



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

Бисфосфонаты (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],

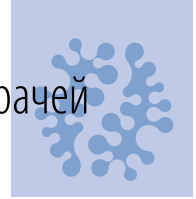
и остеонекроз челюсти [6]. Поэтому потребовалось определить оптимальный период лечения для достижения максимального эффекта в отношении снижения риска остеопоротических переломов при минимальном риске отдаленных НЯ. Предпосылками для этого послужили данные двух клинических исследований, в которых пациентки 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].

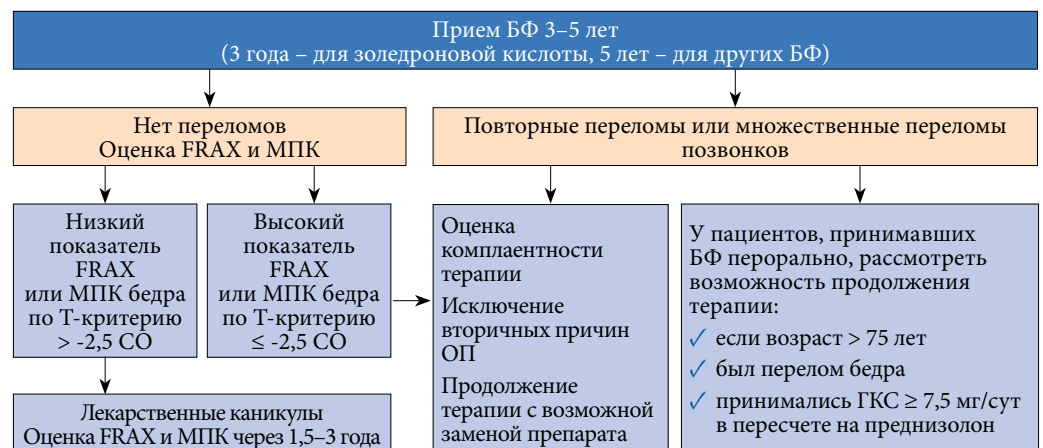


Рисунок. Алгоритм мониторинга длительной терапии ОП



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 Д₃ 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 D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа Д₃-Тева®, способен бороться с остеопорозом¹ и избавлять от его последствий².

Торговое название: Альфа Д₃-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 Д₃-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. Валуевская 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.* 2007. Vol. 22. № 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. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Natalya Vladimirovna Toroptsova, 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