

АНТИРЕЗОРБТИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ДЕНОСУМАБА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА У БОЛЬНЫХ С РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ



© Н.Е. Банщикова, Е.А. Лetyагина, В.О. Омельченко, М.А. Королев

Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

Обоснование: современные методики оценки рисков переломов и количественное определение минеральной плотности костной ткани являются общепризнанными, широко используемыми способами, однако они имеют ряд существенных ограничений и недостатков для краткосрочной динамической оценки процессов ремоделирования костной ткани у больных ревматоидным артритом с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ). В связи с этим, поиск и оценка применимости маркеров резорбции костной ткани остается актуальной задачей.

Цель: сравнить антирезорбтивную (АрТ) активность деносумаба и алендроновой кислоты у пациентов с ревматоидным артритом (РА) и остеопорозом (ОП), используя в качестве костных маркеров (КМ) уровень С-концевого телопептида коллагена (β -СТХ) и остеокальцина (ОК) в сыворотке крови.

Методы: в исследовании приняли участие 42 пациента (16 больным проведено лечение деносумабом, 13 пациентов получали алендроновую кислоту, 13 человек составили контрольную группу). Всем участникам исследования проводилось количественное определение β -СТХ и ОК на первом визите и через 3 месяца, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DXA – Dual-Energy X-ray Absorptiometry) однократно и определялся 10-летний абсолютный риск основных остеопоротических переломов по алгоритму FRAX.

Результаты: в группе больных РА, получавших деносумаб, отмечено достоверное снижение уровня β -СТХ на 16% (медиана 861,6 пг/мл против 724,6 пг/мл, $p=0,049$) и ОК на 39% (медиана 13,9 против 8,49, $p=0,047$) через 3 месяца от начала терапии. В группе больных, получавших алендроновую кислоту, также отмечалось снижение β -СТХ (медиана 858,9 пг/мл против 821,8 пг/мл) и остеокальцина (медиана 14,8 нг/мл против 13,9 нг/мл), не достигшее, однако, статистической значимости.

Заключение: деносумаб показал более выраженную АрТ активность по сравнению с БФ, при этом она достоверно регистрировалась уже через 3 месяца от начала лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Ревматоидный артрит; остеопороз; деносумаб; бисфосфонаты; β -СТХ; остеокальцин

ANTIRESORPTIVE ACTIVITY OF DENOSUMAB IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

© Nadezhda E. Bانشchikova, Elena A. Letyagina, Vitaliy O. Omelchenko, Maksim A. Korolev

Research Institute of Clinical and Experimental Lymphology, a branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia.

Background: fracture risks assessment and determination of bone mineral density are modern methods, generally accepted and widely used. However, they have limitations and disadvantages for the dynamic evaluation of bone remodeling processes in RA-patients with low BMD. The investigation of bone resorption markers is an important issue.

Aims: to compare the antiresorptive activity of denosumab and alendronic acid in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis using β -CTX and osteocalcin (OC).

Materials and methods: forty-two patients were included in the study (16 patients were treated with denosumab, 13 patients – with alendronic acid, 13 patients - control group without any osteoporosis treatment). The quantitative determination of β -CTX and OC as well as dual-energy X-ray absorptionometry (DXA) were carried out for all patients at the first visit with consecutive investigation of bone resorption markers 3 months after. The predictive capacity was determined using the ratio of observed fractures/expected fractures by FRAX.

Results: The level of β -CTX 16% (median 861.6 pg/ml vs. 724.6 pg/ml, $p = 0.049$) and OC 39% (median 13.9 ng/ml vs 8.5 ng/ml, $p = 0.047$) decreased significantly in 3 month in RA patients treated with denosumab. The decrease of β -CTX (median 858.9 pg/ml vs. 821.8 pg/ml) and OC (median 14.8 ng/ml vs. 13.9 ng/ml) was observed in the group of patients treated with alendronic acid, but not reached statistical significance.

Conclusions: denosumab had showed better antiresorptive activity compared with bisphosphonates, which was registered 3 month after the start of the treatment.

KEYWORDS: Rheumatoid arthritis; osteoporosis; denosumab; bisphosphonates; β -CTX; osteocalcin



ОБОСНОВАНИЕ

Ревматоидный артрит (РА) – хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся формированием необратимых деформаций суставов вследствие потери артикулярного хряща, прогрессирующей костной деструкции с последующей инвалидизацией [1].

Одной из ключевых проблем при РА является развитие вторичного остеопороза (ОП), наличие которого связано с высоким риском переломов при незначительных воздействиях, что негативно влияет на прогноз у больных РА.

Для лечения ОП у больных РА, в том числе получающих глюкокортикоиды, используются такие лекарственные средства как бисфосфонаты (БФ), препараты кальция, терипаратид, витамин Д3. Некоторые из препаратов не применимы у лиц молодого возраста, такие как стронция ранелат и антитела к RANKL. Согласно зарегистрированным показаниям они могут быть использованы только у женщин в постменопаузе и у мужчин после 50 лет. Наиболее часто в клинической практике назначаются БФ (пероральные и парентеральные) [2], однако они обладают рядом недостатков, таких как потребность в строгом соблюдении режима приема и наличие побочных эффектов, снижающих приверженность пациентов к терапии. Так, у больных РА необходимо соблюдение вертикального положения тела в течение 30 минут после приема БФ трудновыполнимо по причине имеющейся утренней скованности [2, 3].

В конце 2011 г. в России был зарегистрирован первый генно-инженерный препарат для лечения постменопаузального ОП – деносумаб, который представляет собой полностью человеческое антитело к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа-В (RANKL), относящегося к лигандам семейства факторов некроза опухоли (TNF) [4]. Он доказал свою эффективность при лечении постменопаузального ОП, активно расширяет сферу своего применения и перспективен для исследования его влияния на течение вторичного ОП на фоне РА [5, 6]. В открытом контролируемом нерандомизированном проспективном наблюдательном 12-месячном исследовании по изучению эффективности и безопасности деносумаба, вводимого в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев, у женщин с РА и ОП в условиях рутинной клинической практики было показано, что препарат достоверно увеличивает минеральную плотность костной ткани (МПКТ) в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, независимо от их исходных значений, серопозитивности по ревматоидному фактору, терапии глюкокортикоидами, наличию в анамнезе сопутствующих заболеваний и переломов. Деносумаб стабилизирует МПКТ в дистальном отделе предплечья. В поясничном отделе позвоночника МПКТ увеличилась на 3,9%, в шейке бедра – на 2,1%, в дистальном отделе предплечья – на 0,6% [7].

В литературе информация о влиянии деносумаба на краткосрочные изменения костных маркеров (КМ) у данной группы пациентов, в том числе в сравнении с БФ, представлена в ограниченном количестве. Тогда как динамическое определение биохимических маркеров костного обмена уже через 3–6 месяцев после начала лечения АрТ препаратами может иметь очень большое значение для оценки эффективности проводимой терапии.

ЦЕЛЬ

Целью настоящего исследования являлась оценка антирезорбтивной (АрТ) активности деносумаба у больных РА с ОП в сравнении с алендроновой кислотой с использованием известных КМ: С-концевого телопептида коллагена (β -СТХ) и остеокальцина (ОК) в сыворотке крови.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Открытое интервенционное одноцентровое проспективное выборочное контролируемое неослепленное нерандомизированное 3-месячное.

Критерии соответствия

Критерии включения:

- Женщины в постменопаузе с диагнозом ревматоидного артрита, установленного в соответствии с критериями ACR 1987 г. и/или ACR/EULAR 2010 г.
- Пациентки с высокой вероятностью перелома, уровнем 10 летней вероятности низкотравматического перелома выше возраст-зависимого порога терапевтического вмешательства (согласно клиническим факторам риска и показателям МПК(опросник FRAX)), или имеющие Т-критерий $-2,5$ стандартных отклонений (СО) и менее по данным – двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Критерии исключения:

- Повышенная чувствительность к любому из компонентов антирезорбтивных препаратов;
- Гипокальциемия.
- Заболевания ЖКТ в фазе обострения (дисфагия, эзофагит, гастрит, дуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки), стриктура или ахалазия пищевода.
- Хроническая почечная недостаточность с клиренсом креатинина менее 35 мл/мин.

Условия проведения

Набор и наблюдение за пациентами осуществлялись в ревматологическом отделении клиники.

Продолжительность исследования

Общая продолжительность исследования составила 16 недель. Исследование подразделялось на два периода: скрининг (максимум до 4 недель) и открытое лечение (12 недель) с определением КМ непосредственно до начала терапии и через 3 месяца.

Описание медицинского вмешательства

В период скрининга всем больным проводилось исследование МПКТ поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела одной из бедренных костей с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy» (США). Для оценки МПКТ использовался автоматически вычисляемый Т-критерий (ВОЗ, 1994; ISCD, 2007), проводился расчет 10-летнего абсолютного риска основных переломов (согласно опроснику FRAX). Пациенты были разделены на три группы: первую составили женщины, лечившиеся деносумабом 60 мг подкожно од-

Таблица 1. Характеристика больных, получающих антирезорбтивную терапию и группа контроля

Показатель	Деносумаб	Алендроновая кислота	Контрольная группа	p
Количество человек (женщины), n	16	13	13	
Возраст, годы, Me [25-й; 75-й процентиля]	64 [60,25;69,5]	61 [57;70]	45 [45;62]	p=0,1
Рост, см, Me [25-й; 75-й процентиля]	158,5 [155,25;160,25]	161 [156;172]	167 [159;169]	p>0,05
Вес, кг, Me [25-й; 75-й процентиля]	64 [56;79]	68 [61;78]	70 [62;75]	p>0,05
ИМТ, кг/м ² [25-й; 75-й процентиля]	24,4 [22,8;32,3]	25,3 [23;28,7]	24,7 [24;27,7]	p>0,05
DAS28, [25-й; 75-й процентиля]	4,43 [3,7; 4,86]	4,3 [3,96 ; 4,3]	4,35 [3,8; 4,91]	p>0,05
HAQ, [25-й; 75-й процентиля]	1,5 [1,37; 2,0]	1,6 [1,4 ; 2,1]	1,61 [1,1; 2,0]	p>0,05
Возраст начала ревматоидного артрита, годы, Me [25-й; 75-й процентиля]	50,5 [37,75;57]	53 [43;64]	41 [32;52]	p=0,065
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й процентиля]	14 [8,75;29,25]	7 [4;9]	16 [8;19]	P=0,01
Серопозитивность по РФ, n (%)	14 (87,5)	11 (84,6)	9 (69,2)	p>0,05
АЦЦП +, n (%)	14 (87,5)	12 (92,3)	9 (69,2)	p>0,05
Высокий риск развития остеопоротического перелома по FRAX, n (%)	0	1 (7,7)	1 (7,7)	p>0,05
Остеопороз (DEXA)n (%)	16 (100)	12 (92,3)	12 (92,3)	p>0,05
Возраст старше 65 лет, n (%)	6 (37,5)	5 (38,5)	3 (23,0)	p>0,05
Наличие предшествующих переломов, n (%)	5 (31,25)	2 (15,4)	1 (7,7)	p>0,05
Наличие предшествующих остеопоротических переломов, n (%)	4 (25)	1 (7,7)	0	p>0,05
Семейный анамнез перелома шейки бедра, n (%)	0	0	0	
Ранняя менопауза у женщин, n (%)	1 (6,25)	0	0	p>0,05
Курение, n (%)	0	1 (7,7)	1 (7,7)	p>0,05
Глюкокортикостероиды. Предшествующий прием более 3 месяцев, n (%)	9 (56,2)	5 (38,5)	9 (69,2)	p>0,05
ИМТ менее 20 кг/м ² или вес менее 57 кг, n (%)	1 (6,25)	1 (7,7)	0	p>0,05
Снижение СКФ (менее 60 мл/мин по CKD-EPI), n (%)	12 (75)	6 (46,15)	0	P=0,02

нократно, вторую – пероральными БФ (алендроновой кислотой) 70 мг один раз в неделю в течение 12 недель, строго следуя инструкции по применению, и третью – больные РА с ОП, которые не получали АРТ терапию в течение минимум 2 лет и в период настоящего наблюдения. Препараты назначались с учетом таких аспектов, как финансовый, необходимость строгого соблюдения инструкции (алендроновая кислота), наличие текущего поражения верхних отделов ЖКТ (изжога, ГЭРБ), предшествующая неэффективная антиостеопоротическая (аОП) терапия (за 2 года до настоящего лечения). Всем пациентам дважды (непосредственно перед началом лечения и через 3 месяца после его начала) проводилось определение КМ: β -СТХ и ОК.

Основной исход исследования

Фармакологическая конечная точка: концентрация β -СТХ и ОК в сыворотке крови.

Анализ в подгруппах

Все больные РА были женщины в постменопаузе, в развернутой и поздней стадии, с умеренной активностью заболевания, рентгенологическая стадия составила 2–4 (по Штейнбрюкеры, модификация).

Методы регистрации исходов

Количественное определение β -СТХ (CUSABIO, USA) и ОК (IDS, United Kingdom) в сыворотке крови проводи-

лось методом твердофазного иммуноферментного анализа согласно инструкции производителя.

Этическая экспертиза

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала ФГБУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», заключение от 24.12.2015 г.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных подходов на персональном компьютере с помощью программы SPSS 20.0. Описание данных представлено в виде медианы, 25-го и 75-го процентов. Различия в уровне продукции β -СТХ и ОК оценивались с применением непараметрического критерия Вилкоксона для парных выборок. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование после подписания добровольного информированного согласия было включено 42 больных

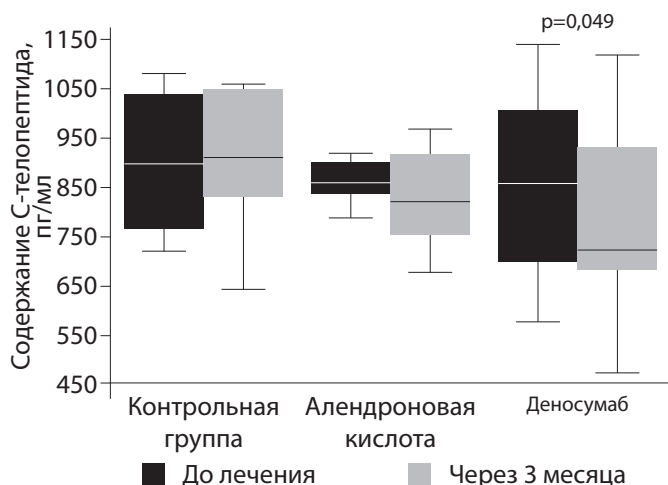


Рис. 1. Динамика уровня β -СТХ у пациентов с РА, получающих терапию бисфосфонатами и деносумабом.

РА. Средний возраст пациентов составил 61,5 лет [52,75; 67,75] лет, активность РА по DAS28 4,3 [3,88; 4,8]. Рентгенологическая стадия: 2 у 9 человек (31%), 3 у 12 (41,3%), 4 у 8 (27,7%). Пациенты всех групп были сопоставимы по активности заболевания, весу, росту, ИМТ, DAS28, HAQ. Различия были выявлены в возрасте, дебюте РА, длительности течения заболевания и СКФ. Подробное описание групп пациентов представлено в таблице 1.

Основные результаты исследования

В группе пациентов, получавших деносумаб, через 3 месяца после начала лечения выявлено статистически значимое снижение уровня β -СТХ на 16% (861,6 пг/мл [720,3; 965,4] против 724,6 пг/мл [688,0; 925,2], $p=0,049$) (рис. 1), и ОК – на 39% (медиана 13,9 нг/мл [7,3; 21,0] против 8,5 нг/мл [6,6; 13,5], $p=0,047$) (рис. 2). В группе больных, получавших БФ, также отмечалось снижение β -СТХ (медиана 858,9 пг/мл [841,2; 890,0] против 821,8 пг/мл [763,4; 891,4], $p>0,05$) и ОК (медиана 14,8 нг/мл [11,6; 27,5] против 13,9 нг/мл [8,0; 20,7], $p>0,05$), не достигшее, однако, статистической значимости. Группа контроля без аОП терапии отличалась увеличением показателей β -СТХ (медиана 901,8 пг/мл [768,0; 998,1] против 911,4 пг/мл [841,7; 1051,0], $p>0,05$) и ОК (медиана 21,9 нг/мл [16,7; 26,8] против 26,2 нг/мл [18,8; 39,0], $p=0,028$) в динамике.

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в нашем исследовании зарегистрировано не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании выявлено снижение уровня КМ у пациентов с РА и ОП, более выраженное в группе деносумаба по сравнению с пероральными БФ. Кроме того, нами проведено сравнение групп пациентов, находившихся на лечении, с больными РА, не получавшими аОП терапии, показавшее противоположную динамику лабораторных маркеров в группе контроля.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящий момент диагностика ОП у больных РА основана, преимущественно, на результатах DXA. По-

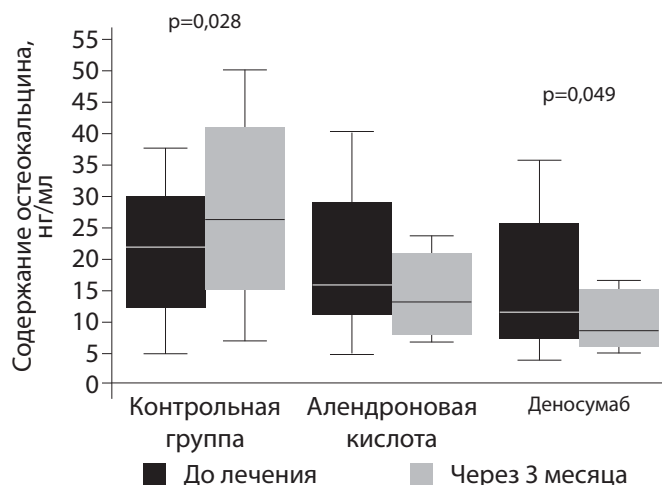


Рис. 2. Динамика уровня остеокальцина у пациентов с РА, получающих терапию бисфосфонатами и деносумабом.

мимо этого, возможно использование опросника FRAX для определения вероятности перелома в течение ближайших 10 лет. Однако ряд ограничений данных методов не позволяют использовать их для всех встречающихся случаев. Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ (1994 г.) для оценки результатов денситометрии используется только Т-критерий, таким образом, измерение МПКТ не позволяет определить всех пациентов, у которых в будущем произойдет перелом (одним из примеров может быть группа лиц молодого возраста, у которых применяется Z-критерий). Он не подходит для немедленной оценки адекватности лечения, так как улавливает изменения в плотности костной ткани только через год и более. FRAX не применим у женщин в пременопаузе и у детей и не позволяет контролировать эффективность терапии в динамике [8]. Биохимические маркеры доказали свое прогностическое значение в течении остеопороза, анализе скорости обмена костной ткани, рекомендованы для обследования больных, оценки прогноза и комплаентности аОП терапии [9]. Их преимущество в том, что они широко доступны, приемлемы по цене и клиницисты знакомы с их интерпретацией. Они отражают раннее действие препарата на костную ткань [10].

Лабораторные методы диагностики с успехом используются для изучения метаболизма костной ткани, при этом отдельно выделяют маркеры костеобразования и маркеры резорбции костной ткани. К первой группе относят ОК, карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза и костный изофермент щелочной фосфатазы. Резорбцию костной ткани характеризуют N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными шивками (NTX, CTX), пиридинолины и дезоксипиридинолины (PYR, DPYR), гидроксипролин (ОНPr) и кальций в моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови [10,11].

ОК является продуктом остеобластов и одонтобластов, обладает кальций-связывающей способностью и, взаимодействуя с гидроксипатитом, участвует в минерализации кости. Уровень ОК повышается при ОП, остеомалации, гиперпаратиреозе, болезни Педжета, метастатических костных образованиях, а также хронической почечной недостаточности (при снижении скорости клубочковой фильтрации). Так же ОК может повышаться в детском и подростковом периоде, что связано с активным ростом костей. Точно установить долю син-

тезированной остеобластами ОК, попадающую в кровоток, не представляется возможным. Более того, она может меняться в зависимости от времени суток и характера метаболических нарушений в кости. Наличие в кровотоке фрагментов ОК вследствие частичного его разрушения в сосудистом русле под воздействием циркулирующих протеаз либо в процессе резорбции кости также может приводить к завышенным значениям при определении ОК. При первичном ОП уровень ОК находится либо в пределах нормы, либо несколько увеличивается [10, 12]. Вместе с тем, получена хорошая корреляция между уровнем ОК в крови и данными инвазивных методов оценки состояния процесса формирования кости при различных метаболических поражениях скелета, и поэтому, несмотря на все вышеописанные ограничения, ОК в крови рассматривается, как один из информативных биохимических маркеров формирования кости и скорости костного обмена [10].

N- и C-телопептиды, связанные поперечными сшивками (NTX, CTX), являются фрагментами коллагена I типа. C-телопептид подвергается последующей деградации с образованием α - и β -изомеров октопептидов (α - и β -CrossLaps). Уровень β -CrossLaps увеличивается с возрастом. Высокие показатели C-телопептидов отмечались у женщин с низкой МПКТ [10, 13, 14]. В то же время, было показано достоверное снижение данных маркеров у пациентов с остеопорозом, которым проводилась антирезорбтивная терапия [15–18]. Сывороточный СТХ был рекомендован Международным фондом остеопороза (IOF) и Международной Федерацией Клинической Химии и Лабораторной Медицины (IFCC) в качестве эталонного маркера [10].

Постменопаузальный остеопороз (ПМОП) связан с ускоренной потерей костной массы у женщин в течение 15–20 лет после прекращения менструаций и сопровождается возникновением переломов костей с преимущественно трабекулярным строением (позвонок, дистальных отделов лучевой кости). В настоящее время имеются данные, полученные в ряде одномоментных и проспективных исследований по лечению ОП, свидетельствующие об ассоциации повышенных уровней костных биомаркеров с низкой МПКТ и риском переломов бедренной кости и позвонков [19, 20]. Доказано, что риск переломов возрастает более чем в 2 раза у женщин при наличии повышенного уровня нескольких маркеров резорбции костной ткани [21]. Сочетание повышенных маркеров резорбции (чаще СТХ) или маркеров формирования (bALP) у женщин в постменопаузе со сниженной МПКТ и/или предшествующими переломами ассоциируется с повышением риска возникновения переломов в 2–2,5 раза. В исследовании O. Lofman и соавт. [22] изучена связь между маркерами костного обмена (сывороточных ЩФ и ОК, гидроксипролина и кальция в моче), МПКТ, возрастом и длительностью менопаузы у 429 женщин с пре- и постменопаузой в возрасте от 21 года до 79 лет (в среднем 50 лет). В начале наступления менопаузы наблюдалось повышение концентрации всех изучаемых маркеров, а во время постменопаузы – снижение уровня ЩФ и кальция до пременопаузального уровня, в то время как уровень ОК и гидроксипролина оставался повышенным в течение 15 лет после наступления менопаузы. Возможность маркеров прогнози-

ровать индивидуальную потерю костной массы была оценена в многофакторном регрессионном анализе, который включал исходную МПК, возраст, индекс массы тела как независимые переменные. ROC-анализ показал, что костные маркеры способны предсказывать перелом предплечья с вероятностью до 76%, бедренной кости – до 55% и тел позвонков – до 65% [22]. В другом исследовании показано значительное увеличение показателей ОК и СТХ у женщин с ПМОП [23]. Данные нашей работы совпадают с результатами приведенных выше работ: у наших пациенток с ПМОП в контрольной группе в динамике мы отметили нарастание уровня СТХ и ОК.

В обзоре, посвященном изучению связи между КМ и переломами, было описано 22 исследования [10]. Восемнадцать из них показали, что концентрация одного или нескольких маркеров резорбции костной ткани была связана с повышенным риском переломов, в отличие от маркеров костеобразования. С момента публикации данного обзора было напечатано еще три работы, включая мета-анализ 6 проспективных, когортных исследований, в который были включены мужчины и женщины среднего и старшего возраста, и обнаружена связь между уровнем PINP (N-терминальный пропептидпроколлагена I типа) и СТХ и риском переломов у лиц, не получавших терапию [24]. В австралийском исследовании была изучена взаимосвязь КМ с переломом бедра у пожилых мужчин. Общий ОК (oOK), карбоксилированный ОК и СТХ показали ассоциации с переломами шейки бедра, но только у oOK была выявлена значительная корреляция с переломами бедренной кости, возрастом и применением глюкокортикоидов [25]. В противовес, японское исследование не смогло продемонстрировать связи между КМ и риском переломов, что могло быть связано с относительно молодым возрастом включенных пациентов (средний около 60 лет) и небольшим числом остеопоротических переломов, случившихся за период наблюдения (10 лет) [26]. Во французском проспективном исследовании было показано, что менопауза и снижение МПКТ коррелируют с увеличением КМ (ОК и СТХ), и, следовательно, данные биомаркеры представляют интерес для прогнозирования риска перелома, но не для диагностики остеопороза [27]. Таким образом, КМ – ОК и СТХ в многочисленных исследованиях на разных популяционных когортах продемонстрировали свою прогностическую значимость, в том числе в оценке риска переломов, и были использованы нами для изучения АрТ активности аОП средств у больных с РА.

В литературе имеются отдельные данные о влиянии КМ на прогноз будущих результатов лечения БФ и деносумабом. В обзоре [10] описано семь исследований, изучавших влияние аОП препаратов (алендронат, ризедронат, золедроновая кислота, ралоксифен и ранелат стронция) на КМ и риск остеопоротических переломов. В исследовании HORIZON авторы сообщили об ассоциации изменений PINP и снижения риска переломов при применении золедроновой кислоты 5 мг внутривенно один раз в год в течение 3 лет у 7736 женщин с ПМОП [20]. Ими было обнаружено дозозависимое снижение СТХ и NTX уже через 1 месяц после введения препарата, которое сохранялось и через 12 месяцев. Уровень ОК через месяц существенно не изменился, но к концу исследования он значительно уменьшился [28]. У наших па-

циентов, находившихся на терапии другим бисфосфонатом – алендроновой кислотой, также отмечено снижение данных биомаркеров, не достигшее, однако, статистической значимости. В китайском исследовании терапия терипаратидом способствовала значительному приросту концентрации сывороточного ОК на 12 и 24 неделе по сравнению с исходным уровнем и увеличению МПКТ в поясничном отделе позвоночника [29]. В исследовании 2014 года изучалось влияние деносумаба, терипаратида и комбинированной терапии из данных препаратов на МПКТ и КМ (СТХ, P1NP и ОК) у женщин с ПМОП. В группе деносумаба уровень ОК уменьшался с 3 месяца лечения, достигая нижней точки к 12 месяцу и оставался подавленным в течение 18 – 24 месяцев. Напротив, в группе комбинированной терапии ОК уменьшался медленнее. На 12-м месяце он снизился на $39 \pm 22\%$, а на 24-м месяце – на $48 \pm 25\%$. Общий средний уровень сывороточного ОК был ниже через 3 месяца от начала лечения в группе монотерапии деносумабом, чем в комбинированной группе с терипаратидом ($p < 0,001$), и оставался таковым во все периоды наблюдения ($p < 0,002$). Уровень сывороточного СТХ одинаково уменьшался как в группе деносумаба, так и на фоне комбинированной терапии в течение 12 месяцев, оставался сниженным через 24 месяца ($-49 \pm 40\%$ и $-57 \pm 33\%$, соответственно) [30]. Исследование TRIO [31,32] изучало влияние трех пероральных БФ на КМ и МПКТ у 172 женщин (в возрасте от 53 до 84 лет) с ПМОП. Выраженность изменений уровня КМ была выше при лечении ибандронатом и алендронатом, чем ризедронатом. Через 12 недель уровень СТХ снизился на 72% для ибандроната, 81% – алендроната и 68% – ризедроната, ОК соответственно на 39%, 36% и 32%. Зафиксировано более выраженное снижение уровня маркеров ремоделирования кости при исходно более высоком их уровне, а также у пациенток с высокой коплаентностью терапии. Таким образом, КМ могут использоваться для контроля лечения и приверженности пациентов к терапии. Измерение КМ рассматривается как наиболее специфический ранний метод измерения биологического действия БФ [30, 32]. Достоверным ответом на терапию, согласно Российским клиническим рекомендациям «Остеопороз» 2016 года [33], является снижение уровня биомаркеров на 30% от исходного уровня после 3 месяцев приема антирезорбтивного препарата у пациенток с постменопаузальным остеопорозом. В нашей работе терапия деносумабом сопровождалась статистически значимым снижением уровня биомаркеров через 3 месяца (на 16% для β -СТХ и 39% для ОК, $p < 0,05$). Однако, эти изменения были менее выраженными по сравнению с приведенными выше исследованиями и не достигли критериев значительного ответа на терапию, что может быть связано с особенностями клинической характеристики обследованных больных РА.

Существуют ряд исследований, посвященных изучению влияния деносумаба на костный обмен при РА. В 12-месячном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (РКИ) II фазы оценивалось влияние деносумаба на структурные изменения костной ткани, костный обмен и МПКТ у больных РА, получавших метотрексат [34]. В группе деносумаба в дозе 60 мг отмечалось существенное снижение уровня маркера костной резорбции СТХ-I в сыворотке кро-

ви на 74%, 36% и 36% на 3, 6, 12-м месяцах исследования соответственно и на 72%, 55% и 50% при использовании дозы 180 мг. К 12-му месяцу наблюдения на фоне лечения деносумабом (60 и 180 мг) отмечалось увеличение МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 3,0 и 4,0%, в шейке бедра – на 1,3 и 1,6%, в целом по бедру – на 1,6 и 1,7% соответственно. Кроме того, в данном исследовании не было отмечено влияния деносумаба на клиническую и лабораторную активность РА. В нашем исследовании продемонстрирован более низкий уровень снижения СТХ-I, что может быть связано с отсутствием приверженности пациентов к приему препаратов кальция и витамина D.

В другом РКИ II фазы [35] изучалось влияние деносумаба на МПКТ и костное ремоделирование у больных РА, получавших глюкокортикоиды или БФ в качестве сопутствующей терапии. Через 12 месяцев у больных РА, получавших деносумаб, МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедра достоверно увеличилась по сравнению с группой плацебо независимо от исходной МПКТ, уровня маркеров, сопутствующей терапии БФ или глюкокортикоидами. Уровень маркеров резорбции и костеобразования (sСТХ-I и P1NP) снижался к 3-му месяцу после введения препарата, но в дальнейшем, к 6-му месяцу, нарастал.

Таким образом, в литературе имеется ограниченное количество публикаций, посвященных изучению динамики КМ (ОК и СТХ) на фоне терапии аОП препаратами (БФ и деносумаб), и единичные исследования выполненные на когортах больных РА.

Динамика маркеров костного метаболизма на фоне аОП терапии в различных клинических группах требует дальнейшего изучения.

Ограничения исследования

Небольшая выборка пациентов, отсутствие рандомизации и контроля над приемом препаратов кальция и витамина D.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Деносумаб доказал свою эффективность, способствуя приросту МПКТ, у пациентов с РА и ОП. Однако данных о его влиянии на большинство маркеров резорбции костной ткани у данной группы пациентов, в том числе в сравнении с теми, кто принимал БФ, и лицами, не получавшими аОП терапии, на сегодняшний день опубликовано мало. Результаты нашего исследования подтверждают быстрый АрТ эффект деносумаба у больных РА, имеющих ОП, превышающий таковой у пероральных БФ, и свидетельствуют о возможности использования лабораторных маркеров метаболизма костной ткани для краткосрочной оценки потенциала будущей эффективности препарата и контроля терапии аОП препаратами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания по программе поисковых научных исследований ФАНО РФ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дыдыкина И.С., Коваленко П.С., Смирнов А.В., и др. Опыт применения деносумаба в терапии остеопороза у больных ревматоидным артритом, получающих глюкокортикоиды // Современная ревматология. – 2018. – Т. 2. – №12. – С. 50–57. [Dydykina IS, Kovalenko PS, Smirnov AV, et al. Experience with denosumab therapy for osteoporosis in rheumatoid arthritis patients receiving glucocorticoids. *Modern Rheumatology Journal*. 2018;12(2):50-57. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2018-2-50-57
2. Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Новая тенденция в лечении остеопороза бисфосфонатами – лекарственные каникулы: для кого, когда и как долго? // Лечебное дело. – 2016. – №4. – С. 16–21 [Lesnyak OM, Marchenkova LA, Makarova EV. Novaya tendentsiya v lechenii osteoporozha bisfosfonatami – lekarstvennyye kanikuly: dlya kogo, kogda i kak dolgo? *Lechebnoye delo*. 2016(4):16-21. (In Russ.)]
3. Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos. Int*. 2011;22(1):21-26. doi: 10.1007/s00198-010-1274-6.
4. Lewiecki EM. New and emerging concepts in the use of denosumab for the treatment of osteoporosis. *Ther. Adv. Musculoskelet. Dis*. 2018;10(11):209-223. doi: 10.1177/1759720X18805759.
5. Miller PD, Pannacciulli N, Brown JP, et al. Denosumab or Zoledronic Acid in Postmenopausal Women With Osteoporosis Previously Treated With Oral Bisphosphonates. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016;101(8):3163-3170. doi: 10.1210/jc.2016-1801.
6. Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я. Современный взгляд на эффективность терапии постменопаузального остеопороза. Инновационные препараты таргетной терапии // Остеопороз и остеопатии. – 2013. – Т. 16. – №1. – С. 29-33. [Mokrysheva NG, Rozhinskaya LY. Modern view on the effectiveness of therapy for postmenopausal osteoporosis. Innovative drugs of targeted action. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2013;16(1):29-33. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2013129-33.
7. Дыдыкина П.С., Петрова Е.В., Дыдыкина И.С., и др. Влияние деносумаба на клинико-рентгенологические изменения при ревматоидном артрите. Предварительные результаты // Научно-практическая ревматология. – 2015. – Т. 53. – №2. – С. 134-138. [Dydykina PS, Petrova EV, Dydykina IS, et al. Effect of denosumab on clinical and radiological changes in rheumatoid arthritis: preliminary results. *Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(2):134-138. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2015-134-138.
8. Лесняк О.М. Новая парадигма в диагностике и лечении остеопороза: прогнозирование 10-летнего абсолютного риска перелома (калькулятор FRAX™) // Остеопороз и остеопатии. – 2012. – Т. 15. – №1. – С. 23-28. [Lesnyak OM. The new paradigm in diagnosis and treatment of osteoporosis: prediction of a 10-year absolute risk of fracture (calculator FRAX™). *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2012;15(1):23-28. (In Russ.)] doi: 10.14341/osteo2012123-28.
9. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos. Int*. 2013;24(1):23-57. doi: 10.1007/s00198-012-2074-y.
10. Vasikaran S, Eastell R, Bruyere O, et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos. Int*. 2011;22(2):391-420. doi: 10.1007/s00198-010-1501-1.
11. Morris HA, Eastell R, Jorgensen NR, et al. Clinical usefulness of bone turnover marker concentrations in osteoporosis. *Clin. Chim. Acta*. 2017;467:34-41. doi: 10.1016/j.ccca.2016.06.036.
12. Дрыгина Л.Б., Трофимова Л.И., Саблин О.А., Никифорова И.Д. Современные методы диагностики, профилактики и лечения остеопороза. Методическое пособие. – Санкт-Петербург: ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, 2011. [Drygina LB, Trofimova LI, Sablin OA, Nikiforova ID. *Sovremennyye metody diagnostiki, profilaktiki i lecheniya osteoporozha. Metodicheskoye posobiye*. – Saint Petersburg: VTS-ERM im. A.M. Nikiforova MCHS Rossii; 2011. (In Russ.)]
13. Garner P, Delmas PD. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. *J. Musculoskelet. Neuronal Interact*. 2004;4(1):50-63.
14. Majima T, Komatsu Y, Shimatsu A, et al. Efficacy of combined treatment with raloxifene and alfacalcidol on bone density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal osteoporosis. *Endocr. J*. 2008;55(1):127-134. doi: 10.1507/endocrj.K07E-027.
15. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med*. 2007;356(18):1809-1822. doi: 10.1056/NEJMoa067312.
16. McClung M, Recker R, Miller P, et al. Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate. *Bone*. 2007;41(1):122-128. doi: 10.1016/j.bone.2007.03.011.
17. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N. Engl. J. Med*. 2004;350(5):459-468. doi: 10.1056/NEJMoa022436.
18. Saag K, Lindsay R, Kriegman A, et al. A single zoledronic acid infusion reduces bone resorption markers more rapidly than weekly oral alendronate in postmenopausal women with low bone mineral density. *Bone*. 2007;40(5):1238-1243. doi: 10.1016/j.bone.2007.01.016.
19. Eastell R, Christiansen C, Grauer A, et al. Effects of denosumab on bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner. Res*. 2011;26(3):530-537. doi: 10.1002/jbmr.251.
20. Jacques RM, Boonen S, Cosman F, et al. Relationship of changes in total hip bone mineral density to vertebral and nonvertebral fracture risk in women with postmenopausal osteoporosis treated with once-yearly zoledronic acid 5 mg: the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J. Bone Miner. Res*. 2012;27(8):1627-1634. doi: 10.1002/jbmr.1644.
21. Hannon RA, Eastell R. Biochemical markers of bone turnover and fracture prediction. *The Journal of the British Menopause Society*. 2003;9(1):10-15.
22. Lofman O, Magnusson P, Toss G, Larsson L. Common biochemical markers of bone turnover predict future bone loss: a 5-year follow-up study. *Clin. Chim. Acta*. 2005;356(1-2):67-75. doi: 10.1016/j.cccn.2004.12.014.
23. Park SG, Jeong SU, Lee JH, et al. The Changes of CTX, DPD, Osteocalcin, and Bone Mineral Density During the Postmenopausal Period. *Annals of rehabilitation medicine*. 2018;42(3):441-448. doi: 10.5535/arm.2018.42.3.441.
24. Johansson H, Oden A, Kanis JA, et al. A meta-analysis of reference markers of bone turnover for prediction of fracture. *Calcif. Tissue Int*. 2014;94(5):560-567. doi: 10.1007/s00223-014-9842-y.
25. Chubb SA, Byrnes E, Manning L, et al. Reference intervals for bone turnover markers and their association with incident hip fractures in older men: the Health in Men study. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015;100(1):90-99. doi: 10.1210/jc.2014-2646.
26. Cejka D, Jager-Lansky A, Kieweg H, et al. Sclerostin serum levels correlate positively with bone mineral density and microarchitecture in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2012;27(1):226-230. doi: 10.1093/ndt/gfr270.
27. Mohamed Y, Haifa H, Dattel O, et al. [The role of biochemical markers of bone turnover in the diagnosis of osteoporosis and predicting fracture risk]. *Tunis. Med*. 2014;92(5):304-310.
28. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med*. 2002;346(9):653-661. doi: 10.1056/NEJMoa011807.
29. Lu C, Chen Y, Zhang B, et al. Response to teriparatide in Chinese patients with established osteoporosis: osteocalcin and lumbar spine bone-mineral density changes from teriparatide Phase III study. *Clin. Interv. Aging*. 2017;12:1717-1723. doi: 10.2147/CIA.S140900.
30. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, et al. Two years of Denosumab and teriparatide administration in postmenopausal women with osteoporosis (The DATA Extension Study): a randomized controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2014;99(5):1694-1700. doi: 10.1210/jc.2013-4440.
31. Paggiosi MA, Peel N, McCloskey E, et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos. Int*. 2014;25(12):2729-2741. doi: 10.1007/s00198-014-2817-z.
32. Naylor KE, Jacques RM, Paggiosi M, et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos. Int*. 2016;27(1):21-31. doi: 10.1007/s00198-015-3145-7.
33. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // Проблемы Эндокринологии. – 2017. – Т. 63. – №6. – С. 392-426. [Mel'nichenko GA, Belaya ZE, et al. Russian federal clinical guidelines on

the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problems of Endocrinology*. 2018;63(6):392-426. (In Russ.) doi: 10.14341/probl2017636392-426

34. Cohen SB, Dore RK, Lane NE, et al. Denosumab treatment effects on structural damage, bone mineral density, and bone turnover in rheumatoid arthritis: a twelve-month, multicenter, randomized, dou-

ble-blind, placebo-controlled, phase II clinical trial. *Arthritis Rheum*. 2008;58(5):1299-1309. doi: 10.1002/art.23417.

35. Dore RK, Cohen SB, Lane NE, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69(5):872-875. doi: 10.1136/ard.2009.112920.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Банщикова Надежда Евгеньевна [Nadezhda Y. Banshchikova, MD]**; адрес: Россия, 630060, Новосибирск, улица Тимакова, д. 2, [address: 2 Timakovastreet, 630060 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0900-1600>; eLibrary SPIN: 7057-7748; e-mail: nadib1990@mail.ru

Летягина Елена Алексеевна, к.м.н. [Yelena A. Letyagina, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6275-2924>; eLibrary SPIN: 5057-7201; e-mail: elena_letyagina@list.ru

Омельченко Виталий Олегович [Vitaliy O. Omelchenko, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6606-7185>, eLibrary SPIN: 9421-7980; e-mail: v.o.omelchenko@gmail.com

Королев Максим Александрович, к.м.н. [Maksim A. Korolev, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4890-0847>; eLibrary SPIN: 5494-7355; e-mail: kormax@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Банщикова Н.Е., Летягина Е.А., Омельченко В.О., Королев М.А. Антирабсорбтивная активность деносумаба при лечении остеопороза у больных с ревматоидным артритом // Остеопороз и остеопатии. — 2018. — Т. 21. — №2. — С.4-11. doi: 10.14341/osteo9826

TO CITE THIS ARTICLE:

Banshchikova NE, Letyagina EA, Omelchenko VO, Korolev MA. Antiresorptive activity of denosumab in the treatment of osteoporosis in patients with rheumatoid arthritis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2018;21(2):4-11. doi: 10.14341/osteo9826