

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СОВРЕМЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

А. А. Актулаева, Е. В. Калинина, Х. Ш. Ансаров, С. В. Толмачева

Кафедра факультетской терапии ВолгГМУ

Остеопороз (ОП) – метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и, как следствие, переломами при минимальной травме [6].

ОП является полиэтиологическим заболеванием, развитие которого зависит от генетической предрасположенности, образа жизни, физической активности, эндокринологического статуса, наличия сопутствующих заболеваний, приема лекарственных препаратов, старения человека и индивидуальной продолжительности жизни [5]. Костная ткань находится в состоянии постоянного изменения. Одновременно происходят два противоположных процесса: костеобразование и костная резорбция, от баланса которых зависит минеральная плотность кости (МПК), качество и прочность кости. В условиях дефицита эстрогенов данный баланс смещается в сторону потери костной массы. Однако дефицит эстрогенов не является единственной причиной потери МПК, как считали раньше.

Костное ремоделирование (КР) зависит от состояния фосфорно-кальциевого обмена, уровня паратиреоидного гормона, витамина D, гормона роста, кальцитонина, тиреоидных гормонов, глюкокортикоидов и т. д. В целом все эффекты на состояние метаболизма костной ткани реализуются через основные регуляторные системы остеобластогенеза и остеокластогенеза. Изменение экспрессии молекул-регуляторов остеобластогенеза и остеокластогенеза с возрастом и вследствие негативного влияния других факторов приводит к снижению прочности кости, что может проявляться снижением костной массы, МПК и/или нарушением внутренней микроархитектоники и, как следствие, переломами при минимальной травме [7].

Цель работы

Дать сравнительную оценку клинической эффективности современных препаратов для лечения ОП.

Методика исследования

Для реализации поставленной цели были изучены и проанализированы материалы научно-медицинских ресурсов по препаратам, способствующим костеобразованию и препятствующим костной резорбции.

На основании полученных результатов были отобраны препараты для оценки клинической эффективности их использования.

Результаты исследования и их обсуждение

В настоящее время в целях профилактики и лечения ОП используют разнообразные лекарственные средства, которые условно подразделяют на 2 группы: антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты, деносумаб), преимущественно подавляющие костную резорбцию, действуя на остеокласты и анаболические (терипаратид), которые преимущественно усиливают костеобразование [3]. Ввиду сопряженности костного обмена, как правило, при уменьшении костного разрушения снижается и костеобразование, а при усилении костеобразования постепенно увеличивается костная резорбция. Клиническая эффективность медикаментозной терапии ОП оценивается по снижению количества переломов и косвенно по ряду суррогатных критериев, таких как изменение МПК или маркеров КР.

Бисфосфонаты (БФ) – аналоги неорганических пирофосфатов, в которых атом кислорода заменен на атом углерода, что делает молекулу более стабильной. Химическая связь не разлагается энзиматически, вследствие чего в организме человека не образуется промежуточных метаболитов, молекула выводится неизменной почками, поэтому важно учитывать скорость клубочковой фильтрации. При костной резорбции остеокласт захватывает БФ, наиболее вероятно, вместе с кальцием и костным матриксом [2]. Таким образом, ухудшается работа остеокласта, уменьшается резорбтивная поверхность, что в дальнейшем может приводить к апоптозу [1].

БФ рекомендованы для предупреждения низкотравматических переломов (НТП) и повышения МПК у пациентов с постменопаузальным ОП (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат), ОП у мужчин (алендронат, ризедронат, золедронат), глюкокортикоидным ОП (ГКО) (алендронат, ризедронат, золедронат) [6].

Результаты научных исследований демонстрируют, что алендронат снижает частоту переломов тел позвонков и бедра в течение 3 лет лечения у пациентов с предшествующим переломом позвонков или у пациентов с ОП в области бедренной кости [1, 3]. Алендронат повышает МПК при ОП у мужчин, при ГКО – у женщин и мужчин [2]. Похожие результаты и спектр показаний у ризедроната [7]. Ибандронат снижает частоту развития переломов тел позвонков в течение 3 лет, но не влияет на снижение риска внепозвоночных переломов [3]. Ибандронат при ГКО и у мужчин, и у женщин был эффективен для повышения МПК и снижения маркеров КР [3]. Однако официально эти показания не зарегистрированы, и назначение ибандроната при ГКО и ОП у мужчин не прописано в инструкции. Эффективность ибандроната для предупреждения внепозвоночных переломов была доказана статистически по данным мета-анализов [1]. Золедроновая кислота (ЗК) снижает частоту переломов тел позвонков (со значительным снижением риска уже за первый год лечения), переломов бедра и внепозвоночных переломов в течение 3 лет у пациентов с предшествующим переломом тела позвонка или снижением МПК в области бедра, соответствующим ОП [1, 5]. Препарат продемонстрировал противопереломную эффективность для лечения ОП у мужчин [4], а также для повышения МПК при ГКО [2]. Пациенты после перелома бедра, получавшие инфузии ЗК в течение 3 лет, продемонстрировали лучшую выживаемость и снижение риска новых переломов по сравнению с теми, кто получал плацебо [3]. Кроме того, ЗК может быть использована для профилактики ОП (повышение МПК) у женщин с остеопенией в режиме 1 инфузии 5 мг на 2 года терапии [6].

Нежелательные явления со стороны ЖКТ (трудности при глотании, эзофагит и гастрит) встречаются при применении пероральных препаратов из группы БФ; внутривенные БФ не

оказывают влияния на желудочно-кишечный тракт. Все БФ выводятся в неизменном виде почками и противопоказаны пациентам с СКФ ниже 30 – 35 мл/мин. Для выявления пациентов группы риска необходимо контролировать уровень креатинина крови до начала лечения [3]. Для внутривенных БФ характерна гриппоподобная реакция в ответ на введение препарата, которая по данным клинического исследования, наблюдалась в 32 % случаев после первого введения ЗК, в 7 % после второй инфузии и в 2 % после третьего введения. Данные симптомы, как правило, исчезают спустя 3 дня после введения БФ [5]. Прием нестероидных противовоспалительных средств (ибупрофена, парацетамола) облегчает симптомы гриппоподобной реакции.

На фоне длительного применения БФ для лечения ОП были зарегистрированы случаи остеонекроза челюсти. Данное осложнение более распространено при лечении онкологических заболеваний при введении высоких доз БФ. Риск развития остеонекроза челюсти при лечении ОП увеличивается, если продолжительность терапии БФ составляет более 5 лет [7]. К редким осложнениям при длительном лечении БФ (более 5 лет) относятся атипичные НТП бедренной кости. Часто таким переломам предшествует боль в области бедра и паха, которая может быть двусторонней. При подозрении на атипичный НТП бедра необходимо выполнить рентгенографическое исследование обеих бедренных костей, при необходимости – МРТ [4]. В некоторых случаях при атипичном НТП бедренной кости требуется хирургическое вмешательство, но чаще придерживаются консервативной тактики. При возникновении таких переломов необходимо прекратить лечение БФ, оптимально перевести пациента на анаболическую терапию, в частности, на лечение терипаратидом.

Деносумаб – моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора-активатора ядерного фактора каппа-бета [3]. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта, действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях препятствует его взаимодействию с рецептором-активатором ядерного фактора каппа-бета и, таким образом, уменьшает привлечение

зрелых остеокластов. В отличие от других АРП – деносуаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток.

Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносуаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [1]. Он рекомендован для предупреждения НТП и повышения МПК у женщин с постменопаузальным ОП, у мужчин с ОП [5]. По данным клинических исследований, установлено, что деносуаб снижает риск переломов тел позвонков на 68 %, бедра на 40 % и внепозвоночных переломов на 20 % по сравнению с плацебо [1]. В ходе исследования был обнаружен дополнительный полезный эффект препарата в отношении предупреждения падений, как следствие, уменьшение случаев ушибов [1, 7]. Ввиду особенностей фармакокинетики и результатов сравнительных исследований, деносуаб дополнительно рекомендуется назначать лицам с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость), у лиц с компрометированной функцией почек, а также пациентам, у которых лечение БФ было неэффективно или не удалось достичь желаемой прибавки МПК. Распределение деносуаба в костной ткани в отличие от БФ не зависит от активности КР в момент введения препарата, что позволяет добиться сопоставимой концентрации деносуаба в трабекулярной и кортикальной кости и постоянного присутствия препарата в любой зоне кровоснабжения костной ткани. Кроме того, клиренс деносуаба как белковой молекулы, не зависит от функции почек [1, 7]. Деносуаб был более эффективен для прироста МПК при прямом сравнении со всеми БФ [2, 6] и эффективно повышал МПК, будучи назначен как после приема БФ [5], так и после лечения терипаратидом. Однако деносуаб может способствовать развитию гипокальциемии, поэтому важно компенсировать дефицит витамина D до начала лечения и обеспечить достаточное поступление кальция [7]. Остеонекроз нижней челюсти на фоне терапии деносуабом развивается крайне редко и встречается при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, с метастатическим поражением скелета (при более высоких дозах препарата).

Атипичные НТП бедра редко ассоциированы с применением деносуаба [2]. Польза от лечения деносуабом значительно превосходит риски редких нежелательных эффектов.

Терипаратид – генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона, относится к препаратам анаболической терапии ОП. Преимущественное действие на остеобласты, повышение продолжительности жизни костеобразующих клеток, замедление их апоптоза, увеличение дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки по направлению к остеобласту и, таким образом, усиление костеобразования в каждом цикле КР, а также активация моделирования в отдельных участках скелета, что доказано у человека по результатам костных биопсий [1, 3].

Терипаратид рекомендован для предупреждения НТП и прибавки МПК у женщин в постменопаузе с переломами тел позвонков в анамнезе, для лечения ОП у мужчин, для предупреждения переломов тел позвонков при глюкокортикоидном ОП. Клиническая эффективность терипаратида была доказана у женщин в постменопаузе с НТП тел позвонков в анамнезе независимо от исходного снижения МПК, предшествующих переломов и возраста [5], у мужчин со снижением МПК [6], в том числе вследствие гипогонадизма, и у пациентов с ГКО [6]. Ввиду анаболического эффекта терипаратида, рекомендуется его использовать у пациентов с тяжелым ОП с уже имеющимися переломами тел позвонков в анамнезе, у лиц с крайне высоким риском НТП, у пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, а также при непереносимости альтернативного лечения. Терипаратид был более эффективен для прибавки МПК и для снижения болевого синдрома в спине по сравнению с БФ [2, 7]. По ряду причин, прежде всего экономического характера, в мировой практике терипаратид используется преимущественно у лиц с тяжелым ОП (у пациентов с уже имеющимися переломами, независимо от степени снижения МПК), при неэффективности или непереносимости другой терапии ОП, а также у лиц с высоким риском переломов в качестве терапии первой линии [1].

Наиболее частыми нежелательными явлениями (менее чем у 10 % испытуемых) были головокружение и судороги в ногах [3]. Умеренная

транзиторная гиперкальциемия была зарегистрирована у 2 % контрольных лиц после инъекции и у 11 % пациентов, получавших 20 мкг терипаратида [3]. Увеличение уровня кальция обычно наблюдалось через 4–6 ч после инъекции с полной нормализацией через 24 ч. Увеличение кальциурии отличалось недостоверно от группы контроля и не ассоциировалось с увеличением риска мочекаменной болезни. Антитела к терипаратиду были обнаружены у 3–8 % женщин, но со временем их содержание уменьшилось, и они не оказали никакого эффекта на МПК или уровень кальция. Применение терипаратида у пациентов с умеренным снижением скорости клубочковой фильтрации (30–49 мл/мин) приводило к увеличению мочевой кислоты в сыворотке крови, но это не сочеталось с увеличением риска подагры, артралгии или камнеобразования в почках [5].

Стронция ранелат в ходе клинических исследований демонстрировал умеренную противопереломную эффективность. Снижение риска переломов бедра наблюдалось только в субпопуляции пациентов старше 74 лет с ОП в шейке бедра. «Двойной» или слабый анаболический эффект на костную ткань при применении стронция ранелата [1] не подтвердился в дальнейших исследованиях [7]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция в кристаллической решетке гидроксиапатита было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [4, 6]. Практическим специалистам не рекомендуется использовать стронция ранелат в рутинной практике для лечения ОП ввиду высокого риска осложнений сердечно-сосудистой системы (ССС) и тромбоэмболии. В 2007, 2013–2014 гг. Европейским медицинским агентством в связи с появлением новой информации о нежелательных явлениях были введены ограничения на применение стронция ранелата [4, 5]. Этот препарат не рекомендован пациентам с ИБС, цереброваскулярной болезнью, патологией периферических артерий, плохо контролируемой гипертензией и должен быть отменен при развитии патологии ССС [5], что обусловлено повышением риска нежелательных явлений со стороны ССС. Стронция ранелат противопоказан у пациентов с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе

в анамнезе, а также у пациентов с факторами риска тромбообразования [2]. Не рекомендуется применение стронция ранелата у пациентов старше 80 лет, так как в этой возрастной группе риск тромбозов и тромбоэмболий значительно возрастает [6].

Последовательная и комбинированная терапия в лечении постменопаузального ОП

Рекомендуется продолжать непрерывное лечение ОП таблетированными БФ 5 лет, внутривенными БФ – 3 года, максимально изученная продолжительность непрерывной терапии БФ – 10 лет; максимально изученная продолжительность непрерывной терапии деносуабом – 10 лет; максимально разрешенная терапия терипаратидом – 24 месяца (В1). Максимальный период применения БФ в условиях клинических исследований составляет 10 лет (алендронат) [7]. Средние и максимальные периоды лечения БФ были определены на основании систематического анализа доказательных данных Американского общества по изучению костной и минерализованной ткани [4]. Стойкий ежегодный прирост МПК сохраняется в течение 10 лет применения деносуаба во всех отделах скелета, что дает преимущество перед БФ, на фоне которых прирост МПК в шейке бедра наблюдается в течение первых 2–3 лет [3]. Максимальная продолжительность клинических исследований непрерывного применения терипаратида составила 24 мес., и это ограничивает период применения терипаратида в течение более длительного срока, а также нескольких курсов терапии в течение жизни [7].

При достижении клинического эффекта терапии ОП (МПК по Т-критерию $\geq -2,0$ в шейке бедра, отсутствие новых переломов) рекомендовано временно прекратить терапию БФ с последующим динамическим наблюдением. После терапии терипаратидом или деносуабом рекомендовано дальнейшее антирезорбтивное лечение (1–2 года терапии). Снижение МПК до 2,5 по Т-критерию является традиционным основанием для начала терапии ОП, для возобновления терапии БФ или начала альтернативной терапии. Терапия может быть возобновлена при появлении нового принципиального фактора риска [4]. При отмене деносуаба через 1–3 года лечения маркеры костного обмена и МПК возвращаются к исходным значениям через

12 месяцев [2]. Данные о повышении риска переломов после отмены деносуаба противоречивы. С одной стороны, при наблюдении пациентов в течение 2 лет после отмены деносуаба не наблюдалось повышения общего количества переломов по сравнению с группой ранее леченных плацебо [2]. С другой стороны, были описаны клинические случаи спонтанных переломов тел позвонков после отмены деносуаба [4].

Кроме того, анализ показал, что у пациентов с предшествующими переломами тел позвонков, риск новых переломов, в том числе множественных переломов тел позвонков, повышается после отмены терапии деносуабом по сравнению с группой плацебо. Назначение БФ после длительного применения деносуаба позволяет нивелировать нежелательные эффекты отмены. При неэффективности проводимой терапии ОП (развитие 2 и более НТП за время лечения; снижение МПК на 4 % в бедре и/или 5 % в позвонках в интервале между двумя последовательными измерениями; отсутствие снижения маркеров КР хотя бы на 30 % при терапии антирезорбтивными препаратами или повышения на 30 % при анаболической терапии в сочетании с потерей МПК) рекомендуется переоценка приверженности пациента к лечению, исключение вторичных причин ОП и других метаболических заболеваний скелета и смена терапии ОП. Согласно разработанному консенсусу, смена терапии производится в случае неэффективности предшествующего лечения: от таблетированных к парентеральным антирезорбтивным препаратам и анаболической терапии. У пациентов с впервые диагностированным тяжелым ОП наиболее предпочтительно начинать лечение с анаболической терапии (терипаратид) и затем переходить на антирезорбтивные препараты [5].

Вместе с тем терапия ОП может назначаться в любой последовательности на усмотрение врача и с учетом пожеланий пациента по режиму дозирования. Выбор таблетированных или парентеральных форм как антирезорбтивной терапии при первом назначении препарата, так и после анаболической терапии решается индивидуально [2]. Нет оснований начинать лечение ОП именно с таблетированных форм, но преимущественное назначение парентеральных препаратов рекомендуется пациентам с патологией верхних отделов ЖКТ.

При неэффективности деносуаба оптимально не менять его на существующую анаболическую терапию (терипаратид), а добавить терипаратид к лечению деносуабом, так как это позволяет добиться лучшей прибавки МПК. Комбинированную терапию терипаратидом и деносуабом можно рассматривать при тяжелом ОП и значительной потере МПК, поскольку единственным антирезорбтивным препаратом, показавшим лучшую прибавку МПК в комбинации с терипаратидом по сравнению с терипаратидом в монотерапии, был деносуаб [7]. Все препараты для терапии ОП должны назначаться в сочетании с препаратами кальция и витамина D, так как доказанная эффективность по результатам РКИ была продемонстрирована именно в такой комбинации [3, 5]. Имеются небольшие исследования, доказывающие, что вместо нативного витамина D (колекальциферола) в комбинации с БФ можно использовать альфакальцидол в дозе 1 мкг, и это позволяет добиться положительного эффекта даже при предшествующей потере до 3 % МПК при терапии в сочетании с нативным витамином D [7].

Заключение

Таким образом, у пациентов с впервые диагностированным тяжелым ОП, наиболее предпочтительно начинать лечение с анаболической терапии (терипаратид) и затем переходить на антирезорбтивные препараты [4]. Учитывая, что БФ накапливаются в костной ткани, терапевтический эффект их сохраняется даже после их отмены [4, 6], однако в отношении прибавки МПК хуже, чем у деносуаба [2] или терипаратида [5]. После окончания терапии терипаратидом обязательно назначение антирезорбтивных препаратов, так как терипаратид не накапливается в костной ткани и его эффекты обратимы [5]. Деносуаб может иметь дополнительное преимущество в качестве первой линии терапии при потере МПК в кортикальной кости и снижении функции почек. Во всех случаях неэффективности терапии ОП необходимо исключить присоединение другого заболевания, влияющего на состояние костной ткани, а также тяжелый дефицит витамина D и кальция. Соответственно, все препараты для лечения ОП рекомендуется назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Добровольская, О. В.* Осложненный остеопороз: минеральная плотность костной ткани различных отделов скелета, качество жизни, приверженность терапии и затраты на лечение: дис. канд. мед. наук / О. В. Добровольская. – М., 2016.
2. *Лесняк, О. М.* Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 / О. М. Лесняк, О. Б. Ершова // Naturaprint: International Osteoporosis Foundation (Ch). – 2011.
3. *Меньшикова, Л. В.* Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) / Л. В. Меньшикова, Н. А. Храмова, О. Б. Ершова // Остеопороз и остеопатии. – 2002. – Т. 1. – С. 8–11.
4. *Михайлов, Е. Е.* Руководство по остеопорозу / Е. Е. Михайлов, Л. И. Беневоленская. – М. : Бином. Лаборатория Знаний, 2003.
5. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века / И. И. Дедов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2011. – Т. 57, №1. – С. 35–45.
6. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические Рекомендации / Л. П. Евстигнеева [и др.] ; под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской 2-е изд., перераб. и доп.. – М. : Гэотар-Медиа; 2010.
7. Эпидемиология переломов проксимального отдела бедренной кости у городского населения Российской Федерации: результаты многоцентрового исследования / О. Б. Ершова [и др.] // Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века. Форум остеопороза : матер. науч.-практич. конф. – СПб., 2012. – 23–25 сент. – С. 23–27.