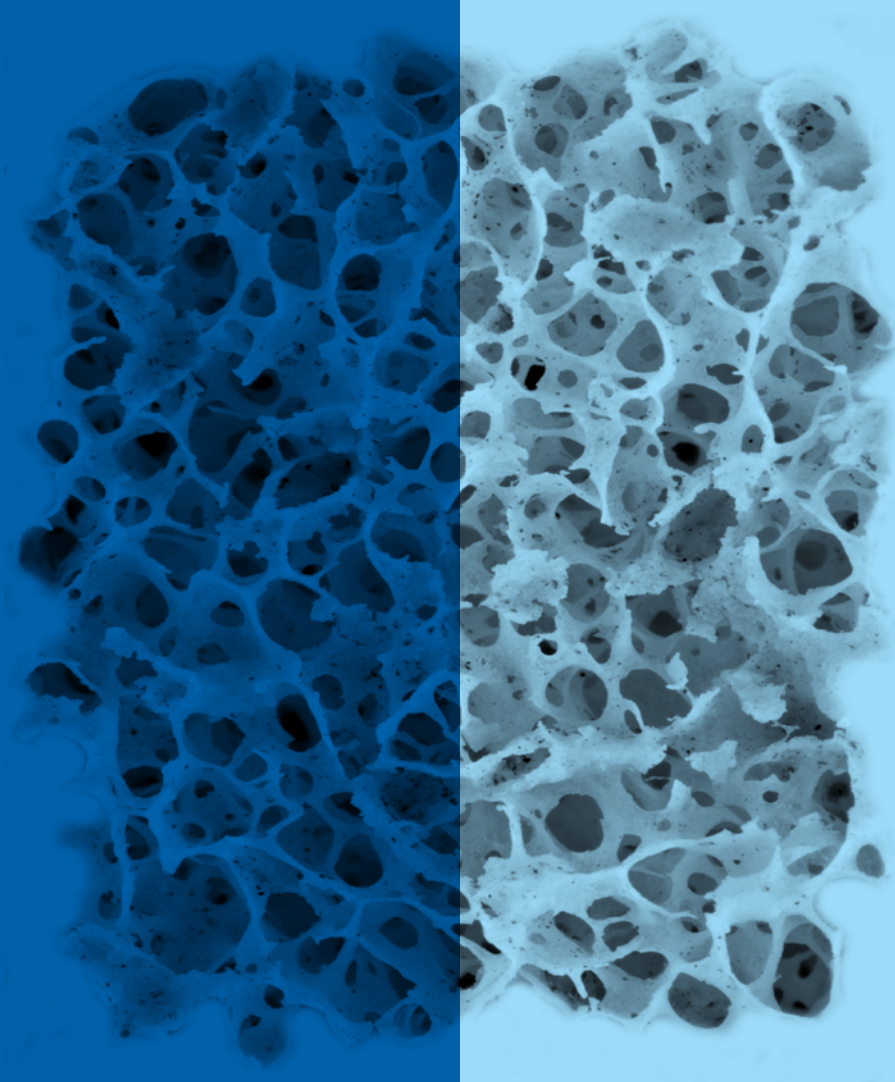


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

эндокринология, 2016



№

27

## Спецвыпуск

### Остеопороз – эпидемия 21 века



[umedp.ru](http://umedp.ru)

Свежие выпуски и архив журнала

# алендроновая кислота Фороза®

✓ Фороза® снижает риск переломов всех основных локализаций при остеопорозе\*, 1



#### КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ФОРОЗА®

Рег. удостоверение: ЛСР-007906/08. ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фороза®. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: алендроновая кислота. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение остеопороза у женщин в постменопаузе, в том числе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью предупреждения переломов; лечение остеопороза, вызванного длительным применением глюкокортикостероидных препаратов. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, следует принимать утром натощак, за 30 минут до первого приема пищи, напитка или другого лекарственного препарата, запивая полным стаканом обычной воды. Нельзя разжевывать. Не следует принимать горизонтальное положение 30 минут после приема препарата. Рекомендуемая доза — 1 таблетка (70 мг) один раз в неделю. Оптимальная длительность применения препарата не установлена. Необходимость продолжения терапии бифосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после 5 или более лет применения. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: гиперчувствительность к алендронату или другим компонентам препарата; стриктуры пищевода, ахалазия кардии и другие состояния, приводящие к дисфагии и замедлению продвижения пищи по пищеводу; дефицит витамина D; неспособность пациента стоять или сидеть на протяжении 30 минут; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина менее 35 мл/мин); тяжелые нарушения минерального обмена (гипокальциемия); беременность, период грудного вскармливания; детский возраст (эффективность и безопасность не установлены). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение, головная боль; вертиго; боль в животе, диспепсические расстройства (запор или диарея, метеоризм), дисфагия, изжога; alopecia, зуд кожных покровов; боль в мышцах, костях, суставах; выраженные боли в мышцах, костях и суставах, припухлость суставов; астения, периферические отеки. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: до начала терапии необходима коррекция гипокальциемии и дефицита витамина D. Также следует обеспечивать организм достаточным количеством кальция и витамина D в течение всего времени терапии препаратом. Важно подробно разъяснить пациенту правила приема препарата и удостовериться, что он их понял. Недопустимо принимать 2 таблетки в один день. При приеме препаратов алендроновой кислоты следует соблюдать осторожность при выполнении работ, связанных с необходимостью повышенной концентрации внимания.

\* Адаптировано для Фороза®. Международное непатентованное название: алендроновая кислота (алендронат, группа азотсодержащих бифосфонатов). ЛСР-007906/08.

1 Адаптировано по данным: Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу / под ред. О. М. Лесняк, Л. И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеопороза / Общественная Российская организация «Ассоциация ревматологов России», Москва, 2014. <http://rheumatolog.ru/experts/klinicheskie-rekomendacii>. 2.1. Определение: остеопороз (ОП) — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костной ткани и нарушением ее качества (микроархитектоники), приводящее к хрупкости костей, которая проявляется переломами при незначительной травме. Наиболее часто остеопороз проявляется компрессионными переломами позвонков, переломами дистального отдела предплечья, проксимального отдела бедренной кости и проксимального отдела плечевой кости. 8.2. Лекарственная терапия пациентов с ОП. Азотсодержащие бифосфонаты. У женщин в постменопаузе азотсодержащие бифосфонаты снижают риск переломов позвонков. У женщин в постменопаузе алендронат снижает риск переломов бедра и переломов предплечья. Алендронат у мужчин снижает риск переломов позвонков. Алендронат является препаратом первого выбора при ОП у женщин в постменопаузе и мужчин 50 лет и старше, принимающих пероральные глюкокортикоиды ГК.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.

Реклама.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

RU1607503408  
ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3.  
Тел.: +7 (495) 660-75-09 • [www.sandoz.ru](http://www.sandoz.ru)

 **SANDOZ**  
a Novartis company

Эффективная  
фармакотерапия. 27/2016.  
Эндокринология.  
Спецвыпуск «Остеопороз —  
эпидемия 21 века»

ISSN 2307-3586

**Главный редактор**

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

**Ответственный секретарь**

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

**Редакционная коллегия**

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

**Научный редактор направления «Эндокринология»**

А.М. МКРТУМЯН

**Редакционный совет направления «Эндокринология»**

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА, Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СИНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала  
на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов

Любое воспроизведение материалов и их фрагментов  
возможно только с письменного разрешения редакции  
журнала. Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов

**Авторы, присылающие статьи для публикации,  
должны быть ознакомлены с инструкциями  
для авторов и публичным авторским договором.**

**Информация размещена на сайте [www.umedp.ru](http://www.umedp.ru)**

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен  
в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

# Содержание

## Клинические исследования

Е.А. КУЛЯЕВ, А.В. ГРАФОВ, О.В. ФАЛАМЕЕВА, В.С. ХОЛОДКИН,  
М.А. САДОВОЙ

Использование золедроновой кислоты (Резокластина ФС 5 мг/6,25 мл)  
для профилактики асептической нестабильности металлоконструкций  
после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава  
у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани

4

П.С. КОВАЛЕНКО, И.С. ДЫДЫКИНА, А.В. СМИРНОВ, С.И. ГЛУХОВА,  
Е.Л. НАСОНОВ

Деносумаб при лечении остеопороза у женщин в постменопаузе,  
страдающих ревматоидным артритом и получающих глюкокортикостероиды

10

## Клиническая эффективность

Ж.Е. БЕЛАЯ

Преимущества таргетной терапии при остеопорозе

16

Е.В. БИРЮКОВА

Эффективность и безопасность ибандроната: доказательная база

22

## Лекции для врачей

И.В. КУЗНЕЦОВА

Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе:  
роль гормональной терапии

30

И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. КОВАЛЕНКО, Е.С. ВЕТКОВА, Ю.В. МУРАВЬЕВ  
Подходы к терапии остеопороза с учетом эффективности и безопасности

38

О.А. НИКИТИНСКАЯ, Н.В. ТОРОПЦОВА

Лекарственные каникулы при лечении бисфосфонатами

48

Effective Pharmacotherapy. 2016.  
Issue 27. Endocrinology.  
Special Issue 'Osteoporosis –  
a 21<sup>st</sup> Century Epidemic'

ISSN 2307-3586

**Editor-in-Chief**

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

**Executive Editor**

I.S. BAZIN, MD, DMSci

**Editorial Board**

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

**Scientific Editor for Endocrinology**

A.M. MKRTUMYAN

**Editorial Council**

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

**General Manager**

A. SINICHKIN

**Advertising Manager**

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

# Contents

## Clinical Studies

Ye.A. KULYAYEV, A.V. GRAFOV, O.V. FALAMEYEVA, V.S. KHOLODKIN,  
M.A. SADOVOY

Use of Zoledronic Acid (FS Rezoklastin 5 mg/6.25 ml) in Preventing Aseptic  
Instability of Metallic Constructs after Hip or Knee Arthroplasty in Patients  
with Low Mineral Bone Density 4

P.S. KOVALENKO, I.S. DYDYKINA, A.V. SMIRNOV, S.I. GLUKHOVA,  
Ye.L. NASONOV

Denosumab in Treatment of Osteoporosis in Post-Menopausal Women Suffering  
from Rheumatoid Arthritis Receiving Glucocorticosteroids 10

## Clinical Efficacy

Zh.Ye. BELAYA

Benefits of Targeted Therapy during Osteoporosis 16

Ye.V. BIRYUKOVA

Efficacy and Safety of Ibandronate: Body of Evidence 22

## Clinical Lectures

I.V. KUZNETSOVA

Preservation of Bone Tissue in Pre- and Post-Menopausal Women:  
a Role of Hormone Therapy 30

I.S. DYDYKINA, P.S. KOVALENKO, Ye.S. VETKOVA, Yu.V. MURAVYOV  
Approaches to Therapy of Osteoporosis Based on Efficacy and Safety 38

O.A. NIKITINSKAYA, N.V. TOROPTSOVA

Drug Holiday during Bisphosphonate-Based Treatment 48

Общими усилиями и многофакторным  
подходом в борьбе против диабета!



ШКОЛЫ  
эндокринологов  
2016

Осенняя сессия:  
6 сентября  
13 декабря

Здание правительства Москвы,  
Новый Арбат, 36

**МЕД**ЗНАНИЯ<sup>+</sup>

+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



<sup>1</sup> Новосибирский  
научно-  
исследовательский  
институт  
травматологии  
и ортопедии  
им. Я.Л. Цивьяна

<sup>2</sup> Новосибирский  
государственный  
медицинский  
университет

# Использование золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл) для профилактики асептической нестабильности металлоконструкций после эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани

Е.А. Куляев<sup>1</sup>, А.В. Графов<sup>1</sup>, О.В. Фаламеева<sup>1</sup>, В.С. Холодкин<sup>1</sup>,  
М.А. Садовой<sup>1, 2</sup>

Адрес для переписки: Евгений Александрович Куляев, EKulyaev@niito.ru

**Цель исследования:** оценить минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и маркеры костной резорбции до эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов и через шесть и 12 месяцев после такового у пациентов с остеопенией и остеопорозом, принимавших золедроновую кислоту в дозе 5 мг (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл).

**Материал и методы.** Обследовано 50 человек в возрастной категории 43–75 лет с T-критерием от -1,0 до -4,5 стандартного отклонения. Для анализа динамики показателей использованы клинические, биохимические, социологические, рентгенологические, денситометрические (остеоденситометр HOLOGIC (QDR, Discovery-A, США)), статистические методы исследования.

**Результаты.** Отмечены хорошая переносимость препарата, отсутствие признаков нестабильности металлоконструкций, прирост МПКТ.

**Ключевые слова:** низкая минеральная плотность костной ткани, коленный сустав, тазобедренный сустав, эндопротезирование, металлоконструкция, золедроновая кислота, Резокластин ФС



## Введение

Появление высокотехнологичных и малоинвазивных методов хирургического лечения обусловило особое внимание к максимально быстрому восстановлению пациентов после эндопротезирования крупных суставов нижних конечностей – коленного и тазобедренного.

Современные технологии эндопротезирования позволяют устанавливать металлоконструкции и пациентам со сниженной минеральной плотностью костной ткани, и пациентам с низкой скоростью ее ремоделирования [1]. Конструкции протезов и методики их установки приводят к возрастанию нагрузок в локальных и нетипичных местах скелета – области соприкосновения протеза с костью.

У пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) возможны такие осложнения эндопротезирования, как нарушение целостности костной ткани при установке металлоконструкции – расщепление, расколы, выколы трубчатых костей; пролабирование металлоконструкции в полость таза; развитие асептической нестабильности эндопротеза в послеоперационном периоде [2]. Основные задачи, стоящие перед ортопедом в данном случае, – оценить возможные риски развития осложнений в интра- и послеоперационном периодах при постановке эндопротеза тазобедренного или коленного сустава у пациентов с низкой МПКТ и подобрать максимально адекватную методику лечения.

Во многих передовых клиниках Европы и США таких пациентов начинают готовить к эндопротезированию за несколько лет. Им назначают остеотропную терапию и на ее фоне оценивают минеральную плотность костной ткани. После операции больным показан прием антирезорбтивных препаратов под контролем специалиста. При этом указанные препараты используют пожизненно [3].

Целью нашей работы стала оценка МПКТ и маркеров костной резорбции до эндопротезирования тазобедренных и коленных суставов и через шесть и 12 месяцев после него на фоне приема золедроновой кислоты в дозе 5 мг (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани.

## Материал и методы

В исследование включали пациентов, отвечавших следующим критериям:

- 1) возраст – от 43 до 75 лет;
- 2) МПКТ – Т-критерий от -1,0 до -4,5 стандартного отклонения (СО);
- 3) отсутствие приема остеотропных препаратов в догоспитальном периоде;
- 4) наличие показаний и в последующем плановое эндопротезирование тазобедренного или коленного сустава;
- 5) отсутствие сопутствующей хронической системной и регионарной патологии;
- 6) отсутствие противопоказаний к специфическим остеотропным препаратам.

Отобрано 50 пациентов обоего пола (средний возраст –  $59,4 \pm 16,3$  года) со сниженной минеральной плотностью костной ткани, Т-критерий от -1,0 до -4,5 СО. В анамнезе никто из пациентов никогда не принимал специфические остеотропные препараты. У всех пациентов были абсолютные показания к эндопротезированию коленного или тазобедренного сустава. Сопутствующей хронической системной и регионарной патологии в анамнезе, а также противопоказаний для введения золедроновой кислоты и приема препаратов кальция и альфакальцидола у пациентов не выявлено. Участникам исследования была проведена денситометрия (остеоденситометр HOLOGIC (QDR, Discovery-A, США)) до начала лечения, а именно за 5–15 дней перед эндопротезированием, и через 12 месяцев на фоне проводимой терапии. Минеральную плот-

ность костной ткани оценивали в четырех отделах скелета: костях недоминантного предплечья, поясничном отделе позвоночника (L1–L4), проксимальном отделе правой и левой бедренных костей с обязательным симметричным выделением произвольных областей (рис. 1–3).

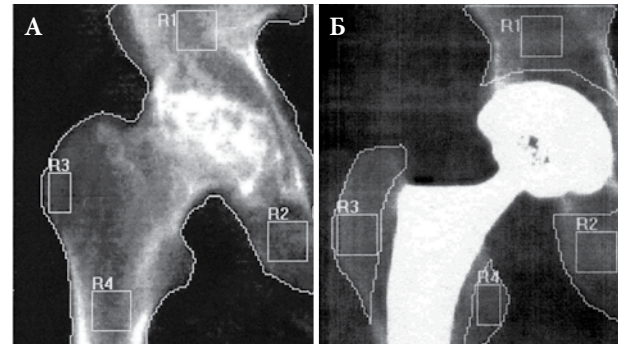


Рис. 1. Произвольно выделенные субрегионы костей таза и проксимального отдела правой бедренной кости до эндопротезирования (А) и после (Б)

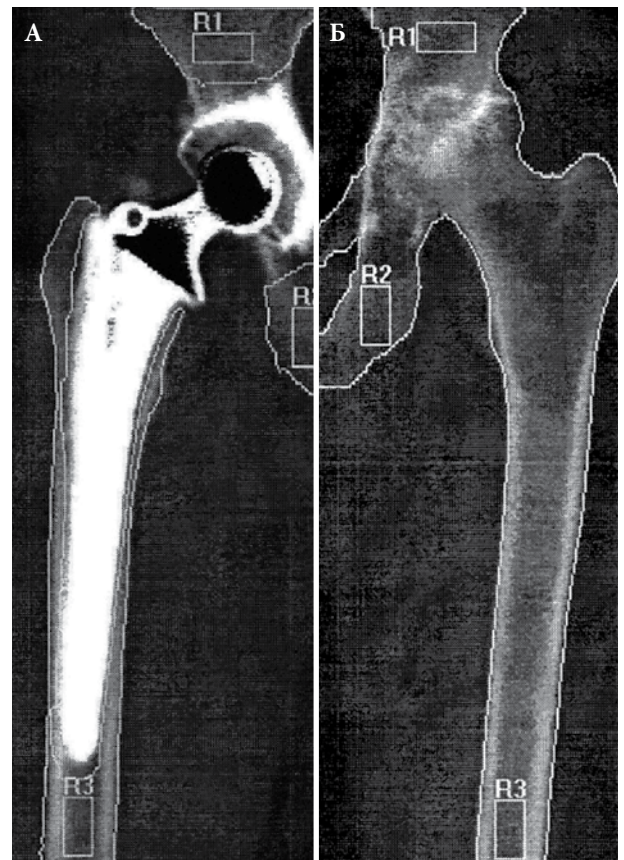


Рис. 2. Симметрично выделенные субрегионы парапротезной (А) и параартикулярной (Б) областей

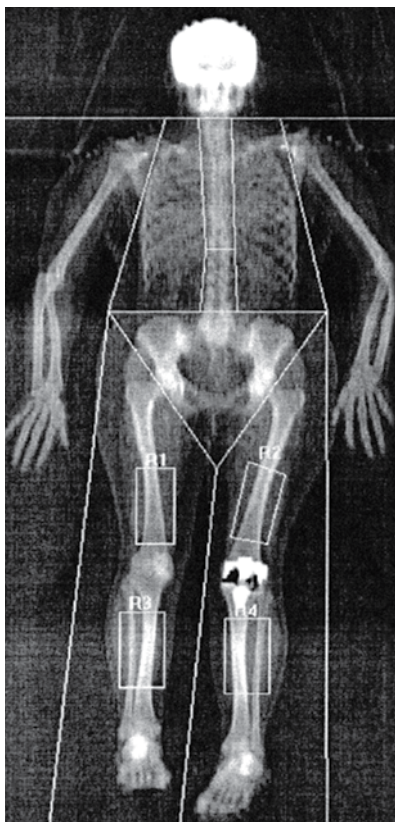


Рис. 3. Симметрично выделенные субрегионы бедренных костей и костей голени у пациента с эндопротезом левого коленного сустава (программа Whole body («Все тело»))

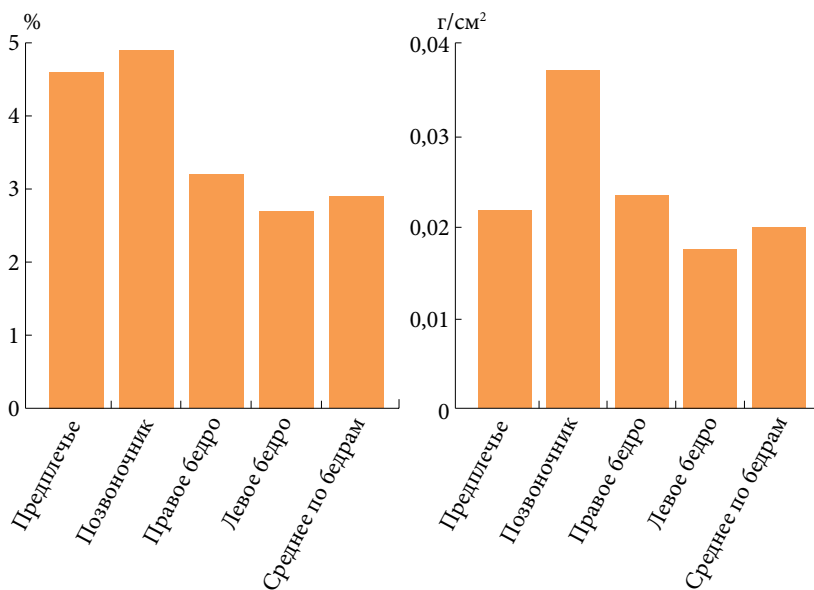


Рис. 4. Увеличение МПКТ через 12 месяцев

В произвольных зонах проводился только сравнительный анализ МПКТ – увеличение или уменьшение относительно симметричной (неоперированной) зоны. Результаты измерений сопоставлялись с исходными данными.

Рентгенологическое обследование проводилось до эндопротезирования, сразу после хирургического лечения и через три, шесть и 12 месяцев.

Анамнестический мониторинг состояния пациентов осуществлялся на протяжении всего периода наблюдения.

Биохимические показатели крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, щелочная фосфатаза) и мочи (дезоксипиридинолин (ДПИД) и кальций в суточной моче) определяли до лечения и через шесть и 12 месяцев терапии.

Началом курса специфической остеотропной терапии считали 20–30-е сутки после эндопротезирования.

Все пациенты ежедневно в течение 12 месяцев принимали базисную терапию: препараты кальция (500 мг элементарного кальция) и альфакальцидол (1 мкг – 800 МЕ). На седьмой день на фоне базисной терапии

всем участникам исследования однократно была сделана инъекция золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) [4].

### Результаты

После внутривенной инъекции золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5мг/6,25 мл) у 12% пациентов отмечены незначительные побочные явления со стороны костно-мышечной системы – боли в костях, миалгия, артралгия, генерализованные боли; у 21% – гриппоподобный синдром в первые двое суток (повышение температуры тела и головная боль). В случае появления побочных эффектов в первые три дня после инфузии проводился комплекс лечебных мероприятий симптоматического характера: прием жаропонижающих/обезболивающих препаратов (ибупрофена и/или Ацетаминофена/парацетамола), внутривенное введение растворов кристаллоидов и т.д.

Через 12 месяцев отмечен прирост МПКТ во всех отделах скелета: в левом предплечье на 4,66% (по BMD на 0,022 г/см²), позвоночнике на 4,82% (0,039 г/см²), правом бедре на 3,21% (0,023 г/см²), левом бедре на 2,58% (0,017 г/см²), среднее по бедрям на 2,89% (0,02 г/см²) (рис. 4).

По результатам рентгенологического исследования, проведенного через три, шесть и 12 месяцев после эндопротезирования, признаков нестабильности металлоконструкций не выявлено: все компоненты протезов стабильны, морфологические признаки дислокации отсутствуют. На фоне проводимой терапии пациенты отмечали улучшение общего состояния (снизилась утомляемость, боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, улучшилось качество ногтевых пластин). Новых переломов костей осевого и периферического скелета не зафиксировано.

Инструкторы ЛФК в раннем послеоперационном периоде

эндопротез



# РЕЗОКЛАСТИН

золедроновая кислота 5 мг



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

## Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



ЛСР-003578/10-290410

Условия отпуска из аптек: отпускается по рецепту

  
Ф-СИНТЕЗ

ЗАО "Ф-СИНТЕЗ" Россия, 143422, Московская область,  
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее  
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80  
e-mail: info@f-sintez.ru, www.f-sintez.ru

Реклама



Таблица. Показатели биохимических анализов крови и мочи

Показатель	До лечения	Через шесть месяцев	Через 12 месяцев
Общий кальций (норма 2,15–2,5), ммоль/л	2,37	2,21	2,43
Ионизированный кальций (норма 1,05–1,3), ммоль/л	1,22	1,18	1,27
Щелочная фосфатаза (норма 40–150), Ед/л	127,0	98,0	57,0
Фосфор (норма 0,74–1,45), ммоль/л	1,34	1,27	0,98
Дезоксипиридинолин в моче (норма 3,0–7,4), нМ/мм CRE	8,7	6,3	4,9
Кальций в моче (норма 2,5–7,5), ммоль/сут	7,3	4,7	3,9

субъективно отмечали у пациентов снижение болевого синдрома в зоне хирургического вмешательства при вертикальных нагрузках.

Средние показатели биохимических анализов крови и мочи представлены в таблице.

В исследовании не зафиксировано ни одного случая асептической нестабильности эндопротезов.

### Вывод

Полученные результаты дают основание утверждать, что использование золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг/6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) в дозе 5 мг в комбинации с препаратами кальция и активными метаболитами витамина D у пациентов с низкой МПКТ в раннем послеоперационном периоде и на протяжении 12 месяцев после

эндопротезирования тазобедренного или коленного сустава снижает риск асептической нестабильности эндопротеза. Отсутствие серьезных нежелательных явлений свидетельствует о безопасности описанной выше методики.

Такой подход к решению проблемы является прогрессивным, патогенетически обоснованным и эффективным. ☺

### Литература

1. Lou X.F., Li Y.H., Lin X.J. Effect of proximal femoral osteoporosis on cementless hip arthroplasty: a short-term clinical analysis // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2007. Vol. 8. № 1. P. 76–80.
2. Mears S.C. Management of severe osteoporosis in primary total hip arthroplasty // Current Translational Geriatrics and Experimental Gerontology Reports. 2013. Vol. 2. № 2. P. 99–104.
3. Domingues V.R., de Campos G.C., Plapler P.G., de Rezende M.U. Prevalence of osteoporosis in patients awaiting total hip arthroplasty // Acta Ortop. Bras. 2015. Vol. 23. № 1. P. 34–37.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Резокластин ФС № ЛСР-003578/10.

### Use of Zoledronic Acid (FS Rezoklastin 5 mg/6.25 ml) in Preventing Aseptic Instability of Metallic Constructs after Hip or Knee Arthroplasty in Patients with Low Mineral Bone Density

Ye.A. Kulyayev<sup>1</sup>, A.V. Grafov<sup>1</sup>, O.V. Falameyeva<sup>1</sup>, V.S. Kholodkin<sup>1</sup>, M.A. Sadovoy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopedics named after Ya.L. Tsivyan

<sup>2</sup> Novosibirsk State Medical University

Contact person: Yevgeny Aleksandrovich Kulyayev, EKulyayev@niito.ru

**Study objective:** to assess mineral bone density (MBD) and dynamic changes in markers of bone resorption before performing hip and knee arthroplasty as well as 6 and 12 months after it in patients with osteopenia and osteoporosis treated with zoledronic acid at dose of 5 mg (FS Rezoklastin 5 mg/6.25 ml).

**Materials and methods.** There were examined 50 patients, aged 43–75 years of age, with T-parameter ranging within  $-1.0 \div -4.5$  SD. Clinical, biochemical, sociological, X-ray examination, densitometry (osteodensitometer HOLOGIC (QDR, Discovery-A, USA)), and statistical methods were used during the study.

**Results.** The drug examined was found to display good tolerability, lacked signs of instability in metallic constructs, and elevated MBD.

**Key words:** low bone mineral density, knee-joint, hip joint, arthroplasty, metallocontraction, zoledronic acid, FS Rezoklastin

# РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА

Казань 8–10 сентября 2016

## РКОО-2016



RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS, OSTEOARTHRITIS AND OTHER METABOLIC BONE DISEASES  
2016 September 8–10 Kazan

## RCOO-2016

Российская ассоциация по остеопорозу сообщает о проведении очередного **Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета (РКОО-2016)**, который состоится **8–10 сентября 2016 г. в Казани на базе гостиницы Korston Club Hotel** по адресу:  
420061, г. Казань, ул. Н. Ершова, д. 1А

### На конгрессе будут рассматриваться:

- совершенствование медицинской и социальной помощи пациентам с остеопорозом, остеоартрозом, другими заболеваниями скелета
- генетика и эпидемиология остеопороза и переломов, остеоартроза
- патогенез метаболических заболеваний скелета
- диагностика нарушений минерального обмена
- вторичный остеопороз
- остеопороз у мужчин
- метаболические заболевания скелета у детей и подростков
- профилактика и лечение остеопороза, остеоартроза и других метаболических заболеваний костей и суставов
- остеопороз и остеоартроз в травматологии и ортопедии
- образовательные программы по профилактике и реабилитации

В работе конгресса примут участие с лекциями и докладами ведущие специалисты мира и России. К участию в конгрессе приглашаются врачи различных специальностей и специалисты по реабилитации. Президент конгресса – академик РАН профессор Е.Л. Насонов

**Тезисы принимаются только в электронном виде.**

**Начало электронной регистрации и приема тезисов 1 января 2016 г.**

**Окончание электронной регистрации и приема тезисов 1 мая 2016 г.**

**Тезисы будут публиковаться после рассмотрения научным комитетом конгресса.  
Вся информация о конгрессе на сайте [www.osteoporoz.ru](http://www.osteoporoz.ru)**



Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

## Деносумаб при лечении остеопороза у женщин в постменопаузе, страдающих ревматоидным артритом и получающих глюкокортикостероиды

П.С. Коваленко, И.С. Дыдыкина, А.В. Смирнов, С.И. Глухова, Е.Л. Насонов

Адрес для переписки: Полина Сергеевна Коваленко, polina\_dydykina@mail.ru

Терапия ревматоидного артрита (РА) направлена не только на подавление воспаления, но и на предупреждение локальной генерализованной потери костной ткани, особенно у больных, получающих глюкокортикостероиды (ГКС). Перспективным препаратом для лечения остеопороза (ОП) при РА, в том числе ГКС-индуцированном, является деносумаб.

Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, которое связывает RANKL, препятствует взаимодействию с его рецептором на остеокластах, снижает их активность и ингибирует резорбцию костной ткани.

**Цель исследования:** оценить эффект терапии деносумабом на минеральную плотность кости (МПК) осевого и периферического скелета у больных РА, получающих ГКС, через 12 месяцев наблюдения.

**Материал и методы.** 66 пациенток в постменопаузе, страдающих РА, с установленным диагнозом ОП получали дважды деносумаб 60 мг (подкожное введение): исходно и через шесть месяцев. МПК измеряли до назначения терапии и через 12 месяцев наблюдения. Для этого проводили двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию трех отделов: поясничного отдела позвоночника (L1–L4), шейки бедра (ШБ) и дистального отдела предплечья (ДОП).

**Результаты.** Средний возраст больных составил  $59,6 \pm 7,4$  года, длительность РА –  $17,7 \pm 10,4$  года. Все получали противовоспалительную терапию, из них 34 (49,3%) – ГКС. Среднее изменение МПК через 12 месяцев терапии деносумабом в группе получавших ГКС составило в L1–L4 +4,7% (от -4,6 до +17,6), в ШБ +2,1% (от -8,7 до +13,5), в ДОП +0,6% (от -13,2 до +30,4). В группе не получавших ГКС среднее изменение МПК было сопоставимым и составило в L1–L4 +4,5% (от -0,8 до +19,6), в ШБ +3,5% (от -14,6 до +21,7), в ДОП +0,9% (от -9,1 до +8,4).

**Вывод.** Терапия деносумабом в дозе 60 мг (подкожное введение) два раза в год с интервалом шесть месяцев позволила увеличить МПК осевого и периферического скелета независимо от приема ГКС.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, остеопороз, деносумаб, глюкокортикостероиды, минеральная плотность кости, эрозии

Ревматоидный артрит (РА) – центральная проблема ревматологии. Это наиболее часто встречающееся хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание, характеризующееся развитием системного воспалительного поражения внутренних органов и хронического артрита (синовита) [1]. Для РА характерно появление эрозий в мелких сус-

тавах кистей и стоп, периартикулярной остеопении [1, 2]. Одним из ключевых факторов, запускающих костную деструкцию при РА, считается активация сигнального пути RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B Ligand), который обеспечивает дифференцировку остеокластов, их функциональную активность и выживание [3].

Для подавления аутоиммунного воспаления при РА используются глюкокортикостероиды (ГКС). Однако препараты данного класса наиболее часто становятся причиной вторичного, ГКС-индуцированного остеопороза (ОП) [4]. Установлено, что при ОП, развившемся вследствие приема ГКС, начальная фаза потери костной ткани связана с повышением активности



остеокластов и костной резорбции, а следующая фаза – с подавлением активности остеобластов и уменьшением костеобразования. Непрямое влияние ГКС на кость заключается в снижении абсорбции кальция в кишечнике, повышении его экскреции с мочой, гипогонадизме [5, 6]. Влияние ГКС на костную ткань ассоциируется не только со снижением показателей минеральной плотности кости (МПК), но и с изменением скорости костного ремоделирования, минерализации, нарушением микроархитектоники кости [7]. Прием низких доз ГКС (не более 7,5 мг/сут) более 12 месяцев приводит к снижению МПК вне зависимости от сохранности менструального цикла, активности РА и функциональной недостаточности суставов [8–10]. ГКС являются факторами риска не только ОП, но и переломов, в том числе проксимального отдела бедра, при РА [11, 12].

Применение антиостеопоротических средств в комплексном лечении РА является патогенетически обоснованным. Особый интерес представляют результаты терапии принципиально новым лекарственным препаратом деносумабом. Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело (иммуноглобулин G) к RANKL, которое связывает RANKL и препятствует взаимодействию с его рецептором RANK на поверхности остеокластов. Как следствие, деносумаб ингибирует созревание, выживание и активацию остеокластов, тем самым блокируя резорбцию кости [13].

### Цель исследования

Целью настоящей работы стала оценка эффекта терапии деносумабом в течение 12 месяцев на МПК осевого и периферического скелета у пациенток в постменопаузе с ОП, страдающих РА и получающих ГКС.

### Материал и методы

В открытое контролируемое нерандомизированное проспективное наблюдательное 12-месячное исследование эффективности

и безопасности деносумаба у пациенток в период постменопаузы, страдающих РА, с установленным диагнозом ОП последовательно (по мере обращения) было включено 69 человек в возрасте от 36 до 72 лет. Все участницы отвечали критериям РА (ACR (American College of Rheumatology) 1987 г.) и ОП (рекомендации Российской ассоциации остеопороза 2012 г.) [14]. Средний возраст больных составил  $59,6 \pm 7,4$  года, длительность РА –  $17,7 \pm 10,4$  года (от 1,5 до 44 лет).

В зависимости от характера противовоспалительной терапии пациентки были распределены на две группы: получавшие и не получавшие ГКС (ГКС+ и ГКС-). Группа ГКС+ включала 34 больных (49,3%). Доза ГКС составляла от 1 до 15 мг в сутки, средняя суточная доза –  $3,4 \pm 0,9$  мг в сутки, средняя длительность приема –  $102,9 \pm 81,1$  месяца, средняя кумулятивная доза –  $16\,367,4 \pm 53\,78,7$  мг. В группе ГКС- было 35 больных РА (50,7%), 18 из них никогда не принимали ГКС, 17 – не прини-

Таблица 1. Сравнительная клиническая характеристика больных РА на момент включения в исследование

Показатель	Группа ГКС+ (n = 34)	Группа ГКС- (n = 35)	p
Возраст, лет (M ± δ)	58,0 ± 7,7	61,2 ± 6,9	> 0,05
Рост в 25 лет, см (M ± δ)	163,97 ± 5,88	163,45 ± 4,80	> 0,05
Рост в настоящее время, см (M ± δ)	161,36 ± 6,72	161,31 ± 5,31	> 0,05
Текущий вес, кг (M ± δ)	64,14 ± 10,35	70,10 ± 9,95	0,025
Индекс массы тела, кг/см <sup>2</sup> (M ± δ)	24,93 ± 4,02	27,04 ± 4,39	0,046
Возраст наступления менопаузы, лет (M ± δ)	47,54 ± 5,33	47,68 ± 4,67	> 0,05
Длительность менопаузы, лет (M ± δ)	11,42 ± 7,16	13,57 ± 5,57	> 0,05
Наличие хирургической менопаузы, абс. (%)	5 (14,7)	7 (20,0)	> 0,05
Наступление менопаузы до РА, абс. (%)	9 (27,3)	22 (62,8)	0,002
Возраст начала РА, лет (M ± δ)	37,1 ± 12,8	46,9 ± 13,0	0,003
Длительность РА, лет (M ± δ)	21,2 ± 10,8	14,3 ± 8,9	0,005
Серопозитивность по РФ, абс. (%)	24 (70,6)	26 (74,3)	> 0,05
Серопозитивность по АЦЦП, абс. (%)	26 (76,4)	25 (71,4)	> 0,05
Внесуставные проявления, абс. (%)	14 (41,1)	10 (28,5)	> 0,05
Рентгенологическая стадия РА, абс. (%):			
I	0 (0,0)	2 (5,7)	> 0,05
II	7 (20,6)	14 (40,0)	> 0,05
III	13 (38,2)	9 (25,7)	> 0,05
IV	14 (41,2)	10 (28,6)	> 0,05
DAS 28 исходно, баллы (M ± δ)	4,10 ± 0,92	3,98 ± 1,15	> 0,05
Активность РА по DAS 28, абс. (%):			
ремиссия	2 (5,9)	3 (8,6)	> 0,05
низкая	4 (11,8)	4 (11,4)	> 0,05
умеренная	21 (61,7)	24 (68,6)	> 0,05
высокая	7 (20,6)	4 (11,4)	> 0,05
HAQ, абс. (%):			
≤ 1 балла	8 (26,7%)	14 (63,6%)	> 0,05
1–2 балла	20 (66,7%)	7 (31,8%)	> 0,05
≥ 2 баллов	2 (6,7%)	1 (4,5%)	> 0,05
HAQ исходно, баллы (M ± δ)	1,279 ± 0,511	1,132 ± 0,699	> 0,05
Функциональный класс, абс. (%):			
I	5 (14,7%)	4 (11,4%)	> 0,05
II	27 (79,4%)	29 (82,9%)	> 0,05
III	2 (5,9%)	2 (5,7%)	> 0,05
IV	0 (0,0%)	0 (0,0%)	> 0,05

Примечание. M – среднее значение, δ – стандартное отклонение.



мали их в течение года до включения в исследование.

Обе группы были сопоставимы по возрасту участниц, основным клиническим характеристикам и проявлениям РА, спектру сопутствующих заболеваний, переломам в анамнезе, количеству пациенток, позитивных по ревматоидному фактору (РФ), антителам к циклическому цитруллин-ированному пептиду (АЦЦП), проводимой терапии базисными противовоспалительными препаратами. Необходимо отметить, что возраст больных в группе ГКС+ на начало РА был меньше, а длительность РА – больше. В группе ГКС- было больше пациенток, у которых менопауза наступила до начала РА (табл. 1).

Все пациентки находились в периоде менопаузы не менее года.

В течение года до включения в исследование ни одна больная не получала генно-инженерных биологических препаратов и антиостеопоротическую терапию, за исключением препаратов кальция и витамина D.

Малотравматические переломы в анамнезе имело сопоставимое число больных в каждой группе: в группе ГКС+ – 20 (58,8%), в группе ГКС- – 18 (51,4%). Средний возраст пациенток на момент перелома составлял  $48,9 \pm 10,1$  и  $50,4 \pm 10,8$  года соответственно.

Остеопоротические переломы, то есть переломы, произошедшие при минимальной травме или спонтанно на фоне менопаузы, или переломы в возрасте 40 лет и старше зафиксированы у 18 (52,9%) больных в группе ГКС+ и у 18 (51,4%) больных в группе ГКС-. Средний возраст пациенток на момент первого перелома был сопоставим в обеих группах и составлял  $48,9 \pm 10,1$  и  $50,4 \pm 10,8$  года соответственно.

Не установлено различий между группами по МПК в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) и дистальном отделе предплечья (ДОП). На момент включения в исследование МПК в L1–L4 в группе ГКС+ составляла  $0,809 \pm 0,109$  г/см<sup>2</sup>, в группе ГКС- –  $0,833 \pm 0,098$  г/см<sup>2</sup>, в ДОП –  $0,496 \pm 0,113$  и  $0,499 \pm 0,062$  г/см<sup>2</sup> соответственно. Исходно минеральная плотность кости в шейке бедра (ШБ) в группе ГКС+ была ниже, чем в группе ГКС-:  $0,598 \pm 0,087$  против  $0,649 \pm 0,086$  г/см<sup>2</sup> соответственно.

Из включенных в исследование пациенток 68 получили две подкожные инъекции деносумаба 60 мг (исходно и через шесть месяцев), одна (выбывшая из исследования) – одну инъекцию в течение первых 12 месяцев.

Завершили исследование 66 участниц. Три выбыли из него в связи со сменой места жительства. При проведении статистического анализа в динамике их исходные показатели не учитывались.

Динамическое наблюдение включало пять визитов через каждые три месяца. Оценивались безопасность терапии, показатели общего и биохимического анализов крови (лаборатория Научно-исследовательского института ревматологии им. В.А. Насоновой), число болезненных и припухших суставов, активность РА по DAS 28 (Disease Activity Score), функциональный статус по HAQ (Health Assessment Questionnaire), ежедневная физическая активность (длительность прогулок и ходьбы в день), приверженность противовоспалительной терапии и приему препаратов кальция и витамина D.

У всех больных определена МПК в L1–L4, ШБ, в предплечье в целом (total) и ДОП в динамике (исходно и через 12 месяцев). Для этого проводили двухэнергетическую

рентгеновскую абсорбциометрию на аппарате Hologic QDR1000.

На всех пациенток заполнены специально разработанные тематические карты, данные внесены в электронную базу для дальнейшей статистической обработки.

Статистическая обработка материала выполнена с использованием программы Microsoft Excel, а также программы Statistica 6.0, включая общепринятые методы параметрического и непараметрического анализа.

При сравнении параметров с нормальным распределением применялся парный t-тест для независимых выборок. Для параметров, распределение которых отличалось от нормального, при сравнении показателей двух групп использовали критерий Манна – Уитни.

Результаты представлены в виде медианы (М) с интерквартильным размахом [25-й; 75-й перцентили]. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В обеих группах через 12 месяцев терапии деносумабом МПК в L1–L4 и ШБ достоверно увеличилась, в ДОП достигнута стабилизация (табл. 2). У пациенток группы ГКС+ минеральная плотность кости в L1–L4 исходно составляла  $0,809 \pm 0,109$  г/см<sup>2</sup>, через 12 месяцев она увеличилась до  $0,849 \pm 0,117$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). У пациенток группы ГКС- такая повысилась с  $0,839 \pm 0,098$  до  $0,879 \pm 0,100$  г/см<sup>2</sup> ( $p < 0,0001$ ). Минеральная плотность кости в ШБ в группе ГКС+ исходно составляла  $0,598 \pm 0,086$  г/см<sup>2</sup>, в конце наблюдения –  $0,609 \pm 0,083$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,045$ ), в группе ГКС- –  $0,648 \pm 0,084$  и  $0,668 \pm 0,083$  г/см<sup>2</sup> ( $p = 0,002$ ) соответственно. Минеральная плотность кости в ДОП

Таблица 2. Динамика МПК на фоне терапии деносумабом в группах больных, получавших или не получавших ГКС, г/см<sup>2</sup>

Область измерения МПК	Группа ГКС+ (n = 34)			Группа ГКС- (n = 32)		
	исходно	через 12 месяцев	p	исходно	через 12 месяцев	p
L1–L4	$0,809 \pm 0,109$	$0,849 \pm 0,117$	$< 0,0001$	$0,839 \pm 0,098$	$0,879 \pm 0,100$	$< 0,0001$
ШБ	$0,598 \pm 0,086$	$0,609 \pm 0,083$	0,045	$0,648 \pm 0,084$	$0,668 \pm 0,083$	0,002
ДОП	$0,496 \pm 0,113$	$0,498 \pm 0,106$	0,700	$0,501 \pm 0,064$	$0,509 \pm 0,068$	0,065



Таблица 3. Среднее изменение МПК в изучаемых отделах скелета на фоне терапии деносумабом в зависимости от характера противовоспалительной терапии

Область измерения МПК	Группа ГКС+ (n = 34)		Группа ГКС- (n = 32)	
	количество пациенток с положительной динамикой, абс. (%)	среднее изменение показателя через 12 месяцев терапии, % (min, max)	количество пациенток с положительной динамикой, абс. (%)	среднее изменение показателя через 12 месяцев терапии, % (min, max)
L1-L4	29 (85,3%)	+4,7 (от -4,6 до +17,6)	29 (90,6%)	+4,5 (от -0,8 до +19,6)
ШБ	21 (61,7%)	+2,1 (от -8,7 до +13,5)	24 (75,0%)	+3,5 (от -14,6 до +21,7)
ДОП	19 (55,9%)	+0,6 (от -13,2 до +30,4)	21 (65,6%)	+0,9 (от -9,1 до +8,4)

в группе ГКС+ исходно была  $0,496 \pm 0,113$  г/см<sup>2</sup>, после 12 месяцев терапии –  $0,498 \pm 0,106$  г/см<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ), в группе ГКС- –  $0,501 \pm 0,064$  и  $0,509 \pm 0,068$  г/см<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ) соответственно.

Среднее изменение МПК через 12 месяцев терапии деносумабом в группе ГКС+ составило в L1-L4 +4,7% (от -4,6 до +17,6), в ШБ +2,1% (от -8,7 до +13,5), в ДОП +0,6% (от -13,2 до +30,4). В группе ГКС- среднее изменение МПК было сопоставимым: в L1-L4 +4,5% (от -0,8 до +19,6), в ШБ +3,5% (от -14,6 до +21,7), в ДОП +0,9% (от -9,1 до +8,4) (табл. 3).

При оценке влияния терапии деносумабом на показатели активности РА по DAS 28 и функциональный статус по HAQ в обеих группах достоверных изменений не отмечено.

За период наблюдения не зафиксировано серьезных неблагоприятных реакций, связанных с приемом деносумаба и потребовавших отмены препарата, дополнительных назначений лекарственной терапии, госпитализации или какого-либо специального обследования. Только 3 (5,7%) пациентки отмечали незначительное усиление боли в мышцах и суставах в течение трех-четырех дней после первого введения препарата. У одной пациентки через семь месяцев от начала лечения произошел травматический перелом вследствие падения с лестницы. Однако за помощью она обратилась только через два месяца после события из-за усиления боли в правом плечевом суставе. С помощью компьютерной томографии спустя два с половиной месяца после травмы

поставлен диагноз «перелом большого бугорка правой плечевой кости с признаками консолидации; отрыв передненижнего сегмента суставной впадины лопатки справа (повреждение Банкарта)».

### Обсуждение результатов

В настоящее время по результатам клинических исследований создана убедительная доказательная база эффективности деносумаба при ОП. Однако сведения о влиянии препарата на МПК у больных, получавших ГКС, единичные, а проспективные многоцентровые плацебоконтролируемые рандомизированные клинические исследования не завершены. Малочисленны и противоречивы данные о применении деносумаба при РА, в том числе о его влиянии на эрозивно-деструктивные изменения в кистях и стопах. Между тем, учитывая механизм действия препарата, использование его при РА представляется перспективным.

Наше исследование выполнено на достаточно репрезентативной выборке постменопаузальных больных РА с длительным течением заболевания, потребовавшим назначения ГКС большему числу больных с осложненным ОП смешанного генеза и возникновением переломов.

Результаты проведенного исследования показали, что лечение ОП у больных РА моноклональными антителами к RANKL эффективно, в том числе на фоне терапии ГКС, что подтверждается увеличением или стабилизацией МПК осевого и периферического скелета: в L1-L4 – у 89,4% пациенток, в ШБ – у 66,7%, в ДОП – у 60,6%. МПК через 12 месяцев терапии увели-

чилась в среднем в L1-L4 на 4,6%, в ШБ на 2,8%, в ДОП на 0,7%.

Полученные нами в условиях реальной клинической практики данные совпадают с данными 12-месячного рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого клинического исследования II фазы [15]. Авторы изучали влияние деносумаба на МПК и костное ремоделирование у больных РА, получавших ГКС или бисфосфонаты в качестве сопутствующей терапии. Через 12 месяцев у больных РА, получавших деносумаб по 60 мг ( $n = 71$ ), МПК в L1-L4 и ШБ достоверно увеличилась по сравнению с таковой у получавших плацебо – независимо от исходной МПК и сопутствующей терапии ГКС.

У наших больных увеличение МПК в L1-L4 и ШБ также происходило независимо от приема ГКС.

### Вывод

Полученные результаты позволяют положительно оценивать эффект терапии деносумабом на МПК в L1-L4 при РА (независимо от характера противовоспалительной терапии) и рекомендовать его для включения в комплексную терапию больных РА с ОП. ❁

**Прозрачность исследования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях.** Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

Эндокринология



## Литература

1. Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Goldring S.R. Inflammation-induced bone loss in the rheumatic diseases // Primer on metabolic bone disease and disorders of mineral metabolism / ed. by J.R. Clifford. Chapter 59. 2009.
3. Hofbauer L.C., Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases // JAMA. 2004. Vol. 292. № 4. P. 490–495.
4. Saag K.G., Koehnke R., Caldwell J.R. et al. Low dose long-term corticosteroid therapy in rheumatoid arthritis: an analysis of serious adverse events // Am. J. Med. 1994. Vol. 96. № 2. P. 115–123.
5. Maricic M. Update on glucocorticoid-induced osteoporosis // Rheum. Dis. Clin. North Am. 2011. Vol. 37. № 3. P. 415–431.
6. Tannirandorn P., Epstein S. Drug-induced bone loss // Osteoporosis. Int. 2000. Vol. 11. № 8. P. 637–659.
7. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
8. Лесняк О.М., Баранова И.А., Торопцова Н.В. Диагностика, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у мужчин и женщин 18 лет и старше. Клинические рекомендации. Ярославль: Литера, 2013.
9. Gotzsche P.C., Johansen H.K. Short-term low-dose corticosteroids vs placebo and nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis // Cochrane Rev. 2004. Issue 1.
10. Criswell L.A., Saag K.G., Sems K.M. et al. Moderate-term, low-dose corticosteroids for rheumatoid arthritis // Cochrane Rev. 2004. Issue 1.
11. Подворотова М.М., Дыдыкина И.С., Таскина Е.А. и др. Факторы риска переломов у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») // Научно-практическая ревматология. 2013. № 2 (51). С. 154–158.
12. Таскина Е.А., Алексеева Л.И., Дыдыкина И.С. и др. Факторы риска развития остеопороза у больных ревматоидным артритом (предварительные результаты по материалам многоцентровой программы «Остеопороз при ревматоидном артрите: диагностика, факторы риска, переломы, лечение») // Научно-практическая ревматология. 2014. № 4 (52). С. 393–397.
13. Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P.J. Receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease // Endocr. Rev. 2008. Vol. 29. № 2. P. 155–192.
14. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. О.М. Лесняк. Ярославль: Литера, 2012.
15. Dore R.K., Cohen S.B., Lane N.E. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in patients with rheumatoid arthritis receiving concurrent glucocorticoids or bisphosphonates // Ann. Rheum. Dis. 2010. Vol. 69. № 5. P. 872–875.

## Denosumab in Treatment of Osteoporosis in Post-Menopausal Women Suffering from Rheumatoid Arthritis Receiving Glucocorticosteroids

P.S. Kovalenko, I.S. Dydykina, A.V. Smirnov, S.I. Glukhova, Ye.L. Nasonov

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Polina Sergeyevna Kovalenko, polina\_dydykina@mail.ru

*Therapy of rheumatoid arthritis (RA) is not only aimed at suppressing inflammation, but also preventing local generalized loss of bone tissue, especially in patients receiving glucocorticosteroids (GCS). Denosumab is a promising medicine for treatment of osteoporosis (OP) during RA, including GCS-induced RA. Denosumab is a fully human monoclonal antibody against RANKL, which hinders its binding to cognate receptor on osteoclasts, lowers its activity and inhibits resorption of bone tissue.*

**Study objective:** to assess effects of 12-month therapy with denosumab on bone mineral density (BMD) in axial and peripheral skeleton of patients with RA receiving GCS.

**Materials and Methods.** Sixty six post-menopausal women suffering from RA with confirmed OP were given 60 mg denosumab (subcutaneous administration), twice a year. BMD was measured before therapy and 12 months later. For this, dual-energy x-ray absorptiometry was carried out in lumbar (L1–L4), femoral neck (FN) and distal forearm (DF).

**Results.** Patients enrolled (average age  $59.6 \pm 7.4$  years) suffered from RA for  $17.7 \pm 10.4$  years, and received anti-inflammatory therapy, including GCS (34 patients, 49,3%). After 12 month-therapy with denosumab mean change of BMD in patients receiving GCS was: in L1–L4 +4.7% (from -4.6 to +17.6), in FN +2.1% (from -8.7 to +13.5), in DF +0.6% (from -13.2 to +30.4). Patients receiving GCS had comparable change of average BMD reaching in L1–L4 +4.5% (from -0.8 to +19.6), in FN +3.5% (from -14.6 to +21.7), in DF +0.9% (from -9.1 to +8.4).

**Conclusion.** Therapy with denosumab at dose of 60 mg (subcutaneous administration) twice a year, with 6-month interval, allowed to increase BMD in axial and peripheral skeleton regardless of using GCS.

**Key words:** rheumatoid arthritis, osteoporosis, denosumab, glucocorticosteroids, bone mineral density, erosion





135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

# XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва  **КРОКУС ЭКСПО**

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте [www.congress2016.rnmot.ru](http://www.congress2016.rnmot.ru)

**Оргкомитет:**

117420, Москва, а/я 1  
телефон: +7 (495) 518-26-70  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)

**Конгресс-оператор:**



ООО «КСТ Интерфорум»  
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57  
телефон: +7 (495) 722-64-20  
электронная почта: [mail@interforum.pro](mailto:mail@interforum.pro)  
[www.rnmot.ru](http://www.rnmot.ru)



# Преимущества таргетной терапии при остеопорозе

Ж.Е. Белая

Адрес для переписки: Жанна Евгеньевна Белая, jannabelaya@gmail.com

*Развитие технологий в фармакологии и накопление знаний о патогенезе заболеваний способствовали появлению таргетной терапии. В отличие от традиционных подходов, когда эффективность препарата подтверждали экспериментальным путем и в ряде случаев препарат длительное время использовали, не имея полного представления о механизме его действия, таргетная терапия предполагает глубокое знание патогенеза заболевания и поиск точек приложения для терапевтического вмешательства.*

*Деносумаб – моноклональное человеческое антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа бета (RANKL) – первый таргетный препарат для лечения остеопороза. Деносумаб действует подобно молекуле остеопротегерина (OPG) в системе RANKL – RANK – OPG, уменьшая образование остеокластов, и обладает мощным антирезорбтивным эффектом. Деносумаб эффективен в предупреждении низкотравматических переломов тел позвонков, бедра и внепозвоночных переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом. Кроме того, по сравнению с бисфосфонатами (БФ) деносумаб позволяет добиться большего увеличения минеральной плотности кости (МПК) во всех отделах скелета. Циркулируя в крови и межклеточной жидкости, моноклональное антитело проникает во все участки скелета, в том числе кортикальную кость. Его распределение не зависит от активности костного ремоделирования. Если после двух- или трехлетнего использования БФ МПК бедренной кости стабилизируется и не увеличивается, то на фоне применения деносумаба она стабильно повышается до достижения целевых значений.*

**Ключевые слова:** деносумаб, остеопороз, таргетная терапия, бисфосфонаты, низкотравматические переломы

С увеличением продолжительности жизни населения и достижением успехов в лечении инфекций и острой хирургической патологии наибольшее социальное значение приобретают заболевания, ассоциированные с возрастом. Речь идет об онкологических, сердечно-сосудистых патологиях, сахарном диабете 2 типа и остеопорозе. За последние 20–30 лет было сформулировано определение остеопороза,

закрепившее связь снижения минеральной плотности кости (МПК) и нарушения внутренней микроархитектоники костной ткани с низкотравматическими переломами (при падении с высоты собственного роста). Точкой приложения для терапевтического вмешательства у лиц без переломов было предложено считать снижение МПК в шейке бедра на 2,5 стандартного отклонения и ниже по сравнению с показателем

молодых здоровых женщин в возрасте 20–30 лет [1]. Впоследствии было рекомендовано обращать внимание на снижение МПК не только в шейке бедра, но также в поясничных позвонках и бедре в целом.

В настоящее время концепция точки приложения сместилась к оценке 10-летней вероятности переломов (FRAX) у конкретного пациента. FRAX наряду с показателем денситометрии учитывает совокупность факторов риска переломов и конкурирующую вероятность летального исхода по другим причинам в определенной возрастной группе пациентов [2]. Основная задача врача – оценить краткосрочную и долгосрочную вероятность перелома и на основании этого принять решение о лечении.

Коррекция модифицируемых факторов риска (отказ от курения, злоупотребления алкоголем, поддержание индекса массы тела, компенсация вторичных причин остеопороза) считается самым эффективным методом предупреждения переломов [3]. Однако механизмы развития остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет сложны и здорового образа жизни обычно недостаточно для предупреждения развития остеопороза.

## Возможности медикаментозного лечения остеопороза

С появлением заместительной терапии женскими половыми гормонами было предложено первое патогенетическое лечение постменопаузального остеопороза. Чуть позже для лечения остеопороза применяли кальцитонин лососа и препараты активных метаболитов витамина D [4, 5]. Однако настоящий прорыв в терапии остеопороза связан с клини-



ческими исследованиями алендроната и его регистрацией для лечения остеопороза в 1994 г. [6].

Бисфосфонаты (БФ) служат ярким примером эмпирического, или традиционного, подхода к поиску терапевтического агента. Эти препараты разрабатывались с целью предупреждения эктопической кальцификации и лечения мочекаменной болезни. Но их массовое применение началось значительно позже, после ряда модификаций и создания аминобисфосфонатов. Даже после успешного применения алендроната для лечения постменопаузального остеопороза прошло несколько лет, прежде чем ученые смогли объяснить механизм его действия [7]. Все последующие разработки в этой области были направлены на поиск более удобных форм применения БФ [8, 9].

Период развития антирезорбтивной терапии остеопороза охарактеризовался появлением первого анаболического препарата – терипаратида. И хотя его эффективность не вызывает сомнений, механизм действия обсуждается и сегодня [10, 11].

В последние годы в фармакологии прочно закрепилось понятие таргетной терапии. Ее основное отличие от традиционной, или эмпирической, заключается в том, что синтезу молекулы – фармакологического препарата предшествуют глубокое изучение механизмов заболевания и поиск потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства.

В постменопаузе показатели костного обмена меняются: возрастает частота активаций костных ремоделирующих единиц, активность остеокластов, то есть костной резорбции. Наряду с этим увеличивается и образование костной ткани, но оно не способно полностью компенсировать резорбцию [12, 13]. Как известно, снижение уровня эстрогенов способствует значительному увеличению экспрессии лиганда рецептора ядерного фактора каппа бета (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand – RANKL) и относительно уменьшению остеопротегерина (osteoprotegerin – OPG) в остеобластах [14]. Как следствие – избыточное привлечение остеокластов и повышение костной резорбции.

Активация системы RANKL – RANK – OPG является универсальным механизмом привлечения остеокластов в норме. Именно через эту систему усиливается остеокластогенез при подавляющем большинстве патологических состояний (тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз, ревматоидный артрит и т.д.) [14].

Деносуаб – полностью человеческое моноклональное антитело, высокоспецифичный ингибитор RANKL. Применение деносуаба у человека имитирует эффект OPG, предупреждая взаимодействие RANK – RANKL и тем самым останавливая созревание новых остеокластов [15].

Механизм действия и фармакокинетика деносуаба принципиально отличаются от таковых БФ. Бисфосфонаты в момент поступления в организм примерно на 50% выводятся почками и на 50% абсорбируются костной тканью. Степень распределения БФ зависит от метаболической активности кости. В большей степени препарат поступает в метаболически активную трабекулярную кость и в меньшей – в кортикальную. При костной резорбции создается кислая среда, и препарат поступает внутрь остеокласта вместе с костным матриксом. В результате сокращается продолжительность жизни остеокласта.

Деносуаб по аналогии с OPG связывает RANKL, что предупреждает взаимодействие с RANK, а соответственно и образование остеокласта. Циркулируя в крови и межклеточной жидкости, деносуаб проникает в каждую ремоделирующую еди-

ницу. Его распределение не зависит от скорости костного ремоделирования, типа костной ткани. Это обеспечивает хорошие терапевтические результаты в кортикальной кости и эффективность препарата даже после прекращения приема (рис. 1). Антитело к RANKL имеет значительно больший период полувыведения в отличие от OPG, который также был синтезирован. Однако период полувыведения даже модифицированного OPG требует частых инъекций. Что касается антитела, рекомендована одна подкожная инъекция в шесть месяцев [16]. Кроме того, будучи биологическим препаратом, деносуаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения [15].

### Эффективность терапии деносуабом

В регистрационном исследовании эффективности деносуаба продемонстрировано снижение риска переломов тел позвонков на 68% (относительный риск (ОР) 0,32; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,26–0,41), бедра на 40% (ОР 0,6; 95% ДИ 0,37–0,97) и внепозвоночных переломов на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95;  $p = 0,01$ ) [16]. Деносуаб повышал МПК в поясничных позвонках (+9,2%) и в бедре в целом (+6%) за три года терапии. При этом увеличение МПК было стабильно линейным. Как показали результаты нелинейного анализа методом конечных элементов, по сравнению с плацебо деносуаб увеличивал

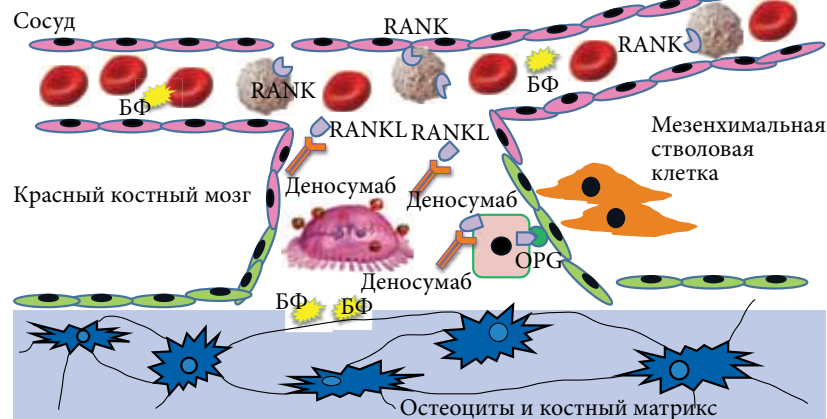


Рис. 1. Влияние деносуаба и бисфосфонатов на костное ремоделирование



прочность костной ткани в бедре на 14,3% ( $p < 0,0001$ ), в позвонках на 22,4% ( $p < 0,0001$ ) [17].

На фоне лечения деносуабом значительно снижаются сывороточные концентрации маркера костного разрушения – С-концевого телопептида коллагена I типа (СТх), который остается подавленным в течение шести месяцев от момента инъекции препарата с легкой тенденцией к повышению к пятому и шестому месяцам. Концентрация маркера остается сниженной на протяжении всего периода лечения, в том числе при его пролонгации на шесть и более лет, но сразу после отмены препарата быстро увеличивается и даже несколько превышает исходное значение [18].

В ходе исследования установлена дополнительная польза препарата для предупреждения падений: 175 (4,5%) случаев падения в группе деносуаба за период терапии по сравнению с 219 (5,7%) случаев в группе плацебо ( $p = 0,02$ ). И, видимо, как следствие – уменьшение случаев ушибов: один – в группе препарата ( $< 1\%$ ) и 11 (0,3%) – в группе плацебо [16]. Повышение МПК, сходное с полученным у женщин, наблюдалось у мужчин со сниженной костной массой: до +5,7% в поясничных позвонках за первый год лечения и +8% за второй год терапии, а также на 3,4% в шейке бедра за два года лечения [19, 20].

Деносуаб продемонстрировал эффективность в предупреждении переломов у мужчин, получавших андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы в течение 36 месяцев без метастатического поражения костей скелета (ОР 0,38; 95% ДИ 0,19–0,78) [21]. Кроме того, деносуаб предупреждал новые переломы тел позвонков у женщин, получавших лечение по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета [22].

При гистоморфометрическом исследовании образцов костной ткани, взятых из подвздошной кости, пациентов, находившихся на лечении деносуабом в течение 1–3 лет, площадь поверхностей, подвергавших-

ся резорбции, была снижена на 80%, и практически не удавалось визуализировать остеокласты [23]. Двойная тетрациклиновая метка (костеобразование) была видна только у 20% участников исследования. Структурные индексы (ламелярная кость, минерализация, остеоид, толщина трабекул, количество и их разделение) сохранялись неизменными, без признаков ухудшения качества кости. Интересно, что показатели костных маркеров у пациентов, в образцах костной ткани которых удалось зарегистрировать двойные тетрациклиновые метки, не превышали таковые у пациентов, у которых метки не были выявлены. Более того, микрокомпьютерная томография показала снижение порозности кости и увеличение объемной МПК в кортикальной кости по сравнению с плацебо [24]. Результаты гистологических исследований костной ткани были идентичны и при пятилетнем исследовании деносуаба, продемонстрировав нормальную минерализацию и микроархитектонику костной ткани с признаками низкой активности костного ремоделирования [24, 25].

### Безопасность деносуаба

Тот факт, что RANKL экспрессируется в лимфоцитах, заставляет задуматься о возможном повышении частоты инфекций на фоне лечения деносуабом [26]. Однако, согласно результатам трехлетнего исследования с участием 7868 пациентов, препарат продемонстрировал хороший профиль безопасности. В частности, не зарегистрировано увеличения общего количества всех инфекций в группе лечения по сравнению с группой плацебо. В группе деносуаба статистически значимо чаще наблюдалась экзема – 118 (3%) больных. В группе плацебо таких случаев зарегистрировано 65 (1,7%). Метеоризм имел место у 84 (2,2%) больных группы деносуаба и у 53 (1,4%) – группы плацебо. Кожные инфекции, хотя и очень редкие, воспаление подкожной жировой клетчатки, в том числе рожистое, чаще встречались на фоне лечения деносуабом: 12 (0,3%) случаев в группе лечения и один ( $< 0,1\%$ ) – в группе плацебо.

Деносуаб, как и другие антирезорбтивные препараты, может способствовать развитию гипокальциемии. Поэтому важно до начала лечения компенсировать дефицит витамина D и обеспечить достаточное поступление кальция.

В ключевых исследованиях эффективности деносуаба при остеопорозе не выявлено повышения частоты остеонекроза челюсти. Однако впоследствии подобные случаи были описаны в основном у пациентов, получавших высокие дозы деносуаба по поводу метастатического поражения скелета [27].

Восемь случаев остеонекроза челюсти описано только в рамках исследования деносуаба для лечения остеопороза, причем пять из них – на пятом и шестом году терапии (два случая после 11-й дозы, два после 12-й и один после 13-й дозы). Три случая остеонекроза зафиксированы в группе плацебо, пациенты которой были переведены на терапию деносуабом. Причем в двух случаях остеонекроз развился после двух лет лечения и в одном – после четырех лет терапии [28]. Систематический анализ случаев остеонекроза челюсти на фоне терапии деносуабом позволил выделить основные факторы риска развития этого состояния: плохая гигиена ротовой полости, удаление зубов, химиотерапия [28]. Между тем частота развития остеонекроза челюсти очень низкая – не более 0,18% [27, 28].

На фоне лечения БФ зарегистрированы редкие случаи атипичных переломов. На восьмом году лечения деносуабом описан один перелом, по характеристике аналогичный атипичному. Кроме того, один похожий перелом описан у пациента после трех лет терапии плацебо сразу после перевода на лечение деносуабом [28]. Скорее всего критерии определения атипичных переломов несовершенны.

В целом польза от лечения деносуабом существенно превосходит риски редких нежелательных эффектов.

Противопоказаниями и ограничением для терапии деносуабом являются гипокальциемия и повышенная чувствительность к препарату.

эндокринология



### Длительность лечения деносумабом и его место среди других препаратов для лечения остеопороза

Остеопороз – хроническое заболевание, что предполагает пожизненное лечение и наблюдение пациентов. В силу фармакокинетических особенностей БФ можно применять курсами с так называемыми каникулами. Полностью обратимый эффект действия деносумаба с восстановлением костного ремоделирования и снижением МПК после прекращения его приема позволяет предположить уменьшение противопереломной эффективности после его отмены [18]. Результаты ретроспективного исследования с участием 797 пациентов, прекративших прием деносумаба, получавших от двух до пяти доз плацебо ( $n = 470$ ) или деносумаба ( $n = 327$ ) и остававшихся в исследовании как минимум семь месяцев после прекращения лечения, не показали увеличения частоты переломов в группе плацебо в течение в среднем 24-месячного пребывания без препарата [29]. Однако нельзя сказать, что данное ретроспективное исследование полностью исключает эту вероятность.

Вместе с тем распределение деносумаба в костной ткани в отличие от БФ не зависит от активности костного ремоделирования в отдельных участках скелета, что позволяет добиться сопоставимой концентрации препарата в трабекулярной и кортикальной кости.

Возможно, эти особенности фармакокинетики объясняют то, что деносумаб был более эффективен в приросте МПК при прямом сравнении со всеми БФ [30] и эффективно повышал МПК, будучи назначенным как после БФ [31], так и после терипаратида [32].

При прямом сравнении эффективности алендроната и деносумаба после курса терапии терипаратидом деносумаб продемонстрировал более значимое увеличение МПК [33]. Систематический анализ литературы и метаанализ показали, что эффективность деносумаба в прибавке МПК во всех отделах скелета превышала таковую всех БФ, в том числе золедроновой кислоты 5,0 мг

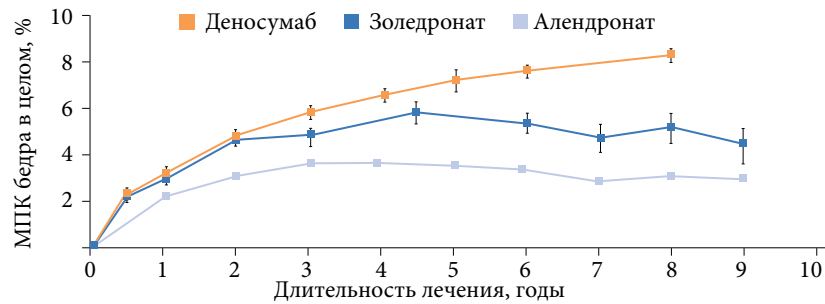


Рис. 2. Результаты анализа прибавки МПК в бедре на фоне длительной терапии бисфосфонатами (алендронат, золедронат) и деносумабом

один раз в год – БФ с наиболее сильными антирезорбтивными свойствами. Различия были статистически значимы уже в течение первого года терапии. Однако среди 4890 пациентов, получавших лечение деносумабом или другими препаратами для лечения остеопороза в течение от 12 до 24 месяцев, статистически значимых различий по переломам не выявлено. Отсутствие различий по переломам в принципе ожидаемо ввиду относительно небольшой выборки пациентов и небольшого периода наблюдения [30].

Существенные различия в терапии деносумабом наблюдаются при более длительном периоде лечения. Так, за восемь лет непрерывного применения деносумаба общая прибавка МПК составила 16,5% в поясничных позвонках, 6,8% в бедре в целом [34]. Десятилетние результаты пролонгирования фазы III клинического исследования продемонстрировали стабильную прибавку МПК с общим кумулятивным приростом до 21,6% в поясничных позвонках и 9,1% в бедре от исходного уровня [35]. Это уникальное непрерывное линейное увеличение МПК на фоне терапии деносумабом не имеет единого объяснения. Известно, что при использовании БФ максимальная прибавка МПК обычно наблюдается в первые два года терапии, затем выходит на плато, особенно в кортикальной кости, в частности в бедре. Вероятно, это обусловлено особенностью распределения БФ преимущественно в трабекулярной кости и накоплением БФ в зависимости от активности костного обмена в различных участках ске-

лета. Вследствие этого в некоторые зоны скелета БФ может не поступать вовсе. В то же время деносумаб циркулирует в том числе в глубоких слоях кортикальной кости. Терапия деносумабом позволяет увеличивать МПК в бедренной кости в течение всего времени терапии, в том числе за 8–10 лет непрерывного использования (рис. 2) [36]. Возможно, деносумаб, значительно снижая ремоделирование, не влияет на процессы моделирования скелета, которые иногда могут иметь место у взрослого человека, что объясняет увеличение МПК.

Изменение МПК на фоне терапии является важным предиктором противопереломной эффективности [1–3]. Действительно, количество переломов тел позвонков в пролонгированной фазе исследования за три дополнительных года составило 3,5%. Это меньше, чем за первые три года лечения в корневом исследовании FREEDOM. То же наблюдалось и в отношении внепозвоночных переломов: 3,8% за три года пролонгированной фазы исследования по сравнению с 6,5% в группе лечения и 8% в группе плацебо за первые три года терапии. Со временем частота переломов уменьшалась прогрессивно параллельно с ростом МПК. Особенно заметным был эффект в отношении внепозвоночных переломов [24]. Эти результаты, по всей видимости, демонстрируют необходимость более длительного непрерывного лечения остеопороза. По мнению ряда экспертов, после достижения желаемой МПК можно отменить деносумаб и назначить БФ на один-два года во избежание бис-

эндокринология



трой потери МПК. Однако продолжительность лечения определяется не временем разрешенной терапии, а именно достижением желаемой прибавки МПК.

Частота нежелательных эффектов на фоне пролонгированной терапии деносумабом не нарастала и была такой же или даже ниже для всех серьезных нежелательных эффектов и смертельных исходов по сравнению с частотой в исходной группе пациентов [24]. Следует отметить, что на фоне терапии деносумабом не наблюдается гриппоподобной реакции в отличие от БФ. Кроме того, не зарегистрировано случаев аритмии.

### Заключение

Терапия остеопороза деносумабом эффективна для предупреждения

переломов и прибавки МПК у женщин в постменопаузе, мужчин с остеопорозом и мужчин и женщин, получающих андроген- и эстроген-депривационную терапию по поводу онкологических заболеваний. Деносумаб позволяет добиться лучшей прибавки МПК при прямом сравнении со всеми БФ (золедроновая кислота, ибандронат, алендронат и ризедронат). Препарат также эффективен для дальнейшей прибавки МПК при назначении после БФ и терипаратида. Эффективность деносумаба в увеличении МПК и предупреждении переломов сохраняется в течение 10 лет терапии, что позволяет добиться хорошей прибавки МПК у подавляющего большинства пациентов.

Деносумаб хорошо переносится, достаточно безопасен. В частности, при его применении не выявлено нарушений со стороны микроархитектоники костной ткани при гистологическом исследовании. Вместе с тем терапия деносумабом полностью обратима. При отмене препарата наблюдаются снижение МПК и восстановление костного ремоделирования.

Лечение деносумабом у лиц с остеопорозом целесообразно начинать до достижения индивидуальной терапевтической цели в отношении увеличения МПК. Терапия деносумабом оправдана также после лечения БФ, когда желаемая прибавка МПК не достигнута, или после лечения терипаратидом, срок применения которого ограничен двумя годами. ❁

### Литература

1. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // *Osteoporos. Int.* 1997. Vol. 7. № 4. P. 390–406.
2. Kanis J.A. (on behalf of the WHO Scientific Group). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK, 2008.
3. Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Остеопороз в практике врача-эндокринолога: современные методы лечения // *Фарматека.* 2010. № 3. С. 39–45.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // *Проблемы эндокринологии.* 2011. Т. 57. № 1. С. 35–45.
5. Белая Ж.Е., Сосунова Н.В., Рожинская Л.Я. Альфакальцидол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии.* 2008. № 1. С. 22–28.
6. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. 10-летний опыт применения алендроната (Фосамакса). Обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии.* 2005. № 1. С. 20–30.
7. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // *Эффективная фармакотерапия в эндокринологии.* 2010. Спецвыпуск «Остеопороз». С. 52–58.
8. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения // *Остеопороз и остеопатии.* 2006. № 3. С. 23–30.
9. Якушевская О.В., Бордакова Е.В., Гависова А.А. и др. Влияние золедроновой кислоты и ибандроната на костный метаболизм у женщин с постменопаузальным остеопорозом // *Остеопороз и остеопатии.* 2012. № 2. С. 21–24.
10. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза // *Остеопороз и остеопатии.* 2004. № 3. С. 26–33.
11. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. № 2. С. 32–40.
12. Almeida M., Han L., Bellido T. et al. Wnt proteins prevent apoptosis of both uncommitted osteoblast progenitors and differentiated osteoblasts by beta-catenin-dependent and -independent signaling cascades involving Src/ERK and phosphatidylinositol 3-kinase/AKT // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 50. P. 41342–41351.
13. Baron R. Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 5<sup>th</sup> ed. 2003. P. 1–8.
14. Pietschmann P., Mechtcheriakova D., Meshcheryakova A. et al. Immunology of osteoporosis: a mini-review // *Gerontology.* 2016. Vol. 62. № 2. P. 128–137.
15. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносумаб) // *Остеопороз и остеопатии.* 2011. № 2. С. 23–26.
16. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.
17. Keaveny T.M., McClung M.R., Genant H.K. et al. Femoral and vertebral strength improvements in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab // *J. Bone Miner. Res.* 2014. Vol. 29. № 1. P. 158–165.
18. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M. et al. Effect of denosumab on bone density and turnover in postmenopausal women with low bone mass after long-term continued, discontinued, and restarting of therapy: a randomized blinded phase 2 clinical trial // *Bone.* 2008. Vol. 43. № 2. P. 222–229.



19. Langdahl B.L., Teglbjærg C.S., Ho P.R. et al. A 24-month study evaluating the efficacy and safety of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density: results from the ADAMO trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2015. Vol. 100. № 4. P. 1335–1342.
20. Orwoll E., Teglbjærg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 9. P. 3161–3169.
21. Smith M.R., Egerdie B., Hernández Toriz N. et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 745–755.
22. Gnant M., Pfeiler G., Dubsy P.C. et al. Adjuvant denosumab in breast cancer (ABCSG-18): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9992. P. 433–443.
23. Reid I.R., Miller P.D., Brown J.P. et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 10. P. 2256–2265.
24. Costa A.G., Bilezikian J.P. How long to treat with denosumab // Curr. Osteoporos. Rep. 2015. Vol. 13. № 6. P. 415–420.
25. Brown J.P., Reid I.R., Wagman R.B. et al. Effects of up to 5 years of denosumab treatment on bone histology and histomorphometry: the FREEDOM study extension // J. Bone Miner. Res. 2014. Vol. 29. № 9. P. 2051–2056.
26. Ferrari-Lacraz S., Ferrari S. Do RANKL inhibitors (denosumab) affect inflammation and immunity? // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 2. P. 435–446.
27. Khan A.A., Morrison A., Hanley D.A. et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30. № 1. P. 3–23.
28. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM Extension study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2773–2783.
29. Brown J.P., Roux C., Törring O. et al. Discontinuation of denosumab and associated fracture incidence: analysis from the Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months (FREEDOM) trial // J. Bone Miner. Res. 2013. Vol. 28. № 4. P. 746–752.
30. Beaudoin C., Jean S., Bessette L. et al. Denosumab compared to other treatments to prevent or treat osteoporosis in individuals at risk of fracture: a systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2016.
31. Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.
32. Tsai J.N., Uihlein A.V., Burnett-Bowie S.A. et al. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study // J. Bone Miner. Res. 2015. Vol. 30. № 1. P. 39–45.
33. Ebina K., Hashimoto J., Kashii M. et al. The effects of switching daily teriparatide to oral bisphosphonates or denosumab in patients with primary osteoporosis // J. Bone Miner. Metab. 2016.
34. McClung M.R., Lewiecki E.M., Geller M.L. et al. Effect of denosumab on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover: 8-year results of a phase 2 clinical trial // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24. № 1. P. 227–235.
35. Bone H.G., Brandi M.L., Brown J.P. et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial. ASBMR 2015. Abstr. ID 057237.
36. Reid I.R. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies // Nat. Rev. Endocrinol. 2015. Vol. 11. № 7. P. 418–428.

Эндокринология

### Benefits of Targeted Therapy during Osteoporosis

Zh.Ye. Belaya

Endocrinology Research Center

Contact person: Zhanna Yevgenyevna Belaya, jannabelaya@gmail.com

*Development of pharmacological technologies and accumulation of knowledge regarding pathogenesis of various diseases contributed to emergence of targeted therapy. Compared to traditional approaches, when drug efficacy was confirmed experimentally that, in some cases, let to use drug for a long time without fully understanding mode of its action, targeted therapy implies a deep knowledge of disease pathogenesis and search for points of application for therapeutic intervention. Denosumab is a human monoclonal antibody against receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), the first targeted drug designed for treating osteoporosis. Denosumab acts similarly to osteoprotegerin (OPG) in RANKL – RANK – OPG axis by reducing development of osteoclasts and has a potent anti-resorptive effect. Denosumab is efficient in preventing fragility fractures of vertebral bodies, femur and extraverterbral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. Moreover, compared to bisphosphonates (BPH) denosumab allows to achieve higher increase of bone mineral density (BMD) in all parts of skeleton. By circulating in the blood and intercellular fluids denosumab enters all regions of skeleton including cortical bone. Biodistribution of denosumab does not depend on activity of bone remodeling process. Whereas BMD in femoral bone becomes stabilized without further increase after using BPH for two or three years, administration of denosumab was found to result in stably increasing BMD until reaching target values.*

**Key words:** denosumab, osteoporosis, targeted therapy, bisphosphonates, fragility fractures



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Эффективность и безопасность ибандроната: доказательная база

Е.В. Бирюкова

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Бирюкова, lena@obsudim.ru

*Остеопороз является хроническим заболеванием, связанным с развитием патологических переломов, предотвращение которых – важная задача современной медицины. В статье обсуждаются патофизиологически обоснованные подходы к лечению остеопороза, включая применение лекарственных средств, действие которых направлено на ингибирование костной резорбции. Подчеркивается важность приверженности пациентов терапии для повышения эффективности лечения.*

*Представлены результаты основных международных клинических исследований ибандроната (BONE, MOBILE и др.), которые продемонстрировали эффективность и безопасность пролонгированной лекарственной формы препарата для ежемесячного применения.*

**Ключевые слова:** остеопороз, остеопоротические переломы, минеральная плотность кости, антиостеопоротическая терапия, приверженность лечению, ибандронат

**О**стеопороз (ОП) – хроническое прогрессирующее заболевание скелета, которое остается актуальной медико-социальной и экономической проблемой здравоохранения во всем мире, что обусловлено его широкой распространенностью, которая увеличивается с возрастом, поздней диагностикой и отрицательным влиянием на качество и продолжительность жизни [1–4].

В будущем данная проблема приобретет еще более глобальный характер, поскольку наблюдается тенденция старения населения. Так, согласно официальному демографическому прогнозу в 2030 г. количество лиц в возрасте 65 лет и старше увеличится до 18% [5]. При ОП снижается прочность кости, что приводит к переломам при минимальных травмах [1, 6–8]. Чаще всего ОП страдают женщины, поскольку у них исходно

меньшая костная масса, прочность позвонков из-за их меньшего размера, большая средняя продолжительность жизни и соответственно потеря костной массы на протяжении жизни (вследствие менопаузы) [9–11].

Среди всех форм заболевания преобладает первичный ОП. С учетом клинических особенностей, гормональных изменений и связи заболевания с возрастом и менопаузой предложено различать несколько типов первичного ОП (постменопаузальный, сенильный, ювенильный и идиопатический).

Первичный ОП – самостоятельное заболевание, которое развивается в любом возрасте, однако наиболее часто у женщин старше 50 лет в постменопаузальном периоде [1, 3, 10].

В течение первых пяти лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщины может составить до одной трети общей массы костей, утраченной за всю жизнь, что повышает риск переломов в результате даже минимальных нагрузок [10, 12].

При продолжительном дисбалансе трабекулы истончаются, утрачивают свою пластинчатую





структуру и становятся цилиндрическими, возрастают биомеханическая нагрузка и напряжение. Это приводит к перфорации и разрушению трабекул. Снижается минеральная плотность кости (МПК), ухудшается качество костной ткани [1, 4, 11].

На долю вторичных форм в общей структуре ОП приходится 15–20% случаев. Как правило, это проявление других заболеваний или следствие приема препаратов, отрицательно воздействующих на костную ткань [1, 13]. Потенциальный риск переломов при вторичных ОП сопоставим с таковым при первичном ОП [14]. Поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии остеопороза отмечаются у 75% женщин и 90% мужчин [4]. По данным Национального комитета качества здравоохранения США, более 90% взрослых с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают бета-блокаторы и только 19% взрослых с частыми переломами получают терапию по поводу остеопороза [8].

Поскольку ОП долгое время протекает бессимптомно, его называют безмолвной эпидемией. Первым проявлением, как правило, являются остеопоротические переломы без видимой причины или при минимальной физической нагрузке. Вне зависимости от показателей МПК наличие низкоэнергетического перелома позволяет поставить диагноз «тяжелый остеопороз» [3, 9].

Переломы могут быть причиной болевого синдрома, в частности боли в спине, усиливающейся после физической нагрузки, при длительном пребывании в одном положении. По поводу боли пациенты либо вообще не обращаются к врачу, либо в течение длительного времени неэффективно лечатся по поводу остеохондроза, радикулита и других заболеваний опорно-двигательной системы [4]. Характерным симптомом ОП считается постепенное снижение линейного роста и нарушение осанки. Переломы, которые происходят спонтанно или связаны с паде-

нием с высоты роста (на пол), являются поздними проявлениями ОП. На переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, приходится около половины всех переломов [1, 6, 9]. Переломы дистального отдела лучевой кости, тел позвонков чаще наблюдаются при постменопаузальном ОП и некоторых формах вторичного ОП [3, 10]. Остеопороз является основной причиной перелома шейки бедра у женщин старше 65 лет [7, 12].

К сожалению, не всегда низкоэнергетическим переломам придают должное значение. Известно, что после первого перелома запускается «каскад» переломов, при этом риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается в четыре раза, перелома бедра – в два раза [3, 9, 12].

### Механизм действия бисфосфонатов

В настоящее время терапия ОП предполагает использование немедикаментозных и медикаментозных методов. К первым относят прежде всего отказ от курения, сокращение потребления алкоголя, увеличение физической активности в зависимости от состояния [3].

Целью фармакотерапии является повышение МПК и снижение рисков переломов.

Для лечения ОП в настоящее время используется несколько групп препаратов разной направленности и с разным механизмом действия. В зависимости от влияния на костное ремоделирование выделяют антирезорбтивные и анаболические средства. Антирезорбтивные препараты уменьшают активность процессов ремоделирования и увеличивают минерализацию костной ткани [2, 15, 16]. Сегодня трудно представить антиостеопоротическую терапию без бисфосфонатов (БФ), которые успешно применяются уже в течение многих лет [15–17]. БФ продемонстрировали эффективность при постменопаузальном, сениль-

Не всегда низкоэнергетическим переломам придают должное значение. Известно, что после первого перелома запускается «каскад» переломов, при этом риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается в четыре раза, перелома бедра – в два раза

ном, глюкокортикостероидном ОП и ОП у мужчин [10, 13, 16].

Бисфосфонаты – стабильные аналоги природных неорганических фосфатов. Атом кислорода в молекуле пирофосфата заменен на атом углерода (P-C-P) и в боковых цепях имеются два радикала: R1-OH – группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксипатитом, и R2 – определяющая биологическое действие препаратов на костные клетки [15, 18].

Селективное действие БФ на костную ткань прежде всего связано с высоким сродством с кристаллами гидроксипатита кости, что позволяет им откладываться в местах образования новой кости. БФ сохраняются в местах костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [16, 19, 20].

Основной мишенью БФ являются остеокласты [21, 22]. Проникая в костную ткань и создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции, БФ концентрируются вокруг остеокластов. В пределах этих клеток они вызывают многочисленные изменения, в частности потерю щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность к передвижению, уменьшение хемотаксиса к местам резорбции и индукцию апоптоза [15, 21]. Деятельность остеокластов замедляется, как следствие, снижается скорость костного ремоделирования с угнетением фазы резорбции [20, 22].



Таблица. Характеристика факторов, обуславливающих низкую приверженность медицинским программам

Фактор	Характеристика
Демографический	Возраст, пол, уровень образования, социально-экономический статус, социальная занятость, этническая принадлежность
Назначаемые препараты	Количество, режим приема, длительность терапии, стоимость лечения, побочные эффекты
Характер заболевания	Отсутствие или наличие симптомов, стабильность клинических симптомов
Индивидуальные особенности пациента	Понимание болезни и ее последствий, принятие угрозы здоровью, понимание выгоды терапии, в том числе экономической, мотивация пациента и семьи, участие пациента в решении возникающих проблем
Взаимоотношения в системе «пациент – врач»	Удовлетворенность врачом, доступность помощи, качество и эффективность диалога, время и кратность визитов, отношение врача к пациенту и его болезни, адекватность предоставляемой пациенту информации

Однако антирезорбтивная активность разных БФ существенно различается в связи с особенностями химической структуры молекулы. Наиболее выражена она у азотсодержащих БФ (аминобисфосфонаты), которые блокируют синтез фarnезилдифосфатсинтазы [23, 24]. В результате снижается образование мевалоната – вещества, необходимого для поддержания нормальной цитоархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [25].

Азотсодержащие БФ считаются более сильными ингибиторами активности остеокластов и остеолизиса, чем безазотные соединения [3, 16].

Структурные различия в азотсодержащей цепочке БФ также влияют на ингибирование костной резорбции. Присутствие в боковой цепи атома азота объясняет их способность ингибировать модификацию белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток. Подтверждением служит появление специфических изменений в клетке и структуре ядра [19, 20, 26]. При этом клетки-предшественники остеокластов теряют способность к дифференцировке и созреванию, что также способствует уменьшению популяции остеокластов. Необходимо отметить, что некоторые детали механизма действия БФ продолжают изучаться.

Остеобласты являются потенциальной мишенью БФ. Данные

исследований *in vitro* свидетельствуют, что под воздействием БФ остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [15, 20].

Другие эффекты БФ носят анаболический характер. Препараты способны увеличивать выживаемость остеобластов и остеоцитов за счет блокады их апоптоза, повышать синтез остеобластами коллагена типа I, что приводит к изменению микроархитектоники (в частности, утолщению трабекул кости) и увеличению минерального компонента кости. В результате предупреждается потеря костной массы и снижается риск остеопоротических переломов [19, 27].

### Эффективность и приверженность терапии

При лечении любого хронического заболевания, включая ОП, существует значимая проблема – тщательность соблюдения рекомендаций по приему препаратов, что в свою очередь влияет на эффективность проводимой терапии. Установлено, что риск остеопоротических переломов возрастает на 40% у больных, принимавших менее половины рекомендованной курсовой дозы, по сравнению с теми, у кого приверженность терапии составляла 90% [28].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения приверженность тера-

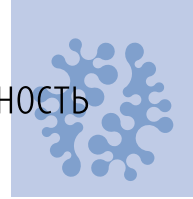
пии – это соответствие поведения пациента рекомендациям врача, включая прием препаратов, диеты и/или изменение образа жизни. В таблице представлены факторы, которые могут оказать влияние на выполнение пациентами рекомендаций врача.

Один из эффективных способов повышения приверженности пациентов антиостеопоротической терапии – упрощение схемы фармакотерапии, простой режим [29, 30]. Следовательно, снижение кратности приема препарата при сохранении терапевтического эффекта представляет собой одну из действенных стратегий, поскольку ограничивает возможность отклонений от рекомендованного режима приема.

### Клинические возможности первого бисфосфоната для ежемесячного применения

Широкие перспективы имеют БФ нового поколения. Их преимущества заключаются не только в большей антирезорбтивной активности, но и в возможности прерывистых режимов терапии [16].

Азотсодержащий БФ третьего поколения ибандронат (Бонвива) является одним из современных и высокоэффективных антиостеопоротических средств [23, 31–33]. Данный препарат обладает пролонгированным действием, поэтому его применяют не ежедневно, не еженедельно, а один раз



в месяц по 150 мг [34, 35]. Кроме того, в России зарегистрирована еще одна лекарственная форма для внутривенной инфузии в дозе 3 мг, режим применения – один раз в три месяца.

На этапе доклинических исследований показано, что относительная активность ибандроната выше в два, десять и 50 раз активности ризедроната, алендроната и памидроната соответственно [36].

Ибандронат – это первый БФ, длительное лечение которым в прерывистом режиме оказалось эффективным [31, 37, 38].

Эффективность Бонвивы подтверждена данными крупных клинических исследований, в которых изучалось влияние терапии на МПК и качество кости, риск развития новых переломов, безопасность терапии и др., с участием более 13 тыс. пациентов из разных стран [23, 32, 33, 35, 38–42]. Доказано, что Бонвива положительно воздействует на МПК не только позвоночника, но и шейки бедра, предотвращая развитие неблагоприятных для жизненного прогноза остеопоротических переломов (рис. 1). Кроме того, отмечены безопасность и хорошая переносимость ибандроната [23].

Большой интерес представляют результаты исследования MOBILE. Это многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование, которое включало 1609 женщин (возраст 55–80 лет) с продолжительностью постменопаузы пять лет и более, имевших ОП в поясничном отделе позвоночника (Т-критерий МПК от -2,5 до -5,0 СО) [38]. Согласно дизайну исследования пациентам назначались Бонвива или плацебо. При этом существовало несколько вариантов режима их приема: 2,5 мг Бонвивы в сутки внутрь и плацебо один раз в месяц; 100 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо; 100 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц по 50 мг в сутки два дня подряд (50 мг/50 мг) и ежедневный прием плацебо;

150 мг Бонвивы внутрь один раз в месяц и ежедневный прием плацебо. Все участники исследования ежедневно принимали также препараты кальция (500 мг) и витамина D (400 МЕ).

Первичной конечной точкой при оценке эффективности ибандроната было изменение показателей МПК поясничных позвонков через год лечения по сравнению с исходным уровнем. Дополнительно изучалось изменение МПК поясничных позвонков через два года терапии, в проксимальном отделе бедра через один и два года, изменение уровня маркеров костного обмена (С-концевого пептида проколлагена I типа (СТХ)) через один и два года.

Через год отмечено достоверное повышение на 4,3% МПК поясничного отдела позвоночника относительно исходных показателей при приеме 50 мг/50 мг Бонвивы, на 4,1% – при приеме 100 мг, на 4,9% – при ежемесячном приеме 150 мг и на 3,9% – при ежедневном приеме 2,5 мг Бонвивы [38]. Прирост МПК поясничных позвонков через два года исследования составил 5,3, 5,6 и 6,6% при приеме 50 мг/50 мг, 100 мг и 150 мг Бонвивы соответственно и 5,0% при ежедневном приеме препарата (рис. 2). Подобные результаты получены и для МПК бедра. Достоверное увеличение МПК общего показателя бедра, шейки бедра и области большого вертела отмечалось во всех группах лечения через год терапии и сохранялось в течение второго года лечения.

Прием 150 мг Бонвивы один раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом сопровождался самым большим и прогрессивным увеличением показателей МПК во всех точках обследования проксимальных отделов бедренной кости ( $p < 0,05$  через два года) (рис. 3).

Изучение уровня маркеров костного обмена показало снижение их уровня уже через три месяца лечения, которое продолжалось в течение всего периода наблюдения. В частности, через два

года в группах лечения концентрация СТХ в крови уменьшилась на 56,1–61,5%. Наибольшее снижение показателя наблюдалось в группе, получавшей 150 мг ибандроната. Исследование также показало хороший профиль безопасности терапии Бонвивой один раз в месяц.

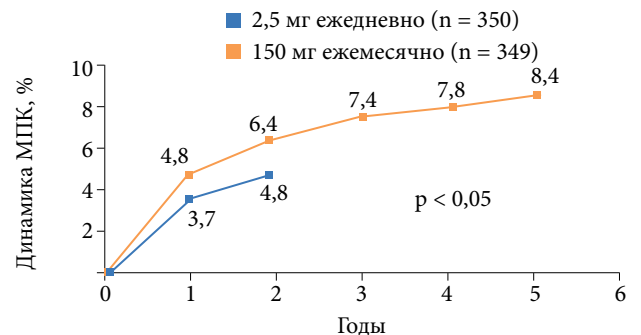


Рис. 1. Изменение МПК позвоночника на фоне длительного применения Бонвивы

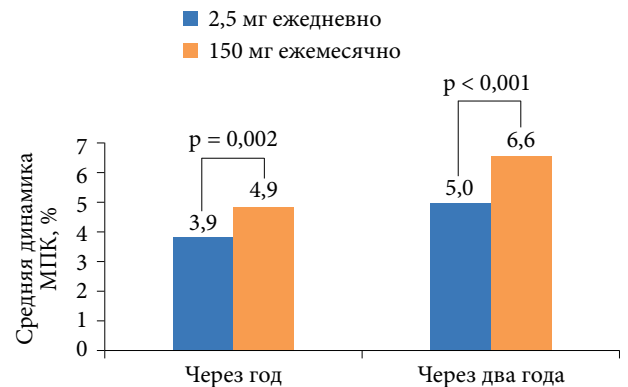


Рис. 2. Достоверное повышение МПК в поясничных позвонках на фоне приема Бонвивы один раз в месяц

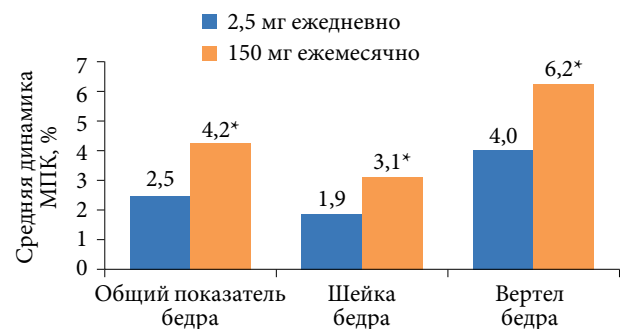


Рис. 3. Исследование MOBILE: повышение МПК в проксимальном отделе бедра через два года приема Бонвивы

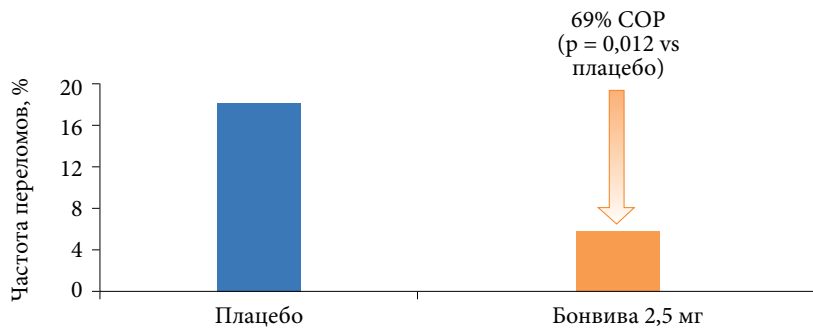


Рис. 4. Достоверное снижение риска внепозвоночных переломов на фоне применения Бонвивы у пациенток группы повышенного риска

Следует подчеркнуть, что Бонвива стала первым препаратом для однократного ежемесячного применения при ОП. Результаты исследования MOBILE продемонстрировали, что применение Бонвивы в дозе 150 мг один раз в месяц обеспечивает не только высокую терапевтическую эффективность (восстановление костного метаболизма до пременопаузальных значений), уменьшение риска патологических переломов, но и точное соблюдение назначений врача в долгосрочной перспективе. Положительный эффект отмечался уже через год применения ибандроната. В частности, у 9 из 10 пациенток, получавших препарат, зафиксирован прирост МПК либо в поясничных позвонках, либо в поясничных позвонках и бедре [38]. Результаты продленной фазы исследования свидетельствуют о целесообразности применения Бонвивы не менее пяти лет (рис. 1) [35, 41, 42].

В исследовании BONE подтверждена эффективность ибандроната по предупреждению позвоночных и внепозвоночных переломов в течение трех лет наблюдения [33]. При этом терапия Бонвивой способствовала снижению риска развития позвоночных переломов на 62% по сравнению с другими БФ. Эффективность аналогичного курса алендроната в отношении данного показателя составила около 50%.

Другое важное доказательство эффективности ибандроната получено при ретроспективном анализе результатов исследования BONE,

включавшем 375 пациенток с высоким риском внепозвоночных переломов (исходный Т-критерий МПК шейки бедра < -3,0 СО). Установлено, что препарат достоверно снижает риск указанных переломов на 69% (рис. 4) [31].

Качество костной ткани является важной характеристикой, определяющей прочность кости. В этой связи представляет интерес последующий гистологический и гистоморфометрический анализ костных биоптатов в подгруппе пациенток исследования BONE, участвовавших в программе по оценке влияния интермиттирующего и ежедневного приема ибандроната на качество и микроархитектонику костной ткани [33]. Обследовано 110 женщин, рандомизированных для проведения биопсии крыла подвздошной кости (на 22-м и 34-м месяцах терапии). Результаты биопсии показали, что оба режима перорального приема Бонвивы способствуют формированию новой кости без признаков нарушения минерализации костного матрикса, причем улучшение микроархитектоники кости было явным.

Показательными стали результаты многоцентрового исследования VALTO, в котором сравнивались разные режимы терапии, анализировались предпочтения пациентов и удобство применения антиостеопоротических средств. 66,1% пациенток с постменопаузальным ОП предпочли ежемесячный прием 150 мг ибандроната еженедельному приему 70 мг алендроната [39].

О практических преимуществах применения ибандроната свидетельствует и опрос участников исследования VALTO. Они отмечали, что ежемесячное применение препарата более удобно: такой режим терапии легче соблюдать в течение длительного времени, он более приемлем для привычного образа жизни. Это обеспечивает большую приверженность терапии, а значит – лучшие исходы ОП.

Интересны результаты ретроспективного когортного исследования VIBE, одной из целей которого было определить риск развития переломов у приверженных лечению пероральными БФ пациентов, получавших либо ибандронат (150 мг/мес) или любой другой БФ (алендронат в дозах 35 и 70 мг/нед, ризедронат в дозе 35 мг/нед) [40]. В первичный анализ включено 64 182 пациентки, которые принимали более 90 дней ибандронат (n = 7345), БФ еженедельно (n = 56 837). Средняя длительность терапии составила семь месяцев. Риски внепозвоночных переломов, переломов бедра и всех клинических переломов оказались сопоставимыми в обеих группах. В частности, частота переломов в группе, получавшей БФ еженедельно, составила 1,5%, в группе, получавшей ибандронат, – 1,4%, то есть была минимальной. Показательно, что количество позвоночных переломов при приеме ибандроната оказалось вдвое меньше (0,11 против 0,24% соответственно, p < 0,006). После поправки на возраст, предшествующие переломы, показатели МПК и предшествующую лекарственную терапию результаты анализа не изменились: риск позвоночных переломов на фоне применения ибандроната был достоверно меньше, чем на фоне приема других пероральных БФ (скорректированный относительный риск 0,36, p = 0,006).

В недавно опубликованном сравнительном исследовании оценивали эффективность применения разных БФ в течение двух

# БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год<sup>1-3</sup>
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца<sup>4</sup>



Программа  
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

[www.osteoporozu.net](http://www.osteoporozu.net)

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

**БОНВИВА® (ибандроновая кислота).**  
**Регистрационный номер:** ЛС-001348  
**Лекарственная форма.** Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.  
**Регистрационный номер:** ЛС-001108/08  
**Лекарственная форма.** Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3мл в шприц-тюбик.  
**Фармакотерапевтическая группа.** Костной резорбции ингибитор – бисфосфонат.  
**Показания.** Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.  
**Способ применения и дозы.** Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликом, заливая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.  
**Побочное действие** препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий трилоподообразный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное снижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.  
**Особые указания** – до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентом

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы, следует проявлять осторожность при применении НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Корректируй дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместима с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Итоговые анализы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.  
**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.  
**Условия отпуска из аптек.** По рецепту.  
**Форма выпуска.** Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.  
**Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.**

**Литература:** 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).



ЗАО «Рош-Москва»  
 Официальный дистрибьютор  
 «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
 Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
 Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»  
 Тел.: +7 (495) 229-29-99  
 Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)





лет [43]. Пациенток с постменопаузальным ОП (n = 172) рандомизировали на три группы: ибандроната (150 мг/мес), алендроната (70 мг/нед), ризедроната (35 мг/нед). Все участницы получали ежедневно препараты кальция (1200 мг) и витамина D (800 МЕ). Больше увеличение МПК поясничных позвонков достигнуто в группах, получавших ибандронат и алендронат. В целом результаты всех клинических исследований продемонстрировали, что относительно большая доза, которая была необходима для приема ибандроната в режиме один раз в месяц, не оказывала существенного влияния на его переносимость. Перо-

ральную лекарственную форму Бонвивы отличает низкий риск побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта [18, 23, 32, 33, 35, 37, 44].

### Особенности применения

Бонвиву следует принимать в дозе 150 мг (одна таблетка) один раз в месяц натощак, за 60 минут до приема пищи, жидкостей (кроме воды) или других медикаментозных средств, чтобы обеспечить максимальное всасывание. Изменять дозу препарата у лиц пожилого возраста не требуется. Нет необходимости в коррекции дозы при слабом и умеренно выраженном нарушении функции почек (скорость клубочковой

фильтрации > 30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), нарушении функции печени.

Важно помнить, что одним из условий эффективного лечения ОП ибандронатом, как и любым другим БФ, при наличии гипокальциемии является обязательная коррекция этого сдвига до начала терапии. Дополнительно пациентам следует рекомендовать прием препаратов кальция и витамина D.

### Заключение

Бонвива – высокоэффективное средство для лечения ОП, которое может приниматься один раз в месяц. Такой режим применения обуславливает повышение приверженности терапии и, как следствие, ее эффективности. ☼

### Литература

1. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
2. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Health. 2003. Vol. 48. № 1. P. 39–52.
3. International Osteoporosis Foundation. Facts and statistics. 2015 // www.iofbonehealth.org/facts-statistics#category-21.
4. Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // Med. J. Aust. 2004. Vol. 180. № 5. P. 18–22.
5. www.gks.ru/free\_doc/new\_site/population/demo/progn3a.xls.
6. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025 // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 3. P. 465–475.
7. Magaziner J., Lydick E., Hawkes W. et al. Excess mortality attributable to hip fracture in white women aged 70 years and older // Am. J. Public. Health. 1997. Vol. 87. № 10. P. 1630–1636.
8. United States Surgeon General (2006) Surgeon General's Report on Osteoporosis and Bone Health for the American Society of Bone and Mineral Research, Part Two, Chapter 4 (The Frequency of Bone Disease).
9. Dempster D.W. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures // Am. J. Manage Care. 2011. Vol. 17. Suppl. 6. P. S164–S169.
10. Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. Med. J. 1998. Vol. 338. № 11. P. 736–746.
11. Eastell R. Osteoporosis // Medicine. 2013. Vol. 41. № 10. P. 586–591.
12. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C. et al. Risk of mortality following clinical fractures // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. № 7. P. 556–561.
13. Bouvard B., Audran M., Legrand E., Chappard D. Ultrastructural characteristics of glucocorticoid-induced osteoporosis // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 6. P. 1089–1092.
14. Painter S.E., Kleerekoper M., Camacho P.M. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence // Endocr. Pract. 2006. Vol. 12. № 4. P. 436–445.
15. Cremers S., Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates // Bone. 2011. Vol. 49. № 1. P. 42–49.
16. McClung M., Harris S.T., Paul D. et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday // Am. J. Med. 2013. Vol. 126. № 1. P. 13–20.
17. Russell R.G. Bisphosphonates: the first 40 years // Bone. 2011. Vol. 49. № 1. P. 2–19.
18. Gatti D., Adami S., Viapiana O., Rossini M. The use of bisphosphonates in women: when to use and when to stop // Expert Opin. Pharmacother. 2015. Vol. 16. № 16. P. 2409–2421.
19. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // Bone. 2001. Vol. 28. № 5. P. 524–531.
20. Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
21. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // J. Bone Miner. Res. 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
22. Li B., Ling Chau J.F., Wang X., Leong W.F. Bisphosphonates, specific inhibitors of osteoclast function and a class of drugs for osteoporosis therapy // J. Cell. Biochem. 2011. Vol. 112. № 5. P. 1229–1242.
23. Rossini M., Orsolini G., Adami S. et al. Osteoporosis treatment: why ibandronic acid? // Expert Opin. Pharmacother. 2013. Vol. 14. № 10. P. 1371–1381.
24. Whitaker M., Guo J., Kehoe T., Benson G. Bisphosphonates for osteoporosis – where do we go from here? // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2048–2051.



25. Amin D., Cornell S.A., Gustafson S.K. et al. Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis // J. Lipid. Res. 1992. Vol. 33. № 11. P. 1657–1663.
26. Monier-Faugere M.C., Geng Z., Paschalis E.P. et al. Intermittent and continuous administration of the bisphosphonate ibandronate in ovariectomized beagle dogs: effects on bone morphometry and mineral properties // J. Bone Miner. Res. 1999. Vol. 14. № 10. P. 1768–1778.
27. Burr D.B., Diab T., Koivunemi A. et al. Effects of 1 to 3 years treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk // J. Orthop. Res. 2009. Vol. 27. № 10. P. 1288–1292.
28. Lekkerkerker F., Kanis J.A., Alsayed N. et al. Adherence to treatment of osteoporosis: a need for study // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 10. P. 1311–1317.
29. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
30. Patrick A.R., Brookhart M.A., Losina E. et al. The complex relation between bisphosphonate adherence and fracture reduction // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 7. P. 3251–3259.
31. Chesnut C.H., 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. № 8. P. 1241–1249.
32. Pyon E.Y. Once-monthly ibandronate for postmenopausal osteoporosis: review of a new dosing regimen // Clin. Ther. 2006. Vol. 28. № 4. P. 475–490.
33. Recker R., Weinstein R., Chesnut C.H. et al. Long-term treatment with oral daily and intermittent ibandronate produces newly formed bone of normal quality in patients with postmenopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2003. Vol. 14. Suppl. 7. P. S73.
34. Papapoulos S.E. Ibandronate: a potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // Int. J. Clin. Pract. 2003. Vol. 57. № 5. P. 417–422.
35. Stakkestad J.A., Lakatos P., Lorenc R. et al. Monthly oral ibandronate is effective and well tolerated after 3 years: the MOBILE long-term extension // Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 27. № 8. P. 955–960.
36. World Health Organization. Guidelines for preclinical evaluation and clinical trials in osteoporosis, 1998.
37. Hodsman B., Hanley D.A., Josse R. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 8. P. 1241–1249.
38. Miller P.D., McClung M., Macovei I. et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // J. Bone Miner. Res. 2005. Vol. 20. № 8. P. 1315–1322.
39. Emkey R., Koltun W., Beusterien K. et al. Patient preference for once-monthly ibandronate versus once-weekly alendronate in a randomized, open-label, cross-over trial: the Boniva Alendronate Trial in Osteoporosis (BALTO) // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21. № 12. P. 1895–1903.
40. 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 (eVIBE) database fracture study // Bone. 2009. Vol. 44. № 5. P. 758–765.
41. 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.
42. 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. 2014. Vol. 25. № 1. P. 349–357.
43. Paggiosi M.A., Peel N., McCloskey E. et al. Comparison of the effects of three oral bisphosphonate therapies on the peripheral skeleton in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 12. P. 2729–2741.
44. Pasalic K.S., ESTHER Study Group. Efficacy and safety of once-monthly ibandronate treatment in patients with low bone mineral density-ESTHER Study: 24 months of follow-up // Srps. Arh. Celok. Lek. 2012. Vol. 140. № 11–12. P. 722–727.

Эндокринология

### Efficacy and Safety of Ibandronate: Body of Evidence

Ye.V. Biryukova

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Yelena Valeryevna Biryukova, lena@obsudim.ru

*Osteoporosis is a chronic disease related to development of pathological fractures, prevention of which represents an important task for modern medicine. Pathophysiologically-evidenced approaches to treatment of osteoporosis including medications aimed at inhibiting bone resorption are discussed in the paper. It is emphasized that in order to increase therapeutic efficacy patients should display compliance for treatment. There are presented results from the major international studies (BONE, MOBILE etc.) demonstrating efficacy and safety of using extended-release once-monthly ibandronate.*

**Key words:** osteoporosis, osteoporotic fractures, bone mineral density, antiosteoporotic therapy, treatment compliance, ibandronate



# Сохранение костной ткани у женщин в пери- и постменопаузе: роль гормональной терапии

И.В. Кузнецова

Адрес для переписки: Ирина Всеволодовна Кузнецова, ms.smith.ivk@gmail.com

*Старение является результатом генетических, клеточных и молекулярных изменений. Большое число факторов идентифицированы как причины или следствия ассоциированного со старением снижения функциональных и репаративных процессов в организме. Состояние костной ткани во многом обусловлено указанными изменениями. Одними из главных причин потери минеральной плотности кости считаются утрата овариальной функции и дефицит женских половых гормонов. Для устранения негативных последствий эстрогенного дефицита в период постменопаузы применяется гормональная терапия, одним из показаний к которой является остеопороз.*

**Ключевые слова:** минеральная плотность кости, остеопороз, эстрогены, менопауза, менопаузальная гормональная терапия

Старение – это необратимое прогрессивное снижение всех физиологических функций [1–3]. Общее улучшение состояния здоровья населения, развитие медицинских технологий и другие положительные социальные сдвиги привели к тому, что лица старше 50 лет представляют сейчас самый быстро растущий сегмент общества [4].

Однако дегенеративные процессы, связанные со старением, становятся все большей проблемой не только отдельных людей, но и общества в целом. У лиц обоего пола с возрастом наблюдаются потеря мышечного тонуса, костной массы, снижение энергетического уровня, ослабление иммунитета, когнитивных функций, увеличение массы тела, которое приводит к повышению риска

развития метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

У женщин маркером старения служит прекращение овариальной функции, что сопровождается вазомоторными и психосоматическими симптомами и вносит дополнительный вклад в ухудшение сердечно-сосудистого, психического здоровья и развитие остеопороза [5].

Существует много гипотез причин старения и биологической основы постепенной утраты функций, в частности управляемые генами клеточные сценарии, хромосомные повреждения, нарушения репарации ДНК и укорочение теломеры [3, 6, 7]. К физиологическим причинам старения относят гормональный дисбаланс, избыточное потребление калорий, митохондриальную дисфункцию и окислительный стресс [8–10].

Рассматривая старение как мультифакторный и кумулятивный процесс, где множественные компоненты взаимодействуют друг с другом, приводя к каскаду нарушений, трудно выделить первопричину [11].

В патогенезе многих заболеваний участвуют две составляющие: генетическая предрасположенность и фенотипическая вариабельность, связанная с влияниями внешней среды. Это соответствует описанию развития менопаузального остеопороза.

Остеопороз – самая распространенная патология костей. Заболеваемость увеличивается с возрастом, в постменопаузе составляет от 13–18 до 30% случаев [12].

У каждой второй представительницы белой расы в течение жизни возникает такое осложнение остеопороза, как переломы. Риск самого серьезного исхода остеопороза – перелома шейки бедренной кости равен суммарному риску развития рака молочной железы, яичников и тела матки [13].

Остеопороз – результат воздействия предотвратимых и непродотвратимых факторов, таких как наследственность, низкая масса тела, курение, использование глюкокортикоидов, низкая физическая активность.

Наследственные факторы являются непродотвратимыми. Они ответственны за функционирование костной и других систем организма и детерминируют более чем 60% случаев развития остеопороза. Около 40%





случаев развития заболевания связаны с образом жизни и другими преобладающими, предотвратимыми факторами, которые можно и нужно преодолевать [14].

Генетические факторы на 70–80% обуславливают вариабельность минеральной плотности кости (МПК) и на 50–60% риск остеопоротических переломов [15]. Перспективным подходом определения генетической предрасположенности к остеопорозу считается выявление полиморфных вариантов генов, ассоциированных с фенотипическими признаками заболевания. Так, с полиморфными вариантами гена кальцитонина (CALCA) и рецептора кальцитонина (CTR) ассоциированы уровень МПК и риск переломов [16].

Факторы внешней среды играют важную роль в развитии остеопороза, и их коррекция является мощным ресурсом для снижения частоты остеопоротических переломов. Главные среди них – низкое потребление кальция, дефицит витамина D и недостаточная физическая активность [17]. Дополнительно обсуждается негативное влияние долгосрочной диеты с низким содержанием магния [18] и избыточной калорийности пищи. Перечисленные факторы имеют качественные характеристики, за исключением дефицита витамина D, и устанавливаются в ходе опроса пациентов об образе жизни и питания.

Витамин D считается количественным маркером. Концентрация активного метаболита витамина D – 25(OH)D в крови менее 50 нмоль/л свидетельствует о повышенном риске развития остеопороза и других патологических состояний и заболеваний, в том числе ухудшении мышечной функции, развитии сердечно-сосудистых заболеваний и образовании некоторых опухолей [19–21].

Вопросы недостаточного и избыточного питания, взаимосвязи остеопороза и низкой массы тела, остеопороза и ожирения относятся к одним из самых обсуждаемых. Однако, если ассоциация между низкой массой тела и развитием остеопороза установлена, ассоциация

между ожирением и остеопорозом вызывает сомнения. Разветвить их помогают работы, посвященные изучению гормональной функции жировой ткани, прежде всего лептина. В исследованиях *in vitro* установлено, что лептин стимулирует костеобразование, вероятно через воздействие на стромальные клетки и повышение дифференциации остеобластов с одновременным ингибированием дифференциации адипоцитов. Кроме того, он ингибирует остеокластогенез, уменьшая экспрессию рецептора активатора ядерного фактора κB (RANK) и его лиганда (RANKL) и повышая продукцию остеопротегерина (OPG) [22]. Следовательно, недостаточный эффект лептина может приводить к редукции костеобразования и увеличению костной резорбции.

Концентрация лептина коррелирует с индексом массы тела и количеством жира [23]. Данные о связи между уровнем лептина в крови и маркерами костного метаболизма или МПК противоречивы, отчасти она обусловлена гендерными особенностями. В продольном когортном исследовании уровень лептина в сыворотке крови был ассоциирован с уровнем МПК у пожилых лиц, как мужчин, так и женщин ( $p < 0,01$ ), однако после контроля ковариантов, таких как возраст и индекс массы тела, существенная связь сохранялась только у женщин [24]. По-видимому, факторы метаболического риска имеют большее значение в женской популяции, чем в мужской, и ассоциируются с риском развития не только сердечно-сосудистых заболеваний, но и остеопороза.

Низкий статус питания также способен привести к развитию остеопороза, однако его роль не следует преувеличивать. У много рожавших и длительно кормивших грудью женщин развивающихся стран риск развития остеопороза в период постменопаузы эквивалентен таковому у женщин стран Западной Европы с более высоким статусом питания и низким паритетом [25]. Данное наблюдение смещает акценты относительно значимости тех или иных факто-

ров риска развития остеопороза. По-видимому, менопауза является более значимым фактором, чем нерациональное питание и истощающее организм большое количество родов.

Очевидно, что прекращение овариальной функции у женщин вносит наиболее существенный вклад в снижение МПК. Потери костной ткани в период постменопаузы составляют 1–2% в год, к 80 годам женщины теряют половину костной массы. Причина – дефицит эстрогенов, который приводит к ускорению процессов костного метаболизма со смещением равновесия в сторону костной резорбции [26]. Несмотря на то что механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены, оно несомненно, так же как главенствующая роль эстрогенов. Эстрогены регулируют метаболизм костной ткани не только у женщин, но и у мужчин. Примером такой регуляции служит описание дефекта рецептора эстрогенов у мужчин, проявляющегося резистентностью к эстрогенам, высокорослостью, открытыми эпифизарными зонами роста, продолжением роста во взрослом возрасте и остеопорозом. Такие наблюдения казуистически редки, однако они свидетельствуют о ключевой роли эстрогенов в регуляции массы костной ткани и закрытии эпифизарных зон роста вне зависимости от пола.

Эстрогены оказывают прямое и опосредованное влияние на костную ткань. Прямое воздействие подтверждается наличием специфических рецепторов на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, а также костных эндотелиальных клетках [27]. В функцию эстрогенов входит регуляция активности цитокинов, участвующих в процессах резорбции кости (интерлейкины 1 и 6, фактор некроза опухоли) [28]. К опосредованным механизмам воздействия относятся синтез кальцитонина, регуляция действия паратиреоидного гормона и кальцитриола, всасывание кальция в кишечнике, реабсорбция его почками [28]. Вышеуказанные эффекты поз-

эндокринология



воляют сохранять баланс образования и разрушения кости.

Все факторы риска развития остеопороза, кроме генетической предрасположенности, можно предотвращать или компенсировать. Остеопороз поддается профилактике и лечению. Однако проблема заключается в том, что заболевание длительное время протекает бессимптомно. Поэтому обследование по поводу остеопороза рекомендуется не только (и не столько) при наличии клинически выраженной потери МПК и переломов, но и как превентивная мера для определения групп лиц, которым необходима профилактика развития или прогрессирования заболевания. Назначение такого обследования часто становится зоной ответственности гинеколога, поскольку именно он является одним из наиболее посещаемых специалистов женщинами в период постменопаузы.

Обследование рекомендуется [13]:

- 1) всем женщинам старше 65 лет;
- 2) женщинам в постменопаузе, у которых произошел перелом (для подтверждения диагноза «остеопороз»);
- 3) женщинам, которые склонны начать лечение, если у них будет выявлено снижение МПК;
- 4) женщинам, длительно получающим менопаузальную гормональную терапию (для контроля ее эффективности);
- 5) женщинам в постменопаузе моложе 65 лет, у которых имеется более одного фактора риска развития остеопороза.

Среди методов определения МПК самым доступным, дающим воспроизводимые результаты и пригодным как для диагностики остеопороза, так и для оценки эффективности лечения, является двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия [13].

Результаты обследования сравнивают с данными денситометрии у здоровых женщин соответствующего возраста и расы, определяют Z-критерий – разницу между МПК пациентки и возрастной нормой и T-критерий – разницу между МПК пациентки и максимальным значением данного показателя для

женщин этой же расы. Оба показателя приводят в стандартных отклонениях (СО).

В соответствии с рекомендациями рабочей группы Всемирной организации здравоохранения для женщин белой расы диагноз «остеопороз» ставится при уменьшении МПК на 2,5 СО и более относительно пика костной массы молодых лиц здоровой популяции, диагноз «остеопения» – при T-критерии от -1 до -2,5 СО [29].

Биохимические маркеры костного метаболизма также используются в качестве предикторов переломов и для оценки эффективности терапии [30]. Однако они не позволяют оценить риск переломов, слабо коррелируют с изменением массы костной ткани. Кроме того, такое исследование дорого [13]. Поэтому эффективность терапии обычно контролируется с помощью двухфотонной рентгеновской абсорбциометрии.

Терапия и профилактика остеопороза прежде всего предполагают коррекцию образа жизни. Однако повышение физической активности и правильное питание – малая и неэффективная мера.

Часто пациенткам предлагаются упражнения с нагрузкой на скелет, которые способствуют сохранению МПК: ходьба и бег обеспечивают нагрузку на позвоночник и проксимальные отделы бедренных костей, а подъем тяжестей – на руки. Физическая нагрузка укрепляет мышцы, таким образом снижается риск падений [13].

Уменьшение потребления алкоголя или полный отказ от спиртных напитков, курения и, по возможности, применения лекарственных средств, отрицательно влияющих на МПК, также необходимы пациентам группы риска развития остеопороза.

Прием препаратов кальция в период постменопаузы рекомендуется в дозе 1200 мг/сут, витамина D – в дозе 400–800 МЕ/сут.

Для профилактики развития остеопороза необходимо контролировать массу тела, причем корректироваться должна не только низкая масса тела, но и избыточная. Снижение массы тела у больных ожирением

является потенциальным индуктором синтеза адипонектина [31], что чрезвычайно важно для сохранения здоровья организма в целом и сердечно-сосудистой системы, костной ткани в частности.

Программа коррекции питания и приема микронутриентов не может быть универсальной, так как популяции с разным типом питания, уровнем дохода и характером физической активности нуждаются в специально разработанных подходах. Например, в развивающихся Юго-Восточных странах для лиц с низким уровнем дохода и социальным статусом традиционное питание оказывается достаточной мерой профилактики потери МПК [32]. Из этого следует, что экстраполяция средних норм потребления тех или иных микронутриентов, полученных в исследованиях на ограниченных популяциях, неприемлема.

Медикаментозное лечение остеопороза рекомендовано всем женщинам с T-критерием менее -2 или -1,5 СО при наличии других факторов риска развития остеопороза [13].

Наиболее часто, ввиду изученности эффектов и оптимального соотношения цены и качества, применяется алендроновая кислота, однако при наличии вазомоторных симптомов в качестве первой линии оптимальной считается менопаузальная гормональная терапия (МГТ) [33]. Преимуществами МГТ перед бисфосфонатами являются разнонаправленное действие, хорошая переносимость и более высокая приверженность лечению. Кроме того, терапия алендронатом не должна планироваться на неопределенно длительный срок, как планируется МГТ, поскольку при длительном подавлении ремоделирования костной ткани увеличивается риск патологических переломов тела бедренной кости. Наконец, высокий потенциал эстрогенов в снижении риска остеопоротических переломов позволяет рекомендовать их как средство профилактики остеопороза у пациенток с вазомоторными симптомами [34], бисфосфонаты не назначаются для профилактики переломов у пациенток группы низкого риска.



Согласно позиции Международного эндокринологического общества долговременная МГТ может назначаться для сохранения костной ткани у женщин с высоким риском переломов не только по причине наличия у них приливов жара, но и независимо от климактерических симптомов, если другие лекарственные средства плохо переносятся, или противопоказаны, или имеют неблагоприятный профиль пользы/риска [35].

Эффективность МГТ у пациенток с высоким риском развития остеопороза и его осложнений доказана рядом исследований. Так, в эпидемиологических исследованиях, проведенных в Северной Америке и Европе, у женщин наблюдалось небольшое, но существенное уменьшение частоты переломов проксимального отдела бедра, совпавшее по времени с повышением использования гормональной терапии, в то время как частота остеопоротических переломов у мужчин не менялась [36].

Популяционные исследования выявили, что МГТ препятствует снижению МПК в период постменопаузы и снижает частоту всех видов переломов, включая переломы позвонков и шейки бедренной кости – даже у женщин с низким риском таковых [35, 37, 38].

В настоящее время только МГТ имеет доказанную эффективность в отношении снижения частоты переломов у пациентов с остеопенией, что еще раз подчеркивает ее уникальный профилактический потенциал. Эти обстоятельства побудили медицинские сообщества, занимающиеся вопросами менопаузы [39], зарегистрировать профилактику остеопороза и переломов, связанных с остеопорозом, в качестве показания к применению МГТ. Расхождение рекомендаций Северо-Американского и Европейского обществ касалось возможности назначения гормональной терапии пациенткам, не предъявляющим жалоб на приливы жара (против такой концепции выступали представители Северной Америки). Этот острый момент можно обойти. Действительно, часть женщин

в пери- и постменопаузе активно не жалуется на вазомоторные симптомы, оценивая их как легко переносимые. Однако, если пациентка входит в группу повышенного риска развития остеопороза, назначение МГТ будет оправданным.

Отдать предпочтение той или иной комбинации препаратов МГТ для профилактики и лечения остеопороза не представляется возможным, поскольку основной действующей субстанцией, сохраняющей МПК, является эстрогенный компонент (клинические эффекты прогестагенов на кость пока не подтверждены результатами исследований) [40]. Вариант циклической или монофазной, стандартной или низкодозированной комбинированной терапии подбирается исходя из основных принципов назначения МГТ.

В этой связи интересна линейка препаратов «Фемостон», объединяющая 17-бета-эстрадиол 2 мг + дидрогестерон 10 мг в циклическом режиме, 17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 10 мг в циклическом режиме, 17-бета-эстрадиол 1 мг + дидрогестерон 5 мг в непрерывном режиме и недавно появившийся микродозированный препарат 17-бета-эстрадиол 0,5 мг + дидрогестерон 2,5 мг в непрерывном режиме [41–43].

У женщин в период перименопаузы, страдающих от тяжелых вазомоторных симптомов, наиболее приемлемым вариантом будет препарат Фемостон 2. В случае легких приливов жара можно рекомендовать прием препарата Фемостон 1, который так же, как и стандартная комбинация, способствует профилактике остеопороза.

Хотя эффекты эстрадиола в отношении профилактики остеопороза признаны дозозависимыми, накоплены факты о предотвращении потери МПК при пероральном (конъюгированные эстрогены и 17-бета-эстрадиол) и трансдермальном (17-бета-эстрадиол) применении низких доз [44].

В постменопаузе применяются низкодозированный Фемостон конти и новый ультранизкодозированный Фемостон – Фемостон мини.

На сегодняшний день принципиально важным моментом остается

В контексте безопасности терапии в отношении риска развития рака молочной железы комбинация «17-бета-эстрадиол + дидрогестерон» во всех своих вариантах имеет преимущества перед комбинациями «эстрогены + синтетические прогестины»: для препаратов МГТ, содержащих аналоги прогестерона, доказано отсутствие повышения риска развития данного онкологического заболевания

время инициации МГТ [45]. В перименопаузе, в возрасте 50–60 лет, или в течение десяти лет после наступления менопаузы преимуществу МГТ с наибольшей вероятностью перевешивают какой-либо риск, поэтому гормонотерапия может рассматриваться в качестве терапии первой линии патологических состояний, ассоциированных с эстрогенным дефицитом [46]. Начало МГТ в 60–70 лет требует оценки соотношения «польза/риск», рассмотрения возможности применения других препаратов и определения наименьшей эффективной дозы гормонов [47]. При наличии приливов жара у женщины данной возрастной группы следует выбирать монофазную низкодозированную (Фемостон конти) или ультранизкодозированную (0,5 мг 17-бета-эстрадиола) терапию. Начало МГТ после 60-летнего возраста только с целью профилактики остеопоротических переломов не рекомендуется. Не следует назначать МГТ по каким бы то ни было показаниям после 70 лет. Ограничения по продолжительности применения МГТ при условии, что она соответствует целям лечения, в настоящее время сняты. Тем не менее МГТ чаще всего планируется на срок до пяти лет, что обусловлено опасениями повышения риска развития рака молочной железы. Однако распространенность рака молочной железы и смертность от него несопоставимо меньше, чем распространенность остеопороза.



роза и его вклад в инвалидизацию и смертность от его осложнений.

После прекращения гормональной терапии ее положительное влияние на МПК ослабевает. Этот процесс происходит с непредсказуемой быстротой, хотя после отмены МГТ ее эффект в снижении риска переломов в некоторой степени может сохраняться [48]. Следовательно, МГТ можно продолжить только с целью профилактики переломов, при этом необходимо учитывать другие возможные отдаленные риски.

В контексте безопасности терапии в отношении риска развития рака молочной железы комбинация «17-бета-эстрадиол + дидрогесте-

рон» во всех своих вариантах имеет преимущества перед комбинациями «эстрогены + синтетические прогестины»: для препаратов МГТ, содержащих аналоги прогестерона, доказано отсутствие повышения риска развития данного онкологического заболевания [49].

Таким образом, МГТ может рассматриваться как первая линия лечения и профилактики менопаузального остеопороза. Назначение гормональных препаратов с этой целью является зарегистрированным показанием и особенно целесообразно у женщин с вазомоторными симптомами климактерического синдрома. Выбор гормонального средства

обусловлен состоянием пациентки и проводится в соответствии с принципами назначения МГТ в период пери- и постменопаузы.

Препараты линейки «Фемостон» позволяют проводить гормональную терапию в любой возрастной группе у пациенток с любым статусом менструальной функции и варьировать ее: переходить с большей дозы на меньшую, с циклического режима на непрерывный. Продолжительность применения МГТ не ограничена, такой управляемый режим делает ее более безопасной и приемлемой для большинства женщин. ☼

## Литература

1. De Luca d'Alessandro E., Bonacci S., Giraldi G. Aging populations: the health and quality of life of the elderly // Clin. Ter. 2011. Vol. 162. № 1. P. e13–e18.
2. Maffucci J.A., Gore A. Chapter 2: hypothalamic neural systems controlling the female reproductive life cycle gonadotropin-releasing hormone, glutamate, and GABA // Int. Rev. Cell. Mol. Biol. 2009. Vol. 274. P. 69–127.
3. López-Otín C., Blasco M.A., Partridge L. et al. The hallmarks of aging // Cell. 2013. Vol. 153. № 6. P. 1194–1217.
4. Burch J.B., Augustine A.D., Frieden L.A. et al. Advances in geroscience: impact on healthspan and chronic disease // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. 2014. Vol. 69. Suppl. 1. P. S1–S3.
5. Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R., Kronenberg H.M. Williams Textbook of Endocrinology. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2013.
6. Martin G.M. The biology of aging: 1985–2010 and beyond // FASEB J. 2011. Vol. 25. № 11. P. 3756–3762.
7. Dean W. Comprehensive review of the neuroendocrine theory of aging: Chapter 1 // warddeanmd.com/articles/neuroendocrine-theory-of-aging-chapter-1/.
8. Blagosklonny M.V. Answering the ultimate question 'what is the proximal cause of aging?' // Aging (Albany NY). 2012. Vol. 4. № 12. P. 861–877.
9. Berman A.E., Leontieva O.V., Natarajan V. et al. Recent progress in genetics of aging, senescence and longevity: focusing on cancer-related genes // Oncotarget. 2012. Vol. 3. № 12. P. 1522–1532.
10. Nicolson G.L. Mitochondrial dysfunction and chronic disease: treatment with natural supplements // Altern. Ther. Health Med. 2014. Vol. 20. Suppl. 1. P. 18–25.
11. Thorner M.O. Endocrinology of aging: the convergence of reductionist science with systems biology and integrative medicine // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2010. Vol. 1. P. 2.
12. National Osteoporosis Foundation // nof.org/physguide/diagnosis.htm.
13. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the world-wide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 12. P. 1726–1733.
14. Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabedian M. et al. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly // Bone. 2010. Vol. 46. № 2. P. 294–305.
15. Uitterlinden A.G., van Meurs J.B., Rivadeneira F., Pols H.A. Identifying genetic risk factors for osteoporosis // J. Musculoskelet. Neuronal Interact. 2006. Vol. 6. № 1. P. 16–26.
16. Magana J.J., Gomez R., Cisneros B. et al. Association of the CT gene (CA) polymorphism with BMD in osteoporotic Mexican women // Clin. Genet. 2006. Vol. 70. № 5. P. 402–408.
17. World Health Organization // whqlibdoc.who.int/trs/WHO\_TRS\_921.pdf (accessed 11/20/2006).
18. Kitchin B., Morgan S.L. Not just calcium and vitamin D: other nutritional considerations in osteoporosis // Curr. Rheumatol. Rep. 2007. Vol. 9. № 1. P. 85–92.
19. Bischoff-Ferrari H.A., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. № 1. P. 18–28.
20. Adami S., Giannini S., Bianchi G. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2009. Vol. 20. № 2. P. 239–244.
21. Kanis J.A., Adams J., Borgström F. et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis // Bone. 2008. Vol. 42. № 1. P. 4–15.
22. Reid I.R. Relationships between fat and bone // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 5. P. 595–606.
23. Yang Y.M., Sun T.Y., Liu X.M. The role of serum leptin and tumor necrosis factor-alpha in malnutrition of male chronic obstructive pulmonary disease patients // Chin. Med. J. (Engl.). 2006. Vol. 119. № 8. P. 628–633.
24. Aguilar-Chavez E.A., Gamez-Nava J.I., Lopez-Olivo M.A. et al. Circulating leptin and bone mineral density





- in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 3. P. 512–516.
25. *Lenora J., Lekamwasam S., Karlsson M.K.* Effect of multiparity and prolonged breast-feeding on maternal bone mineral density: a community-based cross-sectional study // *BMC Womens Health.* 2009. Vol. 9. P. 19.
  26. *Сметник В.П.* Постменопаузальный остеопороз // *Медицина климактерия* // под ред. В.П. Сметник. Ярославль: Литера, 2006. С. 656–686.
  27. *Cromer B.A.* Menstrual cycle and bone health in adolescent // *Ann. NY Acad. Sci.* 2008. Vol. 1135. P. 196–203.
  28. *Melton L.J., Kearns A.E., Atkinson E.J. et al.* Secular trends in hip fracture incidence and recurrence // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 5. P. 687–694.
  29. *Ott S.* Osteoporosis and bone physiology // [www.uwcmc.org/courses/bonephys/whodef.html](http://www.uwcmc.org/courses/bonephys/whodef.html).
  30. *Civitelli R., Armamento-Villareal R., Napoli N.* Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 843–851.
  31. *Tilg H., Moschen A.R.* Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2006. Vol. 6. № 10. P. 772–783.
  32. *Miura S., Nakamori M., Yagi M. et al.* Daily calcium intake and physical activity status in urban women living on low incomes in Davao, Philippines: a primary study for osteoporosis prevention // *J. Med. Invest.* 2009. Vol. 56. № 3–4. P. 130–135.
  33. *Khosla S.* Update on estrogens and the skeleton // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 8. P. 3569–3577.
  34. *Cavallini E., Dinaro E., Giocolano A. et al.* Estrogen receptor (ER) and ER-related receptor expression in normal and atrophic human vagina // *Maturitas.* 2008. Vol. 59. № 3. P. 219–225.
  35. *Santen R.J., Allred D.C., Ardoin S.P. et al.* Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 7. Suppl. 1. P. s1–s66.
  36. *Cooper C., Cole Z.A., Holroyd C.R. et al.* Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 5. P. 1277–1288.
  37. *Hajian-Tilaki K.O., Heidari B.* Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach // *Obes. Rev.* 2007. Vol. 8. № 1. P. 3–10.
  38. *North American Menopause Society.* The 2012 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 3. P. 257–271.
  39. *Baber R.J., Panay N., Fenton A.* IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy // *Climacteric.* Vol. 19. № 2. P. 109–150.
  40. *Prior J.C., Tremollieres F., Forsmo S., Seifert-Klauss V.* Unsuccessful attempt to demonstrate progesterone's bone formation actions // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006. Vol. 194. № 5. P. 1502–1503.
  41. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон 1 от 18.05.2016.
  42. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон 2 от 18.05.2016.
  43. Инструкция по медицинскому применению препарата Фемостон конги от 20.05.2016.
  44. *Adulnour J., Doucet E., Brochu M. et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal-Ottawa New Emerging Team group study // *Menopause.* 2012. Vol. 19. № 7. P. 760–767.
  45. *Fonken L.K., Workman J.L., Walton J.C. et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. Vol. 107. № 43. P. 18664–18669.
  46. *Pan A., Lucas M., Sun Q. et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women // *Arch. Intern. Med.* 2010. Vol. 170. № 21. P. 1884–1891.
  47. *Janssen I., Powel L.H., Crawford S. et al.* Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation // *Arch. Intern. Med.* 2008. Vol. 168. № 14. P. 1568–1575.
  48. *Ho S.C., Wu S., Chan S.G., Sham A.* Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2010. Vol. 34. № 8. P. 1265–1274.
  49. *Fournier A., Berrino F., Riboli E. et al.* Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 114. № 3. P. 448–454.

### Preservation of Bone Tissue in Pre- and Post-Menopausal Women: a Role of Hormone Therapy

I.V. Kuznetsova

*First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov*

Contact person: Irina Vsevolodovna Kuznetsova, ms.smith.ivk@gmail.com

*Aging results from genetic, cellular and molecular changes. A great number of factors were identified as causes or consequences of decreased age-related functional and reparative processes in the body. State of bone tissue is mainly determined by these changes. Loss of ovarian function and deficiency of female sex hormones are considered among the main causes resulting in loss of bone mineral density.*

*To eliminate negative consequences of estrogen deficiency, postmenopausal women are administered with hormone therapy, for which osteoporosis is considered as one of indications.*

**Key words:** bone mineral density, osteoporosis, estrogen, menopause, menopausal hormone therapy

## ОРГАНИЗАТОРЫ

Министерство здравоохранения России  
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова  
Кафедра травматологии, ортопедии и ВПХ РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Кафедра травматологии и ортопедии Института повышения квалификации ФМБА России  
Центральный институт травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова  
Ассоциация травматологов-ортопедов России  
Ассоциация травматологов-ортопедов г. Москвы  
Медицинский факультет университета г. Аахен, Германия  
Европейское общество травматологии и неотложной хирургии (ESTES)  
Европейское общество стопы и голеностопного сустава (EFAS)

## ТЕМЫ

Эволюция современного остеосинтеза при изолированной и множественной травме  
Лечение заболеваний, травм стопы и их последствий (III конгресс по хирургии стопы и голеностопного сустава)  
Лечение повреждений и заболеваний верхней конечности  
Осложнения и последствия травм опорно-двигательного аппарата  
Непрерывное обучение в травматологии, ортопедии: от студента к специалисту  
Обучающий курс «Тактика лечения больных с тяжелой сочетанной травмой»

# ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ЛЕЧЕНИЯ В РОССИЙСКОЙ ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ

Международная конференция

ТРАВМА 2016 TRAUMA

International Conference

**МОСКВА, 3-4.11.2016**

КРОКУС ЭКСПО

[WWW.2016.TRAUMA.PRO](http://WWW.2016.TRAUMA.PRO)

### СЕКРЕТАРИАТ

117049, Москва, Ленинский пр-т, д. 8, корп. 7, ГКБ № 1  
профессор Скороглазов Александр Васильевич  
доцент Коробушкин Глеб Владимирович  
Тел. +7 (495) 952-54-61  
доцент Коленкин Сергей Семенович  
Тел. +7 (499) 135-91-64  
Электронная почта: [traumaRSMU@gmail.com](mailto:traumaRSMU@gmail.com)



### ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР

ООО «Ивентариум»  
Тел. +7 (926) 965-25-05  
Электронная почта: [mail@eventarium.pro](mailto:mail@eventarium.pro)



<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.

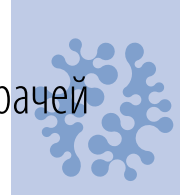
Основной фармакологический эффект БФ заключается в угнетении костной резорбции, снижении секреции лизосомальных ферментов ОК, активации ремоделиро-

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 наибольшим опытом 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-

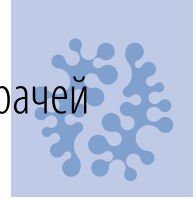
ла эрозий у больных ревматоидным артритом.

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 пиродифосфатным 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, показания и противопоказания 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., Gouveia 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

# УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Российский научный фонд и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России приглашают вас принять участие в школе для молодых ученых при поддержке Российского научного фонда (РНФ) (15-15-30032)

## НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ШКОЛА

# ГЕНЕТИКА И ЭПИГЕНЕТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОФИЗА

9–10 ноября 2016 года  
Москва

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Аденомы гипофиза: молекулярно-генетические исследования, возможности клеточных технологий в их лечении, аденома гипофиза и МЭН-синдром, роль микроРНК в развитии опухолей гипофиза
- Норма и патология секреции гормона роста. Клинические и генетические характеристики гигантизма
- Гиперпролактинемия
- Болезнь Иценко – Кушинга
- Редкие формы гипопитуитаризма у взрослых
- Диагностика и дифференциальная диагностика опухолей гипофиза: МРТ гипоталамо-гипофизарной области, гистологические и иммуногистохимические методы
- Сложные случаи в диагностике и лечении при гиперкортицизме и акромегалии

### ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

9–10 ноября 2016 г.

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

### АДРЕС:

г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 3, информационно-образовательный центр





РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ  
ЭНДОКРИНОЛОГОВ



Эндокринологический  
научный центр

# УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» и ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России приглашают вас принять участие в работе научно-образовательной конференции

Научно-образовательная конференция  
ИННОВАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ  
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ:

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

11 ноября 2016 года  
Москва

### ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ:

1. Достижения в лечении болезни Иценко – Кушинга
2. Обсуждение клинических рекомендаций по несахарному диабету
3. Гипонатриемия – клинические рекомендации и особенности ведения у нейрохирургических пациентов
4. Нарушение кальций-фосфорного обмена у пациентов с морбидным ожирением  
Регуляция обмена глюкозы у пациентов с морбидным ожирением до и после бариатрических операций
5. Трудности и успехи в лечении акромегалии и нейроэндокринных опухолей
6. Лечение и мониторинг гиперпролактинемий. Возможности терапии гормоном роста

### ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

11 ноября 2016 г.

### МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

### АДРЕС:

г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова,  
д. 11, корп. 3,  
информационно-образовательный  
центр

[www.endocrinentr.ru](http://www.endocrinentr.ru)



# Лекарственные каникулы при лечении бисфосфонатами

О.А. Никитинская, Н.В. Торопцова

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Торопцова, torop@irramn.ru

*Бисфосфонаты, доказавшие в ходе плацебоконтролируемых исследований свою эффективность в снижении риска переломов при применении от трех до пяти лет, сегодня широко используются для лечения остеопороза во всем мире. Однако полученные данные о возможных побочных реакциях, связанных с длительным приемом этих препаратов, способствовали появлению концепции лекарственных каникул. В статье рассмотрены подходы к определению оптимальной длительности назначения бисфосфонатов, продолжительности лекарственных каникул с учетом индивидуальной оценки риска и пользы лечения. Альфакальцидол – препарат выбора для монотерапии у больных остеопорозом во время таких каникул.*

**Ключевые слова:** остеопороз, риск перелома, бисфосфонаты, лекарственные каникулы, альфакальцидол

**Б**исфосфонаты (БФ) имеют доказанную эффективность в отношении профилактики переломов различной локализации. Поэтому они считаются препаратами первой линии терапии остеопороза (ОП) и наиболее широко используются во всем мире [1, 2].

Поскольку ОП – хроническое заболевание, предполагалось, что пациенты будут получать бисфосфонаты неопределенно длительное время. Несмотря на то что бисфосфонаты, как правило, хорошо переносятся, на фоне их применения могут возникать отдельные нежелательные явления (НЯ) [3].

В последние годы получены данные о связи между длительностью лечения БФ (более четырех-пяти лет) и развитием таких НЯ, как переломы бедренной кости, локализующиеся в подвертельном регионе или области диафиза [4, 5],

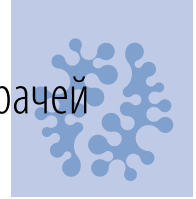
и остеонекроз челюсти [6]. Поэтому потребовалось определить оптимальный период лечения для достижения максимального эффекта в отношении снижения риска остеопоротических переломов при минимальном риске отдаленных НЯ. Предпосылками для этого послужили данные двух клинических исследований, в которых пациентки с постменопаузальным ОП длительное время получали БФ. Так, в исследовании FLEX у принимавших алендронат в течение десяти лет было отмечено меньшее количество клинических переломов позвонков по сравнению с теми, кто после пяти лет приема препарата перешел на плацебо [7]. В исследовании HORIZON также зафиксирована меньшая частота морфометрических переломов позвонков у получавших золедроновую кислоту в течение шести лет (одна инфузия один раз в год)

по сравнению с получавшими ее три года [8]. При этом более выраженный ответ (снижение риска периферических переломов на 50%) в случае продолжения терапии наблюдался у пациентов с остеопорозом в области проксимального отдела бедра или с предшествующими переломами позвонков [9].

Исходя из полученных данных, большинство экспертов пришло к заключению, что терапия ОП должна продолжаться не менее пяти лет в случае перорального приема БФ и трех лет в случае внутривенного введения. Увеличивать продолжительность лечения до десяти и шести лет соответственно целесообразно у пациентов с высоким риском остеопоротических переломов [10]. Это пациенты в возрасте старше 75 лет, с показателями Т-критерия бедренной кости  $-2,5$  стандартного отклонения (СО) и менее, высоким показателем десятилетнего риска основных остеопоротических переломов, оцененного по FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), имевшие ранее перелом бедра или множественные переломы позвонков.

Исследование FLEX продемонстрировало, что при продолжении терапии БФ у лиц с высоким риском остеопоротических переломов на один случай остеонекроза челюсти или атипичного перелома бедренной кости предотвращается от семи до 35 переломов позвонков. Следовательно, польза от длительного лечения БФ превалирует над риском развития НЯ [11].

Кроме того, исследование J.R. Curtiss и соавт. показало, что риск переломов бедра у пациентов, пре-



кративших терапию БФ, которая длилась менее двух лет, достоверно выше, чем у пациентов, лечившихся более двух лет (6,43 против 4,67 на 1000 пациенто-лет соответственно,  $p = 0,016$ ) [12].

Предложенный подход к долгосрочному использованию БФ может иметь место не только у женщин в постменопаузе, но и у мужчин с ОП, пациентов, принимающих глюкокортикостероиды (ГКС), особенно в дозах, равных или превышающих 7,5 мг в день в пересчете на преднизолон. Однако он не заменяет проведения оценки клинической ситуации в каждом конкретном случае [2]. Так, вопрос о проведении длительного лечения следует рассматривать в тех случаях, когда на ранних этапах антиостеопоротической терапии у пациента происходит перелом.

После пяти лет лечения одним из пероральных БФ (алендронатом, ризедронатом, ибандронатом) или трех лет терапии золедроновой кислотой (внутривенно) у пациентов с ОП, достигших нормальных или остеопенических значений минеральной плотности кости (МПК) в проксимальном отделе бедра, или с низким показателем FRAX возможен перерыв в терапии – лекарственные каникулы. Их длительность на сегодняшний день не определена.

Установлено, что БФ прочно связываются с гидроксипатитом кости. Поэтому они накапливаются и долго сохраняются в костной ткани, даже после прекращения терапии. Кроме того, доказан остаточный антирезорбтивный эффект в течение двух-трех лет для алендроната и одного-двух лет для ибандроната и ризедроната. Поэтому предположили, что длительность лекарственных каникул может составлять два-три года. Более длительный перерыв может привести к повышению риска переломов позвонков (исследования FLEX и HORIZON).

Лекарственные каникулы – это временное прекращение терапии, следовательно, необходимы параметры (суррогатные маркеры), которые позволяют оценить риск переломов у пациентов в данный период.

Одним из таких маркеров считается показатель FRAX. Если через два-три года после прекращения терапии его значения окажутся выше порога терапевтического вмешательства, следует рассмотреть возможность повторного инициирования лечения.

Использование алгоритма десятилетнего абсолютного риска перелома было предложено W. Leslie и соавт. [13]. Они установили, что высокие значения FRAX служат предиктором перелома у женщин, ранее получавших терапию по поводу ОП. Таким образом, указанный показатель может быть использован для принятия решения о продолжении или прекращении лечения. Алгоритм мониторинга длительной терапии представлен на рисунке.

С целью мониторинга состояния пациента через один – три года после прекращения лечения могут быть использованы другие параметры: уровень маркеров костного метаболизма и МПК. Однако их роль в прогнозировании риска перелома у лиц, ранее принимавших антиостеопоротическую терапию, пока не ясна: их изменение после прекращения лечения слабо коррелирует с изменением степени риска переломов [14].

Если значения маркеров костной резорбции значимо увеличились или достигли значений до начала лечения или МПК снизилась до значений, соответствующих ОП, особенно в проксимальном отделе

бедренной кости, рекомендовано рассмотреть вопрос о возобновлении антиостеопоротической терапии. При этом вне зависимости от показателей маркеров костного обмена и МПК лекарственные каникулы могут быть прерваны после нового низкоэнергетического перелома.

Что же происходит с МПК после отмены БФ и почему предлагается двух-трехлетний период для лекарственных каникул?

Результаты исследования FLEX показали, что через пять лет после прекращения приема алендроната МПК поясничного отдела позвоночника в среднем снизилась на 1,5%, бедренной кости – на 3%, при этом ее потери в проксимальном отделе бедра отмечались уже к концу первого года после прекращения терапии, достоверные различия ( $> 2\%$ ) между продолжившими и прекратившими лечение отмечены через два года [15]. У трети пациенток наблюдалось более выраженное снижение МПК в общем показателе бедренной кости – более 5% [16].

Аналогичные результаты получены M. Chiha и соавт. У пациентов, ранее получавших таблетированные БФ, за четыре года наблюдения не зафиксировано значимых изменений МПК поясничного отдела позвоночника. Однако уже через два года лекарственных каникул выявлено достоверное снижение МПК шейки бедренной кости [17].



Рисунок. Алгоритм мониторинга длительной терапии ОП



В продленной фазе исследования VERT-MN пациенты в течение трех лет получали ризедронат или плацебо. Через два года у принимавших плацебо показатели МПК шейки бедренной кости снизились до исходных значений. Снижение МПК в проксимальном отделе бедренной кости через год после отмены ризедроната наблюдалось и у пациентов, получавших его в течение семи лет [18].

Еще в одной недавно опубликованной работе также продемонстрировано, что у пациентов в первые два года после прекращения приема ризедроната (длительность применения в среднем пять лет) уровень МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости оставался стабильным. В то же время наблюдалось его достоверное снижение в общем показателе бедренной кости. Более длительное наблюдение выявило значительные потери МПК во всех оцениваемых отделах скелета [19].

У пациентов после трехлетней терапии золедроновой кислотой отмечалось незначительное плавное снижение МПК в течение следующих трех лет. При этом уровень МПК к концу наблюдения оставался выше уровня МПК до инициации лечения. Различия показателей МПК между группой продолживших лечение золедроновой кислотой и группой переведенных на плацебо в поясничном отделе позвоночника составили 1,36%, в шейке бедренной кости – 2,06%. Для предупреждения нежелательных явлений на фоне приема БФ эксперты предлагают переводить пациентов на другие антиостеопоротические препараты, например ралоксифен – селективный модулятор эстрогеновых рецепторов или терипаратид (подкожное введение) при высоком риске повторных переломов.

В качестве поддерживающей терапии во время лекарственных каникул можно использовать активный метаболит витамина D – альфакальцидол, который продемонстрировал эффективность в указанный период. Так, J.D. Ringe и E. Schacht [20] сравнили влияние двух препаратов – нативного вита-

мина D и альфакальцидола на течение постменопаузального ОП после длительного применения БФ. Первая группа больных ежедневно получала 800 МЕ нативного витамина D и 1200 мг кальция, вторая – 1 мкг альфакальцидола и 500 мг кальция. Констатирован существенный прирост МПК позвоночника у принимавших альфакальцидол. Данный эффект отсутствовал на фоне терапии нативным витамином D ( $p < 0,02$ ). В области бедра в группе альфакальцидола отмечен незначительный прирост МПК, в то время как в группе нативного витамина D – ее снижение. Сделан вывод: альфакальцидол не только стабилизирует МПК после окончания приема БФ, но и способствует ее увеличению. Важно также, что у принимавших альфакальцидол была меньше частота падений.

Побочные эффекты отмечались с одинаковой частотой в обеих группах, включая гиперкальциемию и гиперкальциурию. Статистических различий между группами не получено.

Известно, что падения являются независимым фактором риска переломов. Поэтому их профилактика – неотъемлемая часть программы ведения пациентов с ОП, в том числе во время лекарственных каникул. Дополнительным положительным эффектом назначения альфакальцидола является его влияние на частоту падений. Согласно результатам проведенного метаанализа альфакальцидол снижал риск падений на 21% (относительный риск (ОР) 0,79 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 0,64–0,96), нативный витамин D – на 6% (ОР 0,94 (95% ДИ 0,87–1,01)) [21].

Одним из факторов риска падений считается снижение функции почек, приводящее к недостаточному гидроксигированию 25(OH)D. Преимуществом альфакальцидола перед нативным витамином D является отсутствие данной фазы превращения витамина D, что особенно важно у пожилых больных ОП с возрастным снижением функции почек. Так, на фоне приема альфакальцидола у пациентов с клиренсом креати-

нина менее 65 мл/мин уменьшилась частота падений. Относительный риск составил 74% ( $p = 0,019$ ) [22].

Пациенты, принимающие ГКС, относятся к группе высокого риска переломов и, как следствие, нуждаются в длительной терапии ОП – более шести – десяти лет. Следовательно, и у больных глюкокортикоидной терапией ОП, которые принимали БФ в течение нескольких лет, применение альфакальцидола оправданно во время лекарственных каникул. Эффективность альфакальцидола у данной категории больных доказана результатами трехлетнего рандомизированного клинического исследования. Так, прием 1 мкг альфакальцидола приводил к увеличению МПК поясничного отдела позвоночника на 2,4% и шейки бедра на 1,2%. Кроме того, достоверно снижался риск переломов позвонков – на 39% (0,61 (95% ДИ 0,24–0,81),  $p = 0,005$ ), периферических переломов – на 59% (0,41 (95% ДИ -0,06–0,68),  $p = 0,081$ ), переломов любой локализации – на 48% (0,52 (95% ДИ 0,25–0,71),  $p = 0,001$ ) по сравнению с получавшими нативный витамин D [23].

Таким образом, остеопороз – это хроническое заболевание, требующее длительного патогенетического лечения. Препаратами первого выбора являются БФ, минимальный период лечения которыми составляет три – пять лет в зависимости от применяемой формы препарата. Решение о дальнейшем продолжении терапии и ее сроках должно приниматься с учетом индивидуальных особенностей пациента: факторов риска развития ОП и переломов, динамики МПК и маркеров костного обмена на фоне приема БФ, возникших НЯ.

Альфакальцидол, продемонстрировавший эффективность при разных формах ОП как в виде моно-, так и комбинированной терапии с другими антирезорбтивными препаратами, может использоваться у больных, прекративших лечение БФ, во время лекарственных каникул. Его прием способствует стабилизации и дальнейшему увеличению МПК, а также снижению риска падений. ☀

# Альфа Д<sub>3</sub> Тева®



ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ\* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ



Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный метаболит витамина D<sub>3</sub>, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®, способен бороться с остеопорозом<sup>1</sup> и избавлять от его последствий<sup>2</sup>.

**Торговое название:** Альфа Д<sub>3</sub>-Тева®. **Международное непатентованное название:** альфакальцидол. **Лекарственная форма:** капсулы. **Фармакотерапевтическая группа:** витамин - кальциево-фосфорного обмена регулятор. **Показания к применению:** Остеопороз (в т.ч. постменопаузальный, сенильный, стероидный); остеодистрофия при хронической почечной недостаточности; гипопаратиреоз/псевдогипопаратиреоз; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания; гипофосфатемический витамин-D-резистентный рахит и остеомаляция, псевдодефицитный (витамин-D-зависимый) рахит и остеомаляция; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией); почечный ацидоз. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата; гиперкальциемия; гиперфосфатемия (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе); гипермагниемия; гипervитаминоз D; детский возраст до 3 лет, беременность и период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению):** Внутрь. Рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема. Терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более. Продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально. **Побочное действие:** анорексия, рвота, изжога, боль в животе, тошнота, сухость слизистой оболочки полости рта, ощущение дискомфорта в области эпигастрия, запор, диарея, незначительное повышение активности «печеночных» ферментов, общая слабость, утомляемость, головная боль, головокружение, сонливость, тахикардия, повышение артериального давления (АД), кожная сыпь, зуд, умеренная боль в мышцах, костях, суставах, гиперкальциемия, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии. **Срок годности:** 3 года. Не использовать по истечении срока годности. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Регистрационный номер:** П N012070/01 и ЛСР-007813/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. Информация предназначена для медицинских работников. Перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата. Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

Альфа Д<sub>3</sub>-Тева® (альфакальцидол) капсулы имеют следующие формы выпуска: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30.  
Рег. Номер: ЛСР-007813/10, П N012070/01, Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валовая д.35, тел.:(495) 644-22-34, факс: (495)644-22-35/36

\*Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшение функционирования нервно-мышечного аппарата (Schacht E., Ringe JD. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. Rheumatol Int. 2012;32:207–215).

1. Richey F, Schacht E, Bruyere O, Ethgen O, Gourlay M, Reginster JY. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures—a comparative meta-analysis.// Calcif Tissue Int., 2005, Vol. 76, pp.176–186

2. Под последствиями остеопороза понимаются падения и связанные с ними переломы. E. Schacht, F. Richey, J. et al., The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures, J. Musculoskeletal Neuronal Interact 2005; 5(3): 273-284

ALPD-RU-00048-DOK-PHARM-DISTR-INT-16052018



## Литература

1. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 23–57.
2. Compston J., Bowring C., Cooper A. et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013 // *Maturitas.* 2013. Vol. 75. № 4. P. 392–396.
3. Rizzoli R., Reginster J.Y. Adverse drug reactions to osteoporosis treatments // *Expert. Rev. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 4. № 5. P. 593–604.
4. Shane E., Burr D., Abrahamsen B. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research // *J. Bone Miner. Res.* 2014. Vol. 29. № 1. P. 1–23.
5. Brown J.P., Morin S., Leslie W. et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: expected benefits, potential harms, and drug holidays // *Can. Fam. Physician.* 2014. Vol. 60. № 4. P. 324–333.
6. Lee S.H., Chang S.S., Lee M. et al. Risk of osteonecrosis in patients taking bisphosphonates for prevention of osteoporosis: a systematic review and meta-analysis // *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25. № 3. P. 1131–1139.
7. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // *JAMA.* 2006. Vol. 296. № 12. P. 2927–2938.
8. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
9. Schwartz A.V., Bauer D.C., Cummings S.R. et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 5. P. 976–982.
10. Adler R.A., Fuleihan G.E., Bauer D.C. et al. Managing osteoporosis in patients on long-term bisphosphonate treatment: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research // *J. Bone Miner. Res.* 2016. Vol. 31. № 1. P. 16–35.
11. Silverman S.L., Adachi J.D., Dennison E. et al. Bisphosphonate drug holidays: we reap what we sow // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27. № 3. P. 849–852.
12. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1613–1620.
13. Leslie W., Lix L., Johansson H. et al. Does osteoporosis therapy invalidate FRAX for fracture prediction? // *J. Bone Miner. Res.* Vol. 27. № 6. P. 1243–1251.
14. Watts N.B., Chines A., Olszynski W.P. et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 3. P. 365–372.
15. Ensrud K.E., Barrett-Connor E.L., Schwartz A. et al. Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the fracture intervention trial long-term extension // *J. Bone Miner. Res.* 2004. Vol. 19. № 8. P. 1259–1269.
16. McNabb B.L., Vittinghoff E., Schwartz A.V. et al. BMD changes and predictors of increased bone loss in postmenopausal women after a 5-year course of alendronate // *J. Bone Miner. Res.* 2013. Vol. 28. № 6. P. 1319–1327.
17. Chiha M., Myers L.E., Ball C.A. et al. Long-term follow-up of patients on drug holiday from bisphosphonates: real-world setting // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 6. P. 989–994.
18. Eastell R., Hannon R.A., Wenderoth D. et al. Effect of stopping risedronate after long-term treatment on bone turnover // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 11. P. 3367–3373.
19. Xu L.H., Adams-Huet B., Poindexter J.R., Maalouf N.M. Determinants of change in bone mineral density and fracture risk during bisphosphonate holiday // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27. № 5. P. 1701–1708.
20. Ringe J.D., Schacht E. Natürliches vitamin D oder alfacalcidol als folgebehandlung langjähriger bisphosphonat-therapie bei postmenopausaler osteoporose // *Osteologie.* 2012. Vol. 21. P. 83–87.
21. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 82. № 2. P. 102–107.
22. Dukas L., Schacht E., Mazor Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of < 65 ml/min // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
23. Ringe J.D., Faber H., Fahramand P., Schacht E. Alfacalcidol versus plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid/inflammation-induced osteoporosis // *J. Rheumatol. Suppl.* 2005. Vol. 76. P. 33–40.

## Drug Holiday during Bisphosphonate-Based Treatment

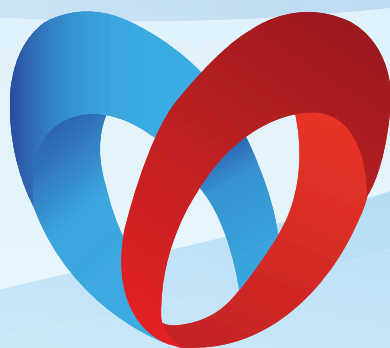
O.A. Nikitinskaya, N.V. Toropectsova

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Natalya Vladimirovna Toropectsova, torop@irramn.ru

*Bisphosphonates applied for three-five years proved to be efficient in lowering fracture risk during placebo-controlled studies, are now widely used for treating osteoporosis worldwide. However, the data on potential side effects related to long-term administration of bisphosphonates contributed to emerging concept about drug holiday. Here, we discuss approaches to determine optimal duration of using bisphosphonates, duration of drug holiday considering individual risk and benefits of such treatment. Alfacalcidol is a drug of choice for monotherapy of patients with osteoporosis during drug holiday.*

**Key words:** osteoporosis, fracture risk, bisphosphonates, drug holiday, alfacalcidol



**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ  
НАЦИОНАЛЬНЫЙ  
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**



**20-23 сентября 2016 года  
Екатеринбург**

[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)





**29–30 ноября 2016 года состоится XV ассамблея «Здоровье Москвы».**  
**Местом проведения форума станет Международный выставочный центр «Крокус Экспо», Москва**

### Организаторы

Правительство Москвы  
Департамент здравоохранения города Москвы  
НИИ организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента  
здравоохранения города Москвы

### Целевая аудитория

Главные врачи, организаторы здравоохранения, директора НИИ, заведующие отделениями, научные сотрудники, врачи и специалисты следующих направлений: терапия, кардиология, эндокринология, гастроэнтерология, неврология, ревматология, пульмонология, нефрология, инфекционные болезни, педиатрия, неонатология, хирургия, акушерство и гинекология, урология, травматология и ортопедия, нейрохирургия, анестезиология и реаниматология, оториноларингология, офтальмология, стоматология, онкология, дерматовенерология, психиатрия и психотерапия, фтизиатрия и аллергология, гематология и трансфузиология, наркология, фармакология, репродуктология, гериатрия, комбустиология, рентгенология и радиология, реабилитология, лабораторные исследования, колопроктология и др.

### Основные направления научной программы

- Модернизация сферы здравоохранения и фармацевтической отрасли в России
- Совершенствование системы обязательного медицинского страхования и ее законодательные изменения в 2016 году
- Специализированная медицинская помощь
- Интеграция программ модернизации и оптимизации структуры современных ЛПУ
- Современные модели непрерывного медицинского образования в России
- Юридические и правовые аспекты деятельности врача и медицинского персонала
- Научно-практическая деятельность специалистов
- Профилактика, диагностика, лечение и реабилитация различных заболеваний и пр.

### Выставка

В рамках ассамблеи будет организована выставка современных достижений в области разработки и производства лекарственных средств, медицинских технологий и оборудования, расходных материалов, имеющих опыт успешного использования и применения на практике в лечебно-профилактических учреждениях города Москвы. В рамках ассамблеи будет представлена новейшая медицинская литература и информация.

### Доклады и тезисы

Специалисты, чья научно-практическая деятельность соответствует тематике ассамблеи, могут опубликовать тезисы своих работ в сборнике материалов. Поданные работы могут быть заявлены к устному докладу. Тезисы принимаются **до 15 сентября 2016 г.**

#### Секретариат ассамблеи:

тел.: +7 (495) 722-64-20, +7 (495) 518-26-70,  
e-mail: [info@moscowhealth.ru](mailto:info@moscowhealth.ru)  
Подробнее о мероприятии: [www.moscowhealth.ru](http://www.moscowhealth.ru)



**Конгресс-оператор:**  
ООО «КСТ Интерфорум»





IX Научно-практическая конференция

# Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром

11 октября 2016  
Здание правительства Москвы



**МЕДЗНАНИЯ<sup>+</sup>**  
+7(495) 614 43 63, 614 40 61  
[www.medQ.ru](http://www.medQ.ru) [info@medQ.ru](mailto:info@medQ.ru)



## ДАЖЕ МИНИМАЛЬНАЯ ТРАВМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СЕРЬЕЗНЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ

Пациенты с остеопорозом подвержены ежедневному риску. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Пролиа® снижает относительный риск перелома шейки бедра на 62% через 3 года лечения у пациентов в возрасте  $\geq 75$  лет (ARR=1.4%, P=0.007).<sup>\*1</sup> Простая подкожная инъекция<sup>2</sup> 1 раз в 6 месяцев хорошо переносится<sup>3</sup> и может помочь защитить ваших пациентов.

Реклама

### Краткая информация о препарате Пролиа® (деносуаб). Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011

#### Фармакологические свойства

Деносуаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносуаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и trabecularного слоев кости.

#### Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза, Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин, с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию. Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

#### Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, Гипокальциемия.

#### Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролиа® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносуаб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

#### Способ применения и дозы

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

#### Побочное действие

Очень часто ( $\geq 1/10$ ): боль в конечностях; Часто ( $\geq 1$  из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, экзема; Нечасто ( $\geq 1$  из 1000 и  $< 1$  из 100): диарея, мигрень, воспаление подночной клетчатки, инфекции уха; редко ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ): реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролиа®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости.

#### Особые указания

Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата Пролиа®, Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносуабом. Рекомендуется мо-

нитринг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии.

У пациентов, получающих препарат Пролиа®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подножной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подножной клетчатки.

Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролиа® в клинических исследованиях. Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролиа® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролиа® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта, во время лечения препаратом Пролиа® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролиа®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Пролиа®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролиа®, Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролиа®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны касаться резинового напальчника иглы (производное латекса). Пролиа® содержит также не активное вещество (деносуаб), как и Экзожиба®. Пациенты, получающие Пролиа®, не должны принимать препарат Эксджива®.

#### За дополнительной информацией по препарату Пролиа® обращайтесь:

ООО «Амджен» 123317, Москва, Пресненская набережная, д.8, строение 1, 7 этаж  
Тел: +7 (495) 745 04 78, Факс: +7 (499) 995 19 65

\*ARR – снижение абсолютного риска. Данные post-hoc анализа

#### References:

- Boonen S et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: 1727–1736.
- Инструкция по применению препарата ПРОЛИА® (деносуаб)
- Cummings SR et al. *N Engl J Med* 2009; **361**: 756–765.

DMB-RUS-AMG-400-2014-December-P

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

**AMGEN®**

ООО «Амджен», 123317, Москва, Пресненская набережная, д. 8, строение 1, 7 этаж  
Тел: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

**пролиа**  
деносуаб

ПРЕДУПРЕДИ ПОСЛЕДСТВИЯ