

НАУЧНАЯ ЖИЗНЬ

ФОРМИРОВАНИЕ ДОЛГОСРОЧНОЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА КАК ОСНОВА ЭФФЕКТИВНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЧЕСКИМИ ПЕРЕЛОМАМИ: НОВЫЕ НАУЧНЫЕ ДАННЫЕ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕШЕНИЯ

УДК 616.71-008.1

¹Марченкова Л.А., ¹Макарова Е.В., ²Саламадина М.О.

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

FORMING A LONG-TERM STRATEGY FOR TREATING OSTEOPOROSIS AS THE BASIS FOR EFFECTIVE REHABILITATION OF PATIENTS WITH PATHOLOGICAL FRACTURES: NEW SCIENTIFIC DATA AND PRACTICAL SOLUTIONS

¹Marchenkova L.A., ¹Makarova E.V., ²Salamadina M.O.

¹«National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology», Moscow, Russia

²«I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)», Moscow, Russia

Медикаментозная патогенетическая терапия остеопороза (ОП) является важной основой комплексной реабилитации пациентов с патологическими переломами. Выбор персонализированной терапии для пациентов, страдающих ОП и проходящих медицинскую реабилитацию, все еще остается острой и актуальной темой. Ученые продолжают открывать неизученные аспекты действия препаратов, успевших стать стандартом в лечении ОП, наблюдают за результатом комбинированной терапии, исследуют эффективность, безопасность и преимущество новых высокотехнологичных молекул, влияющих на метаболизм и прочность костной ткани [1]. Пример новых терапевтических решений для больных с ОП это абалопаратид – высокотехнологичный анаболический препарат [2,3]. Данное вещество является пептидом из 34 аминокислот, селективно активирующим рецепторы к паратиреоидному гормону 1 типа. По данным исследований, подкожное введение препарата в ежедневном режиме в течение 18-ти месяцев приводило к снижению риска новых переломов позвонков на 86% по сравнению с плацебо, а внепозвоночных переломов – на 43%. Мета-анализ 8 работ подтвердил эти цифры, что подчеркивает их высокую убедительность. Препарат показал сопоставимый с терипаратидом эффект прироста

минеральной плотности костной ткани (МПК), а также большую экономическую выгоду в сравнении с ним (M. Hilgsmann). Препарат был одобрен FDA (Food and Drug Administration) в Америке ещё в 2017 году, однако в 2018 году на территории Евросоюза препарат был запрещён CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use) и EMA (European Medicines Agency), в связи с недостаточным объемом данных по сердечнососудистой безопасности.

Другой перспективный новый препарат для лечения ОП это ромосозумаб [4] – моноклональное антитело к белку склеростину, своим действием останавливающее процессы костной резорбции. P. Chavassieu в своих публикациях подтверждает, что на фоне однолетней терапии ромосозумабом происходят положительные изменения гистологической структуры подвздошных костей у женщин постменопаузального возраста.

Клинический эффект ромосозумаба по восполнению МПК в позвонках и бедре на фоне терапии изучался в протоколе FRAME. Через 12 месяцев терапии снижалась частота новых переломов позвонков 73% по сравнению с плацебо. Случаи клинических переломов позвонков уменьшились на 36%. Случаи других переломов снизились незначительно (P. Harrison, 2016). Клинические ис-

пытания ромосозумаба все еще продолжаются, и место нового моноклонального антитела в терапии ОП еще предстоит определить.

Активно применяемый во всем мире аналог человеческого паратормона — терипаратид до сих пор остается предметом обсуждений среди специалистов. Считается, что препарат рекомендован у пожилых лиц с феноменом каскада компрессионных переломов позвонков и болевым синдромом [4,5].

В клиническом исследовании VERO, сравнивалась частота новых случаев переломов позвонков на фоне лечения терипаратидом и ризедронатом. Терапия терипаратидом приводила к снижению относительного риска новых переломов позвонков на 56%, клинических переломов – 52%, что было статистически значимо выше, чем в случае лечения ризедронатом. Одной из задач протокола VERO было проанализирована распространенность дефицита витамина D у пациентов, получающих терипаратид и ризедронат, и вклад дефицита витамина D в исход лечения. Была выявлена высокая частота встречаемости гиповитаминоза D при проведении терапии терипаратидом, что не влияло на степень снижения риска новых вертебральных переломов в сравнении с ризедронатом [6].

Масштабное исследование ALAFOS, проводимое на территории России, стран Азии и Латинской Америки по предварительным результатам позволяет утверждать, что терипаратид чаще всего назначается пациентам в случае тяжелого ОП с множественными переломами и низким уровнем качества жизни [5].

Лечение терипаратидом приводит к быстрому приросту МПК, помогает консолидации свежих переломов и эффективно снижает риск последующих переломов, однако данная терапия отличается обратимостью достигнутого эффекта, высокой стоимостью терапии, разнообразием нежелательных явлений и необходимостью ежедневных инъекций. Кроме того, клинический эффект терипаратида снижается у лиц, уже получавших ранее какое-либо лечение ОП.

Существует мнение, что целесообразно последовательное назначение анаболического препарата (терипаратида, абалопаратида или ромосозумаба), а затем антирезорбтивной терапии (бисфосфонатов), что приведет к выраженному, стойкому снижению рисков переломов на фоне прироста МПК, поэтому эта тактика лечения является наиболее предпочтительной для пациентов с тяжелым ОП [5].

Много дискуссий среди специалистов посвящено деносумабу – моноклональному антителу к RANK-лиганду человека, который широко и успешно применяется при ОП, однако новые данные заставляют переосмыслить рекомендации по применению. Препарат зарегистрирован в 2010 году и имеет длительный период наблюдения [7,8]. Согласно последним научным публикациям, доказана его безопасность при использовании в течение 10 лет (S. Ferrari). Исследования, в которых деносумаб назначался пациентам свыше рекомендованных трех лет, происходило дальнейшее снижение частоты позвоночных переломов.

Согласно результатам мета-анализа четырех крупных РКИ [5], не было выявлено различия между деносумабом и пероральными БФ в профиле безопасности, но достоверная разница наблюдалась в эффекте антирезорбтивного действия и степени прироста МПК, где преимущество осталось за деносумабом [9].

По данным D.T.W. Lui с соавторов, добавление деносумаба к терапии БФ не приводило к значительному при-

росту МПК в сравнении с продолжением монотерапии БФ. Возможно результат можно объяснить включением в исследование пациентов, как на пероральных, так и на внутривенных формах БФ.

Наиболее сложный аспект лечения деносумабом – это недооцененный феномен роста частоты случаев новых переломов позвонков после отмены препарата [5]. Доктор E. Gonzalez Rodriguez с коллегами провели инициативное исследование в университете Лозанны, куда включили 30 женщин и 1 мужчину, которым было выполнено от 2 до 11 инъекций препарата. По результатам наблюдений, пациенты перенесли в общей сложности 145 компрессионных переломов позвонков, в период от 7 до 20 месяцев после преждевременного окончания терапии деносумабом. Подтвердилось, что при отмене препарата через 3 месяца содержание в крови маркеров резорбции костной ткани резко возрастает, а при контроле денситометрии через 6 и 12 месяцев вновь наблюдается снижение МПК (E. McCloskey).

Данная особенность должна учитываться практикующими врачами. Однозначно можно утверждать, что непрерывная длительная терапия деносумабом надежно предохраняет от остеопоротических переломов, но преждевременная отмена, пропуск инъекции или ее отсроченное введение может повысить риск. В связи с этим необходимо учитывать степень компайнса пациента и его финансовые возможности.

Профессор M. McClung в публикации, посвященной грамотной комбинированной фармакотерапии ОП и последовательности этой терапии, подчеркивает, только БФ сохраняют свой эффект после прекращения терапии, многие годы сохраняя концентрацию в костной ткани. БФ рационально назначать после отмены терапии эстрогенами, селективными модуляторами эстрогеновых рецепторов, деносумабом или анаболическими препаратами, что позволит предотвратить потерю МПК и сохранить низкую степень риска переломов [5].

Резюмируя, можно сказать, что до сих пор ведущую роль в терапии ОП занимают БФ и остаются «золотым стандартом лечения», благодаря хорошей переносимости, а также оптимальному соотношению эффективности и стоимости [9]. Данная группа препаратов в целом единоголосно рекомендуется в качестве первой линии терапии ОП, независимо от его этиологии.

По своему происхождению БФ это аналоги пирофосфата. Наиболее прочно с гидроксипатитным комплексом костной ткани связывается золедроновая кислота, в меньшей степени алендроновая и ибандроновая кислоты, самая низкая аффинность – у ризедроновой кислоты. Масштабные клинические исследования FLEX (применение алендроновой кислоты в течение 10 лет) и HORIZON (применение золедроновой кислоты от 3-х до 6-ти лет) продемонстрировали высокий эффект долгосрочного применения БФ у пациентов с ОП.

Согласно статистике врачебных назначений по поводу ОП в разных регионах мира (Англия, Румыния, Польша, Япония, Россия), можно утверждать, что лендроновая и золедроновая кислоты составляют наибольшую долю используемых антирезорбтивных лекарственных средств [10].

Появляются новые данные по эффективности БФ в лечении вторичного ОП S.E. Oros (2018) проведено исследование, подтверждающее эффективность использования ибандроновой кислоты при болезни Педжета, а C. Garriga (2017) в своих публикациях говорит о без-

опасности БФ в отношении возрастной макулярной дегенерации. Результаты работы P. Hadji (2018) говорят о целесообразности использования терапии БФ у женщин, получающих антиэстрогенную терапию по поводу рака молочной железы, что позволяет не только снизить избыточную активность костной резорбции, но и увеличить выживаемость этих пациенток в среднем на 17% [5].

Профессором K. Javaid проведен анализ работ, в которых БФ назначались после курса терипаратида или деносумаба с целью поддержания достигнутого эффекта и качественной профилактики переломов. Ряд исследований рассматривает возможность и преимущества параллельного назначения деносумаба и алендроната.

Согласно последним рекомендациям, БФ в таблетированной форме назначают не менее чем на пять лет, при внутривенном введении – на три года. По окончании терапии у пациентов с хорошей динамикой по денситометрии, при умеренном и невысоком уровне риска возможно рассмотреть назначение «лекарственных каникул» – прекращения терапии с условием регулярного мониторинга состояния пациента. Значимое снижение МПК по данным костной денситометрии или случай нового перелома на фоне «лекарственных каникул» является основанием для возобновления терапии. В случае очень высокого риска переломов, рекомендуется продолжить терапию пероральными БФ на срок до 10 лет, внутривенными – до 6 лет.

Показатели биохимических маркеров костного метаболизма и кальций-фосфонового обмена постепенно повышаются после отмены БФ, в связи с чем может снижаться и МПК. Однако это снижение не будет значимым за счет сохраняющейся концентрации лекарства в костях и риск переломов остаётся существенно ниже,

чем до начала терапии. Выявлено, что на протяжении лекарственных каникул в течение трех лет, после трехлетнего курса золедроновой кислоты у женщин с неосложненным постменопаузальным ОП, риск переломов позвонков оставался не более 3,2% на протяжении всех трех лет наблюдения после отмены препарата (5,8% для непозвоночных переломов). У женщин с тяжелым ОП непрерывная терапия золедроновой кислотой в дозе 5 мг в течение 6 лет способствовала статистически более значимому снижению риска переломов позвонков в сравнении с пациентками, переведенными через 3 года на плацебо [9]. Однако продолжение терапии золедроновой кислотой более 6 лет уже не имело убедительных преимуществ. Был сделан вывод, что «лекарственные каникулы» целесообразны в случае проведенного курса терапии алендроновой или золедроновой кислотами, поскольку после завершения приема ибандроната или ризедроната отмечалась более быстрая потеря МПК.

К сожалению, на сегодняшний день невозможно обратить вспять процессы старения, одним из проявлений которых является ОП, но возможно снизить риск переломов и поддерживать здоровье костной ткани. Существует много вариантов лечения ОП, а также новые и все более совершенные препараты появляются на рынке. Восполнение плотности костной ткани длительный и методичный процесс. Поэтому и врачу и пациенту необходимо настраиваться на долгосрочную стратегию лечения еще в самом начале. Подбор лекарств и сроков фармакотерапии должен быть индивидуален, в зависимости от степени риска переломов, коморбидности, возможных побочных эффектов и других особенностей каждого клинического случая.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Марченкова Л.А. Постменопаузальный остеопороз как медико-социальная и экономическая проблема XXI В. Фарматека. 2015. № 54. С. 13–21
2. M.R. McClung, J. San Martin, P.D. Miller, R. Civitelli, F. Bandeira, M. Omizo, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass Arch Intern Med, 165 (2005), pp. 1762–1768
3. J. Jollette, B. Attalla, A. Varela, G.G. Long, N. Mellal, S. Trimm, et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH(1–34) Regul Toxicol Pharmacol, 86 (2017), pp. 356–365
4. Michael R. McClung. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. Osteoporosis and Sarcopenia Volume 4, Issue 1, March 2018, Pages 11–15
5. Abstract book of World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 19–22 April 2018, Krakow, Poland // Osteoporosis International. V. 29 (suppl. 1), April 2018.
6. Марченкова Л.А. Доказательная база эффективности и безопасности терипаратида при остеопорозе. В сборнике: Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза: от науки к клинической практике. Сборник материалов X образовательного курса Школы остеопороза для врачей. Научно-Исследовательский Клинический Институт им. М. Ф. Владимирского; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 2015. С. 25–26.
7. Марченкова Л.А., Мартынова Е.Ю., Добрицына М.А., Бадалов Н.Г., Кончугова Т.В. Анализ эффективности и клинических перспектив немедикаментозных методов лечения и профилактики остеопороза. В книге: Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». 2016. С. 340.
8. Марченкова Л.А. Обзор последних исследований по эффективности и безопасности деносумаба при остеопорозе. В сборнике: Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза: от науки к клинической практике. Сборник материалов X образовательного курса Школы остеопороза для врачей. Научно-Исследовательский Клинический Институт им. М. Ф. Владимирского; ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского. 2015. С. 23–24.
9. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Новые возможности и перспективы пероральной терапии остеопороза. Лечащий врач. 2017. № 12. С. 35.
10. Марченкова Л.А. Возможности терапии остеопороза бисфосфонатом алендронатом в практике врача первичного звена. Лечащий врач. 2017. № 3. С. 12.

REFERENCES:

1. Marchenkova L.A. Postmenopausal osteoporosis as a medico-social and economic problem of the XXI century. Farmateka. 2015. № 54. S. 13–21
2. M.R. McClung, J. San Martin, P.D. Miller, R. Civitelli, F. Bandeira, M. Omizo, et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass Arch Intern Med, 165 (2005), pp. 1762–1768
3. J. Jollette, B. Attalla, A. Varela, G.G. Long, N. Mellal, S. Trimm, et al. Comparing the incidence of bone tumors in rats chronically exposed to the selective PTH type 1 receptor agonist abaloparatide or PTH(1–34) Regul Toxicol Pharmacol, 86 (2017), pp. 356–365
4. Michael R. McClung. Romosozumab for the treatment of osteoporosis. Osteoporosis and Sarcopenia Volume 4, Issue 1, March 2018, Pages 11–15
5. Abstract book of World Congress on Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases, 19–22 April 2018, Krakow, Poland // Osteoporosis International. V. 29 (suppl. 1), April 2018.

6. Marchenkova L.A. Dokazatel'naya baza ehffektivnosti i bezopasnosti teriparatida pri osteoporozе. V sbornike: Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu osteoporozа: ot nauki k klinicheskoy praktike. Sbornik materialov H obrazovatel'nogo kursа SHkoly osteoporozа dlya vrachej. Nauchno-Issledovatel'skij Klinicheskij Institut im. M. F. Vladimirsogo; GBUZ MO MONIKI im. M. F. Vladimirsogo. 2015. S. 25–26.
7. Marchenkova L.A., Martynova E.YU., Dobricyna M.A., Badalov N.G., Konchugova T.V. Analiz ehffektivnosti i klinicheskikh perspektivnemedikamentoznyh metodov lecheniya i profilaktiki osteoporozа. V knige: Dostizheniya personalizirovannoy mediciny segodnya – rezul'tat prakticheskogo zdравоохранeniya zavtra sbornik tezisov VII Vserossijskogo kongressа ehndokrinologov. FGBU "EHndokrinologicheskij nauchnyj centr" Minzdrava Rossii; Ministerstvo zdравоохранeniya Rossijskoj Federacii; Obshchestvennaya organizaciya "Rossijskaya associaciya ehndokrinologov". 2016. S. 340.
8. Marchenkova L.A. Obzor poslednih issledovanij po ehffektivnosti i bezopasnosti denosumaba pri osteoporozе. V sbornike: Sovremennye podhody k diagnostike i lecheniyu osteoporozа: ot nauki k klinicheskoy praktike. Sbornik materialov H obrazovatel'nogo kursа SHkoly osteoporozа dlya vrachej. Nauchno-Issledovatel'skij Klinicheskij Institut im. M. F. Vladimirsogo; GBUZ MO MONIKI im. M. F. Vladimirsogo. 2015. S. 23–24.
9. Marchenkova L.A., Makarova E.V. Novye vozmozhnosti i perspektivy peroral'noj terapii osteoporozа. Lechashchij vrach. 2017. № 12. S. 35.
10. Marchenkova L.A. Vozmozhnosti terapii osteoporozа bisfosfonatom alendronatom v praktike vracha pervichnogo zvena. Lechashchij vrach. 2017. № 3. S. 12.

Контакты:

Марченкова Лариса Александровна. E-mail: MarchenkovaLA@nmicrk.ru