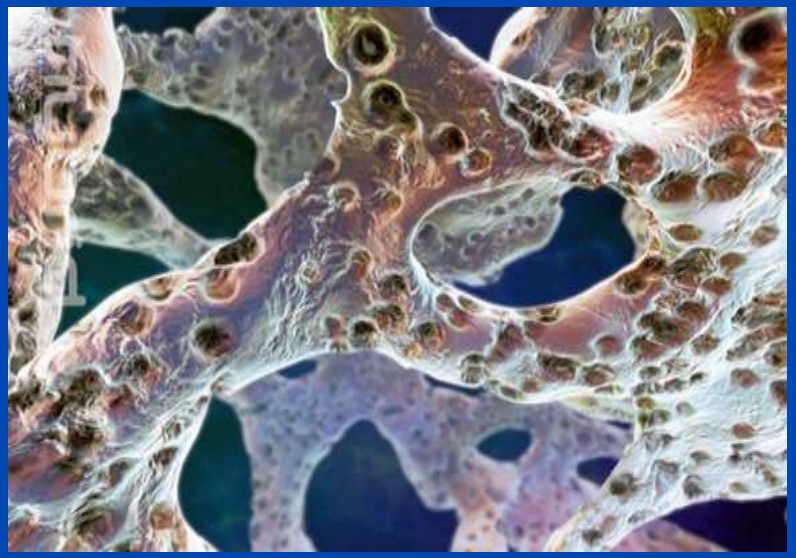
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ: подходы к диагностике и лечению



Доцент, к.мед.н Шпилевая Н.И

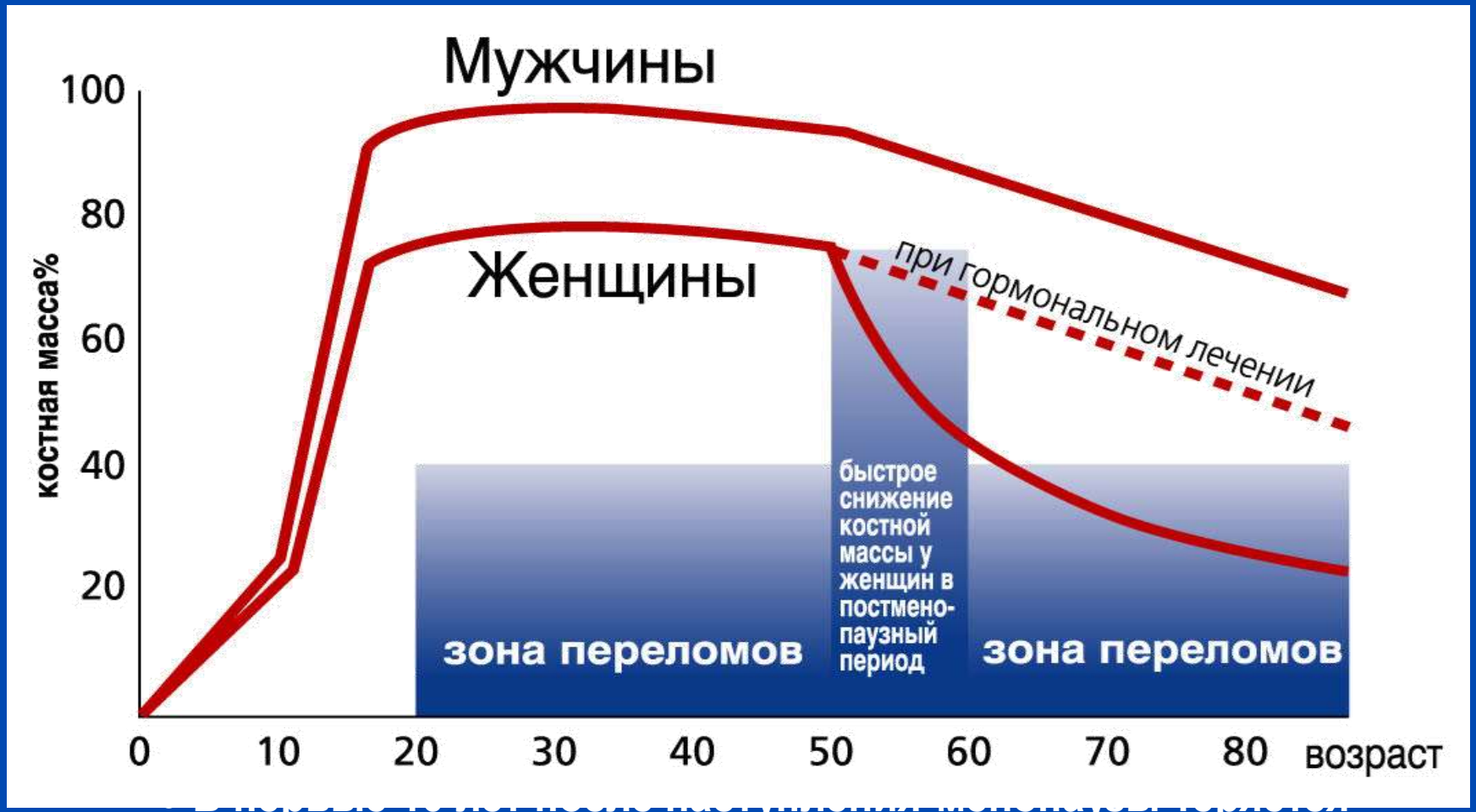
ОСТЕОПОРОЗ : развитие наших представлений за последние 50 лет

- Распространенность ОП – 19%(1950г.) и 30-50% (2000г.) до 50-70% (2020г.)
- Рентгенография и денситометрия, микрофокусная КТ, биопсия гребня ПК
- Профилактика ! переломов
- ГЗТ, бисфосфонаты и
- Препараты для лечения остеопороза, способные регенерировать костную ткань

T.W.ONeil. Looking back: developmentin our underst. of…osteoporosis over last 50 years/ Rheumatology 2005. -44 (Suppl)

2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

Прогрессирующая потеря костной ткани у женщин старше 50 лет



до 30% костной массы

Combston JE Osteoporosis Clin Endocrinol 1990;33:653-682

ОСТЕОПОРОЗ диагностика

- Рентгенографическая диагностика
- Радиоизотопные методы исследования
- Количественные методы определения плотности костной ткани: фотонная абсорбциометрия, **двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия**
- Количественная компьютерная томография
- Ультразвуковая костная денситометрия
- Лабораторная диагностика

ОСТЕОПОРОЗ денситометрия

- **В настоящее время применяется двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (DEXA)**
- **Костная масса оценивается по содержанию минералов на единицу площади кости (МПК, г/см^2), а также в процентном соотношении к нормативным показателям у людей соответствующего возраста и пола.**

Минеральная плотность костной ткани МПК

Норма	**< 1 SD**
Остеопения	**1-2.5 SD**
Остеопороз	**> 2.5 SD**
Тяжелый остеопороз	**> 2.5 SD + перелом(ы)**

1.155, d0 = 41.7
x 137

Scan Information:

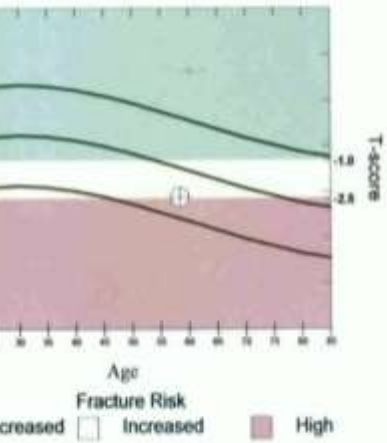
Scan Date: 27 May 2009 ID: A0527090F
Scan Type: x Lumbar Spine
Analysis: 27 May 2009 11:09 Version 12.6:3
Lumbar Spine
Operator: MB
Model: Discovery A (S/N 82861)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-score
L1	12.50	8.08	0.647	-2.5
L2	14.41	10.93	0.758	-2.5
L3	16.15	12.97	0.803	-2.6
L4	18.51	15.82	0.855	-2.4
Total	**61.56**	**47.80**	**0.776**	**-2.5**

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.035, BCF = 1.024, TH = 6.193
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

Total



e Female, Z-score vs. White Female. Source:Hologic

Physician's Comment:

k = 1.155, d0 = 46.0
104 x 107
NECK: -49 x 15

Scan Information:

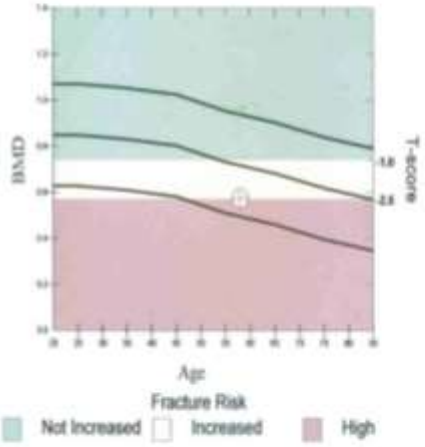
Scan Date: 25 February 2009 ID: A02250908
Scan Type: a Left Hip
Analysis: 25 February 2009 09:07 Version 12.6:3
Left Hip
Operator: MB
Model: Discovery A (S/N 82861)
Comment:

DXA Results Summary:

Region	Area (cm²)	BMC (g)	BMD (g/cm²)	T-score	Z-score
Neck	5.35	3.07	0.573	-2.6	-1
Troch	12.66	6.87	0.543	-1.6	-0
Inter	19.35	16.68	0.862	-1.5	-0
Total	37.36	26.62	0.713	-1.9	-1
Ward's	1.04	0.48	0.457	-2.4	-0

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.035, BCF = 1.024, TH = 5.565
WHO Classification: Osteoporosis
Fracture Risk: High

Neck



-score vs. White Female, Z-score vs. White Female. Source:NHANES

Physician's Comment:

У женщин в пременопаузе:

- используется Z-критерий
- **снижение костной массы диагностируется при Z- критерии < или = 2.0**
- женщин в пременопаузе при диагностике остеопороза нельзя основываться только на данных МПК, необходимо учитывать клиническую картину заболевания

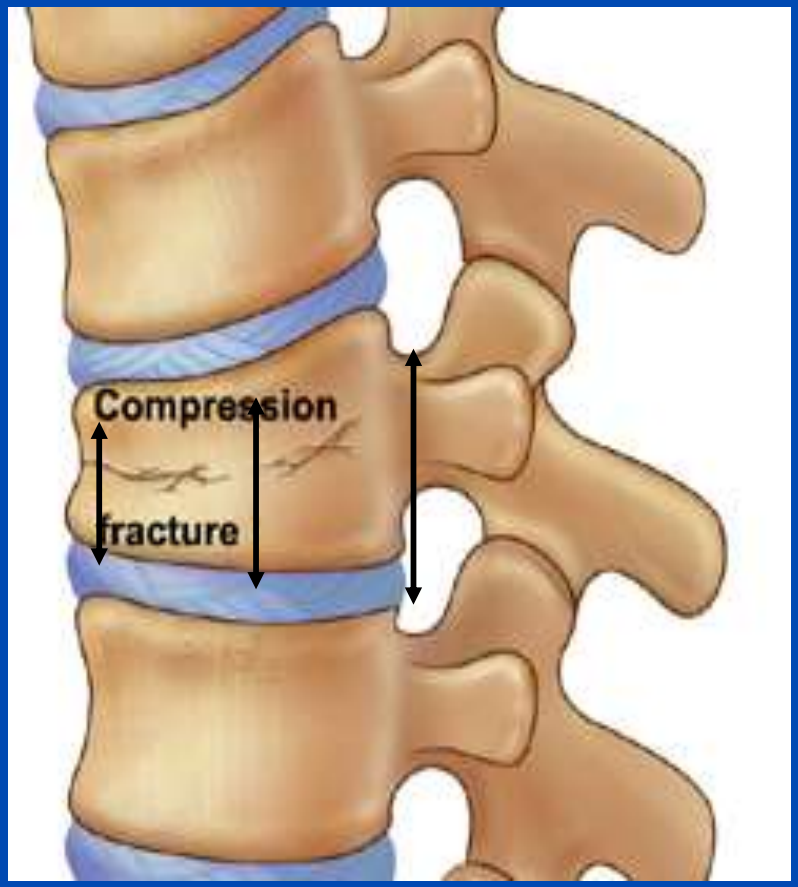
ОСТЕОПОРОЗ диагностика

- **Микрофокусная компьютерная томография** (неинвазивное изучение микроархитектуры кости с высокой степенью разрешения – дистальный отдел большеберцовой кости, шейка бедренной кости, интертрохантерный промежуток, толщина бедра)

- **Биопсия гребня подвздошной кости – с проведением гистоморфометрии** (архитектура, костное ремоделирование, минерализация кости)

ОСТЕОПОРОЗ рентген.морфометрия

- Вычисляются размеры высоты переднего (ha), заднего (hp) и среднего (hm) отделов тел позвонков на боковых рентгенограммах с Th4-L4.
- Уменьшение соотношения ha/hp – клиновидная деформация; hp/hm – двояковогнутая; ha/hp, hm/hp, hp/hp1 – компресионная.
- Снижение размеров одной из высот на 15%-25% рассматривается как перелом



2018-2020 СКЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЧЕНИЮ ОП тактика

Скрининг МПК (денситометрия)

- проводится 1 раз в год при подборе терапии и 1 раз в 2 года - при снижении факторов риска и стабилизации/повышении МПК
- Более частое проведение DEXA может быть продиктовано клинической ситуацией

2016-2020 CLINICIAN'S GUIDE TO PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS тактика

- Рентгенография позвоночника может проводится
  - женщинам старше 65 и мужчинам старше 70 лет для диагностики переломов
  - постменопаузальным женщинам и мужчинам 50 лет и старше с низкоэнергетическими переломами
  - женщинам и мужчинам 30-69 лет для диагностики перелома при снижении роста более, чем на 4 см или на 1.5 см при длительном приеме ГК

ОСТЕОПОРОЗ лабораторная диагностика

Маркеры обмена костной ткани:

формирование кости -

- Остеокальцин
- Прокалаген 1-го типа (N-конечный пропептид)

резорбция кости –

- С-телопептид колагена 1-го типа

показатели кальций – фосфорного обмена:

- **Кальций ионизированный -1,12-1,32 ммоль/л**
- **Кальций общий (сывор.) -2,2-2,36 ммоль/л**

2020 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОП тактика

- Снизить риск развития остеопороза (борьба с факторами риска!) и обусловленных ОП-переломов
- Рекомендовать диету, богатую фруктами и овощами, включающую достаточное поступление кальция (1000 мг в день для мужчин и женщин 50-70 лет и 1200 мг в день для женщин старше 51 и мужчин 71 года
- Потребление витамина D должно составлять 800 -1000 мг в день после 50 лет
- Рекомендованы регулярные упражнения для сохранения нормальной массы тела и мышечного тонуса
- Снизить риск падений пожилых пациентов!
- Скрининг МПК (денситометрия)

2020 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОП лечение

- Начинать лечение при установленном диагнозе ОП (МПКТ-индекс < 2.5 DEXA)
- Начинать лечение у постменопаузальных мужчин и женщин старше 50 лет при наличии остеопении и высоком риске переломов бедра и позвоночника
- Рекомендованные препараты для лечения – бисфосфонаты (алендронат, ибандронат, ризендронат, золедронат), ралоксифен, ГЗТ, терипаратид, деносумаб (FDA, EIOF), стронция ранелат (EIOF)

2020 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОП лечение

- Женщинам моложе 60 лет в постменопаузе с целью профилактики остеопороза дополнительно к вышеперечисленному может назначаться заместительная гормональная терапия женскими половыми гормонами (ЗГТ) независимо от наличия климактерических симптомов при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений
- Вопрос о назначении и длительности ЗГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учётом противопоказаний и возможного риска осложнений

Место глюкокортикоидных гормонов в современной ревматологической практике

- Ревматоидный артрит
- Системная красная волчанка
- Полимиозит
- Синдром Шегрена
- Системные васкулиты
- Системная склеродермия
- Острый микрокристаллический артрит
- Анкилозирующий спондилоартрит
- Побочные эффекты базисной терапии

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ - РФ/EULAR/ACR рекомендации по проведению системной ГК-терапии при ревматических заболеваниях -2017

- Побочные эффекты ГК-терапии должны обсуждаться с больным перед началом ГК-терапии
- Если предполагается использование ГК на длительный период, больной должен вести ГК-дневник (карту), где отмечаются дозы, режим приема, переносимость
- Начальная доза, скорость снижения ее и поддерживаюшая доза ГК зависят от активности заболевания, переносимости ГК и индивидуальны для каждого больного
- Перед началом ГК-терапии определяются сопутствующие состояния и факторы риска побочных эффектов, обязятельно учитывается наличие АГ, диабета, пептической язвы, недавних переломов, наличие хронической инфекции, дислипидемии и прием НПВП

ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ - РФ/ EULAR/ ACR рекомендации по проведению системной ГК-терапии при ревматических заболеваниях -2017

Диагноз глюкокортикоидного остеопороза следует ставить при снижении МПК, по данным DEXA (рентгеновской абсорбциометрии (Т-индекс), на 1 (ACR) - 1,5 (EULAR) стандартных отклонения от пиковой костной массы, (а не на 2,5 стандартных отклонения, как это принято при постменопаузальном ОП!)

Если пациент начинает прием ГК ≥ 7.5 мг (5 мг – ACR) в сутки более, чем на 3 мес, препараты кальция и витамина D назначаются дополнительно обязательно

Необходима оценка факторов риска

ГК ОСТЕОПОРОЗ факторы риска

- Высокая кумулятивная -ежедневная оза ГК
- Пульс-терапия ГК (внутривенное введение)
- Низкая масса тела
- Гипогонадизм, вторичный гиперпара-тиреоидизм
- Семейный анамнез ОП (переломы шейки бедра у родителей)
- Значимое и /или быстрое снижение МПК превышающее предыдущие данные
- Курение
- > 3 допустимых доз алкоголя в день

Основные препараты для лечения ОП

- Селективные модуляторы рецепторов к эстрогену (ралоксифен)
- Препараты паратиреоидного гормона (терипаратид)
- Бисфосфонаты (алендронат, ризендронат, ибандронат, золендронат)
- Стронция ранелат
- Деносумаб

БИФОСФОНАТЫ

- Основным фармакологическим эффектом БФ является более выраженное угнетение костной резорбции
- Снижают активность остеокластов за счет угнетения образования новых или снижения их выживаемости
- БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции, в том числе паратгормона

БИФОСФОНАТЫ АЛЕНДРОНАТ

Режим приема, дозы

- Принимать 1 таб запивая его большим количеством воды
- Не запивать АЛЕНДРОНАТ минеральной водой, кофе, чаем или соком
- Первый прием пищи возможен лишь через 30 минут после приема таблетки
- После приема АЛЕНДРОНАТА необходимо в течение 30 минут находиться в вертикальном положении

Бисфосфонаты

приверженность лечению

- **Основная причина отказов пациентов от продолжения лечения бисфосфонатами – неудобство в использовании и побочные эффекты**
- **Большинство пациентов и врачей предпочитают препараты с меньшей частотой введения**

The adherence gap: why osteoporosis patients don’t continue their treatment.
International Osteoporosis Federation, 2005

Бисфосфонаты

длительность терапии

- **Через 5 лет приема бисфосфонатов в табл. форме и 3 года внутривенных инъекций риск развития переломов должен быть переоценен**
- **Женщины в постменопаузе с высоким риском вертебральных переломом (или имеющимися переломами позвонков) могут продлить лечение табл. Бисфосфонатами до 10 лет , а внутривенными формами – до 6 лет**

Managing Osteoporosis in patients on long-term Bisphosphonate Treatment^
Report of a Task Force of the ASBMR, 2016

Бисфосфонаты

длительность терапии

- **Женщины в постменопаузе с низким риском вертебральных переломом (или положительным эффектом терапии – Т –критерий выше 2.5 или стабилизация МПК) , могут делать «каникулы» от 2 до 3 лет**

При этом обязательно проведение определения МПК в период этих перерывов

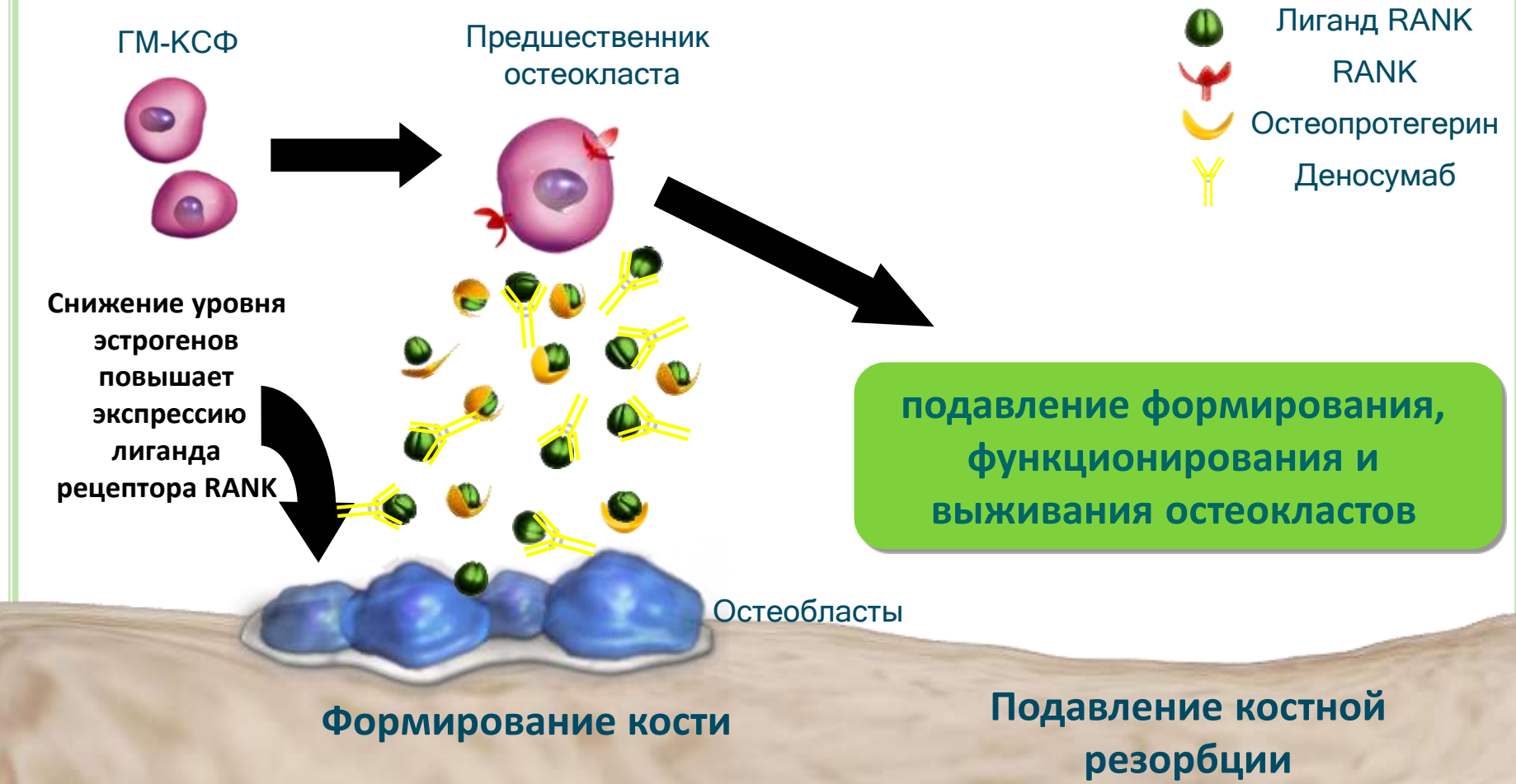
Managing Osteoporosis in patients on long-term Bisphosphonate Treatment^
Report of a Task Force of the ASBMR, 2016

Европейское агентство по лекарственным средством (EMEA) завершило пересмотр рекомендаций по препарату Протелос/Бивалос и инициирует дальнейшее ограничение его использования **пациентами, которые не могут принимать другие одобренные средства для лечения остеопороза.**

Кроме этого, эти пациенты должны быть подвергнуты регулярному врачебному контролю, и лечение **должно быть остановлено при обнаружении заболеваний сердца или проблем с кровообращением**, таких как неконтролируемая гипертензия или ИБС. Как было рекомендовано ранее, пациентам с имеющимися заболеваниями сердца или циркуляторными расстройствами в анамнезе, такими как инсульт или инфаркт, препарат не может быть назначен.

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

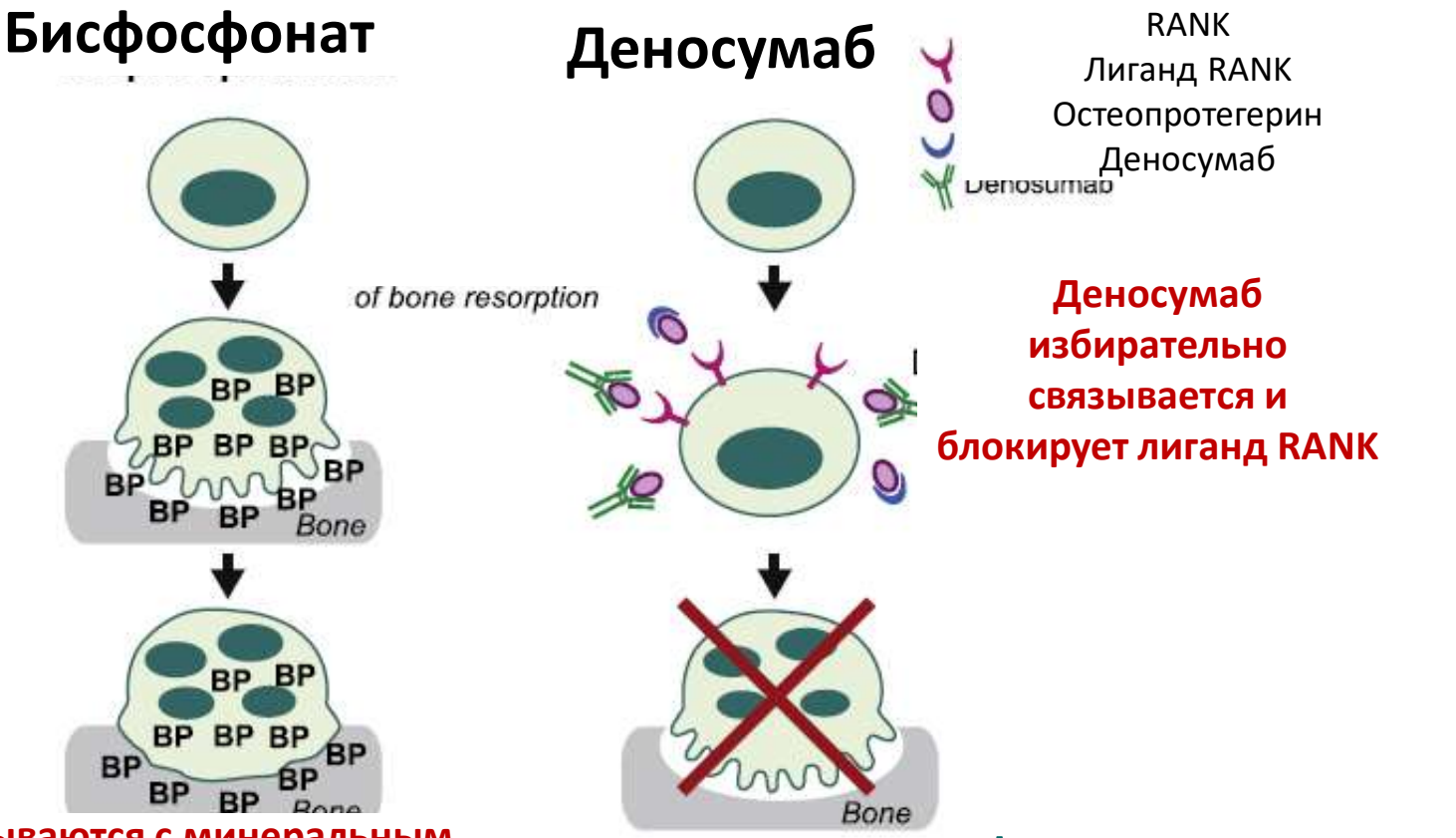
ДЕНОСУМАБ ИМИТИРУЕТ ДЕЙСТВИЕ ОСТЕОПРОТЕГЕРИНА, СВЯЗЫВАЯСЬ С ЛИГАНДОМ RANK И ПОДАВЛЯЯ ТЕМ САМЫМ АКТИВАЦИЮ ОСТЕОКЛАСТОВ



ГМ-КСФ= гранулоцитарно-макрофагальный *колониестимулирующий фактор*

1. R Baron, S Ferrari, G. Russell. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone 48 (2011) 677–692

ДЕНОСУМАБ (ПРОЛИА) ИМЕЕТ ПРИНЦИПИАЛЬНО ОТЛИЧНЫЙ ОТ БИСФОСФОНАТОВ МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ



Деносумаб избирательно связывается и блокирует лиганд RANK

БФ связываются с минеральным веществом кости, поглощаются зрелыми остеокластами в местах костной резорбции

подавление формирования, функционирования и выживания остеокластов

1. R Baron, S Ferrari, G. Russell. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone 48 (2011) 677–692

ОДНА ПОДКОЖНАЯ ИНЪЕКЦИЯ ДЕНОСУМАБА ЗАЩИЩАЕТ ПАЦИЕНТОВ В ТЕЧЕНИЕ 6 МЕСЯЦЕВ

- ПРОЛИА (деносумаб 60 мг) вводится путем подкожной **инъекции каждые 6 месяцев**
- На фоне терапии деносумабом необходимо дополнительно принимать препараты, содержащие **кальций и витамин D**

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Пролиа™ (деносумаб)

Новые препараты для лечения ОП

- ОДАНАКАТИБ (odanacatib) - специфический ингибитор катепсина К
- РОМОЗОЗУМАБ(romosozumab)
- БЛОСОЗУМАБ (blosozumab) моноклональные антитела против склерозина, которые стимулируют формирование кости и снижают костную резорбцию

2018-2020 КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ОСТЕОПОРОЗА

- Нет четких и жестких рекомендаций по длительности фармакологического лечения ОП для всех препаратов
- После трехлетнего периода лечения – факторы риска ОП-переломов (DEXA) должны пересматриваться
- Нет унифицированных рекомендаций для всех пациентов. Лечение ОП назначается индивидуально!