



<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

# Подходы к терапии остеопороза с учетом эффективности и безопасности

И.С. Дыдыкина<sup>1</sup>, П.С. Коваленко<sup>1</sup>, Е.С. Веткова<sup>2</sup>, Ю.В. Муравьев<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina\_is@mail.ru

*В статье обсуждается проблема остеопороза, роль терапевтов, врачей общей практики и семейных врачей при постановке диагноза и выборе лечения. Акцентировано внимание на клинических рекомендациях «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» с целью привлечь внимание к проблеме, расширить знания врачей разных специальностей об остеопорозе, улучшить диагностику, профилактику заболевания, определить показания к назначению лечения. Рассмотрены подходы к терапии остеопороза, прежде всего возможность применения препаратов первого выбора – бисфосфонатов. Кратко с позиций доказательной медицины проиллюстрированы химическая структура бисфосфонатов, механизм их действия в зависимости от наличия аминной группы, эффективность и безопасность, перспективы дальнейшего использования.*

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопоротические переломы, бисфосфонаты, алендронат, золедроновая кислота

## Введение

Остеопороз (ОП) – заболевание скелета, сопровождающееся снижением плотности и качества костной ткани, нарушением ее

микроархитектоники, нарастанием переломов осевого (позвонков) и периферического скелета. К остеопоротическим переломам относят переломы любой локали-

зации, кроме переломов костей черепа, кистей и стоп.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, ОП – заболевание, которое наряду с сердечно-сосудистой патологией (инфарктом миокарда, инсультом), раком и сахарным диабетом занимает ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения. Каждая третья женщина после 50 лет и более половины лиц в возрасте 75–80 лет страдают ОП. Увеличение продолжительности жизни и числа пожилых людей, особенно женщин, в развитых странах мира приводит к нарастанию частоты встречаемости ОП [1]. На основании данных о распространенности ОП среди женщин старше 50 лет в США и Европе и с учетом количества женщин этого возраста в России установлено, что в 2001 г. заболеванием страдало около 5,066 млн российских женщин, к 2020 г. их число вырастет до 5,846 млн. Об-



щее количество женщин, которые потенциально могут иметь ОП и продолжают работать, составляет не менее 1,4 млн. В 2020 г. при сохранении демографической тенденции потенциальных пациенток в РФ может быть почти 2 млн [2]. Социальная значимость ОП определяется его последствиями – переломами позвонков, ребер, трубчатых костей. Перелом проксимального отдела бедра становится причиной смерти 12–40% пациентов в течение первого года, а затраты на его лечение больше, чем при других остеопоротических переломах вместе взятых. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, одна треть – утрачивает способность к самообслуживанию и нуждается в длительном постороннем уходе, теряет независимость [1, 3].

В связи с тем что природа ОП мультифакториальная, диагностика и эффективное лечение запоздывают.

Большое количество экзо- и эндогенных факторов оказывают негативное влияние на минеральную плотность кости (МПК), они способствуют не только развитию, но и прогрессированию ОП.

Неблагоприятный прогноз эпидемиологов в отношении остеопоротических переломов в будущем, прежде всего переломов проксимального отдела бедренной кости, дефицит знаний в области факторов риска, клинических проявлений, патогенеза, способов профилактики и лечения ОП стали основанием для подготовки и переподготовки преподавателей вузов, разработки мультидисциплинарных образовательных программ, организации школ и тематических конференций по всей стране. В 1995 г. создана междисциплинарная ассоциация специалистов – Российская ассоциация остеопороза, по инициативе которой были разработаны клинические рекомендации (руководство) «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение» для врачей общей практики и узких специалистов. По мнению боль-

шого числа врачей, данные рекомендации были одними из лучших среди аналогичных рекомендаций [4–6]. Целью их создания стало совершенствование диагностики, профилактики и лечения заболеваний с позиций доказательной медицины.

### **Постановка диагноза «остеопороз» и показания к назначению терапии**

Несмотря на внедрение новых методов диагностики ОП, основным инструментальным методом остается определение МПК осевого и периферического скелета (позвоночника и проксимального отдела бедренной кости) при помощи денситометрии методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA – Dual-energy X-ray Absorptiometry). При отсутствии или невозможности проведения аксиальной DXA денситометрии для уточнения диагноза можно использовать периферическую DXA денситометрию, только если исследование проведено на уровне дистальной трети костей предплечья. Ультразвуковое исследование костной ткани (костная сонометрия) не может применяться ни для диагностики ОП, ни для мониторинга эффективности лечения. Костная сонометрия используется только для скрининга.

При постановке диагноза ОП в период постменопаузы следует руководствоваться изменением T-критерия на -2,5 стандартного отклонения (СО) и менее, в пременопаузе – Z-критерия ниже -2,0 СО с учетом клинической картины заболевания (снижение роста, переломы и др.). Диагностика заболевания у мужчин 50 лет и старше не отличается от диагностики постменопаузального ОП. У мужчин моложе 50 лет снижение МПК относительно возрастной нормы, так же как и у женщин данного возраста, устанавливается по Z-критерию  $\leq -2,0$  СО. При этом следует учитывать клиническую картину заболевания.

Решение о начале лечения ОП у пациентов старше 40 лет мо-

жет быть принято по результатам индивидуальной оценки десятилетнего абсолютного риска переломов (FRAX – Fracture Risk Assessment Tool). Использование FRAX особенно рекомендуется в тех случаях, когда проведение денситометрии невозможно или при ее проведении выявлена остеопения. Принцип работы и интерпретация результатов FRAX изложены на сайте [www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs). При неподтверждении ОП по данным денситометрии, невозможности проведения денситометрии, отсутствии переломов, но высоком риске их возникновения по результатам FRAX может быть поставлен диагноз вероятного ОП (M 81.8) и назначено антиостеопоротическое лечение (медикаментозное и немедикаментозное).

Немедикаментозное лечение предполагает выполнение рекомендаций по двигательной и физической активности (ходьба, упражнения с нагрузкой весом тела, силовые упражнения и тренировка равновесия). При этом прыжки и бег противопоказаны из-за риска переломов. Кроме того, необходимо убедить пациента отказаться от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем), сбалансировать диету (включить в рацион продукты с повышенным содержанием кальция и витамина D), провести мероприятия, направленные на снижение риска падений (коррекция зрения и приема препаратов для лечения сопутствующих заболеваний, изменение домашней обстановки в пользу безопасности, пользование тростью, ношение устойчивой обуви на низком каблучке и др.). Медикаментозная терапия ОП должна начинаться с приема препаратов кальция и витамина D, которые рассматриваются как обязательный компонент любой схемы лечения, для восполнения их дефицита. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно составлять 1000–1500 мг (безопасная доза). Суточное потребление витамина D варьирует от 800 до 2000 МЕ



в зависимости от тяжести ОП, сопутствующих заболеваний и ожирения. При этом пациентам старше 65 лет при снижении клиренса креатинина менее 60 мл/мин вместо нативного витамина D могут быть назначены активные метаболиты или аналоги витамина D.

### **Бисфосфонаты – препараты первого выбора при остеопорозе**

С позиций доказательной медицины для лечения ОП могут использоваться только те препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана результатами длительных многоцентровых исследований.

Лечение должно проводиться в рекомендованном режиме не менее трех – пяти лет, поэтому так важно добиться понимания пациентами значимости длительной терапии и приверженности ей.

Повысить приверженность лечению можно с помощью мониторинга состояния. Для этого следует проводить DXA денситометрию через один – три года от начала приема препаратов, но не чаще чем раз в год, желательно на одном и том же препарате. Стабилизация или увеличение МПК рассматривается как хороший эффект терапии. Потеря МПК или новый перелом могут свидетельствовать о плохой приверженности пациента лечению.

Препаратами первого выбора при лечении постменопаузального ОП считаются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота). Для лечения ОП у мужчин также используются азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат и золедроновая кислота).

Золедроновая кислота зарегистрирована в РФ для профилактики новых переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости.

Бисфосфонаты (БФ) применяются для лечения ОП более 30 лет. Они являются аналогами неорганического пирофосфата, в котором атом кислорода был заменен на атом углерода. Образованный фосфат-

углеродный фрагмент отличается уникальной высокоаффинной связью с гидроксипатитом, что обуславливает высокую концентрацию препарата на поверхности кости, где он захватывается остеокластами (ОК).

Бисфосфонаты – препараты, представляющие собой азотсодержащие и азотнесодержащие соединения в зависимости от наличия или отсутствия боковой цепи аминогруппы. Азотсодержащие БФ (клодронат, этидронат, ксидифон) препятствуют работе ОК. Указанные терапевтические агенты встраиваются в аденозинтрифосфат в качестве негидролизуемых токсических аналогов. Ферменты, которые расщепляют кислородно-фосфатную связь, не способны воздействовать на углерод-фосфатную связь. Образовавшиеся соединения не могут быть использованы для получения энергии, в результате ОК – клетки, захватившие их, – подвергаются апоптозу.

### **Фармакодинамика и фармакокинетика**

Механизм действия азотсодержащих БФ заключается в блокировании фермента фарнезилпирофосфатсинтазы, снижении способности ОК разрушать костную ткань вследствие накопления непренилированных мелких белков внутри клетки и нарушения цитоскелета ОК [7]. Степень связи различных БФ с гидроксипатитом, фарнезилпирофосфатсинтазой различна, что, по мнению некоторых исследователей, создает предпосылки для различий в эффективности и безопасности препаратов [7–9].

Селективное воздействие на костную ткань связано с высоким сродством БФ с кристаллами гидроксипатита. БФ содержится в местах образования новой кости до тех пор, пока не произойдет замена старой кости.

Основной фармакологический эффект БФ заключается в угнетении костной резорбции, снижении секреции лизосомальных ферментов ОК, активации ремоделиро-

вания за счет уменьшения активности и даже гибели ОК [10]. БФ уменьшают или предупреждают негативное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции. Наряду с угнетением резорбции они тормозят процессы минерализации скелета и мягких тканей [10].

Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что под влиянием БФ снижается секреция остеокластстимулирующего фактора остеобластами [9, 10]. Кроме того, отмечены анаболические эффекты БФ, способность блокировать апоптоз остеобластов и остеоцитов, стимулировать образование новой кости [10].

Длительное применение БФ сопровождается положительными изменениями микроархитектоники кости, увеличением толщины трабекул, механической прочности кости. Так, гистоморфометрические исследования костных биоптатов показали, что микроархитектоника кости у женщин, получавших БФ в течение нескольких лет, соответствует микроархитектонике кости у пременопаузальных женщин [11].

Всасывание БФ происходит в меньшей степени в желудке, в большей – в тонкой кишке. При пероральном приеме всасывается не более 1–10% препарата, до 50% всосавшегося вещества депонируется в костях. В костной ткани БФ сохраняются в течение длительного времени, практически всю оставшуюся жизнь [10]. Всасывание БФ снижается при одновременном приеме пищи, антацидов, солей кальция и железа. БФ не метаболизируются, выводятся почками в неизменном виде. Клиренс креатинина менее 85 мл/мин является противопоказанием для назначения БФ. Эффективность терапии БФ повышается, если дополнительно принимаются препараты солей кальция до 1 г/сут и витамина D 400 МЕ/сут. Интервал между приемом БФ и других лекарственных средств должен составлять как минимум один час. Поскольку эффективность терапии ОП зависит от правильности



и длительности применения препаратов, большим достижением является создание разных форм БФ (пероральных и парентеральных), позволяющих сократить кратность приема до одного раза в неделю, месяц, три месяца, год. Такой режим приема БФ способствовал увеличению числа больных, продолжавших (не прекративших) лечение в течение года и более, по сравнению с режимом ежедневного приема.

#### Исследование эффективности

Для получения доказательств эффективности и безопасности БФ при лечении ОП был проведен целый ряд международных крупномасштабных длительных многоцентровых двойных слепых плацебоконтролируемых или маскированных рандомизированных клинических исследований (РКИ), отвечавших самым высоким требованиям доказательной медицины. Их результаты позволили рекомендовать БФ для широкого использования в клинической практике.

При планировании исследований рассчитывалось необходимое количество пациентов, обозначались конечные точки, критерии отбора с учетом факторов риска ОП и переломов в зависимости от цели исследования (профилактика снижения МПК или риска переломов). Как правило, по этическим соображениям в плацебоконтролируемые исследования не включают пациентов с очень высоким риском переломов, тяжелыми сопутствующими заболеваниями и принимающих большое количество препаратов. Поэтому пациенты, включенные в РКИ, значительно отличаются от больных, встречающихся в реальной клинической практике.

Среди азотсодержащих БФ наибольший опыт применения у алендроната. В РКИ было включено более 19 000 пациентов. В реальной клинической практике препарат применяется около 20 лет, около десяти лет – его дженерики, в частности в России успешно используется Фороза® [12]. Только

в США за этот период выписано более 150 млн рецептов.

Установлено, что алендронат снижает риск остеопоротических переломов всех локализаций: позвонков, предплечья, шейки бедра и других внепозвоночных переломов. Убедительно доказано, что прием препарата в течение десяти лет приводит к стойкому терапевтическому эффекту, а после прекращения лечения не наблюдается повышения потери МПК (по сравнению с приемом плацебо) [13, 14]. Алендронат долгое время оставался единственным препаратом патогенетической терапии всех форм ОП (постменопаузального, сенильного, глюкокортикостероидного, а также ОП у мужчин).

В 2007 г. в России для лечения постменопаузального ОП был зарегистрирован парентеральный БФ Акласта (золедроновая кислота). Схема приема – один раз в год внутривенно в дозе 5 мг.

Основанием для внедрения препарата в широкую практику послужили данные многоцентрового рандомизированного клинического исследования HORIZON-PFT [15]. В течение восьми лет изучался эффект внутривенного введения препарата в дозе 5 мг один раз в год на МПК и риск переломов тел позвонков, внепозвоночных переломов, в частности проксимального отдела бедренной кости. По данным рентгеноморфометрии установлено, что золедроновая кислота по сравнению с плацебо снижает риск переломов позвонков через восемь лет наблюдения на 70%. Частота новых переломов проксимального отдела бедренной кости сокращается на 41%, риск периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков – на 25, 88 и 77% соответственно ( $p < 0,001$  для всех сравнений). Через восемь лет лечения в группе пациенток, получавших золедроновую кислоту, отмечено достоверное повышение МПК бедра в целом на 6%, шейки бедра на 5% и поясничного отдела позвоночника на 6,7% ( $p < 0,001$  для всех сравнений).

Установлено, что алендронат снижает риск остеопоротических переломов всех локализаций: позвонков, предплечья, шейки бедра и других внепозвоночных переломов

Другим показанием для назначения золедроновой кислоты является профилактика переломов после состоявшегося перелома. Доказательством эффективности послужили результаты РКИ, включавшего мужчин и женщин 50 лет и старше. Оценивалось влияние терапии золедроновой кислотой один раз в год на частоту новых переломов и показатели смертности после перелома проксимального отдела бедра [16]. Препарат вводили в первые 90 дней после операции по поводу перелома проксимального отдела бедренной кости, затем через каждые 12 месяцев. Средняя продолжительность участия пациентов в исследовании составила 1,9 года. Отмечено снижение относительного риска (ОР) клинических переломов на 85%, абсолютного – на 5,8%. В группе больных, получавших золедроновую кислоту, МПК в проксимальном отделе бедра во всех измеряемых областях к 86-му месяцу исследования была достоверно выше, чем в группе плацебо ( $p < 0,001$  для всех сравнений). При анализе изучаемых показателей в группе из 508 мужчин с переломом бедра на фоне лечения золедроновой кислотой зафиксировано снижение абсолютного риска смерти на 6,4%, в том числе благодаря снижению риска смерти, связанной с сердечной патологией. Не зарегистрировано влияния золедроновой кислоты на скорость заживления переломов.

В многоцентровом РКИ с участием мужчин с первичным ОП или ОП, развившимся вследствие гипогонадизма, 154 из которых в течение двух лет получали золедроновую кислоту, остальные (группа сравнения) – алендронат в дозе 70 мг раз в неделю (все пациенты



принимали кальций и витамин D), отмечено сопоставимое увеличение МПК в поясничном отделе в обеих группах. Так, через два года в группе золедроновой кислоты она повысилась на 6,1% по сравнению с исходным значением, в группе алендроната – на 6,2%. При рентгеноморфометрии переломы позвонков выявлены у 4 (2,6%) пациентов, получавших золедроновую кислоту, и у 6 (4,1%) больных, принимавших алендронат ( $p = 0,5849$ ). Опрос пациентов после окончания исследования показал, что 74% из них предпочли бы вводить препарат один раз в год [17].

Эффективность золедроновой кислоты продемонстрирована также в профилактике и лечении глюкокортикостероидного ОП как у мужчин, так и у женщин. В РКИ, которое продолжалось в течение 12 месяцев, было включено 888 пациентов (265 мужчин и 568 женщин), получавших  $\geq 7,5$  мг препарата в сутки в пересчете на преднизолон. Участники исследования в зависимости от продолжительности приема глюкокортикостероидов ( $\leq 8$  или  $> 8$  месяцев) были стратифицированы на две подгруппы – профилактики и лечения. Одна часть пациентов получала внутривенно однократно золедроновую кислоту, другая – ежедневно в течение 12 месяцев 5 мг ризедроната. МПК в поясничном отделе позвоночника через год лечения у пациентов, получавших золедроновую кислоту, увеличилась более значительно по сравнению с таковой у пациентов, принимавших ризедронат ( $p < 0,05$  для мужчин и  $p < 0,01$  для женщин) – как в подгруппе профилактики, так и в подгруппе лечения [18].

На основании полученных результатов в декабре 2008 г. FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов) зарегистрировало золедроновую кислоту для лечения ОП у мужчин, а в 2009 г. – для профилактики и лечения глюкокортикостероид-

ного ОП. В 2009 г. в нашей стране оба эти показания также внесены в инструкцию по применению препарата. А в 2010 г. зарегистрировано еще одно показание для применения золедроновой кислоты – профилактика ОП у женщин с остеопенией. Основанием послужили данные многоцентрового двухлетнего плацебоконтролируемого РКИ. В него были включены 1140 пациенток 45 лет и старше с показателями МПК по Т-критерию от -1 до -2,5 СО. Участниц произвольно разделили на три группы: первая получала золедроновую кислоту в дозе 5 мг один раз в год в течение двух лет, вторая – 5 мг один раз в течение двух лет, третья – плацебо. Все пациентки получали 1200 мг кальция и 400–800 МЕ витамина D. МПК в поясничном отделе позвоночника увеличилась на 5,18% в первой группе, на 4,42% во второй. В третьей группе зафиксировано снижение МПК на 1,82% по сравнению с исходными значениями. Кроме того, увеличение МПК произошло в первых двух группах на 2,91 и 2,28% соответственно в области общего показателя бедра и на 2,2 и 1,64% соответственно в шейке бедра. В группе плацебо отмечено снижение МПК в указанных участках скелета на 1,45 и 1,85% соответственно. Эффективность золедроновой кислоты не зависела от продолжительности менопаузы. Количество переломов, произошедших во время исследования, было примерно в два раза меньше в группах лечения, чем в группе плацебо – 6, 4 и 9 соответственно. После сопоставления результатов для профилактики ОП зарегистрирован следующий режим применения препарата: 5 мг один раз в два года [19].

#### Перспективы использования в ревматологии

Интерес к БФ в ревматологии связан не только с профилактикой и лечением ОП, но и с потенциальной возможностью контроля локальной потери костной ткани, предупреждения увеличения чис-

ла эрозий у больных ревматоидным артритом.

В многочисленных исследованиях по применению азотсодержащих БФ на животных моделях продемонстрировано снижение концентрации маркеров резорбции, повышение МПК, однако в отношении снижения числа эрозий убедительных данных не получено.

При изучении влияния золедроновой кислоты на синовиальное воспаление, структурное повреждение суставов и костный метаболизм у крыс с коллаген-индуцированным артритом установлено, что препарат в дозе  $> 10$  мкг/кг значительно уменьшает число костных эрозий и околосуставную потерю костной ткани, гистологический счет эрозий снижается на 80%, сокращается количество ОК.

В немногочисленных РКИ при изучении возможности БФ оказывать влияние на костные эрозии достоверных данных не получено. Однако относительно недавно S.J. Jarrett и соавт. представили предварительные данные двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по применению золедроновой кислоты у пациентов с ранним РА. Целью исследования стала оценка возможности достижения более 50%-ного предотвращения/снижения риска развития новых эрозий, определяемых с помощью магнитно-резонансной томографии. При проведении МРТ к 26-й неделе отмечалось снижение числа костных эрозий на 61% в группе больных, получавших золедроновую кислоту, по сравнению с больными, получавшими плацебо. По результатам рентгенографии, в группе лечения число эрозий было значительно меньше, чем в группе плацебо. МПК достоверно увеличилась во всех анализируемых участках (бедро, запястье, кисть и дистальный отдел предплечья) в группе лечения и снизилась в группе плацебо (кроме позвонков).

Результаты данного исследования могут служить отправной точкой для дальнейшего изучения влияния БФ и золедроновой кисло-



ты в частности на костную ткань больных ревматоидным артритом [20].

#### Неблагоприятные реакции терапии и способы предупреждения их развития

Причина негативного влияния пероральных БФ (алендроната, ризедроната и ибандроната) на слизистую оболочку верхних отделов желудочно-кишечного тракта не ясна. Обсуждается гипотеза о контактном повреждении эпителиальных клеток пищевода органическим пирофосфатным комплексом, обладающим кислотными свойствами. Эту гипотезу подтверждает низкий риск развития эрозивно-язвенных изменений желудочно-кишечного тракта при парентеральном введении БФ, использовании алендроната один раз в неделю по сравнению с ежедневным приемом, тщательным соблюдением рекомендаций по их приему.

Серьезные неблагоприятные реакции, такие как язва желудка и двенадцатиперстной кишки, пищевода, пептические язвы, эзофагит с/без поражения слизистой, отмечаются редко.

Опубликовано несколько обзоров, в том числе в отечественной печати, посвященных гастроинтестинальному профилю безопасности БФ, включая пищевод [21–23]. Данные обзоры не позволяют выделить конкретный пероральный БФ и возложить на него весь груз ответственности за побочные эффекты. Так, в крупном трехлетнем плацебоконтролируемом РКИ (n = 6459) при изучении эффективности и безопасности алендроната в дозе 5–10 мг/сут количество язвенных поражений слизистых, кровотечения и перфорации в группе получавших препарат оказалось чуть меньше, чем в группе получавших плацебо – 1,6 и 1,9% соответственно. Эзофагит диагностирован у 0,7 и 0,4% пациентов соответственно, различия незначимы [24].

Анализ национального регистра Дании за 1995–2005 гг. [25] позволил выявить 37 случаев рака

пищевода и 48 случаев рака желудка на 128 300 пациенто-лет. Сравнивали данные 13 678 пациентов с переломами, которым выписано более одного рецепта на пероральный БФ (алендронат – 62%, этидронат – 36%, ибандронат, ризедронат или клондронат – 2%), с данными 27 356 аналогичных пациентов, которым БФ никогда не назначались. Учитывали сопутствующие заболевания и медикаментозную терапию. Медиана продолжительности терапии БФ составила 1,5 года (в среднем 2,1 года). Средний возраст пациентов –  $74,3 \pm 8,8$  года. У принимавших пероральные БФ доказано отсутствие повышения риска развития рака желудка или пищевода (комбинированный исход) (ОР 0,78 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,49–1,26) и рака пищевода (ОР 0,35 (95% ДИ 0,14–0,85),  $p = 0,02$ ). Риск развития рака желудка был сопоставим в группе пероральных БФ и группе контроля (ОР 1,23 (95% ДИ 0,68–2,22),  $p = 0,49$ ).

Фармакокинетические исследования, результаты клинических исследований пероральных БФ позволили выработать рекомендации по их приему, показанию и противопоказанию к применению.

Пероральные БФ необходимо принимать утром натощак за 30–60 минут до первого приема пищи, запивая стаканом воды. Все это время пациенту необходимо находиться в вертикальном положении для предупреждения развития гастроэзофагеального рефлюкса, который может привести к эзофагиту. Пациенты не должны рассасывать или разжевывать таблетки из-за возможного изъязвления слизистой оболочки полости рта и глотки. Противопоказаны пероральные БФ пациентам с заболеваниями пищевода, которые замедляют его опорожнение (например, стриктура или ахалазия), и пациентам, которые не могут находиться в вертикальном положении в течение 30 минут. В противопоказаниях оговорены случаи гипокальциемии и гиперчувствительности к любому из компонентов БФ.

Наиболее частые неблагоприятные реакции после внутривенного введения золедроновой кислоты – постинфузионные симптомы: повышение температуры тела, миалгии, гриппоподобный синдром, головная боль, артралгии (особенно у тех пациентов, которые ранее не принимали БФ).

Так, в исследовании HORIZON-PFT лихорадка и миалгии отмечались в 16 и 9% случаев соответственно. Степень выраженности симптомов варьировала от слабой до средней, в течение восьми дней симптомы исчезали. У пациентов, ранее принимавших БФ (алендронат), частота постинъекционных реакций была очень низкой. При проведении последующих инфузий частота и степень выраженности побочных эффектов снижались ( $p < 0,001$ ).

Неожиданная и серьезная неблагоприятная реакция, которая широко обсуждается и изучается в связи с терапией парентеральным БФ, – нарушение ритма сердца (фибрилляция предсердий). Потенциальный механизм этого осложнения остается неясным. О нем стало известно после получения результатов исследования HORIZON-PFT. В группе лечения зафиксировано 50 случаев фибрилляции предсердий, в группе контроля – 20 ( $p < 0,001$ ). Клинические проявления нарушения ритма у 47 из 50 женщин отмечены более чем через 30 дней после инфузии БФ [15].

FDA был сделан обзор исследований, в которых 19 687 пациентов получали БФ, 18 358 – плацебо. Период наблюдения составил от шести месяцев до трех лет. Прямой связи между лечением БФ и частотой серьезной или нефатальной фибрилляции предсердий не установлено. Увеличение дозы или продолжительности лечения БФ не ассоциировалось с повышением риска развития фибрилляции предсердий. Анализ регистров, наблюдательные исследования, метаанализ, проведенный А. Мак и соавт., не представили доказательств и не подтвердили увеличения риска фибрилляции пред-

эндокринология



На сегодняшний день прямая связь между редкими неблагоприятными реакциями и приемом БФ остается спорной. Представляется необоснованным заявление (предложение) о сокращении назначений БФ, которые являются высокоэффективными препаратами при ОП

сердий у пациентов, получавших БФ [26].

При проведении дополнительного (вторичного) анализа результатов РКИ алендроната и ибандроната данных в пользу значимого увеличения риска фибрилляции предсердий не установлено. Не отмечено значимого увеличения частоты аритмий в РКИ в группе золедроновой кислоты у пожилых пациентов после перелома проксимального отдела бедра [16].

FDA сделало заявление, что исходя из имеющихся в настоящее время данных врачи не должны отказываться от назначения БФ, а пациенты – прекращать лечение ими. Однако из инструкции по применению данный побочный эффект исключен не был.

Перед введением золедроновой кислоты пациенты должны быть адекватно гидратированы, а внутривенная инфузия не должна длиться менее 15 минут. После введения золедроновой кислоты может наблюдаться гипокальциемия. Для профилактики возможного

снижения кальция в крови необходимо проверить его уровень до начала лечения. В исследовании HORIZON-PFT все пациенты до введения препарата получали витамин D, случаев гипокальциемии не зафиксировано.

Патология челюсти (остеонекроз челюсти) также изучается в качестве побочного эффекта приема БФ. Частота таковой у пациентов с ОП и принимающих БФ чрезвычайно низкая. Анализ 355 случаев остеонекроза челюсти, развившегося на фоне приема БФ, показал, что 94% из них приходится на онкологических больных (миеломная болезнь, рак молочной железы с метастазами в костную ткань) и только 4% на больных ОП. При этом 35% пациентов принимали золедронат, 31% – памидронат, 28% – памидронат и золедронат, 4,2% – алендронат, 0,6% – алендронат и золедронат, 0,3% (один человек) – ризедронат, 0,3% – ибандронат, 0,3% – ибандронат и золедронат, 0,3% – памидронат, золедронат, алендронат. Среди 15 случаев, описанных у больных с ОП, в 13 пациенты получали алендронат, в одном – ризедронат, в одном – алендронат и золедронат [27]. Наиболее существенными факторами риска развития остеонекроза челюсти являются тип БФ (преимущественно золедронат и памидронат у онкологических больных), стоматологические хирургические манипуляции, зубные импланты, прием глюкокортикостероидов, цитостатиков, циклофосфамидов, талидомида,

эритропоэтина, лучевая терапия, злоупотребление алкоголем, курение, а также сахарный диабет и ожирение. Таким образом, остеонекроз челюсти по своей природе гетерогенен, недостаточно изучен. Причинно-следственная связь между его развитием и приемом БФ у пациентов с ОП не доказана. Неблагоприятная реакция, возникающая на фоне приема БФ, еще не означает «из-за» или «вследствие». Необходимо накопление, подтверждение и объяснение данных. Предупреждение о возможной связи приема препарата и изучаемого побочного эффекта важно для информирования и повышения компетентности врачей, защиты больного, принятия соответствующих мер.

На сегодняшний день прямая связь между редкими неблагоприятными реакциями и приемом БФ остается спорной. Представляется необоснованным заявление (предложение) о сокращении назначений БФ, которые являются высокоэффективными препаратами при ОП.

### Заключение

Доказательства эффективности БФ подтверждены многочисленными исследованиями и многолетней реальной практикой. Дифференцированный подход к выбору и назначению пероральных и парентеральных БФ позволит избежать или минимизировать побочные реакции, предупредить снижение МПК, переломы, в том числе переломы проксимального отдела бедра. 🌐

### Литература

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов // Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. С. 10–53.
2. Белоусов Ю.Б., Карпов О.И., Сметник В.П. и др. Клинико-экономическая оценка заместительной гормональной терапии у женщин с естественной менопаузой // Качественная клиническая практика. 2003. № 4.
3. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment, and cost-effectiveness analysis // Osteoporos. Int. 1998. Vol. 8. Suppl. 4. P. 51–58.
4. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 146–163.
5. Остеопороз. Клинические рекомендации / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: Литера, 2012.
7. Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy mechanisms of actions of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 6. P. 733–759.



8. *Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al.* Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*. 2006. Vol. 38. № 5. P. 617–627.
9. *Lawson M.A., Xia Z., Barnett B.L. et al.* Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite // *J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 2010. Vol. 92. № 1. P. 149–155.
10. *Rogers M.J.* New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
11. *Recker R., Ensrud K., Diem S. et al.* Normal bone histomorphometry and 3D microarchitecture after 10 years alendronate treatment of postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. P. 45.
12. *Лесняк О.М., Закроева А.Г.* Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения проблем комплаентности // *Лечащий врач*. 2012. № 7. С. 94–97.
13. *Palomba S., Orio F.Jr., Colao A. et al.* Effect of estrogen replacement plus low-dose alendronate treatment on bone density in surgically postmenopausal women with osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1502–1508.
14. *Eviö S., Tiitinen A., Laitinen K. et al.* Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 2. P. 626–631.
15. *Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
16. *Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al.* Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 18. P. 1799–1809.
17. *Orwoll E., Miller P.D., Adachi J.D. et al.* Efficacy and safety of a once-yearly i.v. infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: a randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 10. P. 2239–2250.
18. *Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al.* Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9671. P. 1253–1263.
19. *McClung M., Miller P., Recknor C. et al.* Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial // *Obstet. Gynecol.* 2009. Vol. 114. № 5. P. 999–1007.
20. *Jarrett S.J., Conaghan P.G., Sloan V.S. et al.* Preliminary evidence for a structural benefit of the new bisphosphonate zoledronic acid in early rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 5. P. 1410–1414.
21. *Fernandes P., Pires M., Gouvea A.* Ulcerative esophagitis associated with the use of alendronate sodium: histopathological and endoscopic features // *Arq. Gastroenterol.* 2002. Vol. 39. № 3. P. 173–176.
22. *Дыдыкина И.С., Дыдыкина П.С., Муравьев Ю.В.* Основы изучения безопасности лекарственных средств. Спектр редких и неожиданных неблагоприятных реакций бисфосфонатов // *Современная ревматология*. 2011. № 4. С. 79–86.
23. *Карамеев А.Е.* Лечение бисфосфонатами и патология пищевода // *Современная ревматология*. 2010. № 3. С. 73–79.
24. *Bauer D., Black D., Ensrud K. et al.* Upper gastrointestinal tract safety profile of alendronate: the fracture intervention trial // *Arch. Intern. Med.* 2000. Vol. 160. № 4. P. 517–525.
25. *Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R.* More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 360. № 17. P. 1789.
26. *Mak A., Cheung M.W., Ho R.C. et al.* Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2009. Vol. 10. P. 113.
27. *Woo S.B., Hellstein J.W., Kalmar J.R.* Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws // *Ann. Intern. Med.* 2006. Vol. 144. № 10. P. 753–761.

## Approaches to Therapy of Osteoporosis Based on Efficacy and Safety

I.S. Dydykina<sup>1</sup>, P.S. Kovalenko<sup>1</sup>, Ye.S. Vetkova<sup>2</sup>, Yu.V. Muravyov<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova*

<sup>2</sup> *First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*

Contact person: Irina Stepanovna Dydykina, dydykina\_is@mail.ru

*Here, we discuss osteoporosis, a role of physicians and general practitioners as well as family doctors in diagnostics and choice of treatment. The study is specifically focused on clinical recommendations 'Osteoporosis. Diagnostics, prevention and treatment', in order to attract attention to this issue, extend knowledge of physicians of various fields on osteoporosis, improve diagnostics, prophylaxis, and highlight indications for treatment. Approaches to therapy of osteoporosis, especially an opportunity of using the first choice drugs such bisphosphonates are discussed. Chemical structure of bisphosphonates is briefly illustrated in terms of evidence-based medicine as well as mechanism of their action depending on amino group, efficacy and safety, and perspectives for further use.*

**Key words:** osteoporosis, osteoporotic fractures, bisphosphonates, alendronate, zoledronic acid

Эндокринология