BY-NC-ND

doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-185-191

Обзорная статья / Review article

Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносумабом

О.В. Якушевская, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Резюме

В соответствии с данными Федеральных клинических рекомендаций по диагностике, лечению и профилактике остеопороза при последнем применяют препараты с антирезорбтивным действием (деносумаб, бисфосфонаты), преимущественно подавляющие костную резорбцию, и анаболические соединения (терипаратид), усиливающие костеобразование. Вектор их фармакологического влияния способствует предотвращению потери минеральной плотности костной ткани и значимо снижает риск низкоэнергетических переломов позвонков и переломов других локализаций. Опыт клинических испытаний позволяет успешно проводить антирезорбтивную терапию некоторыми препаратами (деносумаб) до 10 лет, демонстрируя хорошую приверженность и переносимость. Бисфосфонаты (БФ) на длительное время задерживаются в костном матриксе и характеризуются периодом определенного последействия. Деносумаб и терипаратид проявляют свое влияние только в период непосредственного применения. По некоторым данным, при отмене терапии деносумабом в ситуации достижения таргетной цели увеличивается частота переломов тел позвонков, особенно у пациентов с предшествующими низкотравматичными переломами в анамнезе. В статье представлены основные положения Европейского общества кальцифицированных тканей, Европейского медицинского агентства, Российской ассоциации по остеопорозу относительно сроков проведения лечения и разбор клинических ситуаций, требующих назначения альтернативной антирезорбтивной терапии.

Согласно резолюции совета экспертов РАОП, для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней подкожной инъекции деносумаба всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Пероральные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты необходимо отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба.

Ключевые слова: менопауза, постменопаузальный остеопороз, деносумаб, бисфосфонаты, терипаратид, золедроновая кислота, антирезорбтивная терапия

Для цитирования: Якушевская О.В. Протективный эффект золедроновой кислоты при переходе от длительной терапии остеопороза деносумабом. *Медицинский совет.* 2020;(21):185–191. doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-185-191.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab

Oksana V. Yakushevskaya, ORCID: 0000-0002-7430-1207, e-mail: aluckyone777@gmail.com

Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia

Abstract

In accordance with the data of the Federal Clinical Recommendations for the Diagnosis, Treatment and Prevention of Osteoporosis, with the latter, antiresorptive drugs (denosumab, bisphosphonates) are used, which mainly suppress bone resorption, and anabolic compounds (teriparatide), which enhance bone formation. The vector of their pharmacological effect helps to prevent BMD loss and significantly reduces the risk of low-energy vertebral fractures and fractures of other localizations. The experience of clinical trials makes it possible to successfully carry out antiresorptive therapy with some drugs (denosumab) for up to 10 years, demonstrating good adherence and tolerance. Bisphosphonates remain in the bone matrix for a long time and are characterized by a period of a certain aftereffect. Denosumab and teriparatide show their effect only during the period of direct use. According to some data, when denosumab therapy is canceled in a situation where the targeted goal is achieved, the incidence of vertebral fractures increases, especially in patients with a history of low-traumatic fractures. The article will present the main provisions of the European Calcified Tissues Society, the European Medical Agency, the Russian Association for Osteoporosis regarding the timing of treatment and an analysis of clinical situations requiring the appointment of alternative antiresorptive therapy.

According to the resolution of the Council of Experts of the Russian Association on Osteoporosis, bisphosphonates are recommended for all patients to prevent an increased risk of vertebral fractures 6 months after patients had their last subcutaneous injection of denosumab. Oral bisphosphonates should be taken immediately, and zoledronic acid injection should be delayed for another 65 days following a missed denosumab injection.

Keywords: menopause, postmenopausal osteoporosis, denosumab, bisphosphonates, teriparatide, zoledronic acid, resoclastin, antiresorptive therapy

For citation: Yakushevskaya O.V. Potential protective effect of zoledronic acid when switching from long-term therapy of osteoporosis with denosumab. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(21):185–191. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-21-185-191.

Conflict of interest: the author declare no conflict of interest.

© Якушевская О.В., 2020

ВВЕДЕНИЕ

Почти в каждой стране доля людей старше 60 лет растет быстрее по сравнению с какой-либо другой возрастной группой как в результате возрастания ожидаемой продолжительности жизни, так и из-за снижения коэффициентов рождаемости. Подобные темпы старения населения ставят перед клиницистами сложные задачи по укреплению здоровья и расширению функциональных возможностей для пожилых людей, а также их социальному участию и безопасности. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в период с 2015 по 2050 г. численность населения в мире в возрасте 60 лет и старше увеличится более чем в 2 раза (с 900 млн до 2 млрд человек). К 2050 г. 80% всех пожилых людей будут проживать в странах со средним или низким уровнем дохода. Демографические сдвиги так или иначе повлекут за собой изменения в общественном здравоохранении. Возрастет внимание к заболеваниям, связанным с возрастом, а именно к атеросклерозу, остеопорозу, сердечно-сосудистым и онкологическим заболеваниям[1]. Их ранняя диагностика и начало терапии являются залогом успеха в минимизации соответствующих последствий.

СОЦИАЛЬНЫЙ И КЛИНИЧЕСКИЙ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ

С фармакоэкономической точки зрения борьба с запущенными стадиями заболеваний и их осложнениями подразумевает весомые финансовые издержки, в том числе на услуги по уходу и реабилитации в течение длительного времени. Остеопороз – одно из тех заболеваний, на которое должно быть обращено особое внимание клиницистов в силу его распространения среди пожилых людей и тяжести осложнений в виде переломов, которые часто приводят к инвалидизации пациентов и требуют применения продуманной системы реабилитационных мероприятий[2].

В настоящее время разработаны четкие диагностические критерии, позволяющие своевременно начать антирезорбтивную терапию. К ним относятся снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) до –2,5 стандартных отклонений (SD) по Т-критерию и ниже, высокая индивидуальная 10-летняя вероятность переломов, оцененная по системе FRAX, наличие в анамнезе низкотравматичных переломов различных локализаций. Биохимические маркеры костного ремоделирования (БМКР, маркеры формирования и резорбции костной ткани) дают возможность оценить интенсивность костного обмена до начала антирезорбтивной терапии, а также проанализировать ее эффективность. Однако в накопленном клиническом опыте лечения остеопороза имеются пробелы относительно сроков ее проведения и критериев безопасности.

Клинические испытания, касающиеся сроков использования противоостеопоретических средств, предоставляют достаточно разные результаты. Поэтому нет четкого понимания, как долго мы можем назначать антирезорбтивную терапию, когда ее следует отменять и возобновлять снова, насколько она безопасна для пациента. Такие препараты для лечения остеопороза, как деносумаб и терипаратид, характеризуются обратимостью действия, т.е. проявляют свои свойства только в период их использования. Бисфосфонаты (БФ) обладают периодом последействия и позволяют рассмотреть возможность проведения так называемых лекарственных каникул. В настоящее время получены успешные результаты 10-летнего использования деносумаба. Однако ряд исследований продемонстрировал увеличение частоты переломов тел позвонков и переломов другой локализации после отмены терапии деносумабом, особенно в ситуации предшествующих переломов в анамнезе у пациента. Рекомендации по предотвращению подобного нежелательного явления представлены в статье [1].

ТЕРИПАРАТИД

Единственным зарегистрированным в РФ костно-анаболическим препаратом для лечения остеопороза, стимулирующим формирование костной ткани посредством прямого активизирующего влияния на остеобласты, является препарат терипаратид. Это рекомбинантный человеческий паратиреоидный гормон (ПТГ). Ежедневное однократное введение терипаратида стимулирует образование новой костной ткани на трабекулярной и кортикальной (периостальной и/или эндостальной) поверхностях костей с преимущественной стимуляцией активности остеобластов по отношению к активности остеокластов. Применение терипаратида способствует значимому снижению риска новых переломов (тел позвонков – на 84%, внепозвоночных переломов – на 53%) за счет улучшения микроархитектоники костной ткани, значительного повышения ее качества и прочности [2–4]. Уже через 3 мес. от начала терапии терипаратидом отмечается клинически значимый эффект в виде уменьшения боли в спине на фоне компрессионных переломов в позвоночнике [5].

В исследовании B. Obermayer-Pietsch после окончания полного курса терапии препаратом терипаратид (18 мес.) данный эффект сохранялся еще как минимум 30 мес. Таким образом, длительность клинического эффекта терипаратида составила 48 мес., или суммарно 4 г. [6]. Фармакодинамические свойства терипаратида указывают на обратимость его действия. Через 2 ч после введения препарата наблюдается кратковременное повышение концентрации сывороточного кальция, которое достигает максимальных значений через 4–6 ч и возвращается к исходным показателям в течение 16–24 ч.

ДЕНОСУМАБ

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высо-

[1] Старение. Режим доступа: https://www.who.int/topics/ageing/ru/
[2] Там же.

кой аффинностью и специфичностью к RANKL (лиганд к рецептору RANK) и тем самым препятствующее активации этих рецепторов RANK на поверхности остеокластов и их предшественников. Предотвращение связывания лиганда RANK с рецептором RANK ингибирует созревание, функционирование и выживаемость остеокластов, что уменьшает костную резорбцию в кортикальном и губчатом слоях кости.

Эффективность в отношении низкоэнергетических переломов и безопасность деносумаба (в дозе 60 мг подкожно каждые 6 мес) были оценены у 7868 женщин в постменопаузе в рамках исследования FREEDOM (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis). Через 3 г. терапии деносумабом достоверно снизился риск переломов во всех ключевых участках скелета (позвонках, проксимальном отделе бедренной кости, периферических костях). Относительный риск новых морфометрических переломов позвонков снизился на 68% (ОР 0,32, 95% ДИ 0,26–0,41), новых клинических вертебральных переломов – на 69% (ОР 0,32 95% ДИ 0,2–0,47), внепозвоночных переломов – на 20% (ОР 0,80, 95% ДИ 0,67–0,95), переломов бедра – на 40% (ОР 0,60, 95% ДИ 0,37–0,97) [7].

Пациенткам через 24 и 36 мес лечения была проведена биопсия костной ткани, в образцах которой отмечалось уменьшение эрозивных поверхностей на 80% (в сравнении с группой плацебо), в 50% биопсийных образцов не удалось обнаружить остеокласты. Несмотря на выраженное подавление костного обмена – до 97%, сохранялся стойкий антипереломный эффект препарата [8].

В исследовании FREEDOM было выявлено, что в подгруппах пациенток низкого и умеренного риска частота переломов костей запястья в основной группе не отличалась от группы контроля (2,5 vs 2,9 соответственно); ОР 0,84, p = 0,21. Однако у женщин высокого риска (Т-критерий менее –2,5 SD в шейке бедренной кости) различие было более существенным и показало абсолютное снижение риска переломов 1,6 (p = 0,03), что соответствует снижению относительного риска на 40%. Деносумаб значимо повышал МПК и расчетную плотность костной ткани по сравнению с исходными значениями, а также показателями группы контроля [9]. Кроме того, в исследовании FREEDOM был показан более выраженный эффект деносумаба в сравнении с плацебо в отношении снижения риска новых переломов бедра (на 62%) у пациенток с высоким риском переломов, особенно в возрастной группе 75 лет и старше. По завершении 3-летнего периода исследования FREEDOM некоторые пациентки были переведены в группу продолжительного лечения для достижения таргетной цели терапии деносумабом. Это способствовало дальнейшему приросту МПК, которая через 5 лет лечения увеличилась на 13,7% в поясничном отделе позвоночника и на 7% для бедренной кости в целом. Пациентки из группы контроля также в течение 2 лет получали терапию деносумабом (группа переключения) с последующим увеличением МПК в поясничном отделе позвоночника на 7,7% и на 4,0% в бедренной кости. Антипереломный эффект деносумаба был особенно выражен в группе пациенток с высоким риском переломов [10].

Среди пациенток 75 лет и старше, принимавших деносумаб в течение 6–9 лет (группа продолжительного лечения), отмечены стабильный ежегодный прирост МПК, снижение риска новых переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов на фоне хорошей переносимости терапии [11]. Продолжение непрерывной терапии деносумабом до 10 лет привело к приросту МПК суммарно на 21,7% в позвоночнике, на 9,0% – в шейке бедра, на 9,2% – в проксимальном отделе бедра в целом и на 2,7% – в лучевой кости [12]. В исследовании было показано, что достижение Т-критерия –2,0 SD и выше по общему показателю проксимального отдела бедренной кости эффективно предупреждает возникновение новых переломов. Обратная зависимость частоты переломов и значения Т-критерия сохранялась независимо от возраста или наличия переломов в анамнезе [13].

В ходе базового исследования FREEDOM деносумаб продемонстрировал хороший профиль безопасности в сравнении с плацебо. Среди нежелательных явлений чаще диагностировались экзема (3% vs 1,7%), метеоризм (2,2% vs 1,4%), воспаление подкожно-жировой клетчатки, в том числе рожистое воспаление (0,3% vs < 0,2%). В метаанализе четырех клинических исследований относительный риск серьезных нежелательных явлений для пациенток, получавших деносумаб, в сравнении с группой плацебо составил 1,33; серьезных нежелательных явлений, связанных с инфекцией, – 2,1; риск развития новообразований – 1,11; риск выхода из исследования в связи с побочными эффектами – 1,1; риск смерти – 0,78 (p < 0,05). Роста частоты гипокальциемии среди принимавших препарат или отсроченного срастания переломов выявлено не было. Таким образом, наблюдение за пациентами в течение 10 лет непрерывного приема деносумаба продемонстрировало хорошую переносимость терапии и благоприятный профиль безопасности [14].

В 2018 г. в журнале Bone Mineral Research была опубликована статья, посвященная изучению риска переломов в период после отмены терапии деносумабом. Автор post-hoc-анализа исследования FREEDOM и его продленной фазы S.R. Cummings продемонстрировал увеличение частоты переломов тел позвонков у 1001 женщины с 1,2 до 7,1 на 100 пациенто-лет, что было сопоставимо с частотой в группе плацебо (*n* = 470) – 8,5 на 100 пациент-лет. Суммарно после отмены антирезорбтивной терапии деносумабом у 56 (5,5%) пациенток был диагностирован хотя бы один перелом тела позвонка, у 34 (60,7%) – множественные переломы, в то время как в группе плацебо единичный перелом тела позвонка диагностирован у 31 (3%) женщины и несколько переломов – у 12 (38,7%). Частота множественных переломов тел позвонков была выше в основной группе по сравнению с группой плацебо (4,2 vs 3,2 на

100 пациенто-лет), но общий риск переломов позвонков соответствовал таковому в группе плацебо. Вероятность развития переломов была выше у лиц, уже имевших переломы тел позвонков в анамнезе. Отмечался рост данного показателя по мере увеличения длительности наблюдения. Принципиальных различий в частоте новых периферических переломов обнаружено не было. В статье автор акцентирует внимание на ряде ограничений в проведении данного анализа [15].

Европейское медицинское агентство (European Medicines Agency – EMA) проанализировало имеющуюся информацию о риске переломов во время лечения деносумабом и после его отмены у больных с остеопорозом. Резолюция EMA заключалось в отсутствии необходимости внесения в официальную инструкцию по препарату дополнительного предупреждения, т.к. увеличение частоты переломов после окончания терапии деносумабом является естественным выражением течения остеопороза. Через 5 лет от начала терапии требуется принять решение о целесообразности ее пролонгирования, особенно у пациентов с высоким риском переломов[3].

Европейское общество кальцифицированных тканей (European Calcified Tissue Society – ECTS) также представило свои позиции в отношении увеличения риска множественных переломов после отмены деносумаба. По мнению экспертов ECTS, клиницисты должны предоставлять пациентам информацию о возможном потенциальном риске множественных переломов позвонков после прекращения терапии. Особое внимание необходимо уделять пациентам с высоким риском переломов (пациенты с переломом тел позвонков в анамнезе и/или снижением МПК в шейке бедра более чем –2,0 SD по Т-критерию). В данном случае терапия деносумабом может быть продлена до 10 лет, т.к. это эффективно и безопасно, или, как вариант, предложена альтернативная терапия БФ. В группах пациентов с умеренным риском переломов (низкая МПК или высокий 10-летний риск переломов по FRAX без предшествующих переломов) при достижении таргетной цели необходимо назначить БФ для закрепления антирезорбтивного эффекта и предупреждения повышения риска переломов позвонков. В целом терапия деносумабом не должна прекращаться без назначения альтернативной терапии [16].

24 мая 2018 г. эксперты Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) под руководством президента РАОП проф. О.М. Лесняк и профессора Колумбийского университета (Нью-Йорк, США) J.P. Bilezikian также представили ответную резолюцию с рекомендациями по применению деносумаба в реальной клинической практике. У пациентов с высоким риском переломов возможно продолжать лечение деносумабом до 10 лет, так как в течение этого периода его применение эффективно и безопасно. У лиц с умеренным риском переломов антирезорбтивное лечение должно проводиться не менее 3 лет (при невозможности контроля МПК) или до достижения таргетной цели (увеличения МПК по Т-критерию до –2,0 SD и выше) при отсутствии низкоэнергетических переломов во время лечения деносумабом[4].

В настоящее время нет четких рекомендаций относительно перевода пациентов на альтернативную антирезорбтивную терапию при условии достижения ее таргетной цели. Немногочисленные исследования по оценке эффективности альтернативной антирезорбтивной терапии (алендронат, ризедронат, ибандронат, золедроновая кислота и терипаратид), назначенной после длительной терапии деносумабом с целью закрепления антирезорбтивного эффекта, предоставляют неоднозначные данные и требуют проведения более масштабных работ. При этом, по данным нескольких РКИ, золедроновая кислота обладает самой высокой антирезорбтивной активностью среди других БФ. При внутривенном введении она быстро перераспределяется в кости и, подобно другим БФ, локализуется преимущественно в местах ремоделирования костной ткани.

Главной молекулярной мишенью золедроновой кислоты в остеокласте является фермент фарнезилпирофосфатсинтетаза, не исключается возможность других механизмов действия.

В работе T. Lehmann терапия золедроновой кислотой, проводившаяся у 22 пациенток после антирезорбтивной терапии деносумабом (5 инъекций), не сопровождалась сохранением МПК в течение 7 лет наблюдения. Однако за весь период наблюдения не было выявлено ни одного перелома тел позвонков [17]. В наблюдательном исследовании 11 пациенткам проводилась внутривенная инфузия золедроновой кислоты через 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба, 5 пациенткам назначали ризедронат и 3 женщины остались без соответствующей альтернативной терапии. Только на фоне использования золедроновой кислоты удалось удержать большую часть МПК, прибавленной за время терапии деносумабом. У женщин, не получавших терапию, регистрировали потерю до 90% МПК, набранной за период лечения деносумабом [18].

В исследовании DAPS проводилась оценка приверженности антирезорбтивной терапии алендронатом. Было показано, что назначение алендроната сразу после терапии деносумабом позволяет также эффективно сохранять МПК в течение года [19]. Однако, учитывая 100%-ю приверженность терапии золедроновой кислотой, предпочтение следует отдавать последней. Согласно резолюции совета экспертов РАОП, для предотвращения увеличения риска переломов позвонков через 6 мес после последней подкожной инъекции деносумаба всем пациентам рекомендуется назначение БФ. Пероральные БФ следует принимать сразу, а введение золедроновой кислоты необходимо отсрочить еще на 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба.

[3] Assessment report: Prolia, International non-proprietary name: denosumab. Procedure No. EMEA/H/C/001120/II/0062EMA/493205/2017. Available at: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/prolia-h-c-1120-ii-0062-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

[4] Старение. Режим доступа: https://www.who.int/topics/ageing/ru/

В 2019 г. в России зарегистрирован препарат золедроновой кислоты для внутривенного (в/в) введения Остеостатикс. Согласно инструкции, показаниями к применению препарата являются: постменопаузальный остеопороз (для снижения риска переломов бедренной кости, позвонков и внепозвоночных переломов, для увеличения минеральной плотности кости); профилактика последующих (новых) остеопоротических переломов у мужчин и женщин с переломами проксимального отдела бедренной кости; остеопороз у мужчин; профилактика и лечение остеопороза, вызванного применением глюкокортикостероидов; профилактика постменопаузального остеопороза (у пациенток с остеопенией); костная болезнь Педжета.

Для терапии постменопаузального остеопороза, профилактики остеопоротических переломов рекомендуемая доза Остеостатикс составляет 5 мг в/в 1 раз в год, причем коррекции дозы препарата у пациентов пожилого возраста не требуется, так как биодоступность, распределение и выведение препарата у больных разного возраста имеют сходный характер.

Ключевые положения EMA/ ECTS/РАОП:

- увеличение частоты переломов в период отмены антирезорбтивной терапии деносумабом – естественное течение остеопороза;
- необходимо информирование пациентов о потенциальном риске переломов в период после отмены терапии деносумабом;
- пересмотр необходимости смены/отмены/продолжения антирезорбтивной терапии должен проводиться через 5 лет непрерывного лечения, и в популяциях высокого риска переломов (переломы позвонков в анамнезе, тяжелый остеопороз) терапия должна быть продолжена;
- после окончания терапии деносумабом требуется решение вопроса о целесообразности назначения альтернативной терапии БФ с целью закрепления антирезорбтивного эффекта;
- в целом терапия деносумабом не должна прекращаться без назначения альтернативной терапии;
- лечение остеопороза должно проводиться до достижения таргетной цели (переход из состояния остеопороза в остеопению).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка Н., 61 г. Жалобы на боли в поясничном отделе позвоночника, невозможность длительного вертикального положения тела в пространстве, снижение роста на 5 см с 25-летнего возраста.

Из анамнеза: 2011 г. – тиреоидэктомия по поводу папиллярного рака щитовидной железы, радиойодтерапия. 2011 г. – перелом лучевой кости при низкой травме.

Гинекологический анамнез: беременностей 3, своевременных самопроизвольных родов – 2, медицинский аборт – 1. Лактация 7 и 6 мес. Менопауза в 49 лет. Постменопауза 12 лет. Менопаузальной гормональной терапии не получала.

Наследственность по остеопорозу и переломам не отягощена.

Факторы риска:

- низкая масса тела (рост 158 см, вес 53 кг, ИМТ 21);
- низкое потребление Ca, молочных продуктов – 3 порции в неделю;
- супрессивная терапия L-тироксином;
- перелом в анамнезе при легкой травме;
- снижение роста на 5 см за жизнь.

Остеопороз впервые диагностирован в 2011 г. (в 52 г.) при проведении остеоденситометрии.

Исходно:

1. DEXA Т-критерий L1-L4 = (–3,2) Neck right = –1,6 SD.
2. Рентгенография поясничного отдела позвоночника в двух проекциях: компрессионных переломов не обнаружено.
3. БМКР: B-Crosslaps = 0,34 нг/мл (N); остеокальцин = 17,8 (N).
4. Биохимический анализ крови: Ca – 2,13 ммоль/л; креатинин – 89,4 мкмоль/л; клиренс креатинина – 50,81 мл/мин; общий белок – 69 г/л; фосфор – 0,82 ммоль/л.
5. Витамин D – 33,42 нг/мл (N).
6. ПТГ – 48 нг/мл (N).
7. FRAX оценка 10-летней вероятности основного остеопорозного перелома – 18%, шейки бедра – 3%.

Пациентка в течение 7 лет получала терапию деносумабом (№14) до достижения таргетной цели.

DEXA Т-критерий L1-L4 = (–2,1) Neck right = –1,2 SD. Значения БМКР соответствовали периоду пременопаузы (0,11/11,9 нг/мл соответственно).

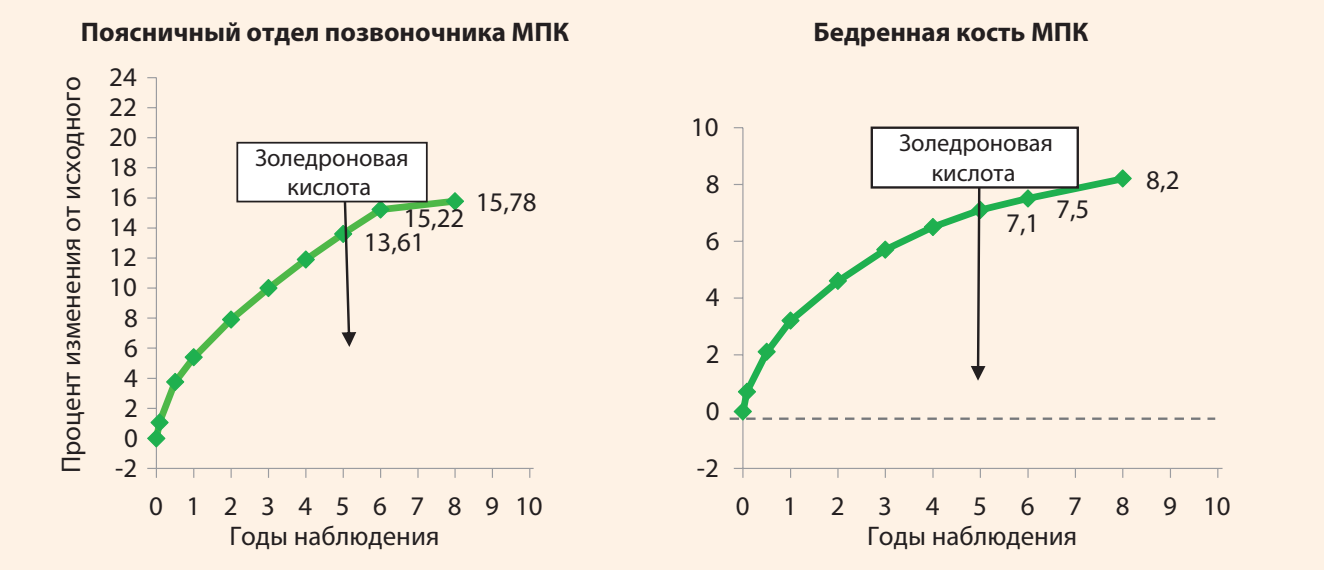
В период всего наблюдения проводился контроль МПК, биохимических маркеров костного ремоделирования, витамина D и биохимических показателей кальциево-фосфорного обмена. Пациентка была медикаментозно компенсирована по основным показателям кальциево-фосфорного обмена и витамину D_3. Учитывая все факторы риска, пациентка отнесена к категории больных высокого риска по переломам. Поэтому с целью закрепления антирезорбтивного лечения деносумабом (7 лет) через 65 дней после пропущенной инъекции деносумаба введена золедроновая кислота 5 мг в/в (*рис.*). В первый год после инфузии золедроновой кислоты отмечалась положительная динамика прироста МПК в поясничном отделе позвоночника на 1,6% и отсутствие потерь МПК в шейке бедра. Суммарно за 2 года наблюдения в поясничном отделе позвоночника положительная динамика МПК составила 2,17% и в шейке бедренной кости – 1,1%. За весь период наблюдения низкотравматичных переломов зарегистрировано не было. Объективно пациентка отмечала значимое уменьшение болевого синдрома в поясничном отделе позвоночника на фоне терапии деносумабом и золедроновой кислотой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, первичный остеопороз относится к когорте возрастных заболеваний и требует проведения

● ***Рисунок.*** Динамика минеральной плотности костной ткани на фоне терапии деносумабом (7 лет) и золедроновой кислотой (1 год терапии и 1 год дополнительного наблюдения)

● ***Figure.*** Dynamics of bone mineral density during therapy with Denosumab (7 years) and zoledronic acid (1 year of therapy and 1 year of additional follow-up)



длительной антирезорбтивной терапии. Четких рекомендаций относительно сроков проведения данной терапии не разработано. Однако Европейское общество кальцифицированных тканей, Европейское медицинское агентство, Российская ассоциация по остеопорозу рассматривают необходимость пролонгирования антирезорбтивной терапии до достижения таргетной цели – перехода из состояния остеопороза в состояние остеопении или нормальной МПК. Причем определение сроков последней должно осуществляться индивидуально для каждого клинического случая. Нельзя забывать об обратимости действия некоторых препаратов, после отмены которых может опосредованно возрастать риск переломов и снижаться МПК. Поэтому, помимо профилактики и лечения остеопороза, возникла ниша дополнительного применения остеомодифицирующих агентов для закрепления достигнутого эффекта основной антирезорбтивной терапии деносумабом. С этой целью рекомендуется использовать пероральные или парентеральные (золедроновая кислота 5 мг, Остеостатикс) БФ.

Поступила / Received 03.11.2020
Поступила после рецензирования / Revised 24.11.2020
Принята в печать / Accepted 26.11.2020

Список литературы / References

1. Белая Ж.Е., Bilezikian J.P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Марченкова Л.А., Родионова С.С. и др. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов последних клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП). *Остеопороз и остеопатии*. 2018;21(1):17–22. doi: 10.14341/osteo9760.
Belaya Z.E., Bilezikian J.P., Ershova O.B., Lesnyak O.M., Marchenkova L.A., Rodionova S.S. et al. Long-term treatment options for postmenopausal osteoporosis: results of recent clinical studies of Denosumab. *Osteoporoz i osteopatii = Osteoporosis and Bone Diseases*. 2018;21(1):17–22. (In Russ.) doi: 10.14341/osteo9760.
2. Prevrhal S., Krege J.H., Chen P., Genant H., Black D.M. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin*. 2009;25(4):921–928. doi: 10.1185/03007990902790993.
3. Neer R.M., Arnaud C.D., Zanchetta J.R., Prince R., Gaich G.A., Reginster J.Y. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2001;344(19):1434–1441. doi: 10.1056/NEJM200105103441904.
4. Jiang Y., Zhao J.J., Mitlak B.H., Wang O., Genant H.K., Eriksen E.F. Recombinant human parathyroid hormone (1–34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Min Res*. 2003;18(11):1932–1941. doi: 10.1359/jbmr.2003.18.11.1932.
5. Fahrleitner-Pammer A., Langdahl B.L., Marin F., Jakob F., Karras D., Barrett A. Fracture rate and back pain during and after discontinuation of teriparatide: 36-month data from the European Forsteo Observational Study (EFOS). *Osteoporos Int*. 2011;22(10):2709–2719. doi: 10.1007/s00198-010-1498-5.
6. Obermayer-Pietsch B.M., Marin F., McCloskey E.V., Hadji P., Farrerons J., Boonen S. et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res*. 2008;23(10):1591–1600. doi: 10.1359/jbmr.080506.
7. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R., Siris E.S., Eastell R., Reid I.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 2009;361(8):756–765. doi: 10.1056/NEJMoa0809493.
8. Miller P.D., Bolognese M.A., Lewiecki E.M., McClung M.R., Ding B., Austin M. 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;43(2):222–229. doi: 10.1016/j.bone.2008.04.007.
9. Simon J., Recknor C., Moffett A.H. Jr., Adachi J.D., Franek E., Lewiecki E.M. et al. Impact of denosumab on the peripheral skeleton of postmenopausal women with osteoporosis: bone density, mass, and strength of the radius, and wrist fracture. *Menopause*. 2013;20(2):130–1377. doi: 10.1097/gme.0b013e318267f909.

10. Boonen S., Adachi J.D., Man Z., Cummings S.R., Lippuner K., Törring O. et al. Treatment with denosumab reduces the incidence of new vertebral and hip fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(6):1727–1736. doi: 10.1210/jc.2010-2784.
11. Ferrari S., Adachi J.D., Lippuner K., Zapalowski C., Miller P.D., Reginster J.Y. et al. Further reductions in nonvertebral fracture rate with long-term denosumab treatment in the FREEDOM open-label extension and influence of hip bone mineral density after 3 years. *Osteoporos Int.* 2015;26(12):2763–2771. doi: 10.1007/s00198-015-3179-x.
12. Bone H.G., Wagman R.B., Brandi M.L, Brown J.P., Chapurlat R., Cummings S.R. et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(7):513–523. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30138-9.
13. 2015 ACR/ARHP Annual Meeting Abstract Supplement. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(Suppl. 10):1–4046. doi: 10.1002/art.39448.
14. Von Keyserlingk C., Hopkins R., Anastasilakis A., Toulis K., Goeree R., Tarride J-E., Xie F. Clinical efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density and osteoporosis: a meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41(2):178–186. doi: 10.1016/j.semarthrit.2011.03.005.
15. Cummings S.R., Ferrari S., Eastell R., Gilchrist N., Jensen J.B., McClung M. et al. Vertebral fracture after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled FREEDOM trial and its extension. *J Bone Miner Res.* 2018;33(2):190–198. doi: 10.1002/jbmr.3337.
16. Tsourdi E., Langdahl B., Cohen-Solal M., Aubry-Rozier B., Eriksen E.F., Guañabens N. et al. Discontinuation of denosumab therapy for osteoporosis: a systematic review and position statement by ECTS. *Bone.* 2017;105:11–17. doi: 10.1016/j.bone.2017.08.003.
17. Lehmann T., Aeberli D. Possible protective effect of switching from denosumab to zoledronic acid on vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2017;28(10):3067–3068. doi: 10.1007/s00198-017-4108-y.
18. Horne A.M., Mihov B., Reid I.R. Bone Loss After Romosozumab/Denosumab: Effects of Bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 2018;103(1):55–61. doi: 10.1007/s00223-018-0404-6.
19. Freemantle N., Satram-Hoang S., Tang E.T., Kaur P., Macarios D., Siddhanti S. et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2012;23(1):317–326. doi: 10.1007/s00198-011-1780-1.

Информация об авторе:

Якушевская Оксана Владимировна, к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологической эндокринологии, Научный исследовательский медицинский институт акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; e-mail: aluckyone777@gmail.com

Information about the author:

Oksana V. Yakushevskaya, Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Department of Gynecological Endocrinology, Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: aluckyone777@gmail.com