



Возможности терапии остеопороза бисфосфонатами продолжительного действия

Хронические неинфекционные заболевания представляют собой одну из основных проблем современной медицины, актуальность которой возрастает по мере увеличения средней продолжительности жизни и повсеместного старения населения. К числу таких заболеваний относится и остеопороз, широко распространенный в популяции, – им страдают около 30% женщин в возрасте старше 50 лет. Проблемам диагностики и лечения остеопороза, а также применению современного противоостеопоротического препарата Бонвива был посвящен сателлитный симпозиум компании «Рош» «Остеопороз: возможности и перспективы» (Москва, 20 ноября 2013 г.).



Профессор
О.М. Лесняк

Президент Российской ассоциации по остеопорозу Ольга Михайловна ЛЕСНЯК (заведующая кафедрой семейной медицины ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург, д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург) в своем докладе акцентировала внимание на проблеме, связанной с ранней диагностикой остеопороза.

Не пропустить больного – не упустить возможность

Остеопороз – классическая «молчаливая болезнь», не проявляющаяся вплоть до развития первого остеопоротического перелома. Соответствующий диагноз обычно ставится уже после клинической манифестации заболевания. Сами пациенты крайне редко обращаются к врачу с тем, чтобы исключить наличие остеопороза или выявить заболевание на ранней стадии. Именно поэтому инициатива в данном вопросе должна исходить от врача.

Распространенность остеопороза в популяции чрезвычайно высока: по некоторым данным, им страдает каждая третья женщина в возрасте старше 50 лет. Это означает, что из 1500 пациенток, наблюдающихся у врача общей практики, менопаузальный остеопороз имеется приблизительно у 100. Однако трудно найти врача общей практики, у которого действительно наблюдались бы 100 женщин с остеопорозом. Это указывает на проблемы с диагностикой данного заболевания.

Важнейшей задачей врача первичного звена (семейного врача или терапевта) является своевременное определение факторов риска у больного. При этом преследуются две цели:

- 1) профилактика, включающая модификацию образа жизни и устранение управляемых факторов риска (например, отказ от курения);
- 2) диагностика с проведением денситометрии, оценки риска переломов и других мероприятий для предотвращения остеопоротических переломов.

На сегодняшний день выделяют около 20 факторов риска развития остеопороза. Среди них, в частности, наличие переломов в анамнезе, возраст старше 65 лет, низкая минеральная плотность кости (МПК), женский пол, индекс массы тела < 20 кг/м² или масса тела < 57 кг, склонность к падениям, наследственность¹. У одного и того же пациента может быть несколько факторов риска практически в любых комбинациях.



Сателлитный симпозиум компании Roche

Для упрощения оценки риска остеопоротических переломов эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработали специальный алгоритм FRAX (Fracture risk assessment tool). Он основан на индивидуальной модели, включающей клинические факторы риска и оценку МПК в шейке бедра. Используя алгоритм FRAX, можно оценить 10-летнюю вероятность возникновения перелома – достаточно ответить всего на 12 вопросов. FRAX можно использовать даже при отсутствии данных денситометрии. Однако, если есть возможность провести денситометрию, лучше направить пациента на данную процедуру хотя бы однократно. Денситометрия показана всем женщинам старше 65 лет и мужчинам старше 70 лет, а также женщинам и мужчинам моложе этого возраста при наличии клинических факторов риска.

Как известно, клинической манифестацией остеопороза является перелом, полученный в малотравматичной ситуации, например при падении с высоты собственного роста. Может показаться, что такое яркое и однозначное проявление болезни упрощает ее диагностику. Однако по поводу перелома пациенты обычно обращаются к травматологу, а врачи первичного звена редко задают вопросы о перенесенных переломах. Таким образом, остеопоротические переломы оказываются в «слепой зоне» – ни травматолог, ни терапевт не рассматривают их в качестве симптома хронического заболевания, а значит, не уделяют должного внимания профилактике повторных переломов.

При подозрении на остеопороз травматолог должен направлять пациента к ревматологу или терапевту, и, наоборот, врачу первичного звена следует расспрашивать пациентов старшей возрастной группы не только о недавних переломах, но и о тех, которые

произошли несколько лет назад. Оценка риска развития повторного перелома и меры по его профилактике необходимы, поскольку наличие в анамнезе остеопоротических переломов является достоверным предиктором перелома шейки бедра.

Как правило, к врачам первичного звена пациенты с остеопорозом обращаются по поводу дру-

Сегодня существуют эффективные и безопасные терапевтические модели, направленные на снижение риска повторных остеопоротических переломов. К сожалению, травматологи назначают противоостеопоротические препараты чрезвычайно редко, а значит, вторичной профилактикой должны заниматься терапевты и врачи общей практики.

Раннее начало лечения больного остеопорозом снижает риск развития переломов, особенно таких тяжелых, как компрессионный перелом позвонков или перелом шейки бедра, не только ухудшающий, но и укорачивающий жизнь пациентов. Однако без активной помощи врачей первичного звена, а также узких специалистов, работающих в районных поликлиниках, эту задачу не решить.

гих заболеваний либо из-за боли в спине неясного происхождения. Если при этом врач отмечает характерные изменения фигуры (множественные компрессионные переломы позвонков приводят к усилению кифоза грудного отдела позвоночника), он должен направить пациента на рентгенографию позвоночника. То же относится к пациентам, чей рост уменьшился более чем на 2,5 см.

Остеопороз нередко диагностируют у пациентов, уже страдающих какими-либо хроническими неинфекционными заболеваниями, например гипертонической болезнью или сахарным диабетом. Эти заболевания имеют общие факторы риска – курение, неправильное питание, малоподвижный образ жизни – и зачастую развиваются у одного и того же пациента. По этой причине у мужчин остеопороз нередко сочетается с хронической обструктивной болезнью легких – оба заболевания типичны для курильщика.

Особое внимание следует уделять тем пациентам, у которых боль в спине впервые возникла после 50 лет, а также больным всех возрастных групп, вынужденным принимать системные глюкокортикостероиды. Нередко диагноз «остеопороз» ставят пожилому пациенту, уже обездвиженному из-за перелома проксимального отдела бедра. Такие больные нуждаются в обязательной госпитализации и операции. Следовательно, терапевт или врач общей практики обязаны настаивать на их помещении в стационар.

Раннее начало лечения больного остеопорозом снижает риск развития переломов, особенно таких тяжелых, как компрессионный перелом позвонков или перелом шейки бедра, не только ухудшающий, но и укорачивающий жизнь пациентов. Однако без активной помощи врачей первичного звена, а также узких специалистов, работающих в районных поликлиниках, эту задачу не решить.

¹ Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 19–35.



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета



Профессор
А.М. Мкртыян

Заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор Ашот Мусаелович МКРТУМЯН (заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России) отметил, что распространенность остеопороза на сегодняшний день дает специалистам все основания говорить о «молчаливой эпидемии» этого неинфекционного заболевания. Однако цифр, отражающих реальную заболеваемость остеопорозом в разных странах, до сих пор нет. Считается, что в 2012 г. в мире остеопорозом страдали 200 млн человек. К 2050 г. только в Евросоюзе будет насчитываться 26,4 млн женщин с этим заболеванием.

Современный арсенал средств терапии остеопороза

В 2012 г. в США было зарегистрировано 1,5 млн остеопоротических переломов, а общее число пациентов с диагнозом «остеопороз» составило 44 млн. Ежегодно на лечение данной категории пациентов в США расходуется около 17 млрд долларов.

Внушает опасения и российская статистика: около 14 млн человек страдают остеопорозом, еще у 20 млн имеется остеопения².

Все пациенты с остеопорозом нуждаются в лечении, основной целью которого является предотвращение переломов. Достичь этой цели можно за счет улучшения качества кости, профилактики падений и повышения МПК. Перечисленные терапевтические подходы одинаково важны, и все они должны применяться. Даже если у пациента Т-критерий > -1,5 стандартного отклонения (СО) и риск перелома оценивается как низкий, все равно необходимо провести профилактические мероприятия, например назначить препараты кальция и витамина D. Если Т-критерий находится в интервале от -1,5 до -2,5 СО, комбинированное лечение противоостеопоротическими препаратами и препаратами кальция следует назначать толь-

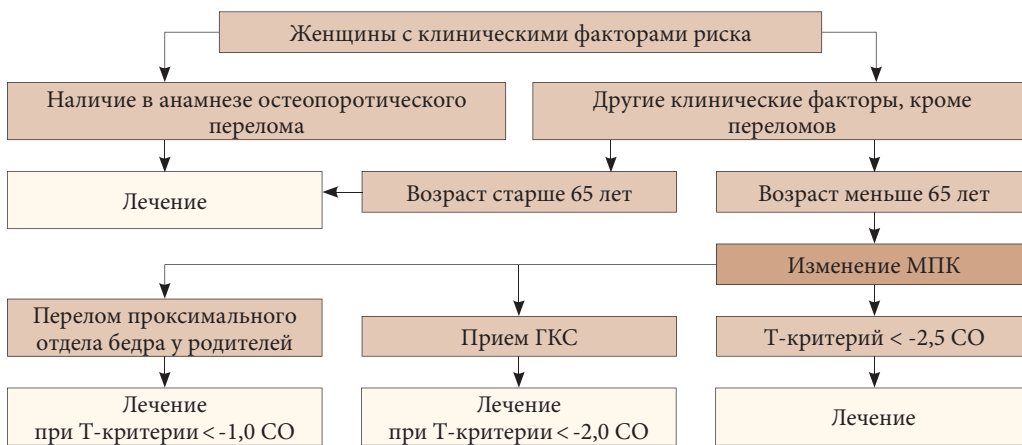
ко тем больным, у которых имеются факторы риска. Наконец, Т-критерий < -2,5 СО (или -1,5 СО при стероидном остеопорозе) является безусловным показанием к началу лечения.

Согласно разработанному алгоритму лечения остеопороза, момент начала терапии надо выбирать с учетом множества факторов, таких как возраст или наличие перелома проксимального отдела бедра в семейном анамнезе (у родителей пациента) (рис. 1).

Лечение остеопороза подразделяется на симптоматическое, этиологическое и патогенетическое. Симптоматическая терапия предполагает использование анальгетиков, снижающих интенсивность болей в спине, корсетов при наличии компрессионных переломов позвонков и лечебной физкультуры. Кроме того, больным рекомендован легкий массаж, но противопоказана мануальная терапия.

Препараты кальция и витамина D могут использоваться в качестве базовой терапии и для профилактики остеопороза, но при монотерапии эффективность данных средств недостаточна. Именно поэтому пациенты с диагностированным остеопорозом должны принимать их в комплексе с другими лекарственными средствами. Для патогенетической терапии остеопороза применяются препараты с антирезорбтивным действием (бисфосфонаты, кальцитонин, эстрогены, деносумаб, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов) и средства, стимулирующие костеобразование (фториды, анаболики, паратиреоидный гормон, андрогены, соматотропный гормон). Существует также средство, воздействующее одновременно на процессы резорбции и на остеосинтез, – стронция ранелат.

Перечисленные препараты эффективны в повышении МПК,



ГКС – глюкокортикостероиды. МПК – минеральная плотность кости. СО – стандартное отклонение.

Рис. 1. Тактика лечения остеопороза у женщин, согласно европейским и российским рекомендациям



Сателлитный симпозиум компании Roche

однако могут оказывать серьезные побочные эффекты, вплоть до повышения риска развития онкологических заболеваний (эстрогены) и сердечно-сосудистых рисков (стронция ранелат). Целесообразность назначения любого противоостеопоротического препарата нужно оценивать в каждом конкретном клиническом случае. Например, женщине, у которой только начал формироваться постменопаузальный синдром, скорее всего будут показаны эстрогены, поскольку они снижают не только скорость потери МПК, но и выраженность проявлений климакса.

«Золотым стандартом» лечения остеопороза признаны препараты на основе бисфосфонатов, в частности современное средство Бонвива с доказанной эффективностью в отношении улучшения МПК (рис. 2)³. Бонвива положительно воздействует не только на МПК позвоночника, но и на МПК шейки бедра (рис. 3)⁴, предотвращая развитие наиболее опасной разновидности остеопоротических переломов.

Накапливаясь в остеоклестах, бисфосфонаты вызывают

их апоптоз. Процесс резорбции замедляется, что приводит к росту МПК. Как было показано в исследованиях BONE (oral ibandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe) и DIVA (Dosing IntraVenous Administration), вновь формируемая кость имеет нормальную архитектуру, нарушения минерализации кости на фоне приема препарата Бонвива не наблюдается, а костный метаболизм восстанавливается до пременопаузальных значений.

На фоне приема препарата Бонвива риск переломов позвонков снижается на 62%, а риск развития внепозвоночных переломов в группе высокого риска – на 69%⁵.

Препарат Бонвива можно применять для лечения постменопаузального остеопороза.

Препарат Бонвива имеет еще одно преимущество: он чрезвычайно удобен в использовании. Лечение остеопороза – длительный процесс, поэтому важно, что для достижения терапевтического эффекта достаточно одной таблетки в месяц или одной инъекции

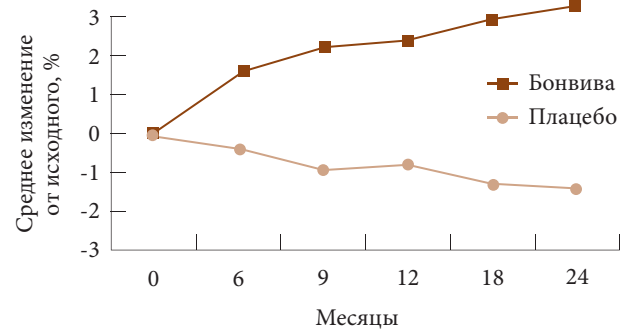


Рис. 2. Повышение МПК позвоночника при приеме препарата Бонвива

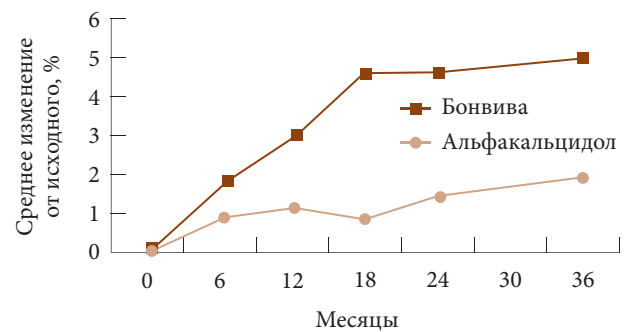


Рис. 3. Повышение МПК шейки бедра при лечении препаратом Бонвива

в квартал, что, несомненно, повышает приверженность пациентов лечению.

Бонвива – уверенность в неизменной эффективности из года в год

Доклад профессора Андриса КУРТА (медицинский директор, заведующий отделением ортопедической хирургии Клиники ортопедической хирургии и ревматологии, г. Дюссельдорф) был посвящен сравнению эффективности различных бисфосфонатов и других противоостеопоротических препаратов. Профессор А. Курт отметил, что риск возникновения малотрав-

матичного перелома у лиц старше 50 лет достаточно высок – 46% у женщин и 22% у мужчин. Причем половину случаев составляют наименее благоприятные в плане влияния на жизненный прогноз переломы проксимального отдела бедра. Для уменьшения означенного риска в разное время применяли различные терапевтические подходы. В частности, в 1976 г. была предпринята попытка ис-



Профессор А. Курт

² Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. Т. 14. № 1. С. 7–10.

³ McClung M.R., Wasnich R.D., Recker R. et al. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis // J. Bone Mineral Res. 2004. Vol. 19. № 1. P. 11–18.

⁴ Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study // Osteoporos. Int. 2003. Vol. 14. № 10. P. 801–817.

⁵ Chesnut C.H. III, Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 10. P. 1241–1249.



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

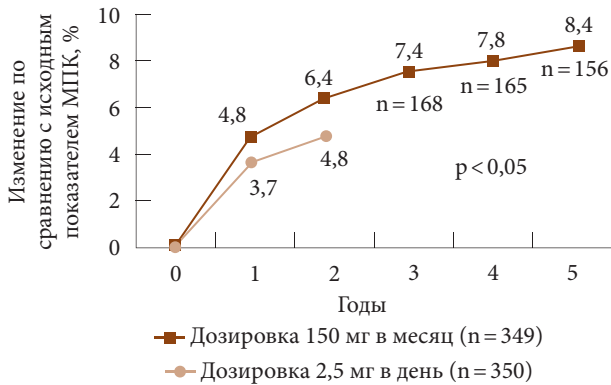


Рис. 4. Длительное стойкое повышение МПК позвонков при 5-летнем приеме препарата Бонвива

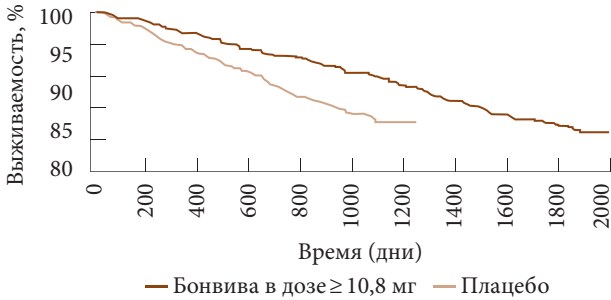


Рис. 5. Достоверное увеличение времени до первого перелома при длительном приеме препарата Бонвива

пользовать для лечения остеопороза бисфосфонаты. Однако полученные результаты разочаровали медиков, и от использования бисфосфонатов решили отказаться. В 1993 г., на первой конференции Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation), единственным эффективным методом борьбы с данным заболеванием называли гормонозаместительную терапию с использованием эстрогенов. С тех пор прошло 20 лет, и арсенал средств, эффективность которых в лечении остеопороза доказана, существенно расширился. Это позволило индивидуализировать терапевтический подход и разработать схемы лечения, которые в максимальной степени подходят конкретным пациентам.

Вернулись в клиническую практику и бисфосфонаты. Теперь они используются как для профилактики, так и для лечения остеопороза. Например, в Германии препараты данной группы принимают около 85% пациентов с остеопорозом. Популярность бисфосфонатов обусловлена их эффективностью и хорошей переносимостью: нежелательные явления на фоне их приема возникают редко. Каким должен быть идеальный бисфосфонат, по мнению профессора А. Курта?

Во-первых, и врачам, и пациентам удобнее, если препарат выпускается в нескольких формах – и для перорального, и для парентерального введения. Это позволяет индивидуализировать лечение и повышать приверженность больных терапии.

Во-вторых, чрезвычайно важно, чтобы препарат воздействовал не только на патогенетические механизмы заболевания, но и на симптомы, в частности снижал интенсивность боли в спине. Хорошая переносимость, удобство приема, небольшой размер таблетки или капсулы, возможность парентерального введения препарата при помощи короткой инфузии становятся значимыми факторами, если говорить об идеальном бисфосфонате. В конечном итоге препарат должен благотворно влиять на качество жизни больных.

Сегодня в арсенале врачей имеется ряд бисфосфонатов с доказанной клинической эффективностью, в том числе ибандроновая кислота, по праву считающаяся одним из самых эффективных бисфосфонатов. Они назначаются не только при остеопорозе, но и в других клинических ситуациях, например при наличии метастазов в кость. Прежде чем препарат Бонвива, действующим веществом которого является ибандроновая кисло-

та, попал на фармацевтический рынок, был проведен ряд исследований. Сначала определяли оптимальную дозу, затем изучали эффективность и безопасность нового препарата (исследования BONE, MOPS (Monthly Oral Pilot Study) и MOBILE (Monthly Oral iBandronate In LadiEs)).

В исследовании BONE было показано, что ибандроновая кислота – наиболее эффективный из известных на момент исследования (2004 г.) бисфосфонатов. Применение препарата Бонвива в течение 3 лет способствовало сокращению риска развития позвоночных переломов на 62%⁵. В то же время эффективность трехлетнего курса лечения алендронатом по тому же параметру, согласно данным других работ, составила около 50%.

Длительные курсы лечения ибандроновой кислотой не приводят к снижению эффективности препарата, тогда как действие многих других бисфосфонатов уменьшается уже после первого года приема. Имеются данные, указывающие на целесообразность приема препарата Бонвива в течение как минимум 5 лет (рис. 4)⁶.

От традиционных бисфосфонатов препарат Бонвива отличается чрезвычайно удобной пролонгированной формой действия: его нужно принимать не ежедневно или еженедельно, а один раз в месяц. Такой режим приема не влияет на эффективность препарата в отношении восстановления МПК или уменьшения риска переломов, но положительно сказывается на приверженности больных лечению.

Более того, даже инъекции препарата Бонвива один раз в три месяца являются достаточно эффективным средством лечения остеопороза, что также подтверждено в ходе исследований.

⁵ Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.-Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 6. P. 1747–1756.

⁶ Miller P.D., Recker R.R., Harris S. et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies // Osteoporos. Int. 2013. Oct. 18. [Epub ahead of print]



Сателлитный симпозиум компании Roche

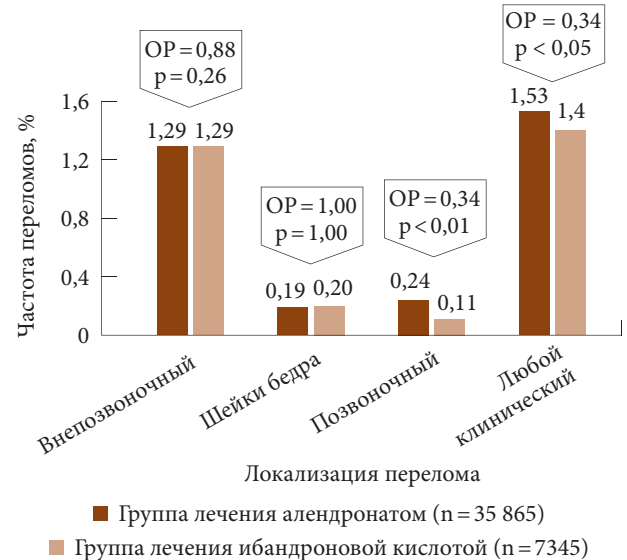
Результаты исследований различных аспектов применения ибандроновой кислоты недавно были объединены в масштабный мета-анализ. Он продемонстрировал, что у пациентов, принимающих препарат Бонвива как в таблетированной форме, так и в виде инъекций, достоверно увеличивается время до первого перелома, снижается общее число переломов, в том числе невертебральных (рис. 5)⁷. Препарат Бонвива изучали не только в клинических, но и в наблюдательных исследованиях. Как известно, клинические исследования отличаются четким планом проведения и строгим отбором пациентов, что в ряде случаев позволяет добиваться результатов, недостижимых в реальной клинической практике. Именно поэтому многие специалисты особое внимание обращают на результаты наблюдательных исследований.

Одно из наблюдательных исследований эффективности ибандроновой кислоты – VIBE (eValuation of Ibandronate Efficacy), в котором приняли участие более 64 тыс. женщин. Пациентки получали лечение либо препаратом Бонвива (один раз в месяц), либо бисфосфонатами, которые необходимо принимать еженедельно (алендронат, ризедронат). Эффективность ибандроновой кислоты в сниже-

нии риска невертебральных переломов оказалась практически идентичной эффективности других бисфосфонатов, а частота вертебральных переломов и общая частота переломов на фоне приема ибандроновой кислоты была достоверно ниже, чем при лечении алендронатом (рис. 6)⁸.

Как продемонстрировали данные, полученные канадскими специалистами, высокие (а именно одобренные для применения 150 мг один раз в месяц и 3 мг один раз в три месяца) дозы ибандроновой кислоты достоверно эффективнее в предотвращении невертебральных переломов по сравнению с низкими⁹.

Изучение ибандроновой кислоты продолжается – недавно были опубликованы данные прямого сравнительного исследования VIVA (BonViva i.v. Im Vergleich mit Alendronat), которое проводилось по схеме «случай – контроль». В нем приняли участие около 6 тыс. женщин, получавших лечение либо препаратом Бонвива (инъекция ежеквартально), либо алендронатом (внутрь еженедельно). Согласно результатам исследования, у пациенток, принимавших препарат Бонвива, приверженность лечению была достоверно выше, чем в группе терапии алендронатом. Кроме того, выявлена доста-



OP – отношение рисков.

Рис. 6. Сравнительная эффективность ибандроновой кислоты и алендроната в предотвращении переломов различной локализации

точно высокая эффективность ибандроновой кислоты в снижении болевого синдрома, однако статистически достоверной разницы по этому показателю зарегистрировано не было. Влияние ибандроновой кислоты на другие показатели, например на частоту возникновения клинически значимых переломов или переломов позвонков, оказалось достоверно более выраженным по сравнению с эффектом алендроната¹⁰.

Благодаря способности снижать риск переломов на 60% и более, эффективности при длительном приеме, а также удобству применения (одна таблетка в месяц или одна инъекция раз в три месяца) препарат Бонвива считается «золотым стандартом» лечения остеопороза у пациентов, имеющих показания к терапии бисфосфонатами. ☺

Заключение

В настоящее время для лечения больных остеопорозом применяются препараты различных групп, каждая из которых имеет конкретные показания и противопоказания. Одной из наиболее востребованных групп противоостеопоротических пре-

паратов по праву считаются бисфосфонаты, поскольку они замедляют потерю МПК и уменьшают риск развития переломов. Препарат Бонвива, относящийся к бисфосфонатам, эффективен в предотвращении остеопоротических переломов разной лока-

⁸ Harris S.T., Reginster J.-Y., Harley C. et al. Risk of fracture in women treated with monthly oral ibandronate or weekly bisphosphonates: The eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE) database fracture study // Bone. 2009. Vol. 44. № 5. P. 758–765.

⁹ Adachi J.D., Wells G., Papapoulos S.E., Cranney A. A meta-analysis of individual patient data: significant reduction in non-vertebral fractures with high-versus low-dose ibandronate // Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 1. P. S210–S211.

¹⁰ Hadji P., Felsenberg D., Kurth A. et al. The non-interventional BonViva Intravenous Versus Alendronate (VIVA) study: real-world adherence and persistence to medication, efficacy, and safety, in patients with postmenopausal osteoporosis // Osteoporos Int. 2013 Oct 8. [Epub ahead of print]