

# Новая тенденция в лечении остеопороза бисфосфонатами — лекарственные каникулы: для кого, когда и как долго?

✉ О.М. Лесняк<sup>1</sup>, Л.А. Марченкова<sup>2</sup>, Е.В. Макарова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Кафедра семейной медицины Терапевтического факультета  
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет  
им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Отдел активного долголетия и эндокринологии ФГБУ «Российский научный центр  
медицинской реабилитации и курортологии» МЗ РФ, Москва

В статье обсуждаются проблемы лечения остеопороза и целесообразность длительных перерывов (так называемых лекарственных каникул (ЛК)) в лечении бисфосфонатами (БФ). Рассмотрены механизм действия и клиническая эффективность БФ, в частности золедроновой кислоты, обладающей наиболее выраженным антирезорбтивным действием в сравнении с другими БФ, применяемыми для лечения остеопороза. Представлено клиническое и патогенетическое обоснование ЛК, детально рассмотрены возможные показания и противопоказания для ЛК при терапии БФ. Сделан вывод о том, что вопрос о возможности назначения и длительности ЛК должен решаться врачом индивидуально для каждого пациента с остеопорозом, получающего терапию БФ.

*Ключевые слова:* остеопороз, бисфосфонаты, золедроновая кислота, лекарственные каникулы.

## Введение

Остеопороз — системное заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов. Остеопорозные переломы приводят к огромным социальным и экономическим потерям, поэтому во всем мире это заболевание является одной из важнейших проблем здравоохранения. Ежегодно в Европе у 179 тыс. мужчин и у 611 тыс. женщин происходят переломы проксимального отдела бедренной кости на фоне остеопороза, а стоимость связанной с ними терапии оценивается в 25 млрд. евро [1]. В Европе число случаев инвалидизации в результате остеопороза и его осложнений больше, чем при онколо-

гических заболеваниях, и сравнимо с таковым при ревматоидном артрите, бронхиальной астме и артериальной гипертензии [2]. Средняя длительность госпитализации женщин с остеопорозными переломами в европейских странах значительно выше, чем при сахарном диабете, инфаркте миокарда и раке молочной железы [3].

Для снижения риска развития переломов, сохранения физической, социальной активности и трудоспособности больные остеопорозом нуждаются в своевременном назначении патогенетической терапии. В настоящее время для лечения остеопороза используется широкий арсенал лекарственных средств: **бисфосфонаты** (БФ), деносумаб, терипаратид и стронция ранелат (вторая линия), которые назначают на фоне базовой терапии препаратами витамина D, его активных метаболитов и

*Контактная информация:* Марченкова Лариса Александровна, MarchenkovaLA@rncmriik.com

кальция. На основании большого научного и клинического опыта, накопленного за последние десятилетия, в большинстве стран мира, в том числе в России, разработаны консенсусы и клинические рекомендации по лечению остеопороза. Однако до сих пор существует ряд дискутируемых вопросов в лечении этого заболевания: переносимость и отдаленные последствия терапии, приверженность пациентов к лечению, длительность и тактика лечения. Одним из таких широко обсуждаемых вопросов является возможность и целесообразность назначения пациентам, получающим терапию БФ, длительных перерывов в лечении, так называемых **лекарственных каникул** (ЛК).

### Механизм действия и клиническая эффективность БФ

Бисфосфонаты – аналоги пирофосфата, широко используемые для лечения остеопороза и других метаболических заболеваний скелета, которые имеют уникальную способность активно и длительно накапливаться в костной ткани, преимущественно в зонах ее резорбции, и образовывать прочные хелатные комплексы с ионами кальция в кристаллах костного гидроксиапатита [4, 5]. Ионы водорода и ферменты, которые остеокласты секретируют в пространство между собой и поверхностью кости, индуцируют резорбцию костной ткани. Бисфосфонаты блокируют эту секрецию, замедляя костную резорбцию, что, в свою очередь, находит отражение в снижении уровня маркеров костного ремоделирования [6]. Ключевым моментом молекулярного механизма антирезорбтивного действия азотсодержащих БФ является торможение фермента фанрезилдифосфатсинтетазы, за счет чего происходит ингибирование мевалонатного пути биосинтеза холестерина в остеокластах, прекращение пренилирования специфических низкомолекулярных G-белков семейств Rab, Rac, Rap и Rho и потенцирование апоптоза остеокластов [7].

Бисфосфонаты могут рециклироваться, т.е. возвращаться в системный кровоток из резорбированной остеокластами поверхности кости. Такие молекулы БФ, высвободившиеся из костной ткани, могут присоединяться к другому участку кости. Непрерывное применение БФ увеличивает “бисфосфонатную нагрузку” на кость, что обуславливает уникальную особенность этого класса препаратов – сохранение клинического эффекта на протяжении длительного времени после отмены терапии [8].

Большинство БФ имеют хорошую доказательную базу клинической эффективности: снижение риска развития переломов позвонков и непозвоночных переломов у пациентов с остеопорозом [9, 10]. По данным исследований *in vivo* и *in vitro*, наиболее выраженным антирезорбтивным действием в сравнении с другими БФ, применяемыми в клинической практике лечения остеопороза, обладает золедроновая кислота [11]. В крупном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании HORIZON-PFT, включающем 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом, 3-летнее лечение золедроновой кислотой в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год ассоциировалось со снижением **относительного риска** (ОР) развития переломов позвонков на 70% (3,3% в группе лечения и 10,9% в группе плацебо; ОР 0,30; 95% доверительный интервал 0,24–0,38) и переломов проксимального отдела бедра – на 41% (1,4% в группе лечения и 2,5% в группе плацебо; ОР 0,59; 95% доверительный интервал 0,42–0,83). Доказано также уменьшение риска периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25, 33 и 77% соответственно в сравнении с группой плацебо ( $p < 0,001$  во всех случаях) [12].

Результаты многоцентрового исследования свидетельствуют о том, что отечественный дженерик золедроновой кислоты Резокластин (ООО “Натива”) в дозе 5 мг обладает выраженным антирезорбтивным действием, снижая уровень маркера ре-

зорбции СТх (С-терминальный телопептид коллагена I типа) у больных остеопорозом в первые 3 мес лечения на 78% ( $p = 0,0269$ ), что соответствует активности оригинального препарата. Двухгодичная терапия препаратом Резокластин (ООО “Натива”) в дозе 5 мг ассоциируется со статистически значимым повышением **минеральной плотности кости** (МПК): в позвоночнике – на 5,7% ( $p < 0,05$ ), в шейке бедра – на 2,5% ( $p < 0,05$ ), в проксимальном отделе бедра в целом – на 3,8% ( $p < 0,05$ ) [13].

Золедроновая кислота имеет самую высокую аффинность к гидроксиапатиту костной ткани в сравнении с другими БФ – алендронатом, ибандронатом, ризедронатом [14]. Благодаря этому золедроновая кислота назначается для лечения остеопороза с кратностью 1 раз в год и имеет длительный клинический эффект, сохраняющийся в течение определенного времени даже после завершения терапии [15].

### Клиническое и патогенетическое обоснование ЛК

Продолжительная терапия БФ ассоциируется со стойким клиническим эффектом по снижению риска новых переломов. Например, в протоколе FLEX женщины, получавшие алендронат в течение 10 лет, имели меньший риск переломов позвонков по сравнению с группой, которая после 5 лет приема алендроната была переведена на плацебо. При непрерывной 10-летней терапии алендронатом отмечалось снижение ОР переломов позвонков в среднем на 55% [16]. По данным исследования HORIZON-PFT, у пациенток, получавших в течение 6 лет золедроновую кислоту в дозе 5 мг внутривенно 1 раз в год, риск морфометрических переломов позвонков был ниже в сравнении с женщинами, переведенными на плацебо после 3 лет терапии [17].

В то же время, рассматривая вопрос о длительном применении БФ, нельзя не принимать во внимание фактор долговременной безопасности этой терапии. Доказано, что лечение БФ в целом хорошо пере-

носится. Возможными побочными эффектами являются поражение верхних отделов желудочно-кишечного тракта при приеме таблетированных БФ и гриппоподобный синдром при использовании внутривенных БФ. В редких случаях регистрируются отсроченные нежелательные реакции, такие как миалгии, боль в костях, фибрилляция предсердий, гиперчувствительность кожи, снижение фильтрационной функции почек.

За счет выраженного торможения процессов костного ремоделирования (не только резорбции, но и костеобразования) и повышения МПК бифосфонаты увеличивают минерализацию костной ткани, делают ее более *жесткой*, что при длительном лечении может повышать риск переломов бедренной кости нетипичной для остеопороза локализации – подвертельных или диафизарных (так называемый **атипичный перелом бедра** (АПБ)) [10, 18–20]. По данным R.M. Dell et al., АПБ встречается с частотой 2 случая на 100 тыс. пациентов после 2 лет терапии и 78 случаев на 100 тыс. пациентов после 8 лет терапии БФ [21]. J. Schilcher et al. приводят число 50 случаев на 100 тыс. пациентов в год [22].

**Остеонекроз челюсти** (ОНЧ) – еще одно редкое осложнение длительной терапии БФ. Американское общество исследований костной ткани и минерального обмена (American Society for Bone and Mineral Research) оценивает частоту встречаемости ОНЧ в диапазоне от 1 случая на 10 тыс. пациентов до 1 случая на 100 тыс. пациентов в год [23]. Американская ассоциация стоматологов и челюстно-лицевых хирургов (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) на основании данных J.C. Lo et al. считает, что это число составляет 210 случаев на 100 тыс. пациентов в год [24, 25].

Риск развития ОНЧ повышается при использовании БФ более 4 лет, риск развития АПБ – при их приеме более 5 лет [21]. В этой связи возникает гипотеза, что *перерыв* в приеме БФ может благоприятно сказаться на их профиле безопасности и

снизить риск возникновения отсроченных нежелательных явлений. Полученные данные повлекли за собой активное обсуждение концепции ЛК – временной паузы в лечении БФ.

Клиническая возможность ЛК у пациентов, имеющих относительно низкий риск новых переломов, обоснована в нескольких крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, в которых было продемонстрировано, что при отмене терапии бифосфонатами МПК снижается медленно и в итоге остается более высокой, чем до начала терапии или при приеме плацебо [26–28]. Несмотря на то что прекращение терапии у таких больных ассоциируется с возрастанием уровня биохимических маркеров костного ремоделирования и небольшим снижением МПК, оно не сопровождается повышением частоты переломов [26–28]. Так, после отмены золедроновой кислоты после 3 лет лечения у женщин с низким риском переломов (с Т-критерием для шейки бедра выше  $-2,5$ , отсутствием на фоне лечения новых переломов и при наличии не более одного фактора риска остеопороза) вероятность любых переломов в течение последующих 3 лет оставалась низкой: 3,2% для переломов позвонков и 5,8% для непозвоночных переломов [28]. В то же время у женщин с Т-критерием для шейки бедра ниже  $-2,5$  или с переломами в анамнезе еще 3 года лечения золедроновой кислотой (6 лет в общей сложности) ассоциировались со статистически значимым снижением риска переломов позвонков в сравнении с пациентками, переведенными через 3 года на плацебо [28]. Лечение золедроновой кислотой более 6 лет не имело преимуществ перед использованием плацебо. В целом после 6 лет терапии не выявлено значимого снижения риска непозвоночных переломов на фоне терапии как пероральными, так и внутривенными БФ [26, 28].

Возможность назначения ЛК и их длительность зависят в первую очередь от вида применяемого БФ. В исследовании L. H. Xu

et al. сравнивалось течение ЛК после терапии алендронатом и ризедронатом: терапия проводилась в течение 4–5 лет, а длительность ЛК составила примерно 3 года [29]. Был сделан вывод, что после отмены ризедроната имеет место более выраженная потеря МПК, чем после прекращения терапии алендронатом. В работе N. V. Watts отмечено более быстрое снижение МПК после отмены ризедроната и ибандроната, чем после завершения лечения алендронатом и золедронатом [30].

Следует также учитывать особенности динамики МПК на фоне ЛК в трабекулярных и кортикальных костных отделах. Есть данные, что МПК в общем показателе бедра (total hip) начинает снижаться после 1-го года ЛК, в шейке бедра и позвонках – после 3 лет [31]. Еще в одном исследовании на фоне 2-летнего перерыва в лечении после предшествующей длительной терапии пероральными БФ (в течение 6–7 лет) отмечалось значимое снижение МПК в шейке бедра, но в поясничных позвонках потери МПК не выявлено [32].

Различия в снижении МПК в позвонках и бедренных костях, вероятнее всего, обусловлены особенностями фармакодинамики БФ в зависимости от типа строения костной ткани. Бифосфонаты активнее накапливаются в трабекулярном (губчатом) веществе, где костный обмен происходит значительно быстрее, чем в кортикальной кости. Поэтому БФ лучше аккумулируются в позвонках, имеющих преимущественно трабекулярный тип строения, что обуславливает более значимый прирост МПК на фоне лечения. Скопившись в большом количестве в губчатом веществе позвонков, БФ, соответственно, медленнее вымываются из них в период ЛК [27].

Для длительного поддержания хорошего уровня МПК имеет значение и аффинность препарата к гидроксиапатиту костной ткани. Наиболее активно с ним связывается золедроновая кислота, несколько слабее – алендронат и ибандронат и в меньшей степени – ризедроновая кислота [33].

## Лекарственные каникулы: за и против

Преимущество ЛК состоит в том, что они позволяют снизить риск побочных эффектов БФ, повысить приверженность к терапии у отдельных пациентов и уменьшить финансовые затраты на лечение. Терапия остеопороза — длительный и дорогостоящий процесс, поэтому перерыв в лечении на несколько лет может стать рациональным экономическим решением для пациента. По данным M.D. Kostoff et al., пациенты с низким риском переломов составляют 36,8% в общей популяции больных, получающих БФ. Именно у таких пациентов целесообразно инициировать ЛК под контролем денситометрии и уровня биохимических маркеров костной резорбции. Напротив, многие пациенты с высоким риском переломов неоправданно рано прерывают терапию по рекомендации врача или по собственному желанию [34].

Однако всё еще остается множество вопросов: кому, когда, на какой срок назначать ЛК и главное — по каким параметрам оценивать их эффективность. Продолжая терапию БФ, мы предотвращаем до 35 клинически значимых переломов позвонков ценой одного случая развития таких тяжелых нежелательных эффектов, как ОНЧ и АПБ. Это свидетельствует о целесообразности длительного лечения БФ у женщин с высокой вероятностью переломов. Летальность, ассоциированная с переломами позвонков, крайне высока и в первые 3 года после травмы почти сравнима с риском смерти после перелома бедра. Таким образом, у женщин с высоким риском переломов длительный непрерывный прием БФ с целью предупреждения новых позвоночных переломов, безусловно, оправдывает риск редких побочных эффектов.

Наконец, имеется много публикаций, в которых освещены и другие достоинства и возможные положительные эффекты длительной терапии БФ, такие как снижение риска рака молочной железы, колоректального рака, рака желудка, инсульта, инфарк-

та миокарда и увеличение продолжительности жизни в целом [35–44].

## Выводы и рекомендации

Суммируя накопленный клинический опыт, ведущие зарубежные эксперты дают следующие рекомендации по длительности терапии БФ и назначению ЛК [29, 44, 45].

1. Всем пациентам с диагностированным остеопорозом должна быть назначена патогенетическая терапия заболевания с целью предупреждения переломов, при этом БФ относятся к средствам первой линии. Большинство экспертов пришли к заключению, что терапия остеопороза БФ должна продолжаться не менее 5 лет в случае применения таблетированных форм и не менее 3 лет — для внутривенных форм.

2. Лекарственные каникулы можно инициировать у пациентов с низким или средним риском переломов (Т-критерий для бедренной кости после лечения выше  $-2,5$  и отсутствие переломов на фоне терапии остеопороза в течение 3–5 лет). У таких пациентов ЛК могут продолжаться до тех пор, пока не начнется значимая потеря МПК по данным костной денситометрии, не произойдет повышение уровня маркеров костного метаболизма или не случится низкоэнергетический перелом.

3. У пациентов с высоким риском переломов (Т-критерий ниже  $-2,5$  или ниже  $-2,0$  при наличии в анамнезе перелома бедренной кости или множественных переломов позвонков, в случае длительного приема глюкокортикостероидов в дозе 5 мг и более в преднизолоновом эквиваленте или при высоком 10-летнем риске переломов по алгоритму FRAX (Fracture Risk Assessment Tool — Инструмент оценки риска переломов)) патогенетическое лечение должно продолжаться 6–10 лет и более.

4. Мониторинг клинического благополучия пациентов на фоне ЛК следует осуществлять не реже одного раза в год: проводится костная денситометрия, по возможности — исследование уровня мар-

керов резорбции костной ткани (СТх или s-PINP (сывороточный проколлаген I типа N-терминального пропептида)). Полезно также определение индекса массы тела, динамики роста и массы тела [31, 44].

В любом случае решение о начале ЛК при терапии БФ принимается врачом индивидуально совместно с пациентом после оценки всех клинических, лабораторных и инструментальных параметров.

### Заключение

Бисфосфонаты – уникальные препараты антирезорбтивной терапии, имеющие свойство длительно аккумулироваться в костной ткани, за счет чего риск переломов у пациентов с остеопорозом оста-

ся низким даже в течение нескольких лет после завершения лечения. С учетом этих особенностей клинического действия БФ концепция ЛК одобрена во всем мире. Другие препараты для лечения остеопороза не обладают таким эффектом: они быстро выводятся из организма, и их не следует отменять. Принимая во внимание разнородность информации и отсутствие единого консенсуса, вопрос о возможности назначения и длительности ЛК должен решаться врачом индивидуально для каждого пациента с остеопорозом, получающего терапию БФ.

*Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте  
[www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)*

### Bisphosphonate Drug Holiday: Choosing Appropriate Candidates and Terms

O.M. Lesnyak, L.A. Marchenkova, and E.V. Makarova

The article deals with the usefulness of temporarily stopping of bisphosphonate therapy, referred to as a 'drug holiday', in patients with osteoporosis. Mechanism of action and clinical efficacy of bisphosphonates are discussed. Zoledronic acid was shown to have the most pronounced antiresorptive action compared with other bisphosphonates for osteoporosis treatment. The authors provide clinical and pathogenetic ground, indications and contraindications for bisphosphonate drug holiday. The decision on drug holiday should be made individually for each patient receiving bisphosphonate therapy.

*Key words:* osteoporosis, bisphosphonates, zoledronic acid, drug holiday.

# РЕЗОКЛАСТИН

Золедроновая кислота 5 мг



- Препарат первой линии лечения остеопороза
- Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год

## Показания к применению:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



ЛСР-003578/10-290410

Условия отпуска из аптеки: отпускается по рецепту

Россия, 143402, Московская область,  
Красногорский район, г. Красногорск, ул. Октябрьская, дом 13  
Тел.: +7 495 644-00-59, Факс: +7 495 502-16-43  
e-mail: info@nativa.pro; https://nativa.pro

РЕКЛАМА