



# РОЛЬ БИСФОСФОНАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

**Бахтияров Камиль Рафаэлевич**

д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, главный акушер-гинеколог ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров»

**Строгонова Валерия Викторовна**

студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего»

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

## ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ:

Получено: 2019

Опубликовано: 2019

## КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

постменопаузальный остеопороз, бисфосфонаты, снижение риска переломов, минеральная плотность кости, SOX9

## АННОТАЦИЯ:

женщины в постменопаузе обладают повышенным риском развития остеопороза. Дефицит эстрогена вызывает повышение активности остеокластической резорбции без соответствующего увеличения активности остеобластов, что в конечном итоге приводит к нарушению костной структуры. Остеопорозом поражены порядка 200 миллионов женщин во всем мире, каждая третья женщина старше 50 лет переносит остеопорозный перелом. Риск развития остеопороза и переломов варьирует в зависимости от этнической принадлежности, так у темнокожих женщин риск ниже в сравнении со светлокожими, тогда как у испанских и азиатских женщин риск остеопороза выше, но схожий или наиболее низкий риск возникновения переломов. Бисфосфонаты являются одними из наиболее часто применяемых препаратов защиты от остеопороза, воздействуя на остеокласты, они подавляют резорбцию кости, тем самым сводя до минимума риск развития переломов. В данном литературном обзоре рассмотрены основные методы лечения постменопаузального остеопороза, наибольшее внимание уделено оценке эффективности применения бисфосфонатов.



# THE ROLE OF BISPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS

**Bakhtiyarov Kamil Rafaelievich**

MD, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology

FGAOU VO First MG MU them. THEM. Sechenova of the Ministry of Health of Russia (Sechenovskiy University), chief obstetrician-gynecologist of Network of Family Medical Centers LLC

**Strogonova Valeria Viktorovna**

6th year student of the International School "Medicine of the Future" FSAEI HE First Moscow State Medical University named after THEM. Sechenov of the Ministry of Health of Russia (Sechenov University)

## ARTICLE INFO:

Received: 2019  
Accepted: 2019

## KEY WORDS:

postmenopausal osteoporosis, bisphosphonates, fracture risk reduction, bone mineral density, SOX9

## ANNOTATION:

postmenopausal women have an increased risk of developing osteoporosis. Estrogen deficiency causes an increase in the activity of osteoclastic resorption without a corresponding increase in the activity of osteoblasts, which ultimately leads to a violation of the bone structure. About 200 million women worldwide are affected by osteoporosis; every third woman over 50 suffers an osteoporotic fracture. The risk of developing osteoporosis and fractures varies depending on ethnicity, so black women have a lower risk compared to fair-skinned women, while Spanish and Asian women have a higher risk of osteoporosis, but a similar or lower risk of fractures. Bisphosphonates are one of the most commonly used anti-osteoporosis drugs, acting on osteoclasts, they inhibit bone resorption, thereby minimizing the risk of fractures. This literature review discusses the main methods of treatment of postmenopausal osteoporosis, the most attention is paid to assessing the effectiveness of the use of bisphosphonates.



## ЭТИОЛОГИЯ

**П**остменопаузальный остеопороз (ПМО) вызван как факторами окружающей среды, так и генетическими факторами. У женщин в китайской популяции был идентифицирован полиморфизм rs73354570 гена SOX9, что важно для генетической оценки предрасположенности к данной патологии. Для остальных популяций полиморфизмы пока не найдены [1-3].

## НЕФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Говоря о лечении ПМО в первую очередь необходимо отметить нефармакологические методы. Абсолютно для всех женщин в постменопаузе важно изменение рациона питания; ежедневное выполнение комплекса физических упражнений; увеличение потребления натуральных источников кальция (1200 мг/сут) [4-5]. Не менее важно употребление витамина D (800 МЕ/сут); адекватное потребление диетического белка (1 г/кг/день); отказ от курения, употребления алкоголя и профилактика падений [2,6,7]. Фармакологическую терапию назначают определенным группам пациенток: женщинам в постменопаузе с наличием остеопоротического перелома позвоночника или бедренной кости; женщинам, у которых значения минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника, бедренной кости соответствуют остеопорозу ( $T$  критерий  $\leq -2,5$ ); женщинам с  $T$ -критерием от  $-1,0$  до  $-2,5$  и 10-летним риском остеопоротического перелома (позвоночник, бедро, плечо, запястье), 20% или 3% риском перелома бедренной кости на основании калькулятора FRAX [1,3]

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

Фармакологические вмешательства могут быть классифицированы на

антирезорбтивные (заместительная гормональная терапия (ЗГТ), бисфосфонаты, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ), деносумаб) и анаболические агенты (стронция ранелат, терипаратид). Препараты ЗГТ рекомендуется применять для предотвращения потери костной массы и переломов в раннем постменопаузальном периоде (первые 5 лет). Наиболее эффективно применение высоких доз гестаген-эстрогенных препаратов, положительный эффект которых развивается в течение первых шести месяцев применения. В связи с наличием большого количества нежелательных реакций у данной группы препаратов (гестагены повышают риск развития инфаркта миокарда, инсульта, венозной тромбоэмболии и рака молочной железы; эстрогены повышают риск развития инсульта), важно учитывать соотношение риска и пользы [8,9]. По данным авторов частота развития переломов у пациенток, принимавших препараты эстрогенов, снижается примерно на 30-50%. Эстрогены часто комбинируют с другими группами препаратов, так от применения комбинации эстроген и бисфосфонат эффект был лучше, чем от однокомпонентной терапии, также необходимо отметить, что добавление кальция к эстрогенам увеличивает МПК позвоночника на 2% и шейки бедра на 1,5%. Алендронат в сочетании с эстрадиолом / норэтистерона ацетатом не показал увеличения общей МПК бедра в сравнении с результатами применения обоих препаратов отдельно. При применении комбинированной терапии биохимические маркеры резорбции кости продолжали снижаться, что указывает на то, что однокомпонентная терапия не полностью подавляет резорбцию. Важным аспектом также являются последствия отмены данных препаратов: за год отсутствия приема препаратов исчезает накопленная за последние 3-4 года МПК. Поэтому после отмены терапии врачи рекомендуют



оценить МПК и, если показатель Т ниже 2,0, то для предотвращения дальнейшей потери костной массы назначить бисфосфонат [10].

Бисфосфонаты являются наиболее часто применяемой группой для лечения ПМО. Они блокируют фarnезилпирофосфат-синтазу, тем самым подавляют обмен костной ткани и сохраняют костную архитектуру. Алендронат на сегодняшний день считается «золотым стандартом» бисфосфонатов и лечения остеопороза. В ходе крупного клинического исследования, продолжавшегося в течение трех лет, были сделаны следующие выводы об эффективности данного препарата: соотношение риска развития переломов позвоночника в сравнении с плацебо составило 2,4% против 5,3% соответственно. Золедроновая кислота является в настоящее время единственным препаратом против остеопороза с возможностью применения 1 раз в год. В исследовании, проведенном после трех лет инфузии пациенткам 5 мг золендроновой кислоты в год, частота переломов позвоночника сократилась на 70%, позвонков - на 25 %, бедренной кости - на 41 %. Ибандронат снижает частоту переломов позвоночника примерно на 50% в течение трех лет применения. Ежедневная лечебная доза ибандроната составляет 2,5 мг/день и превышает дозу - 20 мг через день (для 12 доз), повторяемые каждые 3 месяца. В обеих схемах частота переломов позвоночника была снижена на 62 %. Таким образом из вышеприведенных данных видно, что бисфосфонаты снижают частоту развития переломов в среднем на 40-70% и это напрямую зависит от степени тяжести остеопороза пациенток. Отдельно необходимо отметить основные побочные эффекты, выявляемые при приеме бисфосфонатов. Наиболее часто отмечаются расстройства желудочно-кишечного тракта, инфаркт миокарда, пневмония, перелом лучевой кости, позвоночника,

деменция, головная боль, светобоязнь, гипертермия, усталость, артралгии, скелетно-мышечные боли. Первые внутривенные инфузии бисфосфонатов могут сопровождаться симптомами реакции острой фазы от легкой до умеренной степени тяжести. Преходящая гипокальциемия и вторичный гиперпаратиреоз также являются следствием применения бисфосфонатов, поэтому пациентам предварительно проводится оценка сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D, кальция, уровня экскреции фосфора и кальция с мочой. Также в литературе встречаются данные о связи приема бисфосфонатов с эпизодами возникновения острой почечной недостаточности, следовательно, применять данную группу препаратов можно только у пациентов с СКФ > 30 мл / мин. В настоящее время разработана новая рецептура бисфосфоната с энтеросолюбильным покрытием (ризедронат), что снижает количество побочных эффектов, связанных с влиянием на желудочно-кишечный тракт. Резидронат также содержит хелатирующий агент, который предназначен для уменьшения связывания препарата с пищевым кальцием [2,11,12].

Когда же необходимо отменять бисфосфонаты? Для женщин с легкой степенью риска развития переломов: менопауза > 10 лет, показатель Т в остеопеническом диапазоне, семейный анамнез остеопороза рекомендуется прием бисфосфонатов в течение 3-5 лет, и, если МПК стабильна, после 5 лет лечения может рассматриваться отмена препарата. Женщин с менопаузой > 10 лет, с умеренным риском развития переломов, начальными изменениями Т-критерия в сторону остеопороза, без факторов риска рекомендуется лечить бисфосфонатами в течение 5-10 лет, затем, если МПК увеличивается и стабилизируется, отменить препарат на срок 3-5 лет. Пациенток с высоким риском развития переломов, с остеопорозным переломом



в анамнезе лечат бисфосфонатами в течение 10 лет, а затем отменяют на 1-2 года. После отмены лекарств, повторная оценка риска должна быть проведена через 1 год для ризедроната, так как он имеет самое низкое скелетное сродство, 1-2 года для алендроната и 2-3 года для золедроновой кислоты путем измерения МПК и / или биохимических маркеров обмена кости, и в последующем каждые 2 года для любого бисфосфоната. Если МПК постоянно снижается более чем на 6%, то необходимо заново назначить бисфосфонаты или препарат из другой группы [13].

Пациенткам, у которых явно выражены побочные явления от приема бисфосфонатов, назначают СЭРМ. Ралоксифен (второе поколение СЭРМ), является агонистом эстрогена в костях и печени, поддерживает МПК и снижает концентрацию ЛПНП. Кроме того, он не стимулирует эндометрий и является мощным антиэстрогеном в молочных железах. Мета-анализ семи исследований, посвященных изучению влияния ралоксифена в сравнении с плацебо на МПК, показал, что ралоксифен увеличил МПК поясничного отдела позвоночника на 1,8% и тазобедренного сустава на 2,1% после двух лет применения. Кроме того, у женщин, получавших ралоксифен, биохимические маркеры обмена кости были снижены до нормальных значений. Также существуют препараты третьего поколения СЭРМ - базедоксифен и лазофоксифен. В ходе централизованного исследования была доказана высокая эффективность данных препаратов. Более высокая доза лазофоксифена (0,5 мг / сут) также снижает риск возникновения рака молочной железы на 81%, а более низкая доза (0,25 мг / сут) - на 49 % [1,14,15].

Деносумаб - человеческое моноклональное антитело, которое специфически связывает RANKL (лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В), блокирует

связывание RANKL с RANK (рецептор-активатор ядерного фактора каппа-В), тем самым уменьшая резорбцию кости и увеличивая ее плотность. Применяется в виде подкожной инъекции (60 мг) каждые 6 месяцев. Деносумаб также показал высокую эффективность в ходе крупных централизованных исследований. Следует отметить ряд побочных явлений: инфекции мочевыводящих и дыхательных путей, катаракта, запоры, сыпь и боль в суставах [16].

Также в лечении ПМО применяют терипаратид, препарат содержит рекомбинантный человеческий гормон парашитовидной железы. Терипаратид стимулирует формирование и ремоделирование кости, увеличивает тем самым МПК и улучшает микроархитектонику [10]. Препарат эффективно снижает частоту развития переломов после шести и более месяцев применения. Необходимо отметить, что длительный прием терипаратида связывают с повышением риска развития остеосаркомы (максимальный срок применения - 2 года), поэтому препарат не назначают пациенткам с онкологическими процессами в анамнезе. После прекращения лечения терипаратидом следует использовать антирезорбтивное средство, предпочтительно бисфосфонат, для сохранения или увеличения прироста МПК [1].

Одной из достаточно молодых групп препаратов, применяемых в лечении остеопороза, являются ингибиторы склеростина. Это моноклональные антитела, которые усиливают сигнальный путь Wnt и, таким образом, увеличивают образование остеобластной кости.

Антагонисты интегринов также используют в лечении остеопороза. Рецептор интегрин витронектин играет ключевую роль в резорбции кости. Интегрины опосредуют адгезию остеокластов к поверхности кости, ингибируя резорбцию кости и как следствие увеличивая МПК.

Ингибиторы катепсина-К блокируют





растворение матрикса, уменьшают резорбционную костную массу и, следовательно, улучшают МПК. Катепсин-К представляет собой протеазу, экспрессируемую в остеокластах, которая играет роль в опосредованной остеокластами резорбции кости. При применении данного класса препаратов наблюдается значительное снижение частоты переломов [17,18].

### МОНИТОРИНГ ОТВЕТА ОРГАНИЗМА НА ТЕРАПИЮ

В данном случае применяют клинические (комплаенс пациенток, побочные эффекты от препарата, количество переломов, риск падений), лабораторные (маркеры ремоделирования костной ткани) и радиологические (DEXA-сканирование) методы [19,20]. Маркеры ремоделирования костной ткани могут применяться в качестве меры эффективности лекарственного средства, так как они способны показать реакцию пациентки на препарат в течение первых 24 часов. Наиболее эффективной является количественная оценка мочевого NTX (N-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками) и сывороточного CTX (C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными сшивками) в начале приема препарата и спустя шесть месяцев. Если уменьшение NTX > 50% и CTX > 30%, значит препарат оказывает желаемый эффект. Говоря конкретно о бифосфонатах, учеными недавно были идентифицированы аллельные комбинации генов SOST rs1234612, PTH rs7125774, FDPS rs2297480 и GGPS1 rs10925503, что важно для оценки индивидуальной резистентности и чувствительности к лечению остеопороза данной группой препаратов [21]. При применении бифосфонатов важно отслеживать комплаенс пациенток, так как по результатам исследований именно с этой группой лекарственных средств связана наиболее низкая приверженность к лечению [22].

### ВЫВОДЫ

Таким образом выбор терапии ПМО зависит от возраста наступления менопаузы у пациентки, степени остеопороза и предыдущей терапии. Бисфосфонаты представляют собой эффективную группу лекарственных средств в отношении ПМО, они ингибируют резорбцию кости, и, таким образом, поддерживают или даже увеличивают МПК и стабилизируют архитектуру. Основными недостатками в использовании данной группы являются низкая приверженность пациенток к этому классу препаратов и наличие нежелательных реакций.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Tella S.H., Gallagher J.C. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014; 142(7):155-170. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.09.008.
- Komm B.S., Morgenstern D., Yamamoto L., Jenkins S.N. The safety and tolerability profile of therapies for the prevention and treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *Expert Review of Clinical Pharmacology.* 2015; 8(6):769-784. doi: 10.1586/17512433.2015.1099432
- Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2018; 30(4):420-426. doi: 10.1097/BOR.0000000000000509
- Baccaro L.F., Conde D.M., Costa-Paiva L., Pinto-Neto A.M. The epidemiology and management of postmenopausal osteoporosis: a viewpoint from Brazil. *Clin Interv Aging.* 2015; 20(10):583-591. doi: 10.2147/CIA.S54614.
- Liu H., Zhao H., Lin H., Li Z., Xue H., Zhang Y., Lu J. Relationship of COL9A1 and SOX9 Genes with Genetic Susceptibility of Postmenopausal Osteoporosis. *Calcified Tissue International.* 2019. doi:10.1007/s00223-019-00629-7



- Koevska V., Nikolikj-Dimitrova E., Mitrevska B., Gjeracaroska-Savevska C., Gocevska M., Kalcovska B. Effect of Exercises on Quality of Life in Patients with Postmenopausal Osteoporosis - Randomized Trial. Open access Macedonian journal of medical sciences. 2019; 7(7): 1160-1165. doi:10.3889/oamjms.2019.271
- Gambacciani M. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal osteoporosis. Climacteric. 2019; 11(1). doi: 10.1080/13697137.2019.1679114
- Lv F., Cai X., Yang W., Gao L., Chen L., Wu J., Ji L. Denosumab or romosozumab therapy and risk of cardiovascular events in patients with primary osteoporosis: Systematic review and meta- analysis. Bone. 2019; 130. doi: 10.1016/j.bone.2019.115121.
- Stepan J.J., Hruskova H., Kverka M. Update on Menopausal Hormone Therapy for Fracture Prevention. Current Osteoporosis Reports. 2019; 11:1-9. doi: 10.1007/s11914-019-00549-3.
- Hernandez A.V., Pérez-López F.R., Piscoya A., Pasupuleti V., Roman Y.M., Thota P., Herrera A. Comparative efficacy of bone anabolic therapies in women with postmenopausal osteoporosis: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. Maturitas. 2019; 129:12-22. doi:10.1016/j.maturitas.2019.08.003
- Fardellone P., Lello S., Cano A., de Sá Moreira E., Watanabe de Oliveira R., Julian G.S., Tang B. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Clinical Therapeutics. 2019; 41(8):1576-1588. doi: 10.1016 / j.clinthera.2019.05.001.
- Rouach V., Goldshtein I., Buch A., Catane R., Chodick G., Stern N., Cohen D. The association between adherence with oral bisphosphonates and the risk of breast cancer in post-menopausal women. Journal of bone oncology. 2018; 16:100202. doi:10.1016/j.jbo.2018.10.001
- Bashir I., Kashif A., Mehreen K., Tayyaba Z., Amna I. Role of Bisphosphonates in Postmenopausal Women with Osteoporosis to Prevent Future Fractures: A Literature Review. Cureus 2019; 11(8): e5328. doi:10.7759/cureus.5328
- Пядушкина Е.А., Герасимова К.В., Горяйнов С.В., Омеляновский В.В., Авксентьева М.В., Крысанов И. С. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения препарата бонвива® (ибандронат) с целью профилактики переломов при постменопаузальном остеопорозе. Современная ревматология. 2012; 4(12): 89-96.
- Pineda-Moncusí M., Garcia-Giralt N., Diez-Perez A., Servitja S., Tusquets I., Prieto-Alhambra D., Nogués X. Increased Fracture Risk in Women Treated with Aromatase Inhibitors versus Tamoxifen: Beneficial Effect of Bisphosphonates. Journal of Bone and Mineral Research. 2019. doi:10.1002/jbmr.3886
- Morley J., Moayyeri A., Ali L., Taylor A., Feudjo-Tepie M., Hamilton L., Bayly J. Persistence and compliance with osteoporosis therapies among postmenopausal women in the UK Clinical Practice Research Datalink. Osteoporos Int. 2019; 11(22). doi: 10.1007/s00198-019-05228-8
- Cosman F. Long-term treatment strategies for postmenopausal osteoporosis. Current Opinion in Rheumatology. 2018; 30(4):420-426. doi: 10.1097/BOR.0000000000000509
- Taylor A.D., Saag K.G. Anabolics in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an evidence-based review of long-term safety, efficacy and place in therapy. Core Evid. 2019; 14:41-50. doi: 10.2147/CE.S172820
- Gossiel F., Paggiosi M.A., Naylor K.E., et al. The effect of bisphosphonates on



bone turnover and bone balance in postmenopausal women with osteoporosis: The T-score bone marker approach in the TRIO study. *Bone*. 2018; 131. doi: 10.1016 / j. bone.2019.115158

Schlaff W.D. Introduction: An update on bone metabolism and osteoporosis. *Fertil Steril*. 2019; 112(5):773-774. doi: 10.1016/j. fertnstert.2019.10.004

Marozik P, Alekna V, Rudenko E, Tamulaitiene M, Rudenka A, Mastaviciute A, Samokhovec V, Cernovas A, Kobets K, Mosse I. Bone metabolism genes variation and response to bisphosphonate treatment in women with postmenopausal osteoporosis. *PLoS One*. 2019; 14(8):e0221511. doi: 10.1371/journal.pone.0221511.

Torre C., Guerreiro J., Mendes Z., Miranda A., Bragança F., Cristino J., Canhão H., Branco J.C. Low persistence with oral bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Acta Reumatol Port*. 2019; 44(2):114-125.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бахтияров Камиль Рафаэлевич, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), главный акушер-гинеколог ООО «Сеть Семейных Медицинских Центров».

e-mail: doctorbah@mail.ru

Строгонова Валерия Викторовна, студентка 6 курса Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

e-mail: strogonova.vv@yandex.ru

