

РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ, ОСТЕОАРТРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА.*

КАЗАНЬ 8-10 СЕНТЯБРЯ 2016 Г. СИМПОЗИУМ КОМПАНИИ АМДЖЕН: КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ УСПЕХА ДЛИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА. ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

Остеопороз – системное заболевание, характеризующееся снижением массы костной ткани, нарушением ее микроархитектурного строения и приводящее к увеличению риска переломов. В настоящее время поиску оптимального метода терапии остеопороза уделяется особое внимание.

В Казани 9 сентября 2016 г. в рамках Российского конгресса по остеопорозу, остеоартрозу и другим метаболическим заболеваниям скелета состоялся спутниковый симпозиум компании «Амджен». На мероприятии прозвучали доклады российских и зарубежных специалистов, посвященные практическим вопросам лечения остеопороза и профилактики переломов. В частности, рассмотрены преимущества применения современных антирезорбтивных препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ ФАКТОРЫ УСПЕХА В ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА: ЛЕЧЕНИЕ ДО ДОСТИЖЕНИЯ ЦЕЛИ

Профессор Колумбийского университета (США), д.м.н. Джон БИЛЕЗИКЯН (John BILEZIKIAN) акцентировал внимание аудитории на изменении стратегии терапии остеопороза. В ее основе лежит принцип «лечение до достижения цели», то есть при разработке тактики ведения пациентов необходимо определить клинически значимые конечные точки, достижение которых позволит улучшить исход заболевания. Такая стратегия оказалась наиболее эффективной при лечении таких хронических заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, ревматоидный артрит. Однако приходится констатировать, что для остеопороза до сих пор четкие целевые значения терапии не определены.

Поскольку остеопороз – системное нарушение скелета, характеризующееся снижением прочности костной ткани, что повышает риск переломов¹, а прочность костной ткани определяется ее плотностью и качеством, логично предположить, что лечение должно способствовать достижению оптимальной плотности, качества и прочности кости. Это в свою очередь позволит снизить риск остеопоротических переломов. Текущие рекомендации при терапии постменопаузального остеопороза предполагают выявление и лечение пациентов группы риска для предотвращения таких переломов².

Определение целевых значений терапии остеопороза имеет важное значение для ее индивидуализации (в зависимости от риска переломов и/или показателей минеральной плотности кости (МПК)), оценки соотношения «польза/риск», упрощения принятия решений об изменении или отмене терапии, повышения комплаентности пациентов лечению³.

Докладчик отметил, что существуют потенциальные ограничения достижения целевых значений. Так, определение одного целевого значения может привести к недооценке других потенциальных факторов риска. Пограничное целевое значение не гарантирует сопоставимого снижения риска переломов у разных пациентов. Не решено, что следует делать, когда пациент достигает целевых значений. Кроме того, при реализации современной концепции лечения необходимо учитывать такие проблемы клинической практики, как недостаточность диагностики и терапии остеопороза, а также несоблюдение ее режима.

В настоящее время для диагностики остеопороза применяются критерии Всемирной организации здравоохра-

нения. В соответствии с ними значения МПК, отклоняющиеся от пика костной массы (Т-критерий) менее, чем на 1 стандартное отклонение (СО), расцениваются как норма, на -1 – -2,5 СО – как остеопения, более чем на -2,5 СО – как остеопороз.

В ходе многочисленных исследований установлена значимая корреляция между снижением МПК и риском переломов.

Результаты исследования FLEX, в котором оценивалась динамика МПК через десять лет в группах больных, продолживших принимать алендронат в течение всего периода наблюдения или переведенных на плацебо через первые пять лет активного лечения, продемонстрировали зависимость частоты клинических переломов костей и МПК проксимального отдела бедра, достигнутой после пяти лет терапии антиостеопоротическим препаратом. Так, у продолживших прием алендроната риск переломов был значительно ниже⁴.

В то же время более значительный рост МПК в позвоночнике и бедре на фоне терапии связан со снижением риска перелома позвонков⁵.

Для лечения остеопороза используют антирезорбтивные препараты, ведущее место среди которых занимают бисфосфонаты и деносумаб. На сегодняшний день получены данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного применения деносумаба – в течение восьми лет (продленная фаза исследования FREEDOM). Такая терапия ассоциировалась с продолжением прироста МПК позвоночника и бедра и снижением риска внепозвоночных переломов по сравнению с терапией плацебо⁶.

Прием деносумаба в течение восьми лет позволяет женщинам, страдающим остеопорозом, достичь неosteопоротических значений Т-критерия.

Результаты исследований свидетельствуют о необходимости продолжения терапии остеопороза деносумабом после достижения целевых показателей. Так, после прекращения использования препарата показатели МПК поясничного отдела позвоночника значительно снижаются и восстанавливаются после возобновления применения⁷.

Профессор Дж. Билезикян подчеркнул, что у больных остеопорозом первичные переломы обуславливают высокий риск переломов в будущем. В ряде исследований зафиксированы серьезные остеопоротические переломы в течение пяти лет после переломов бедра, плеча или клини-

* напечатано в журнале "Эффективная фармакотерапия. Эндокринология" № 4-5 2016 г. стр. 50-56, публикуется с разрешения редакции

ческих переломов позвонков. После перенесенного перелома любой локализации риск повторного перелома удваивается^{8,9}.

В заключение докладчик отметил, что при выборе лекарственного средства необходимо учитывать особенности каждого больного: наличие факторов риска переломов, показатели МПК, маркеров костной резорбции. Задача врача – оценить краткосрочную и долгосрочную вероятность перелома и на основании этого принять решение о лечении.

В ряде случаев общепринятые методы лечения пероральными бисфосфонатами являются неэффективными. Пациентам с высоким риском остеопоротических переломов, в том числе повторных, показано непрерывное длительное лечение эффективным антирезорбтивным средством, таким как деносумаб.

1. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy // NIH Consens. Statement 2000. Vol. 17. № 1. P. 1–45.

2. Kanis J.A., McCloskey E., Branco J. et al. Goal-directed treatment of osteoporosis in Europe // Osteoporos. Int. 2014. Vol. 25. № 11. P. 2533–2543.

3. Lewiecki E.M., Cummings S.R., Cosman F. Treat-to-target for osteoporosis: is now the time? // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98. № 3. P. 946–953.

4. Bauer D.C., Schwartz A., Palermo L. et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study // JAMA Intern. Med. 2014. Vol. 174. № 7. P. 1126–1134.

5. Wasnich R.D., Miller P.D. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 1. P. 231–236.

6. 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.

7. 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.

8. Van Geel T.A., Huntjens K.M., van den Bergh J.P. et al. Timing of subsequent fractures after an initial fracture // Curr. Osteoporos. Rep. 2010. Vol. 8. № 3. P. 118–122.

9. Ryg J., Rejnmark L., Overgaard S. et al. Hip fracture patients at risk of second hip fracture: a nationwide population-based cohort study of 169,145 cases during 1977–2001 // J. Bone Miner. Res. Vol. 24. P. 1299–1307.

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА: ДАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Профессор кафедры семейной медицины Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова, президент Российской ассоциации по остеопорозу, д.м.н. Ольга Михайловна Лесняк представила результаты клинических исследований, посвященных эффективности и безопасности длительного лечения остеопороза.

Ольга Михайловна отметила, что остеопороз, как и другие хронические заболевания, требует длительного лечения. При выборе препарата необходимо проанализировать данные о его безопасности и сохранении клинического эффекта в течение длительного времени.

Многочисленные исследования подтверждают целесообразность длительного лечения деносумабом. Оптимальный режим применения – 60 мг п/к один раз в шесть месяцев.

Эффективность деносумаба при постменопаузальном остеопорозе изучалась в исследовании FREEDOM. Первая

часть исследования FREEDOM, длившаяся три года, показала, что на фоне лечения деносумабом в дозе 60 мг п/к МПКв позвончнике, общем показателе бедра, шейке бедра увеличилась по сравнению с приемом плацебо.

В продленную фазу исследования FREEDOM (extension) вошли 4550 женщин, завершившие исследование: 2343 из них продолжили прием деносумаба (данные за десять лет), 2207 – переведены с плацебо на деносумаб (данные за семь лет). У пациенток первой группы увеличение МПК продолжилось во всех отделах скелета. Так, средний прирост МПК за десять лет составил 21,6% в позвончнике и 9,1% в бедре. У пациенток второй группы сократилась частота переломов позвонков, бедренной кости⁶.

По данным исследователей, ежегодная частота позвоночных и внепозвоночных переломов на фоне терапии деносумабом оставалась низкой в течение всего периода наблюдения. Отмечалась также низкая частота развития нежелательных явлений, в том числе серьезных. Незарегистрированные ранее побочные эффекты не наблюдались¹⁰.

В исследовании FREEDOM в группах деносумаба и плацебо наблюдалось сопоставимое количество побочных эффектов. В продленной фазе исследования их число не увеличилось.

Особый интерес представляет анализ частоты развития различных инфекций на фоне терапии деносумабом. Это обусловлено тем, что RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor-κB) и лиганд RANK (RANKL) экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, что подразумевает изменение их функций во время применения деносумаба. Согласно результатам исследования FREEDOM, общее число инфекционных осложнений в группе деносумаба было не выше, чем в группе плацебо. У пациентов, получавших деносумаб, в первой части исследования наблюдались серьезные инфекции брюшной полости, мочевыводящих путей и уха, однако повышения риска сепсиса или смерти не зафиксировано. С увеличением длительности терапии частота побочных эффектов снижалась.

На фоне терапии деносумабом отмечены случаи гипокальциемии. Для ее профилактики все больные должны получать препараты кальция и витамина D. Необходимо отметить, что наличие гипокальциемии является противопоказанием к применению препарата. В продленной фазе исследования зарегистрировано восемь случаев тяжелой симптомной гипокальциемии, которая быстро купировалась после назначения препаратов кальция с витамином D. При этом семь из восьми пациентов страдали тяжелой почечной недостаточностью.

В продленной фазе исследования FREEDOM развитие остеонекроза нижней челюсти подтверждено в четырех случаях: в двух у пациентов, которые начали лечение деносумабом, и в двух у пациентов, продолжавших его применение.

Кроме того, деносумаб не замедлял консолидацию переломов и не увеличивал риск развития онкологических заболеваний.

Несмотря на то, что деносумаб и бисфосфонаты относятся к одной и той же группе препаратов, механизмы их действия существенно различаются. Деносумаб представляет собой полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL. RANKL – цитокин семейства фактора некроза опухоли. Это основной белок костной резорбции, который продуцируется остеобластами. Деносумаб связывает и ингибирует RANKL, препятствует его связыванию с RANK, а также ингибирует образование остеокластов, их активность и выживание.

Бисфосфонаты не влияют на RANK, RANKL, они связываются с костной тканью и поглощаются остеокластами. Накапливаясь в митохондриях, вещество нарушает энергетический баланс клетки и ускоряет ее апоптоз.

В отличие от бисфосфонатов деносумаб циркулирует в крови и межклеточной жидкости в течение полугода. Этим объясняется его более выраженный клинический эффект^{11, 12}.

Далее докладчик представила результаты двух сравнительных многоцентровых рандомизированных исследований деносумаба с бисфосфонатом алендронатом – DECIDE и STAND. В исследовании DECIDE принимали участие женщины в постменопаузальном периоде, ранее не получавшие лечение. В ходе исследования установлено, что терапия деносумабом характеризуется более выраженным повышением МПК бедра по сравнению с терапией алендронатом¹³. В исследовании STAND с участием пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низким показателем МПК зафиксирован более высокий прирост МПК и снижение маркеров костной резорбции в группе, переведенной на деносумаб, по сравнению с группой, продолжавшей терапию алендронатом. Деносумаб и алендронат имели сходные профили безопасности¹⁴.

Проведено исследование фазы III по оценке эффективности перевода на деносумаб или ибандронат женщин в постменопаузе, ранее получавших субоптимальную ежедневную или еженедельную терапию бисфосфонатами. Основным конечными точками стали оценка безопасности терапии, процентное изменение МПК бедра, шейки бедра и поясничного отдела позвоночника к 12 месяцу терапии от исходного, а также процентное изменение уровня маркеров костной резорбции через один и шесть месяцев от исходного¹⁵. Полученные данные подтвердили способность деносумаба быстро и выраженно тормозить костную резорбцию, а также значимо повышать уровень МПК во всех отделах скелета. По числу побочных эффектов группы практически не различались, за исключением случаев экземы, гиперчувствительности и желудочно-кишечных расстройств. В группе больных, принимавших деносумаб, их было больше.

Другое сравнительное исследование фазы III, изучавшее эффективность перевода на деносумаб или ризедронат женщин в постменопаузе, недостаточно приверженных терапии алендронатом, продемонстрировало более выраженную положительную динамику МПК бедра, шейки бедра и поясничного отдела позвоночника к 12 месяцу от исходного в группе деносумаба по сравнению с группой ризедроната¹⁶.

Применение деносумаба в течение шести месяцев приводило к быстрому снижению маркеров резорбции костной ткани – в среднем на 60,6%.

Часто в случае неэффективности пероральных бисфосфонатов пациентов переводят на один из внутривенных бисфосфонатов, поскольку считается, что они имеют более высокую эффективность. В клинической практике наиболее широко используется золедроновая кислота. Сравнение эффективности деносумаба и золедроновой кислоты проводилось в двойном слепом рандомизированном исследовании. В него были включены 643 пациентки с постменопаузальным остеопорозом, не менее двух лет получавшие пероральные бисфосфонаты. Участниц рандомизировали на две группы. Первая получала деносумаб в дозе 60 мг п/к один раз в шесть месяцев, вторая – золедроновую кислоту в дозе 5 мг в/в один раз в год. Через 12 месяцев прирост МПК был существенно выше в группе деносумаба. Снижение уровня С-телопептида в сыворотке крови и N-терминального пропептида проколлагена I-го типа в группе деносумаба также было более значительным по сравнению с таковым в группе золедроновой кислоты. Частота побочных эффектов в обеих группах была аналогичной. Случаи остеонекроза нижней челюсти, гипокаль-

циемии и задержки консолидации переломов зарегистрированы не были. Зафиксировано три атипичных перелома бедра: два в группе деносумаба и один в группе золедроновой кислоты¹⁷.

Таким образом, деносумаб, представляющий собой моноклональное антитело RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом, ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов.

Обратимостью механизма действия обуславливает необходимость длительного, а возможно, и постоянного применения. Эффективность препарата сохраняется высокой на протяжении всего периода применения при хорошем профиле безопасности.

10 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 // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2015.

Baron R., Ferrari S., Russell R.G.

11 Baron R., Ferrari S., Russell R.G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects // Bone. 2011. Vol. 48. № 4. P. 677–692.

12 Kostenuik P.J., Nguyen H.Q., McCabe J. et al. Denosumab, a fully human monoclonal antibody to RANKL, inhibits bone resorption and increases BMD in knock-in mice that express chimeric (murine/human) RANKL // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 2. P. 182–195.

13 Brown J.P., Prince R.L., Deal C. et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 1. P. 153–161.

14 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.

15 Recknor C., Czerwinski E., Bone H.G. et al. Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial // Obstet. Gynecol. 2013. Vol. 121. № 6. P. 1291–1299.

16 Roux C., Hofbauer L.C., Ho P.R. et al. Denosumab Vol. 58. P. 48–54.

17 Miller P., Pannaciuilli N., Brown J. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 1181. Abstr. 898.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА ПРОЛИА (ДЕНОСУМАБ)

Главный научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий Эндокринологического научного центра Минздрава России, д.м.н., профессор Людмила Яковлевна РОЖИНСКАЯ представила данные собственных наблюдений применения деносумаба в клинической практике.

Под наблюдением находились 144 пациента, применявших препарат Пролия от одного до четырех лет. Подавляющее число пациентов были женщины с постменопаузальным остеопорозом в возрасте 54–91 года, из них 73% с предшествующими переломами. Другая группа включала 27 женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет с остеопорозом и первичным гиперпаратиреозом (ПГПТ). Из них: у 7 – неуточненная топика образования околощитовидных желез, у 5 – рецидив мягкого течения после первой операции, у 15 – отказ от операции или противопоказания из-за сопутствующих заболеваний. Возраст пациентов – 63 – 92 года. 10 из них получали цинакалцет. В отдель-

ную группу больных вошли 10 женщин в возрасте 54–75 лет с постменопаузальным остеопорозом, имевших в анамнезе эстрогензависимый рак молочной железы и получавших терапию ингибиторами ароматазы. Три из них ранее перенесли перелом. Наблюдали еще пять женщин в постменопаузе с переломами тел позвонков, которые принимали глюкокортикостероиды, и шесть мужчин с сенильным остеопорозом с предшествующими переломами в возрасте 76–92 лет.

У 45 из 144 больных в анамнезе хроническая болезнь почек III–IV стадии – скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 55–24 мл/мин. Одна пациентка была на гемодиализе, два пациента с тяжелым остеопорозом после аллотрансплантации почки.

У 90 пациентов в динамике измеряли уровень МПК, у всех больных – уровень кальция, креатинина, фосфора, щелочной фосфатазы.

Витамин D исходно измерен у 60% (85) больных.

Уровень маркеров костной резорбции в динамике определяли у 65% (93) больных.

Деносумаб назначен как первичная терапия 15% больным, остальные в течение двух – восьми лет, до назначения деносумаба, получали различные бисфосфонаты. Три пациентки принимали стронция ранелат и три – терипаратид.

Всем больным рекомендованы препараты витамина D, пациентам без ПГПТ – препараты кальция. При подтвержденном дефиците или недостатке витамина D до начала терапии деносумабом проводили их коррекцию. Гипокальциемии исходно ни у одного пациента не наблюдалось.

Анализ результатов лечения деносумабом продемонстрировал снижение маркеров костной резорбции в первые три – шесть месяцев практически у всех пациентов – от 0,353–0,96 до 0,09–0,01 нг/мл вне зависимости от диагноза, пола и возраста. Прирост МПК в позвонках составлял от 2,5 до 6,8% в год, в шейке бедра – от 1,8 до 3%. У пациентов с ПГПТ прирост МПК в лучевой кости на втором году лечения – от 1,3 до 2,1%. Не повысился уровень МПК у трех пациентов с глюкокортикостероидным остеопорозом, у пациентки на гемодиализе. При этом потери МПК у больных, принимающих глюкокортикостероиды не зафиксировано.

Из всей выборки у одной пациентки с постменопаузальным остеопорозом через пять месяцев после первой инъекции деносумабом зарегистрирован перелом лучевой кости (падение на лед) и один хирургический перелом шейки плеча.

Снижения роста за время наблюдения не отмечалось.

Терапия деносумабом характеризовалась как безопасная и хорошо переносимая. Среди нежелательных явлений встречались кожные реакции у двух пациенток с постменопаузальным остеопорозом, что потребовало отмены лечения. У одной пациентки наблюдалось усиление боли в костях и спине, которая послужила причиной отказа от второй инъекции препарата. Не захотел продолжать терапию после трех инъекций деносумаба 92-летний пациент из-за боязни прогрессирования катаракты.

Гипокальциемия, в том числе у пациентов с хронической болезнью почек, снижение СКФ и повышение уровня креатинина не отмечены.

Далее профессор Л.Я. Рожинская провела разбор нескольких клинических случаев.

Клинический случай 1. Пациентка Т., 88 лет, с жалобами на боли в спине, менопауза с 42 лет. В семейном анамнезе перелом бедра у отца в возрасте 82 лет. Остеопороз выявлен за десять лет до обращения, перелом лучевой кости в 70 лет, плечевой кости в 72 года, компрессионные переломы тел позвонков в 75 лет установлены при обследовании. В 2006 г. МПК в L1–L4 – 3,5% SD по Т-критерию,

шейке бедра – 3,0%. Больная получала лечение в течение трех лет алендронатом, далее в течение трех лет ибандроном. В первые годы терапии отмечен прирост МПК до 4% в позвонках и до 2,5% в бедре. В 2012 г. зафиксировано снижение уровня витамина D до 10,6 нг/мл. Добавлен колекальциферол. В 2013 г. пациентка перенесла три падения и перелом левой лучевой кости. Результаты денситометрии показали отрицательную динамику уровня МПК. При дообследовании: кальций, фосфор, креатинин, щелочная фосфатаза, кальций в суточной моче – в норме, витамин D – 18,2 нг/мл, маркер костной резорбции – в норме, остеокальцин – 32,4 нг/мл. На рентгенограммах позвонков – снижение высоты Th12 до третьей степени.

Пациентке поставлен диагноз: постменопаузальный остеопороз, тяжелая форма с переломами тел позвонков, обеих лучевых костей, плечевой кости, отрицательная динамика на фоне терапии бисфосфонатами.

Был назначен колекальциферол 50000 МЕ в неделю в течение шести недель, затем поддерживающая доза 15000 МЕ в неделю, кальций карбонат – одна таблетка после ужина, Пролиа 60 мг п/к один раз в шесть месяцев.

Через три месяца после первой инъекции препарата Пролиа отмечено значительное снижение маркера костной резорбции – 0,08 нг/мл (на 78%), повышение уровня витамина D – до 31 нг/мл, все остальные показатели в норме. На фоне лечения нежелательных явлений отмечено не было.

Через шесть месяцев от начала терапии пациентка отмечала улучшение общего состояния, отсутствие боли в спине, расширение двигательной активности. Через год сохранялись целевые значения витамина D, продолжилось снижение уровня маркеров костной резорбции. Прирост МПК в позвонках на 3,2%, в бедренной кости на 3,4%. Новых переломов, снижения роста не зафиксировано. Через три года лечения новые переломы не отмечены, пациентка продолжает быть активной. МПК в позвонках +8,4%, в бедренной кости +4,7%. Рекомендовано продолжить лечение препаратом Пролиа, колекальциферолом 15000 МЕ в неделю, Кальцемином Аванс по одной таблетке после ужина.

Клинический случай 2. Пациент Ш., 76 лет, жалуется на боли в тазобедренных суставах и слабость в ногах. В анамнезе: ишемическая болезнь сердца, нестабильная стенокардия, два стентирования коронарных артерий (1999 и 2012 гг.), артериальная гипертензия 3-й степени. Распространенный спондилоартроз с выраженным вторичным корешковым синдромом, коксартроз. В 2011 г. диагностирован остеопороз без переломов, снижение уровня МПК до –2,8 SD по Т-критерию. В позвоночнике уменьшения МПК не зафиксировано, в лучевой кости – –3,6SD. При обследовании у больного выявлена гиперкальциемия 2,6–2,75 ммоль/л, повышение уровня паратгормона – 180 пг/мл, маркера костной резорбции и остеокальцина. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) выявлены гиперплазия трех околощитовидных желез размером от 0,9×0,7 до 1,2×0,9 см, конкременты в почках до 0,6 см без клиники мочекаменной болезни. Пациенту поставлен диагноз: ПГПТ с гиперкальциемией, гиперкальциурия, гиперплазия трех околощитовидных желез, костно-висцеральная форма (остеопороз без переломов, нефролитиаз), мягкое течение. В 2011 г. назначено капельное вливание золедроновой кислоты в дозе 5 мг один раз в год. На фоне инъекций Акласты в декабре 2012 г. отмечен прирост МПК в бедренной кости до 4%, в позвонках и лучевой кости изменения отсутствовали. В 2014 г. после трех лет лечения золедроновой кислотой зафиксирована отрицательная динамика уровня МПК в шейке бедра – –5,2%, лучевой кости – –2,4%. Через шесть месяцев после введения золедроновой кислоты снижения уровня маркеров костной резорбции не наблюдалось. Уровень кальция в крови сохранялся в пределах 2,68–2,71 ммоль/л. Уровень паратгормона – 208–230 пг/мл.

Было принято решение с марта 2014 г. назначить пациенту препарат Пролиа в дозе 60 мг п/к один раз в шесть месяцев. К настоящему времени больному сделано пять инъекций, последняя – в марте 2016 г.

В апреле 2016 г. проведено обследование: кальций – 2,55 ммоль/л (верхний предел нормы), паратгормон – 166 пг/мл, фосфор – 1,01 ммоль/л, маркер костной резорбции – 0,069 нг/мл, остеокальцин – 14 нг/мл, кальций в моче – 8 ммоль/сут, витамин D – в норме. Результаты денситометрии показали прирост МПК в позвоночнике на 8,4%, в шейке бедра на 4,6%, средней трети лучевой кости на 2,6%. УЗИ околощитовидных желез и почек – без отрицательной динамики. Пациент продолжает терапию деносумабом.

Клинический случай 3. Пациентка А., 58 лет. Активных жалоб нет. В 2011 г. проведена тиреоидэктомия, радиойод-терапия по поводу папиллярного рака щитовидной железы. До 2016 г. получала супрессивные дозы тиреоидных гормонов, затем заместительную терапию. В 2013 г. – правосторонняя мастэктомия, лучевая терапия с последующим применением ингибитора ароматазы Аримидекса. В январе 2014 г. у пациентки произошел низкотравматичный перелом левой лучевой кости.

Данные анализов: кальций – 2,31 ммоль/л, витамин D – 17,1 нг/мл, креатинин – 55 мкмоль/л, кальций в моче – 3,69 ммоль/сут. Наблюдается незначительное повышение уровня бета-кросс-лапса (0,74 нг/мл), снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,009 мЕд/л. Свободный тироксин – 16 пмоль/л, тиреоглобулин – 0,1 нг/мл.

По данным денситометрии: МПК L1–L4 – -3,2%, шейка бедра – -1,9%, правая лучевая кость (33% радиус) – -2,9%. Снижения роста не отмечено. На боковых рентгенограммах позвоночника не выявлено уменьшения высоты тел позвонков. Больной поставлен диагноз: послеоперационный гипотиреоз, компенсация после тиреоидэктомии и радиойодтерапии по поводу рака щитовидной железы, состояние после правосторонней мастэктомии и лучевой терапии по поводу эстрогензависимого рака, терапии ингибиторами ароматазы. Остеопороз смешанного генеза без переломов с максимальным снижением уровня МПК в позвонках до -3,2 СО по Т-критерию, переломом лучевой кости, дефицит витамина D.

В данном клиническом случае факторами риска развития остеопороза и переломов стали низкая масса тела пациентки (рост 158 см, масса тела 53 кг), низкое потребление кальция, супрессивная терапия левотироксином и ингибиторами ароматазы.

С марта 2014 г. пациентке назначен препарат Пролиа в стандартной дозе один раз в шесть месяцев. Проведено шесть инъекций, последняя – в сентябре 2016 г. Рекомендованы также 1000 мг кальция ежедневно, 30 000 МЕ колекальциферола один раз в неделю (в дальнейшем доза снижалась до 5000 МЕ).

Результаты обследования после двух лет терапии деносумабом (май 2016 г.): уровень кальция, креатинина, витамина D в норме, маркеры костной резорбции сохраняются в пределах 0,06 нг/мл, ТТГ – 0,9 мЕд/л, паратгормона – 36,5 пг/мл. По данным денситометрии, значения МПК за два года терапии препаратом Пролиа в позвоночнике изменились с -3,2 до -2,7%, шейке бедра с -1,9 до -1,6%, в правой лучевой кости – с -2,9 до -2,8%.

Известно, что в течение десятилетий тамоксифен являлся основным препаратом терапии рака молочной железы. На сегодняшний день в профилактике рецидива эстрогензависимого рака молочной железы доказана эффективность ингибиторов ароматазы¹⁸. Они все чаще включаются в стандартные схемы лечения рака молочной железы, поскольку обладают более благоприятным профилем безопасности по сравнению с тамоксифеном¹⁹. Однако их применение в пе-

риод постменопаузы сопровождается повышением ремоделирования кости, что приводит к снижению МПК и увеличению частоты переломов. Поэтому в схему лечения таких больных должны добавляться остеомодифицирующие препараты. В ряде исследований доказана эффективность применения деносумаба для профилактики потери МПК и снижения риска переломов у пациентов, принимающих ингибиторы ароматазы в течение длительного времени²⁰.

В конце выступления профессор Л.Я. Рожинская подчеркнула, что показаниями к применению препарата Пролиа (деносумаб) являются постменопаузальный остеопороз, сенильный остеопороз у мужчин, потеря костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин, получающих гормондепривационную терапию.

18 Cheung K.L. Endocrine therapy for breast cancer: an overview // *Breast*. 2007. Vol. 16. № 4. P. 327–343.

19 Carpenter R., Miller W.R. Role of aromatase inhibitors in breast cancer // *Br. J. Cancer*. 2005. Vol. 93. Suppl. 1. S1–S5.

20 Ellis G.K., Bone H.G., Chlebowski R. et al. Randomized trial of denosumab in patients receiving adjuvant aromatase inhibitors for nonmetastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 4875–4882.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медикаментозная терапия остеопороза позволяет предотвратить дальнейшую потерю костной массы у пациентов с остеопорозом, улучшает микроархитектонику костей, увеличивает их прочность.

В составе препарата Пролиа – ингибитор резорбции костной ткани деносумаб. Деносумаб – полностью человеческое моноклональное антитело, высокоспецифичный ингибитор RANKL. Он подавляет образование, снижает функционирование и выживаемость остеокластов.

На фоне применения деносумаба уменьшается интенсивность костной резорбции.

На сегодняшний день получены данные об эффективности и безопасности длительного непрерывного применения деносумаба. Терапия деносумабом способствует увеличению уровня МПК не только в трабекулярной, но и в кортикальной кости. При этом положительная динамика отмечается рано и увеличивается с течением времени. Деносумаб подавляет маркеры костной резорбции. Стабильно пониженный их уровень сохраняется до полугода.

Препарат Пролиа предназначен для лечения постменопаузального остеопороза. Он также продемонстрировал эффективность в предупреждении переломов у мужчин, получавших андрогенную депривационную терапию по поводу рака предстательной железы. Кроме того, деносумаб снижает риск новых переломов тел позвонков у женщин, получающих лечение по поводу гормонально-зависимого рака молочной железы без метастатического поражения скелета.

Препарат Пролиа хорошо переносится и безопасен.

RESUME

Osteoporosis – is a systemic disease characterized by low bone mass, microarchitectural violation of its structure that leads to an increased risk of fractures. Currently, the method of finding the optimal therapy for osteoporosis given special attention.

In Kazan, September 9, 2016 in the framework of the Russian Congress on Osteoporosis, osteoarthritis and other metabolic diseases of the skeleton was held Amgen satellite symposium. The event included reports of Russian and foreign experts, dedicated to practical issues of the treatment of osteoporosis and fracture prevention with the particular emphasis on the benefits of using modern antiresorptive agents.