

О.Б. ЕРШОВА, д.м.н., профессор, Ярославская государственная медицинская академия, А.В. НАЗАРОВА, к.м.н., врач-ревматолог, Центр диагностики и профилактики остеопороза, Клиническая больница скорой медицинской помощи им. Н.В. Соловьева, Ярославль

КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

В настоящее время существует целый ряд эффективных препаратов для лечения остеопороза, которые увеличивают минеральную плотность костной ткани и уменьшают риск переломов. Однако пока среди ученых нет единого мнения по оптимальному методу оценки ответа на лечение остеопоротическими препаратами. Известно, что основная цель лечения остеопороза заключается в предотвращении развития переломов костей. Но на практике у конкретного пациента далеко не всегда удается избежать переломов даже при использовании современных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: антиостеопоротические препараты, факторы риска неудачи лечения, критерии эффективности лечения

Это может быть связано и не с самим остеопоротическим препаратом, а, например, с поздно начатым лечением, недостаточным сроком терапии, особенностями течения и наличием сопутствующих заболеваний, гормональным и генетическим статусом и т. д. Нельзя не учитывать и приверженность к основному препарату, а также адекватность использования базовых препаратов кальция и витамина D. Вместе с тем полноценная оценка эффективности терапии остеопороза на основании снижения частоты развития низкоэнергетических переломов костей возможна только в процессе длительных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований.

Как же оценить эффективность терапии остеопороза на практике? Возможно ли это сделать по т. н. вторичным искусственным конечным точкам: динамике минеральной плотности костной ткани (МПКТ) и/или биохимических маркеров костного метаболизма? В связи с этим комитет научных советников (CSA) Международного фонда остеопороза полагал, что для врачей, которые могут столкнуться с неудачей лечения, необходимо разработать практические советы по правильному алгоритму действий в таких ситуациях. Комитет научных советников Международного фонда остеопороза создал рабочую группу, чтобы обсудить эти проблемы.

Проведенные клинические исследования показали продолжающуюся потерю костной массы у 15% лиц, получающих гормональную заместительную терапию или бисфосфонаты. Авторы полагают, что отсутствие ответа на лечение, вероятно, более распространено в клинической практике и может быть связано с низкой приверженностью рекомендациям врача. Другие потенциальные причины очевидной неэффективности лечения заключаются в использовании слабого антирезорбтивного агента, различиях в бионакоплении, низком диетическом потреблении кальция, недостатке витамина D и невыявленных причинах вторичного остеопороза [1].

Группой ученых [2] были определены критерии неудачи лечения на основании данных проспективного обсервационного когортного исследования The Global Longitudinal Study

of Osteoporosis in Women (GLOW). Анализу были подвергнуты анкеты женщин в возрасте старше 55 лет, отобранных из первичной медицинской практики в 10 странах, которые использовали один и тот же класс антиостеопоротических препаратов непрерывно в течение 3 лет. На основе метода многомерной логистической регрессии были выявлены следующие предикторы неудачи лечения (возникновение двух и более переломов): низкий балл по опроснику SF-36, оценивающему физические функции и силу до начала лечения, высокий риск переломов по индексу FRAX, наличие падений за последние 12 мес., коморбидные состояния, предшествующие переломы, прием глюкокортикоидов, невозможность стоять без посторонней помощи, необъяснимая потеря массы тела свыше 4,5 кг. После многофакторного анализа три переменные определились как факторы риска неудачи лечения: низкая оценка по SF-36 (отношение шансов [OR], 0,85; 95%-ный доверительный интервал [CI], 0,76–0,95; $p = 0,004$); два и более падения за прошлый год (OR, 2,40; 95%-ный CI, 1,34–4,29; $p = 0,011$) и предшествующие переломы (OR, 2,93; 95%-ный CI, 1,81–4,75; $p < 0,0001$).

Первичной конечной точкой подтвержденной эффективности лекарственной терапии остеопороза является снижение риска переломов. На основании данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований женщин с постменопаузальным остеопорозом можно говорить о степени снижения риска переломов для каждого конкретного патогенетического препарата. Однако возникает вопрос: эффективны ли эти терапевтические агенты у всех пациентов, которые придерживаются режима лечения. Решить этот вопрос нелегко. Переломы происходят и в группе плацебо, и в группе активного лечения. Эффективное вмешательство уменьшает риск перелома, но не устраняет риск. Как правило, сокращения риска находятся в диапазоне 30–70% для позвоночных переломов, 40–50% для переломов шейки бедра и 15–20% для внепозвоночных переломов [3, 4].

Таким образом, сложно говорить, что остеопоротический перелом, который происходит в то время, как пациент уже по крайней мере 6 мес. принимает препарат, означает неудачу лечения. С другой стороны, отсутствие случайного перелома не является арбитром успешного лечения, т. к. большинство пациентов, принимавших плацебо, не получит перелом за

время, отведенное на проведение типичного испытания 3-й фазы. В клинических исследованиях количество вторых или третьих переломов, произошедших на фоне лечения, обычно заметно меньше – на 80–90% по сравнению с группой плацебо [5–8]. Это позволило рабочей группе расценивать возникновение именно второго остеопоротического перелома как неудачу лечения.

При этом очень важно иметь в виду, что не все переломы ассоциированы с остеопорозом [9, 10]. К ним относятся переломы костей кисти, черепа, пальцев и лодыжек, риск которых снижается в меньшей степени на фоне приема антиостеопоротических препаратов [11].

Ситуация по оценке эффективности терапии не лучше и в плане динамики МПКТ и маркеров костного обмена. В нескольких исследованиях [12, 13] лечение оказалось одинаково эффективным независимо от прироста МПКТ или подавления маркеров костного обмена. Кроме того, у пациентов, которые теряют кость на фоне лечения, был выявлен более низкий риск переломов при сравнении с пациентами группы контроля [7]. При этом, хотя биохимические маркеры костного обмена не относятся к конечным точкам, они используются при подборе дозы антиостеопоротических препаратов в исследованиях 2-й фазы и обычно включаются как фармакодинамическая вторичная конечная точка в исследованиях 3-й фазы [15].

В целом проведенные наблюдения предполагают, что изменения в МПКТ и маркерах костного обмена несовершенны как заместители для оценки антипереломной эффективности.

■ Первичной конечной точкой подтвержденной эффективности лекарственной терапии остеопороза является снижения риска переломов. На основании данных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований женщин с постменопаузальным остеопорозом можно говорить о степени снижения риска переломов для каждого конкретного патогенетического препарата

Тем не менее в каждом конкретном клиническом случае, в т. ч. на практике, эффективность лечения можно оценить по повышению МПКТ. Изменение в МПКТ должно в идеале быть сравнимо с наименее существенным изменением, которое является точностью измерения, умноженного на 2,8. Если точность измерения МПКТ составляет 1% в позвоночнике и 1,5% в общем показателе по бедру, то минимально значимым изменением будет 2,8 и 4,2% соответственно [1]. Измерения МПКТ теоретически должны повторяться не ранее чем через 2 года лечения, поскольку это время необходимо, чтобы ответ на антирезорбтивную терапию превысил наименее существенное изменение в МПКТ. Кроме того, МПКТ может снизиться на первом году лечения, чтобы увеличиться впоследствии, из-за т. н. регресса к среднему [16].

Рабочая группа CSA полагает, что ответ на лечение остеопороза должен оцениваться с использованием информации

о случившемся остеопоротическом переломе, изменениях в плотности костного минерала и маркерах костного ремоделирования, и предлагает следующий алгоритм действий. Если на фоне приема антиостеопоротического препарата не произошло ни одного нового перелома, увеличилась МПКТ и маркеры кости уменьшились до ожидаемой степени, то риск перелома, вероятно, будет снижаться и лечение должно быть продолжено. Если эти критерии ответа не выполнены в течение года после начала лечения, нужно рассмотреть возможность модификации лечения. В первую очередь необходимо оценить приверженность к лечению, которая является наиболее вероятной причиной неудовлетворительного ответа, а также провести диагностический поиск скрытых вторичных причин остеопороза [17].

Если приверженность не может быть впоследствии улучшена и другие причины вторичного остеопороза исключены, рабочая группа рекомендует, чтобы лечение было изменено при следующих обстоятельствах:

1. Два или более случая остеопоротических переломов.
2. Один случай перелома и повышенный исходный уровень сывороточного β -СТХ или PINP (С-концевой телопептид коллагена I типа или аминотерминальный пропептид проколлагена I типа) без значительного снижения на фоне лечения или значимое уменьшение МПКТ.
3. Отсутствие значительного снижения исходного уровня сывороточного β -СТХ или PINP и значительное уменьшение МПКТ.

Эксперты рекомендуют всегда учитывать следующее:

1. Переломы костей кисти, черепа, пальцев, плюсны и лодыжек не относятся к остеопоротическим.
2. За снижение МПКТ принимается снижение на 5% и более по крайней мере в двух последовательных измерениях МПКТ в поясничном отделе позвоночника или на 4% в проксимальном отделе бедра.
3. При последовательном измерении маркеров костного обмена должны использоваться одинаковые методики оценки. Значительный ответ на антирезорбтивное лечение – это снижение на 25% от исходного уровня, а для анаболических препаратов (терипаратид) – 25%-ное увеличение маркеров после 6 мес. приема. Для пациентов, принимающих антирезорбтивные препараты, у которых исходный уровень маркеров неизвестен, положительным ответом является их снижение ниже среднего значения для здоровых молодых людей. Принято, что ответ оценивается одинаково у мужчин и женщин.
4. Падения являются важнейшим фактором переломов. Поэтому эта проблема должна быть также рассмотрена при анализе ответа на лечение.

В настоящее время не существует доказательств эффективности какого-либо препарата, назначенного после неэффективности первого. Исследований по этой проблеме практически нет, поэтому и данных для выводов недостаточно [18]. Некоторые результаты, которые базируются на косвенных сравнениях или суррогатных конечных точках, все же могут быть использованы [19–21]. На их основании рабочая группа рекомендует три главных правила подбора препарата при неудаче лечения:

1. Антирезорбтивный препарат, не оказавший должного эффекта, обоснованно заменяется на более мощный препарат другого класса.

2. Препарат для перорального приема обоснованно заменяется на инъекционный препарат.

3. Препарат строго антирезорбтивного действия обоснованно заменяется на анаболический агент.

Следует отметить, что рекомендации, которые предлагает рабочая группа, основаны на т. н. мнении эксперта, которое обеспечивает самый низкий уровень доказательств. Тем не менее возможность вывода о неэффективности лечения на основании определенных критериев действительно крайне актуальна в клинической практике. В основе описываемых рекомендаций лежат три параметра, которые влияют на риск перелома и которые обычно просто оценить в клинической практике: случай перелома, изменения МПКТ и изменения маркеров костного ремоделирования, – однако это нуждается в дальнейшем изучении.

Если критерии неудачи терапии определены у пациентов с хорошей приверженностью к лечению, то можно предположить, что лечение было инициировано слишком поздно, когда степень разрушения костной архитектуры нивелирует

лечебное воздействие препарата, что часто встречается в клинической практике. Таким образом, пациенты с высоким риском переломов должны начинать лечение достаточно рано, чтобы предотвратить необратимые потери микроархитектоники костной ткани. Между тем людям с высокими темпами ремоделирования могут, возможно, потребоваться более мощные супрессивные средства терапии, а пациентам с низким темпом ремоделирования – менее мощный антирезорбтивный или анаболический препарат. Эти вопросы пока не решены, как и не доказан тот факт, что пациентам с отмеченным ухудшением микроархитектоники кости предпочтительнее назначить анаболический препарат, чем антирезорбтивный [15].

Вместе с тем наличие в арсенале врача современного эффективного анаболического препарата представляется очень важным. Терипаратид (1–34 паратиреоидный гормон) – это первый анаболический агент, который был одобрен для применения при постменопаузальном остеопорозе. Поскольку терипаратид значительно более дорогой, чем бисфосфонаты, его использование, по мнению экспертов [1], вероятно, будет ограничено случаями тяжелого ОП у женщин с множественными переломами и как раз случаями отсутствия эффективности от другого лечения.



ЛИТЕРАТУРА

- Francis RM. Non-response to osteoporosis treatment. *J. Br. Menopause Soc.*, 2004, 10(2): 76-80.
- Diez-Pérez A, Adachi JD, Adami S et al. Risk factors for treatment failure with antiosteoporosis medication: the global longitudinal study of osteoporosis in women (GLOW). *J. Bone Miner. Res.*, 2014, 29(1): 260-267.
- Body JJ, Bergmann P, Boontj S et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of postmenopausal osteoporosis: a consensus document by the Belgian Bone Club. *Osteoporosis Int.*, 2010, 2: 1657-1680.
- MacLean C, Newberry S, Maglione M et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann. Intern. Med.*, 2008, 148: 197-213.
- Levis S, Quandt SA, Thompson D et al. Alendronate reduce the risk of multiple symptomatic fractures: results from the fracture intervention trial. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2002, 50: 409-415.
- Watts NB, Josse RG, Hamdy RC et al. Risendronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88: 542-549.
- Barrett-Connor E, Nielson CM, Orwoll E, Bauer DC, Cauley JA. Epidemiology of rib fractures in older men: osteoporotic Fractures in men (MrOS) prospective cohort study. *BMJ*, 2010, 340: 1069.
- vanStaa TP, Leufkens HD, Cooper C. Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British cohort study. *Osteoporosis Int.*, 2002, 13: 624-629.
- Seeley DG, Browner WS, Nevitt MC, Genant HK, Scott JC, Cummings SR. Which fractures are associated with low appendicular bone mass in elderly women? The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann. Intern. Med.*, 1991, 115: 837-842.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, Jonsson B, de Laet C, Dawson A. The burden of osteoporotic fractures: a method for setting intervention thresholds. *Osteoporosis Int.*, 2001, 12: 417-427.
- Mackey DC, Black DM, Bauer DC et al. Effects of antiresorptive treatment on nonvertebral fracture outcomes. *J. Bone Miner. Res.*, 2011, 26: 2411-2418.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE, London.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (2010) Final appraisal determination. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE, London.
- Chapurlat RD, Palermo L, Ramsay P, Cummings SR. Risk of fracture among women who lose bone density during treatment with alendronate. The Fracture Intervention Trial. *Osteoporosis Int.*, 2005, 16: 842-848.
- Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporosis Int.*, 2012, 23(12): 2769-2774.
- Cummings SR, Palermo L, Browner W et al. Monitoring osteoporosis therapy with bone densitometry: misleading changes and regression to the mean. Fracture Intervention Trial Research Group. *JAMA*, 2000, 283: 1318-1321.
- Diez-Perez A, Olmos JM, Nogue X et al. Risk factors for prediction of inadequate response to antiresorptives. *J. Bone. Miner. Res.*, 2012, 27: 817-824.
- Jobke B, Muehle B, Burghardt AJ, Semler J, Link TM, Majumdar S. Teriparatide in bisphosphonate-resistant osteoporosis: microarchitectural changes and clinical results after 6 and 18 months. *Calcif. Tissue Int.*, 2011, 89: 130-139.
- Kcaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BN, Krohn K. Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone*, 2012, 50: 165-170.
- Hadji P, Gamerding D, Spieler W et al. Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study: results of a randomized, multicenter trial comparing the effect of zoledronic acid or alendronate on bone metabolism in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int.*, 2012, 23: 625-633.
- Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang ET et al. Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporosis Int.*, 2012, 23: 317-326.