

ПРИМЕНЕНИЕ ТЕРИПАРАТИДА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОГО ОСТЕОПОРОЗА С МНОЖЕСТВЕННЫМИ ПЕРЕЛОМАМИ

ПИГАРОВА Е.А., РОЖИНСКАЯ Л.Я.

ФГБУ "Эндокринологический научный центр"

Министерства здравоохранения Российской Федерации (Директор – академик РАН И.И. Дедов)

Переломы при остеопорозе представляют собой крайне неблагоприятное осложнение заболевания, и нередко могут иметь, и что особенно ярко проявляется при переломах бедра, катастрофические последствия в пожилом возрасте. Терипаратид является принципиально новым по механизму действия, анаболическим, средством лечения остеопороза, который улучшает МПК, снижает риск вертебральных и невертебральных переломов, уменьшает болевой синдром и повышает физические возможности. Мы представляем описание двух клинических случаев эффективного применения терипаратид у пациентов с тяжелым остеопорозом с множественными переломами, получавших ранее длительное лечение антирезорбтивными препаратами.

Ключевые слова: остеопороз, терипаратид, переломы, бисфосфонаты, МПК, денситометрия.



Переломы при остеопорозе представляют собой крайне неблагоприятное осложнение заболевания, и нередко могут иметь, и что особенно ярко проявляется при переломах бедра, катастрофические последствия в пожилом возрасте. Несмотря на огромные успехи, достигнутые в выявлении и лечении лиц с остеопорозом, само заболевание и связанные с ним переломы остаются серьезной проблемой общественного здравоохранения.

Снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) является общепризнанным фактором, предсказывающим высокий риск будущего перелома (ВОЗ, 1994). Но в то же время много других факторов также участвует в прогнозировании риска переломов у человека, в том числе возраст, раса, пол, наличие предшествующего перелома, использование глюкокортикоидов, предрасположенность к падениям.

По данным Klotzbuecher и соавт. риск повторного остеопоротического перелома позвонка повышается крайней мере в 4 раза [1], а риск повторного перелома бедра по исследованию Kanis и соавт. удваивается [2]. Но, несмотря на то, что наличие одного остеопоротического перелома в несколько раз предрасполагает к его повторению, только одна треть всех переломов позвонков, выявленных при рентгенографии, оказывается в центре медицинского внимания [3].

В последние годы наблюдается прорыв в разработке новых лекарственных препаратов для лечения остеопороза. Практически все препараты для лечения остеопороза относятся к группе антирезорбтивных, т.е. они подавляют процессы разрушения костной ткани, при этом процессы построения новой кости не только не стимулируются, но даже, наоборот, имеют тенденцию к замедлению, что возможно отражается в сравнительном повышении частоты атипичных переломов бедра и остеонекроза нижней челюсти при длительном лечении. Рекомбинантный человеческий паратгормон (ПТГ 1-34) (Форстео) является сравнительно новым дополнением к арсеналу антиостеопоротических препаратов с принципиально отличающимся, анаболическим, механизмом действия [4], эффективность которого, мы бы хотели продемонстрировать на примере двух клинических случаев.

Клинический случай 1

Пациентка П., 71 года, обратилась с жалобами на боли в костях, грудном и поясничном отделе позвоночника, усиливающиеся при движениях, трудности при ходьбе.

При осмотре: рост 156 см (потеря в росте с молодости - 9 см), вес 58 кг, ИМТ = 23,8.

Из анамнеза известно, что менопауза наступила в 47 лет, глюкокортикоиды не получала, эпизодов плохого питания или синдрома мальабсорбции в течение жизни не было, молочные продукты не ограничивает. С возраста 62 лет перенесла множественные переломы, произошедшие при минимальной травме: в 62 года - перелом левой лучевой кости, с 64 по 67 лет - компрессионные переломы Th11 и L1, в 68 лет - перелом шейки левого бедра (эндопротезирование), в 69 лет - Th9 и L3, в 70 лет - Th12 и перелом лонной и седалищной костей справа. Среди сопутствующих заболеваний примечательны хронический тромбоз, состояние после тромбоза легочной артерии в возрасте 63 лет, гипертоническая болезнь 3 ст., дислипидемия IIa, мочекаменная болезнь вне обострения.

Диагноз остеопороза установлен в возрасте 64 лет, когда после первого перелома позвонка проведена денситометрия, показавшая снижение МПК по Т-критерию в позвонках до -4,4 SD (Таблица 1). 10-летний риск переломов по FRAX на момент диагностики заболевания составил 25% для всех переломов и 6,9% для переломов бедра. В течение двух лет получала алендронат, далее в течение двух лет пероральную форму ибандроната, затем проведены три последовательных инфузий изоледроновой кислоты. В периоды обострения болей в костях или после переломов позвонков получала интраназально кальцитонин лосося. Все это время в качестве комплексного лечения остеопороза принимала комбинированные препараты кальция и витамина Д.

В связи с сохранением низкой МПК, значимым снижением СТХ на фоне 7-летнего лечения бисфосфонатами и, несмотря на это, произошедшими новыми тяжелыми низкоэнергетическими переломами, принято решение о назначении терипаратид (Форстео) по 20 мкг ежедневно подкожно, которое прово-

дилось в течение года. Переносимость лечения была очень хорошая, нежелательных явлений пациентка не отмечала. Несмотря на отсутствие медицинского образования, благодаря подробной инструкции и форме выпуска препарата в виде шприц-ручки, ею также сразу была освоена техника инъекции препарата Терипаратида. С учетом недостаточных уровней 25(OH)D в крови проводилась их коррекция приемом масляного раствора колекальциферола 25 000 МЕ в неделю в течение 6 недель с поддержанием уровней приемом 15 000 МЕ в неделю, также ежедневно принимались комбинированные препараты карбоната кальция (500 мг) и витамина Д (200-400 МЕ).

Основными результатами лечения пациентки терипаратидом стало отсутствие новых переломов, уменьшение болей в спине. У нее повысилась физическая активность: стала ходить без трости, ежедневно гулять без сопровождения не менее 1 часа в день.

При проведении денситометрии отмечено повышение МПК в позвонках +8% (до -3,7 SD), в бедре +3% (-1,9 SD). Остеокальцин повысился на +215% и немного увеличился С-терминальный тепепептид коллагена 1 типа (СТХ) +145%, что отражает активацию костного обмена под действием терипаратида (Таблица 2).

Дальнейшее лечение терипаратидом пациентки не смогло быть продолжено в виду материальных соображений, поэтому она была переведена на подкожные введения 60 мг деносумаба 1 раз в 6 мес.

Таблица 1.

Денситометрическое исследование пациентки П. при первичной диагностике остеопороза в возрасте 64 лет

Область исследования	BMD, г/см ²	T-критерий, SD	Z-критерий, SD
L1	0,629	-4,2	-3,0
L2	0,683	-4,3	-3,1
L3	0,674	-4,4	-3,2
L4	0,643	-4,6	-3,5
Total	0,658	-4,4	-3,2

Клинический случай 2

Пациентка М., 74 лет, обратилась на прием с жалобами на боли в позвоночнике, изменение фигуры (круглая спина, выступающий живот), снижение роста с молодости на 10 см. Из анамнеза стало известно, что боли в спине появились 7 лет назад. Снижение роста постепенное за последние восемь лет и связано со снижением высоты тел и компрессионными переломами позвонков Th6, Th8, Th10, Th11, Th12, L1, L2. В возрасте 72 лет перенесла перелом шейки правой плечевой кости. Менопауза с 48 лет.

Диагноз остеопороза установлен в возрасте 68 лет с выявления снижения МПК в поясничном отделе до -3,0 SD по T-критерию и до -2,7 в области бедренной кости. В течение года получала кальцитонин лососа 200 МЕ интраназально ежедневно, затем в течение 5 лет стронция ранелат 2 г ежедневно и препараты кальция и витамина Д. К лечению пациентка относилась ответственно и все препараты принимала регулярно. На фоне длительного лечения стронцием ранелатом отмечена выраженная положительная динамика по МПК до +1,7 SD по T-критерию (См. рисунок 1) и +1,0 в шейке бедра. В связи с достижением значений МПК в высоко нормальном диапазоне, диагноз остеопороза был снят и лечение отменено. Через месяц после отмены произошел новый вертебральный перелом L3, что и послужило поводом для обращения за консультацией в Эндокринологический научный центр.

При обследовании был выявлен низкий уровень витамина Д (12,7 нг/мл), гипокальциемия, гипокальциурия с повышением ПТГ до 89 пг/мл, в связи с чем на первом этапе проведена коррекция кальций-фосфорного обмена назначением 1000 мг кальция в виде кальция карбоната + 800 МЕ колекальциферола, с учетом возрастного снижения функции почек с СКФ 52 мл/мин назначен альфакальцидол в дозе 0,5 мкг/сутки. Для оценки возможности продолжения и прогнозирования эффекта от дальнейшей антирезорбтивной терапии проведена оценка маркеров костного метаболизма, уровни которых были низкими: остеокальцин - 9,0 нг/мл (11-43), СТХ - 0,01 нг/мл (0,01-0,28). С уче-

Таблица 2.

Динамика лабораторных показателей крови пациентки П. исходно и на фоне антиостеопоротического лечения

Параметр	64 года	66 лет Алендронат	68 лет Ибандронат	71 года Золедронат	72 года Терипаратид	Референсные значения, единицы измерения
Кальций общий	2,48	2,29	2,33	2,22	2,37	2,15-2,55 ммоль/л
Фосфор	0,9	0,9	1,0	1,0	1,1	0,87-1,45 ммоль/л
Креатинин	70	64	69	68	65	44,0-80,0 мкмоль/л
Щелочная фосфатаза	194,7	204,2	158,8	156,7	184	0-240 ЕД/л
25ОНD ₃	-	-	18,6	19,5	26,8	Целевое значение от 30 нг/мл
Бета-кросс Лапс (СТх)	0,37	0,22	0,11	0,03	0,05	0,01-0,28 нг/мл
Остеокальцин	15,8	20,9	14,4	9,9	21,3	11-43 нг/мл
МПК:						
L1-L4	-4,4	-4,1	-4,3	-4,0	-3,7	T-критерий, SD
Neck	-2,5	-2,3	2,6	-2,4	-2,2	T-критерий, SD
Total hip	-2,2	-2,2	-2,3	-2,0	-1,9	T-критерий, SD

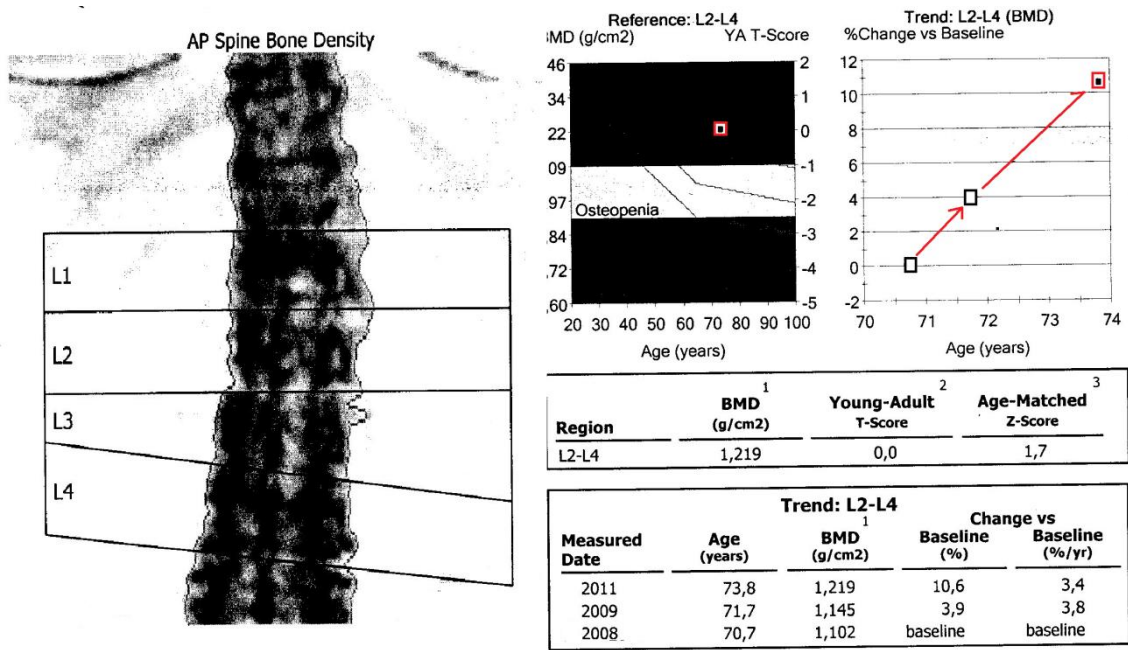


Рис. 1.

Динамика МПК пациентки М. на фоне лечения стронцием ранелатом. Обращает на себя внимание повышение МПК выше возрастной нормы при прогрессировании компрессий и появлении новых клинически явных переломов позвонков грудного и поясничного отделов. Такое повышение может быть связано с усилением компрессий позвонков и приемом стронция, который имеет более высокий молекулярный вес, чем кальций, завывая тем самым МПК.

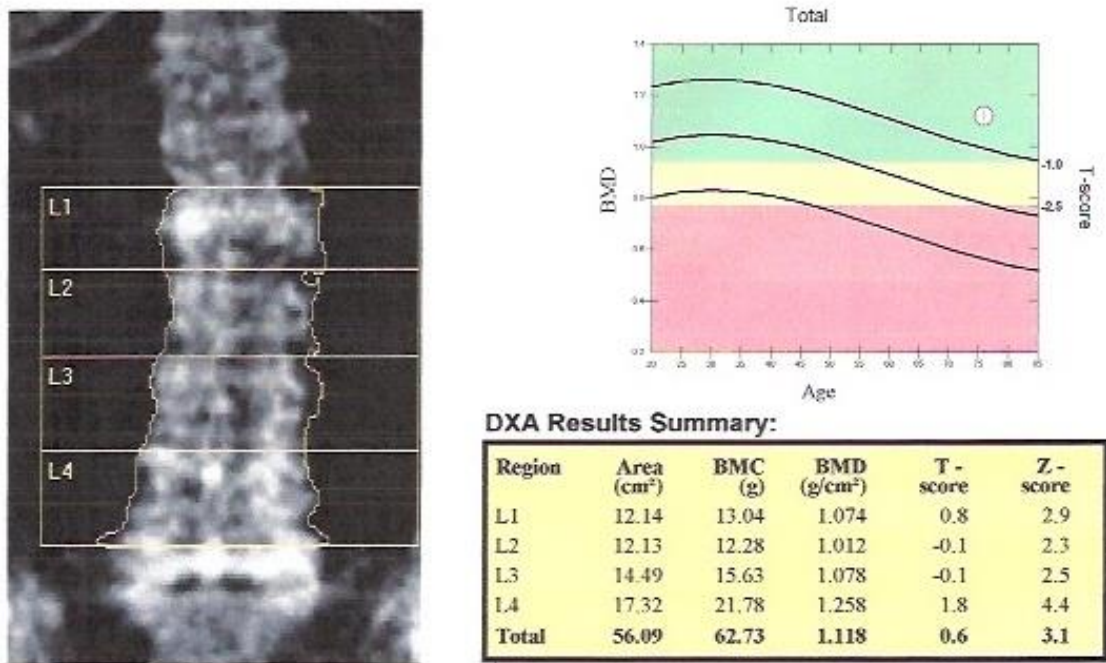


Рис. 2.

Результаты денситометрии пациентки М. после годичного лечения терипаратидом 20 мкг в сутки.

том полного подавления костного метаболизма эффективность дальнейшего применения антирезорбтивных препаратов была расценена как низкая и пациентке назначен терипаратид (Форстео) 20 мкг ежедневно подкожно. Первая инъекция препарата была сделана под руководством медсестры, дальнейшие инъекции больная проводила самостоятельно. На фоне лечения новых переломов не было, при этом пациентка отметила повышение толерантности к физической нагрузке и значимое улучшение качества ногтей. Результат рентгеноденситометрического исследования после лечения терипаратидом представлен на рисунке 2. К сожалению, не представляется возможным судить об истинном изменении МПК ввиду длительного приема стронция в анамнезе (возможно естественное вымывание стронция из костей со временем и занижение значимой МПК). Через год лечения терипаратидом переведена на ежедневные инфузии 5 мг золедроновой кислоты. Суммарно после назначения терипаратида новых переломов не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на большие достижения последних десятилетий в диагностике и лечении остеопороза, масштабы этой проблемы остаются огромными и значимыми как для пациентов, так и для здравоохранения и общества. Большой выбор препаратов антиостеопоротической терапии по существу не дает существенных различий в подходах лечения, так как принцип действия подавляющего большинства имеющихся в продаже лекарственных средств - подавление остеокласт-опосредованной резорбции костной ткани и только терипаратид (Форстео) является стимулятором костеобразования.

Эндогенный ПТГ синтезируется околотитовидными железами и играет важную роль в регуляции кальций-фосфорного обмена. Основной функцией гормона служит поддержание нормального уровня кальция в крови. Непрерывная секреция ПТГ, которая имеет место в первичной или вторичной гиперфункции паращитовидных желез, может приводить к активации резорбтивных процессов в кости и мобилизации депонированных в ней запасов кальция. В то же время, периодическое введение ПТГ приводит к увеличению количества и активности остеобластов, ведущих к увеличению костной массы и улучшению скелетной архитектоники как трабекулярной, так и кортикальной костной ткани [5,6].

Остеобласты, клетки, выстилающие костную поверхность («спящие или покоящиеся» остеобласты) и стромальные клетки костного мозга экспрессируют на своей поверхности рецепторы к ПТГ, и прерывистое повышение ПТГ в крови стимулирует эти клетки через модуляцию уровней цАМФ и цАМФ-зависимой протеинкиназы А. Рецептор к ПТГ также активирует протеинкиназу С-кальциевый регуляторный путь, стимулирующий пролиферацию мезенхимальных клеток в остеобласты [7].

Дополнительные механизмы передачи сигнала ПТГ включают интернализацию рецептора ПТГ и его связывание с импортинами, повышением его транскрипции в ядро, где он может регулировать транскрип-

цию генов. Точный сигнальный путь, ответственный за анаболический эффект ПТГ не известен, но различные пути влияния ПТГ могут определять его дальнейшие анаболические и катаболические эффекты. Одним из объяснений анаболического действия терипаратида является подавление антагониста Wnt- β -катенинового пути, склеростина, но вклад в анаболические эффекты терипаратида также вносят стимуляция регуляторных путей MAPK, фосфолипазы А и D и, таким образом, влияние на дифференцировку, пролиферацию, и активность остеобластов, стимулирование дифференцировки и активации покоящихся клеток костной выстилки, увеличение продолжительности жизни остеобластов и остеоцитов путем ингибирования их апоптоза [5,8]. Некоторые из этих эффектов опосредованы активацией других путей, таких как Runx2, или изменение синтеза и высвобождения паракринных медиаторов, включающих костные морфогенетические белки, трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобный фактор роста 1, фактор роста фибробластов 2, интерлейкин 6 и др. [8].

Анаболическое действие терипаратида выражается в повышении МПК на 9,7% в позвонках и 2,8% в шейке бедра после 18 месяцев терапии, повышении преимущественно маркеров костеобразования, снижении риска возникновения переломов позвонков на 65%, появлению новых тяжелых или множественных переломов позвонков на 84-94% и внепозвоночных переломов на 53% [6,9,10].

Согласно последнему консенсусу, изданному Международным фондом остеопороза (IOF) [11], неэффективное лечение характеризуется, по крайней мере, одним из перечисленных ниже пунктов:

За время лечения произошли два и более низкоэнергетических перелома

На фоне лечения в двух последовательных измерениях отмечена потеря МПК на 4% в бедре и 5% в позвонках

Не было снижения маркеров костной резорбции на 25% и более для антирезорбтивных препаратов или повышения маркеров костеобразования на более 25% при применении анаболической терапии в сочетании с потерей МПК.

Подавление костного обмена при антирезорбтивной терапии связано с повышенным накоплением микроповреждений трабекул в костях, что было показано на животных моделях. Применение же терипаратида уменьшает накопление микроповреждений у пациентов, ранее получавших лечение алендронатом [12].

Применительно к представляемым нами пациенткам, с уверенностью можно констатировать факт неэффективности проводившегося антирезорбтивного лечения, в связи с непрекращающимся появлением новых тяжелых переломов. Вариантами решения неэффективности лечения могли бы служить замена на парентеральный бисфосфонат или на препарат с другим механизмом антирезорбтивного действия (ингибирование RANKL), при этом выбор варианта действия у пациентки М. был сужен до единственного последнего варианта. Но относительно низкие уровни маркера костной резорбции (СТХ) свидетельствовали о

хорошем подавлении этого процесса в костях, таким образом, весьма сомнительное положительное влияние на МПК и переломы при дальнейшем подавлении, что и послужило обоснованием назначения пациенткам анаболической терапии [11].

Перед назначением терипаратида, проводилась оценка и коррекция кальций-фосфорного обмена, так как дефицит кальция и витамина Д могут снизить эффективность лечения, а стойкое повышение ПТГ в рамках вторичного гиперпаратиреоза даже полностью ему противодействовать [13]. Проведение ежедневных самостоятельных инъекций препарата не составило особых сложностей нашим пациенткам даже при отсутствии медицинского образования у них или их родственников, что может объясняться удобной формой выпуска терипаратида в виде предварительно заполненной одноразовой шприц-ручки, предельно ясной иллюстрированной инструкцией, возможностью использования различных по длине и диаметру одноразовых иглоочек, применяющихся в т.ч. в инсулиновых шприц-ручках. Приверженность к лечению была высокой. Максимальная длительность лечения терипаратидом ограничена 18 месяцами, но уже после трех месяцев лечения отмечается положительное влияние на МПК и риск переломов [9].

Наши пациентки получали годовой курс лечения, на фоне которого они отметили выраженные клинические улучшения в виде повышения физической активности, снижения выраженности болевого синдрома, без проявления каких-либо нежелательных явлений. Лабораторно-инструментальные исследования показали активацию костного обмена, прирост МПК. Как на фоне применения терипаратида, так и на фоне лечения после него ни у одной пациентки новых переломов не наблюдалось.

Исследования показали, что совместное использование бисфосфонатов снижает анаболический эффект терипаратида. В некоторых исследованиях было также показано, что применение терипаратида после бисфосфонатов может отражаться на снижении прироста МПК, так как из-за действия бисфосфонатов активация костного обмена происходит в более поздние сроки [6]. При этом, наиболее выгодно назначение антирезорбтивных препаратов после курса лечения терипаратидом, что связано с обратимостью действия препарата и снижением набранной МПК после отмены терипаратида, тогда как продолжение терапии антирезорбтивными средствами способствует дальнейшему повышению костной плотности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Терипаратид по механизму действия принципиально отличается от антирезорбтивных препаратов и стронция ранелата и является анаболическим средством лечения остеопороза, которое улучшает МПК, снижает риск вертебральных и невертебральных переломов, снижает проявления болевого синдрома и повышает физические возможности даже у пациентов с тяжелым остеопорозом с множественными переломами, получавших ранее длительное лечение антирезорбтивными препаратами.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, et al. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721–39
2. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375–82.
3. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, et al. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985–1989. *J Bone Miner Res.* 1992;7:221–7.
4. Lindsay R, Nieves J, Formica C, et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet.* 1997;350:550–5.
5. Neuprez A, Reginster JY. Bone-forming agents in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin End Met.* 2008;22:869-83.
6. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Анаболическая терапия остеопороза. Терипаратид: эффективность, безопасность и область применения. *Остеопороз и остеопатии.* 2013. № 2. С. 32-40.
7. Migliaccio S, Brama M, Malavolta N. Management of glucocorticoids-induced osteoporosis: role of teriparatide. *Ther Clin Risk Manag.* 2009;5:305-10.
8. Jilka RL. Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH. *Bone.* 2007;40:1434-46.
9. Лесняк О.М. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза. *Современная ревматология.* 2013. № 3. С. 76-78.
10. Рожинская Л.Я., Арапова С.Д., Дзеранова Л.К., Молитвословова Н.Н., Ильин А.В., Сазонова Н.И., Чернова Т.О., Шишкина А.А., Дедов И.И., Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Короткова Т.А., Торопцова Н.В., Смирнов А.В., Демин Н.В., Николенко В.К., Брижань Л.К., Цибина Л.В. Исследование эффективности и безопасности терапии терипаратидом (Форстео) в течение 1 года при постменопаузальном остеопорозе. *Остеопороз и остеопатии.* 2006. Т. 2. № 2. С. 6-12.
11. Diez-Perez A, Adachi JD, Agnusdei D, Bilezikian JP, Compston JE, Cummings SR, Eastell R, Eriksen EF, Gonzalez-Macias J, Liberman UA, Wahl DA, Seeman E, Kanis JA, Cooper C; IOF CSA Inadequate Responders Working Group. Treatment failure in osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2012 Dec;23(12):2769-74. doi: 10.1007/s00198-012-2093-8.
12. Dobnig H, Stepan JJ, Burr DB, Li J, Michalská D, Sipos A, et al. Teriparatide reduces bone microdamage accumulation in postmenopausal women previously treated with alendronate. *J Bone Min Metab. J Bone Miner Res.* 2009 Dec;24(12):1998-2006. doi: 10.1359/jbmr.090527.
13. Holick MF, Siris ES, Binkley N, et al. Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:3215–24.