

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА У ПОЖИЛЫХ БОЛЬНЫХ С ИБС

Маловичко И.С., Марушкин Н.С., Бабуркина А.И.

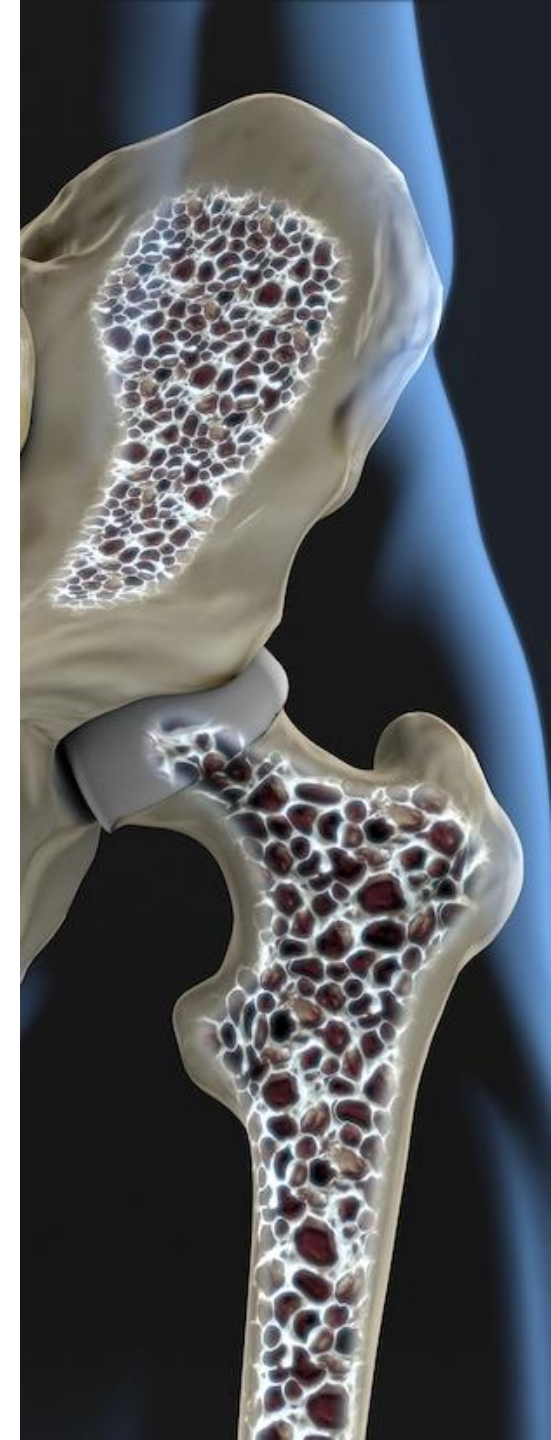
ВВЕДЕНИЕ

Остеопороз (ОП) — это системное заболевание скелета, характеризующееся низкой костной массой и микроархитектурным изменением костной ткани, что приводит к хрупкости костей и, как следствие, к повышению риска переломов.

ОП - серьезная проблема для системы здравоохранения. Так согласно «Карте остеопороза в Европе» (SCOPE) общие расходы, связанные с лечением остеопороза (лечение переломов и фармакологические расходы), в 2010 году составили 37,4 млрд. евро, а в 2019 – увеличились до 56,9 млрд. евро, при этом не включая расходы на потерянные годы качественной жизни.

Недавний систематический обзор, включающий данные из 36 стран, показал, что средняя смертность в течение 1 года после перелома шейки бедра составляет 22,8%.

1. Adami G, Fassio A, Gatti D, et al. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221083541. Published 2022 Mar 20. doi:10.1177/1759720X221083541
2. Downey C, Kelly M, Quinlan JF. Changing trends in the mortality rate at 1-year post hip fracture - a systematic review. *World J Orthop.* 2019;10(3):166–175. 10.5312/wjo.v10.i3.166



СВЯЗЬ ОСТЕОПОРОЗА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Растет интерес исследователей к связи между сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и потерей костной массы. Tanko et al. показали существенное увеличение сердечно-сосудистого риска (ССР) у пациентов с потерей костной массы в исследовании Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation.

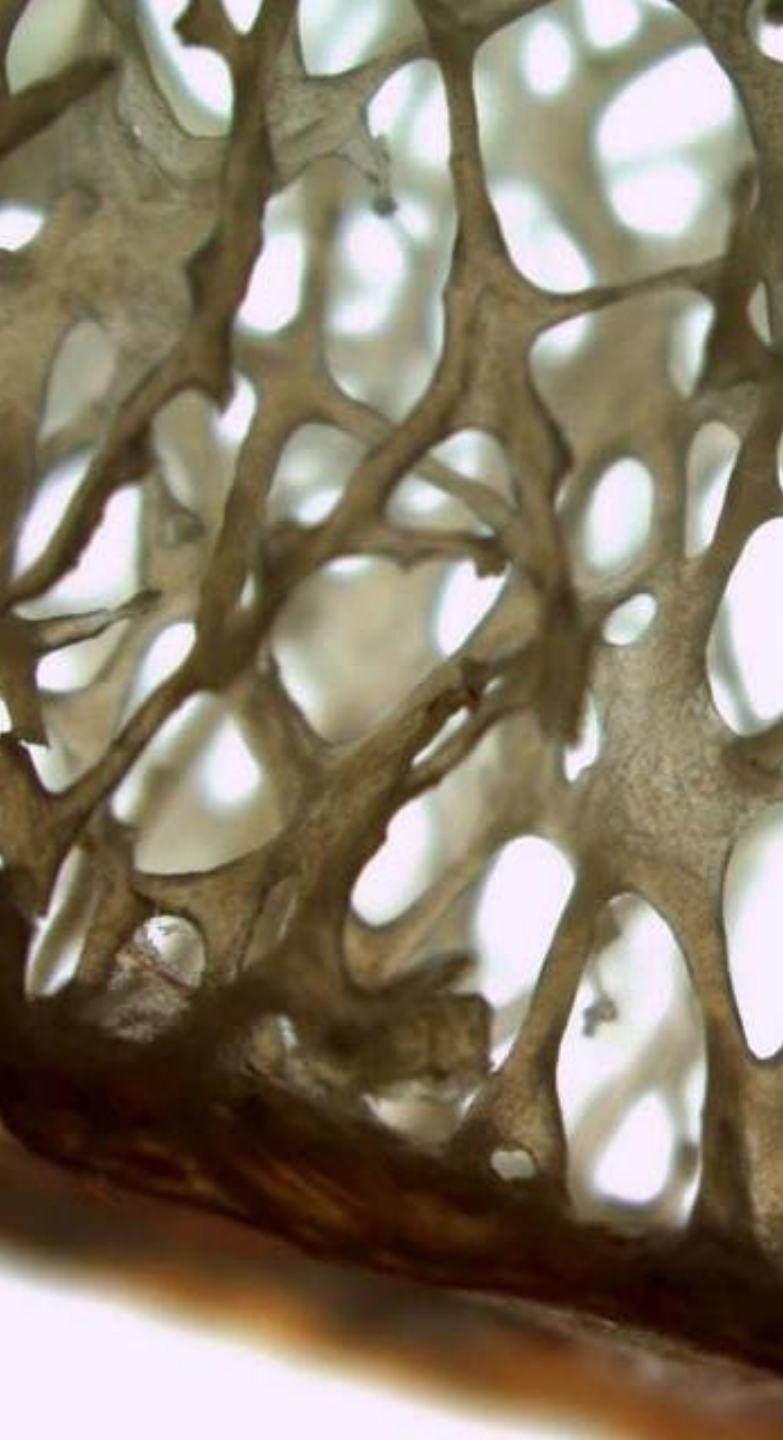
Выявлено, что женщины с ОП имели 3,9- кратный (95% ДИ, 2,0–7,7; $p=0,001$) риск сердечно-сосудистых событий по сравнению с женщинами с остеопенией. Кроме того, наличие по крайней мере одного перелома позвонка было связано с 3,0-кратным (95% ДИ, 1,8–5,1; $p=0,001$) увеличением этого риска. Анализ указал на сильную линейную связь между тяжестью ОП и ССЗ и подтвердил данные, сообщающие о связи между низкой минеральной плотностью костной ткани (МПКТ) бедренной кости и атеросклерозом у пожилых людей. Исходя из этого, тяжелый ОП тазобедренного сустава может считаться не только фактором риска переломов бедра, но и маркером ишемической болезни сердца.

СВЯЗЬ ОСТЕОПОРОЗА С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Исследования, проведённые в Китае и в других странах, показали, что МПКТ как фактор риска возникновения сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний и смерти от них может лучше прогнозировать возникновение и прогрессирование заболеваний, чем традиционные факторы риска, такие как гиперлипидемия и курение.

Одной из часто применяемых групп препаратов, используемых у пожилых людей с ССЗ являются тиазидные/тиазидоподобные диуретики. Martí-Carvajal et al. в 2009 году выявили свойство этой группы препаратов уменьшать выведение кальция и поддерживать плотность костной ткани.

Park et al. в 2022 выявили положительное влияние нормализации уровня витамина Д3 на МПКТ и сердечно-сосудистую систему.



КЛАССИФИКАЦИЯ

ПЕРВИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

- Постменопаузальный
- Сенильный
- Ювенильный
- Идиопатический

ВТОРИЧНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

- Заболевания эндокринной системы
- Системные заболевания соединительной ткани
- Заболевания органов пищеварения
- Заболевания почек
- Заболевания крови
- Генетические нарушения
- Связанный с продолжительным приемом некоторых медикаментов
- Другие заболевания и состояния

КЛАССИФИКАЦИЯ

Диагностическая классификация Всемирной организации здравоохранения основана на измерении МПКТ с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) с использованием T-критерия.

Классификация	T-критерий
Норма	-1.0 и больше
Остеопения	от -1.0 до -2.5
Остеопороз	-2.5 и ниже
Тяжелый остеопороз	-2.5 и ниже + нетравматический перелом в анамнезе

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ

Последние годы все большее внимание уделяется постменопаузальному остеопорозу (ПМО). Менопауза уже много лет считается самым важным фактором риска потери костной массы у женщин среднего и пожилого возраста. Женщины теряют около 50% трабекулярной костной ткани и 30% кортикальной костной ткани в течение жизни, причем примерно половина этого объема теряется в течение первых 10 лет после менопаузы.

ПМО страдают миллионы женщин по всему миру. Распространённость ОП у женщин в возрасте ≥ 50 лет оценивается в 15,4% в США и 22,1% в ЕС. По прогнозам, 50-летняя женщина белой расы имеет более 40% риск развития в течение предстоящего периода жизни переломов шейки бедра, позвонков, мыщелков. Риск развития переломов у такой женщины выше, чем риск развития рака молочной железы. Смертность, связанная с переломами, выше чем смертность, связанная с онкологическими заболеваниями.

1. Curtis JR, Arora T, Liu Y, et al. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2024;39(7):826-834. doi:10.1093/jbmr/zjae079

2. de Villiers, Tobie J. "Bone health and menopause: Osteoporosis prevention and treatment." *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism* vol. 38,1 (2024): 101782. doi:10.1016/j.beem.2023.101782

Современные методы лечения ПМО включают в себя:

- Препараты Кальция с витамином ДЗ
- Антирезорбтивные препараты (Бисфосфонаты и Деносумаб)
- Анаболические препараты (Терипаратид и Абалопаратид)
- Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (Базедоксифен и ралоксифен)
- Ромосозумаб – препарат с двойным (анаболическим и антирезорбтивным) механизмом

Лечение ОП обычно представляет собой последовательное назначение разных препаратов. Это связано с тем, что многие методы имеют ограничения по продолжительности применения. Так, терипаратид рекомендуется использовать в течение 18-24 месяцев, абалопаратид - в течение 18 месяцев, а применение ромосозумаба ограничено 12 месяцами.

1. Adami G, Fassio A, Gatti D, et al. Osteoporosis in 10 years time: a glimpse into the future of osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2022;14:1759720X221083541. Published 2022 Mar 20. doi:10.1177/1759720X221083541

2. Cortet, Bernard et al. "Similarities and differences between European guidelines for the management of postmenopausal osteoporosis." *Archives of osteoporosis* vol. 19,1 84. 5 Sep. 2024, doi:10.1007/s11657-024-01441-z

ЦЕЛИ ЛЕЧЕНИЯ

Целевой показатель МПКТ может варьировать в зависимости от возраста и места наибольшего риска перелома. В Испании, Франции и Италии рекомендуется целевой показатель Т-критерия $\geq -2,5$ или -2 в бедренной кости для тяжелого перелома у пациента с очень низким значением МПКТ бедренной кости.

В рекомендациях Великобритании предлагалось продолжать лечение до тех пор, пока Т-критерий не достигнет значений $> -2,5$ при условии отсутствия новых нетравматических переломов.

В европейских источниках контрольное сканирование DXA рекомендуется через 2–3 года после пероральной терапии бисфосфонатами, через 3 года после золедроната или деносумаба и через 18 месяцев лечения терипаратидом.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Не смотря на то, что бисфосфонаты по прежнему остаются наиболее часто используемыми препаратами, за последние годы перечень доступных средств терапии существенно расширился. Так внимание на себя обращает антирезорбтивный препарат деносумаб.

Деносумаб – полностью человеческие моноклональные антитела для лечения остеопороза. Препарат вмешивается в механизм привлечения активного остеокласта действуя по аналогии с остеопротегерином, который в естественных условиях, блокируя RANKL, препятствует его взаимодействию с рецептором ядерного фактора каппа-бета (RANK) и, таким образом, уменьшает привлечение зрелых остеокластов.

В отличие от бисфосфонатов, деносумаб уменьшает образование остеокластов, а не нарушает функцию зрелых клеток. Кроме того, будучи биологическим препаратом деносумаб не накапливается в костной ткани и не оказывает отсроченного влияния с полным обратным развитием эффекта после отмены лечения.

Деносумаб одобрен для лечения ОП в 2010 на основании его высокой антирезорбтивной активности.

СРАВНЕНИЕ ДЕНОСУМАБА И АЛЕНДРОНАТА

Согласно результатам рандомизированного когортного исследования, включающим 90 805 и 392 682 пациента, ранее не получавших лечение, которые принимали деносумаб и алендронат соответственно, опубликованным в 2024 году, деносумаб продемонстрировал более выраженное повышение МПКТ. У пациенток, впервые получавших деносумаб в сравнении с алендронатом, наблюдалось снижение риска перелома, связанного с ОП на 39% (ОШ 0,61; 95% ДИ 0,48–0,74), снижение риска перелома шейки бедра на 36% (ОШ 0,64; 95% ДИ 0,39–0,90), снижение риска невертебральных переломов на 43% (ОШ 0,57; 95% ДИ 0,42–0,71).

Малое швейцарское исследование, включающее 3068 пациентов, которое сравнивало эффективность деносумаба и алендроната, выявило значимое снижение риска переломов позвоночника (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,39–0,68), но не переломов бедра (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,43–1,67).

1. Curtis JR, Arora T, Liu Y, et al. Comparative effectiveness of denosumab vs alendronate among postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2024;39(7):826-834. doi:10.1093/jbmr/zjae079

2. Everts-Graber J, Bonel H, Lehmann D, et al. Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 2023;34(11):1961–1973. 10.1007/s00198-023-06863-y

ВЛИЯНИЕ ДЕНОСУМАБА ИЛИ АЛЕНДРОНАТА НА КАЛЬЦИФИКАЦИЮ СОСУДОВ

В рамках двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования SALTIRE2 150 пациентов (72 ± 8 лет, 21% женщин) со стенозом аорты были случайным образом распределены в соотношении 2:1:2:1 в группы, получавшие деносумаб ($n=49$), инъекцию плацебо ($n=25$), алендроновую кислоту ($n=51$), или капсулу с плацебо ($n=25$).

Не было различий в изменении показателей концентрации кальция в коронарных артериях между плацебо, деносумабом или алендроновой кислотой. Также не выявлено различий в изменении показателей концентрации кальция в грудной части аорты между плацебо, деносумабом или алендроновой кислотой.

Ни алендроновая кислота, ни деносумаб не связаны с изменениями в активности или прогрессировании кальцификации коронарных артерий или аорты. Лечение ОП, по-видимому, не оказывает существенного влияния на кальцификацию сосудов при атеросклерозе.

ИССЛЕДОВАНИЕ FREEDOM И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование FREEDOM - рандомизированное плацебо-контролируемое клиническое исследование, в котором приняли участие 7808 женщин в постменопаузе с ОП (в возрасте от 60 до 90 лет), которым каждые 6 месяцев в течение 36 месяцев подкожно вводили 60 мг деносумаба. Исследование установило роль деносумаба в увеличении МПКТ, снижении ремоделирования костной ткани и снижении риска переломов позвоночника, бедренных костей и невертебральных переломов по сравнению с плацебо у женщин с ПМО.

Риск переломов после отмены деносумаба увеличивается пропорционально продолжительности лечения, и пациенты, принимающие деносумаб более 3 лет, имеют высокий риск переломов позвонков (10,7 на 100 пациенто-лет) после прекращения приема деносумаба.

У женщин, которые длительное время принимали деносумаб (>3 лет), риск переломов после прекращения приема был более чем в два раза выше по сравнению с коротким (≤ 3 лет) курсом, за счет быстрого повышения уровня маркеров костного обмена. С учетом этих данных, можно считать, что ≥ 4 эпизодов вертебральных переломов после прекращения терапии, было связано с продолжительностью лечения деносумабом. Напротив, в группе плацебо ≥ 4 эпизодов вертебральных переломов встречались лишь у тех пациентов, которые получали глюкокортикоиды. Следовательно, после длительного приема деносумаба необходим грамотный выход из терапии.

ВЫХОД ИЗ ТЕРАПИИ ДЕНОСУМАБОМ

В испанских рекомендациях SEIOMM 2022 указано, что деносумаб можно вводить в течение 5–10 лет. Во французских, итальянских или немецких рекомендациях не было ограничений по продолжительности приема деносумаба.

Пациентам после длительного лечения деносумабом может потребоваться безопасная стратегия выхода из терапии, чтобы избежать возможного эффекта отмены (т. е. быстрого снижения прироста МПКТ, достигнутого во время лечения деносумабом). Было показано, что эффект отмены у пациентов, которые ранее лечились бисфосфонатами, был менее выраженным.

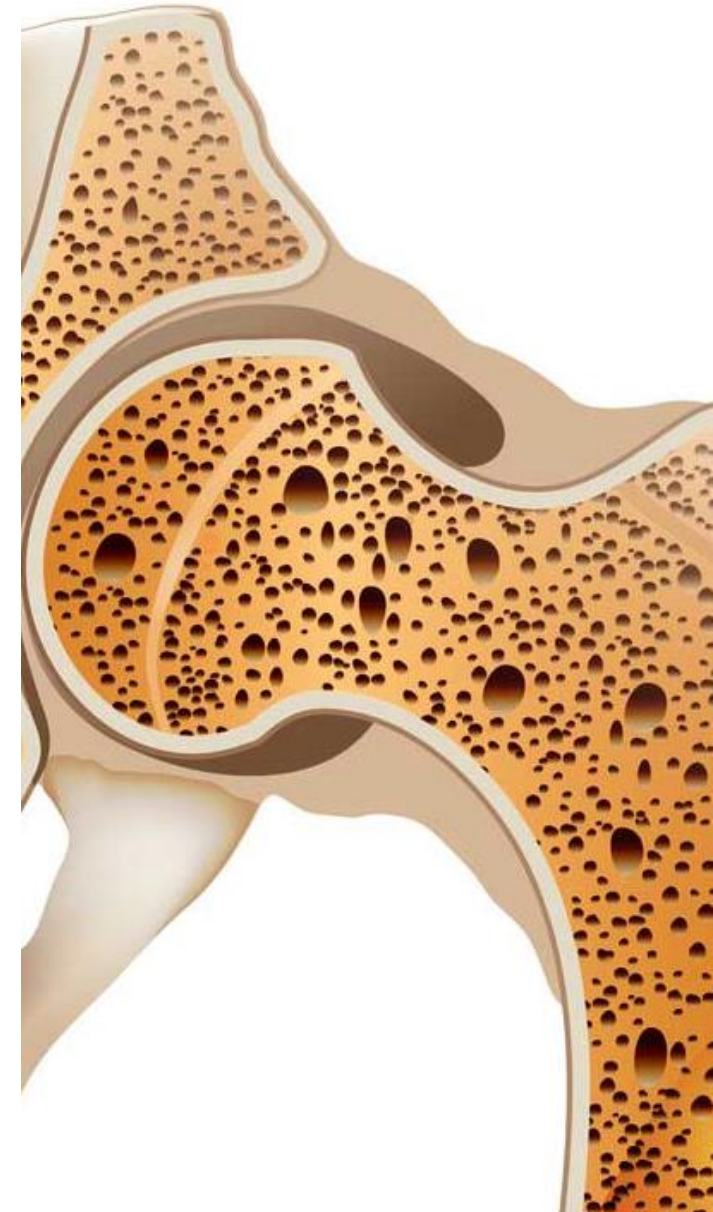
Французские рекомендации также отмечают, что пероральная или инъекционная терапия бисфосфонатами должна проводиться в течение 6–12 месяцев после прекращения приема деносумаба, поскольку есть данные о том, что бисфосфонаты могут предотвращать потерю костной массы после отмены деносумаба. Британские и испанские рекомендации совпадают в том, что следует начинать внутривенное введение золедроната после последней дозы деносумаба и использовать измерения маркеров метаболизма костной ткани для определения сроков введения дальнейших доз золедроната.

В испанских рекомендациях также указано, что при использовании деносумаба менее 2,5 лет вместо золедроната можно использовать алендронат согласно заявлению Европейского общества по кальцификации тканей.

ДЕНОСУМАБ И ХРОНИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Хроническое повреждение почек (ХПП) оказывает значительное влияние на минеральный обмен. Пожилые пациенты с ХПП в связи с низкой МПКТ подвергаются более высокому риску переломов костей.

KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) был введен термин «Пациенты с ХПП – минеральными и костными нарушениями» вместо термина «почечная остеодистрофия», так как включает более обширные нарушения: минерального обмена, МПКТ, кальцификацию мягких тканей). ХПП с минеральными и костными нарушениями развивается в сочетании со вторичным гиперпаратиреозом из-за накопления фосфора в плазме крови, что повышает риск ССЗ и переломов костей.



ДЕНОСУМАБ И ХРОНИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Block et al. провели исследование, в котором исследовали дозу 60 мг деносумаба у пациентов с различной степенью нарушения функции почек от 1 до 5 стадии. В ходе исследования не было обнаружено влияния стадии ХПП на фармакодинамику и фармакокинетику препарата, что указывает на отсутствие необходимости коррекции дозы препарата.

Jamal et al в ходе исследования наблюдали за пациентами с ХПП 1-4 стадии, которые принимали деносумаб каждые 6 месяцев в течение 36 месяцев в общей сложности. Выявлено, что нежелательные реакции и инфекционные осложнения были сопоставимы с теми больными с ХПП, которые не получали антиостеопоротическое лечение.

Следует помнить то, что деносумаб не метаболизируется и не выводится почками, также установлено, что он не выводится с помощью диализа.

Эти данные подтверждают концепцию безопасности и отсутствие необходимости коррекции дозы у лиц с ХПП всех стадий.

БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ДЕНОСУМАБА

В 2024 опубликованы результаты многоцентрового двойного слепого исследования ROSALLIA, сравнивающего эффективность, фармакокинетику, фармакодинамику, иммуногенность и безопасность предлагаемого биоаналога деносумаба GP2411 с референтным деносумабом (REF-DMAb).

527 женщин с постменопаузальным остеопорозом были распределены в случайном порядке на 2 группы, принимавшие биоаналог GP2411 (263 человека) и деносумаб (264 человека).

Первые дозы (60 мг) исследуемые получили в начале исследования, вторую – на 26 неделе наблюдений. На 52-й неделе группа, принимавшая деносумаб, была повторно случайным образом распределена в соотношении 1:1, для получения в качестве третьей дозы либо деносумаб, либо биоаналог GP2411.



БИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛОГ ДЕНОСУМАБА. РЕЗУЛЬТАТЫ

Целью клинического исследования было оценить насколько биоаналог GP2411 схож терапевтическими свойствами на одобренный референтный деносумаб у пожилых женщин с ПМО.

Замена деносумаба на биоаналог GP2411 после второго приема не повлияло на результаты. Эффективность биоаналога GP2411 и деносумаба была схожа с точки зрения влияния лечения на МПКТ. Фармакокинетика и фармакодинамика биоаналога GP2411 и деносумаба были идентичны, а доверительные интервалы для всех конечных точек находились в пределах заранее установленных границ эквивалентности.

Стоимость деносумаба значительно выше по сравнению с другими методами лечения ОП. Однако использование биоаналога может снизить затраты на терапию и повысить доступность лечения для пациентов, что благоприятно отразится на системе здравоохранения.

РОМОСОЗУМАБ

Ромосозумаб - моноклональное антитело к склеростину, обладающее двойным (антирезорбтивным и анаболическим) действием.

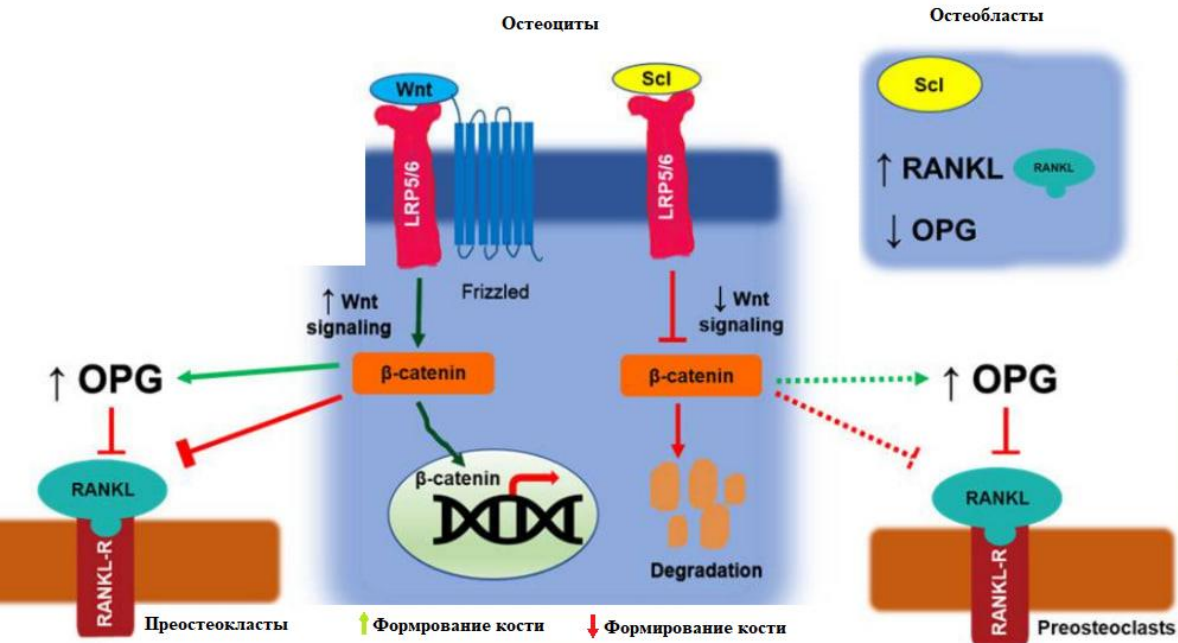
Рекомендуемая ежемесячная доза ромосозумаба 210 мг подавляет резорбцию костной ткани и повышает МПКТ в поясничном отделе позвоночника на 11,3%.

Исследование переломов у пожилых женщин с ОП показало эффективность ромосозумаба в предотвращении переломов позвонков. Через 12 месяцев у 1,8 % участниц в группе плацебо произошёл новый перелом позвонка по сравнению с 0,5 % в группе ромосозумаба. Кроме того, наблюдалось постепенное снижение количества новых переломов позвонков через 24 месяца у пациенток, которые перешли на деносумаб после завершения 12-месячного курса ромосозумаба.

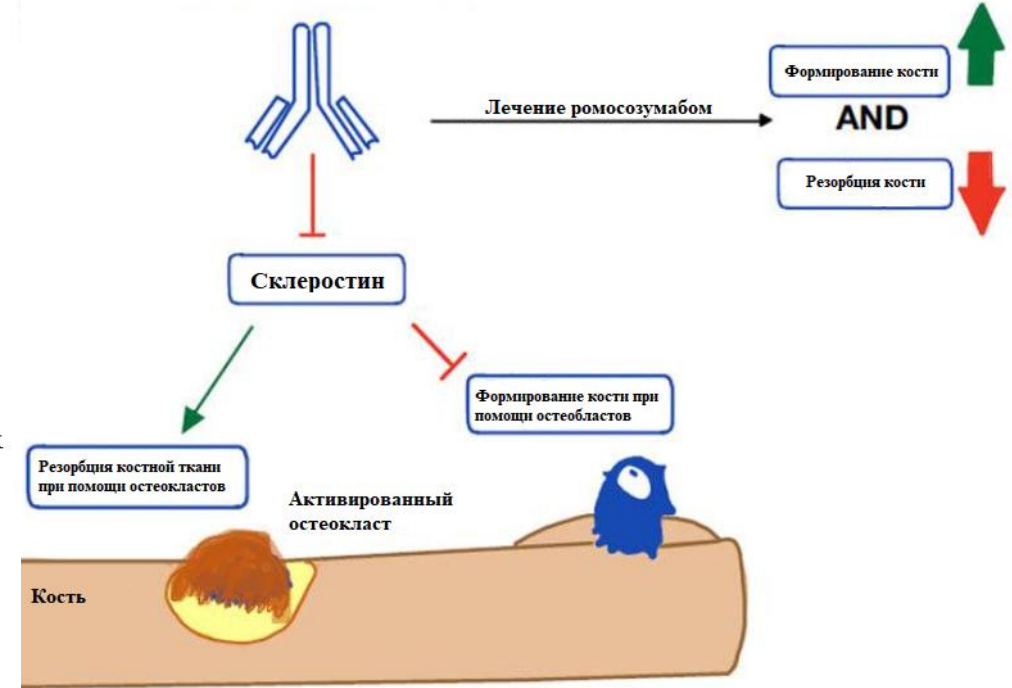
1. McClung, Michael R et al. "Romosozumab in postmenopausal women with low bone mineral density." *The New England journal of medicine* vol. 370,5 (2014): 412-20. doi:10.1056/NEJMoa1305224

2. Cosman, Felicia et al. "Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis." *The New England journal of medicine* vol. 375,16 (2016): 1532-1543. doi:10.1056/NEJMoa1607948

РОМОСОЗУМАБ



Передача сигналов RANKL-RANK стимулирует преостеокласты, что приводит к резорбции кости зрелыми остеокластами.



Склеростин ингибирует Wnt/ β -катениновый путь путем конкурентного связывания рецепторов LRP5/6 на остеобластах. Это способствует деградации β -катенина, который блокирует ядерный импорт, подавляя остеогенную функцию остеобластов. Склеростин увеличивает выработку RANKL и уменьшает выработку OPG в остеобластах и преостеобластах, активируя остеокласты. Ромосозумаб связывается со склеростином и подавляет его способность образовывать комплекс с рецепторными белками LRP5/6 и обеспечивает запуск пути Wnt/ β -катенина, способствуя остеогенезу и ингибируя резорбцию кости (в меньшей степени).

РОМОСОЗУМАБ. ИССЛЕДОВАНИЕ STRUCTURE

Исследование STRUCTURE – рандомизированное открытое активно контролируемое исследование, которое проводилось в 46 центрах Северной Америки, Латинской Америки и Европы с целью сравнить эффективность терипаратида (n=209 человек) с ромосозумабом (n=206 человек). В нём участвовали женщины (от 55 до 90 лет) с ПМО, принимавшие до исследования пероральный бисфосфонат не менее трёх лет.

Это исследование показало, что в группе, получавшей ромосозумаб, МПКТ увеличилась больше, чем в группе, получавшей терипаратид. Через 12 месяцев среднее процентное изменение общей МПКТ тазобедренного сустава по сравнению с исходным уровнем составило 2,6% в группе ромосозумаба (95% ДИ от 2,2 до 3,0) и - 0,6% в группе терипаратида (от -1,0 до -0,2); разница 3,2% (95% ДИ от 2,7 до 3,8; $p < 0,0001$).

РОМОСОЗУМАБ. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Анализ профиля безопасности ромосозумаба для сердечно-сосудистой системы с использованием базы данных FDA, выявил потенциально возможное повышение риска развития серьезных ССЗ. В число пациентов, как правило, входили пожилые мужчины, которые принимали препараты кардиологического профиля, такие как блокаторы кальциевых каналов, блокаторы рецепторов ангиотензина II и антитромбоцитарные препараты.

Исследование ARCH показало, что у 2,5% пациентов в группе ромосозумаба наблюдались серьезные ССЗ, такие как инфаркт миокарда, сердечная недостаточность и инсульт, с другой стороны, только у 1,9% пациентов, получавших алендронат, наблюдались аналогичные заболевания. Однако, частота смертей от ССЗ была одинаковой в группах ромосозумаба и алендроната: 0,8% и 0,6% соответственно.

BRIDGE — рандомизированное контролируемое исследование, в котором приняли участие 245 мужчин с ОП. В группе ромосозумаба было выявлено небольшое увеличение числа серьезных ССЗ по сравнению с группой плацебо (4,9% против 2,5% соответственно), особенно у пациентов с уже имеющимися ССЗ.

Эти противоречивые результаты подчеркивают необходимость дальнейших более масштабных исследований для лучшего понимания потенциального ССР, связанного с приемом ромосозумаба.

Alnaqbi, Khalid A et al. "Cardiac Arrhythmia and Heart Failure Shortly After Starting Romosozumab for Osteoporosis: A Case-Based Review." *Cureus* vol. 15,12 e50303. 11 Dec. 2023, doi:10.7759/cureus.50303

СВЯЗЬ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ С ОСТЕОПОРОЗОМ

Учитывая то, что большая часть пожилых пациентов с ОП имеют ишемическую болезнь сердца и повышенные уровни холестерина, тема достаточно актуальна. В европейских странах были проведены исследования о влиянии дислипидемии и приема гиполипидемических препаратов на течение ОП.

Исследования демонстрируют, что повышенный уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) связан со снижением МПКТ и увеличением риска переломов. На основании лабораторных и клинических испытаний было показано, что гиперлипидемия влияет на функцию остеобластов и увеличивает количество остеокластов.

Результаты некоторых исследований *in vivo* показывают, что статины могут ускорять образование костной ткани, что предполагает их прямое воздействие на МПКТ. Также предполагается, что влияние ЛПНП на метаболизм костной ткани может частично объяснить связь между применением статинов и МПКТ.



СПАСИБО ЗА
ВНИМАНИЕ

