивного белка. Последующие инфузии не сопровождались развитием данных симптомов. Авторы исследования отмечают дозозависимый эффект ZOL на развитие симптомов постдозной реакции, которые носят воспалительный характер [20].

Другие исследования продемонстрировали взаимосвязь сывороточных концентраций витамина Д и риска развития симптомов п реакции острой фазы. В одном из них 90 женщинам в возрасте 63,7±10,6 лет проводили антирезорбтивную терапию остеопороза золедроновой кислотой. После чего все женщины были рандомизированы в 2 группы: с наличием симптомов реакции острой фазы (РОФ+) и без них (РОФ-). Случаи повышения уровня С-реактивного белка и температуры тела являлись критериями отбора. Сывороточные концентрации витамина Д менее 30 нг/мл регистрировали у 31% пациенток с РОФ+ и у 76% без РОФ-. Относительный риск возникновения симптомов РОФ у женщин с дефицитом витамина Д составил 5,8 (95%, CI 5,30–6,29; $p < 0,0002$) и 2,38 (95%, CI 1,85–2,81; $p < 0,028$) для женщин с нормальными значениями витамина Д. Уровни витамина в сыворотке крови обратно коррелировали со степенью повышения температуры тела после инфузии золедроновой кислоты ($r = -0,64$, $p < 0,0001$) и уровнем С-реактивного белка

($r = -0,79$; $p < 0,001$). Температура тела выше 37,0° С и патологическое повышение значений С-реактивного белка чаще наблюдали у женщин с уровнем витамина Д менее 30 нг/мл. Авторы делают вывод о том, что витамин Д так или иначе вовлечен в иммунологические механизмы развития РОФ после приема бисфосфонатов [21].

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М., Беневоленская Л.И. Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». -М.:ГЭОТАР-Медиа.-2009.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline for Patients and Families. July 2006.
3. Green A.D., Colon-Emeric C.S. Does this woman have osteoporosis? //JAMA.-2004.-№292 (23).- P.2890-2900.
4. American association of endocrinologists (AAACE) 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.
5. Black D.M. Presented at: ASBMR 28th Annual Meeting; September 15-19, 2006; Philadelphia, Pa. Abstract 1054.
6. Brown J.P., Josse R.G. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ.-2002.-Vol.167 (10).-P.1—34.
7. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) #71: Management of osteoporosis: a national clinical guideline.-June 2003.-www.sign.ac.uk.
8. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. Zoledronic Acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture // New Engl.J.Med.-2007.-P.357.
9. 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.
10. Schweitzer D.H., 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(6).-P.956—962.
11. Olson K., Poznak C. Significance and impact of bisphosphonate-induced acute phase responses//Journ of Oncology Pharmacy Practice.-2007.-Vol. 13.-P.223.
12. Kunzmann V., Bauer E. Stimulation of gammadelta T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma // Blood.-2000.-Vol.96.-P.384—392.
13. Bijvoet O.L., Frijlink W.B. Role of the mononuclear phagocyte system? // Arthritis Rheum.-1980.-Vol.23(10). P.1193—1204.
14. Thompson K., Michael J. Cytosolic Entry of Bisphosphonate Drugs Requires Acidification of Vesicles after Fluid-Phase Endocytosis // Molec Pharm.-2005.- №6.-Vol 69.-P.1624—32.
15. Thompson K., Rogers M.J. Statins Prevent Bisphosphonate-Induced $\gamma\delta$ -T-Cell Proliferation and Activation In Vitro //J Bone and Min Res.-2004.-№2.-Vol.19.-P.278.
16. Sauty A., Pecherstorfer M., IL-6 and TNF- α levels after bisphosphonate treatment in vitro and in patient with malignancy // Bone.-1996.-Vol.18(6).-P.133—139.
17. 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(5).-P.386—392.
18. Dunford J.E. Molecular targets of the nitrogen containing bisphosphonates: the molecular pharmacology of prenyl synthase inhibition // Curr Pharm Des.- 2010.-Vol.16(27).-P.2961-9.
19. Craig F., Mansoor H., Janet H. Acute phase response and mineral status following low dose intravenous zoledronic acid in children // Bone.-2007.-№41.-P.366—370.
20. Reid.D., Delmas P. The Addition of Once-Yearly Zoledronic Acid 5 mg to Non-Bisphosphonate Treatment for Osteoporosis Reduce Fractures in Postmenopausal Women: The HORIZON RFT // 19th Annual Meeting.-Orlando, USA.-2008.-P.36.
21. Bertoldo F., Pancheri S., Zenari S. Serum 25-Hydroxyvitamin D levels modulate the acute-phase response associated with the first nitrogen-containing bisphosphonate infusion // JBMR-2010.- №3-Vol.25. P.447—454.