

Результаты использования препарата деносумаб у женщин с постменопаузальным остеопорозом

*ГУ «Республиканский научно-практический
центр радиационной медицины и
экологии человека»*

Навменова Я.Л

Что такое остеопороз?

- Остеопороз - заболевание скелета, для которого характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов
- Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик:
- минеральной плотности кости, выражаемой в количестве минеральной составляющей в единице объема (г/см²)
- качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений)

Каскад переломов или эффект домино

- Перелом предплечья x 2 риск повторного перелома
- Перелом позвонка x 5 риск повторного перелома
- Перелом ШБ* x 2 риск повторного перелома
- СМЕРТЬ

*При наличии перелома ШБ, смертность чаще регистрируется в первые 3-6 мес. после перелома, распространенность которых составляет 20-30% от общего количества переломов

Минутный тест оценки остеопороза IOF

- 1. Ваши родители имели (имеют) перелом при минимальной травме (падении с высоты собственного роста и менее) или диагностированный остеопороз?
- 2. Кто-то из Ваших родителей имел (имеет) нарушение осанки типа «вдовий горб»? Ваши персональные клинические данные
- 3. Вам 40 лет и больше?
- 4. У Вас во взрослом состоянии были переломы костей при минимальной травме?
- 5. Вы часто падаете? Больше 1 раза в год? Есть ли у Вас страх падений?
- 6. После 40 лет Ваш рост уменьшился на 3 см и больше?
- 7. У Вас низкая масса тела (ИМТ < 19 кг/м²)
- 8. Вы принимали глюкокортикоиды в таблетках (преднизолон, медрол) более 3-ех месяцев непрерывно (назначаются при астме, ревматоидном артрите и других воспалительных заболеваниях)?
- 9. Болеете ли Вы ревматоидным артритом?
- 10. Определялись ли у Вас гиперфункции щитовидных или паращитовидных желез?

Минутный тест оценки остеопороза IOF

- 11. Для женщин после 45 лет: закончились ли у Вас месячные до 45 лет?
- 12. Было ли у Вас прекращение месячных на период 12 месяцев и более (за исключением периода беременности, по причине менопаузы или удаления матки)
- 13. Вам удалили яичники до 50 лет и Вы не принимаете гормональные заместительные препараты?
- 14. Для мужчин: Вы страдали когда-либо импотенцией, снижением полового влечения или другими симптомами, обусловленными низким уровнем тестостерона? факторы риска, связанные с Вашим образом жизни (то, на что можно повлиять)
- 15. Вы регулярно употребляете алкоголь (больше 2-ух доз в сутки)?
- 16. Вы курите или курили когда-либо?
- 17. Ваша ежедневная физическая активность меньше, чем 30 минут в день (домашняя работа, работа в саду, прогулки и т.д.)?
- 18. Вы избегаете молока или молочных продуктов ежедневно или у Вас на них аллергия, без дополнительного приема препаратов кальция?
- 19. Вы бываете на свежем воздухе менее 10 минут (для воздействия солнца на открытые участки кожи) без дополнительного приема витамина

Факторы риска переломов

Немодифицированные	Модифицированные
<p>Перенесенные низкотравматичные переломы у взрослого</p> <p>Переломы у родственников первой степени родства</p> <p>Белая раса</p> <p>Пожилой возраст</p> <p>Женский пол</p> <p>Деменция</p> <p>Хрупкое сложение</p>	<p>Курение</p> <p>Масса тела менее 58 кг</p> <p>Гипоэстрогения(менопауза до 45 лет, двусторонняя овариэктомия, аменорея длительностью более 1 года в пременопаузе)</p> <p>Недостаточное потребление кальция на протяжении жизни</p> <p>Злоупотребление алкоголем</p> <p>Слабое зрение</p> <p>Частые падения</p> <p>Плохое общее состояние здоровья</p>

Рекомендации ВОЗ по оценке риска переломов на основании системы FRAX

**10-летний
риск
переломов**

Страна
Минеральная плотность кости
Возраст
Пол
Клинические факторы риска:
Низкий ИМТ
Предшествующие переломы
Перелом у родственников
Использование ГКС 3-х мес
Курение
Злоупотребление алкоголем (3-х АЕ/д)
Ревматоидный артрит
Вторичный ОП

Аспекты фармакотерапии постменопаузального остеопороза

- **Кого лечить:** FRAX, BMD, TBS
- **Как лечить:**
 - антирезорбтивные ЛС
 - остеоанаболические ЛС
 - комбинированная терапия, последовательность терапии
- **Как долго лечить:** перерывы (только для БФ!)
- **Побочные эффекты фармакотерапии ОП:**
 - атипичные переломы бедра
 - остеонекроз нижней челюсти

Кого лечить?

- Постменопаузальные женщины и мужчины старше 50 лет:
- при наличии остеопоротического перелома(позвоночника, ШБ, плеча, таза)
- FRAX: риск основных переломов более 20%или ШБ –более 5%; (США –более 3%)
- ДРА: Т-критерий менее -2,5 в любом исследуемом регионе скелета (для США)
- Индивидуальный подход для пациентов с СД 2 типа, ХБП 4 или 5 ст., ГКиОП, получающих ингибиторы ароматозы

Модификация образа жизни

- Увеличение физической активности
- Отказ от курения
- Уменьшение употребления алкоголя: менее 2 АЕ/день
- Профилактика риска падения
- Адекватные потребления Са и вит D

Фармакотерапия постменопаузального остеопороза

Ингибиторы костной резорбции	Стимуляторы костеобразования
<p>Эстрогены</p> <p>Бисфосфонаты</p> <ul style="list-style-type: none">◦алендронат◦ибандронат◦золедроновая кислота <p>Деносумаб</p>	<p>Терипаратид (1-34 рПТГ)</p> <p>Абалопаратид (аналог ПТГ)</p> <p>Ромосозумаб (мАТ к склеростину)</p> <p>Бисозумаб (мАТ к склеростину)</p>

Деносумаб

- Для получения деносумаба использовалась технология XenoMouse, которая заключается в модификации генома мыши и синтезе в ее организме человеческих антител вместо мышиных
- Деносумаб представляет собой IgG2 полностью моноклональное антитело, поэтому к нему не образуются нейтрализующие антитела
- Деносумаб не связывается с TNF-лигандом-индуктором апоптоза (TRAIL-фактор выживания для опухолевых клеток)
- Не имеет никакого существенного эффекта на количество лимфоцитов, (CD3), Т-клеток (CD 4, CD 8, CD 54), или В-клеток (CD 20)

Показания к назначению Деносумаба

- Лечение постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин при повышенном риске переломов.
- Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию, при повышенном риске переломов.
- Лечение потери костной массы, связанной с длительной терапией системными глюкокортикоидами, у взрослых пациентов при повышенном риске переломов.

Как долго лечить?

- FLEX: пациентки, получавшие алендронат в течение 10 лет имели достоверно меньшее количество переломов позвоночника, чем пациентки, переведенные на плацебо через 5 лет
- HORIZON Textension: пациентки, получавшие инъекции золедроновой кислоты в течение 6 лет имели достоверно меньшее количество переломов позвоночника, чем пациентки, переведенные на плацебо через 3 года

Как долго лечить?

- Снижение T-критерия в области ШБ менее -2,5: значимый предиктор эффективности длительного назначения БФ
- Через 5 лет перорального применения БФ или 3 года в/венного необходима повторная оценка польза/риск
- Женщинам без высокого риска через 3 и 5 лет лечения БФ может рекомендоваться перерыв в лечении БФ на 2-3 года
- Женщинам с высоким риском или T-критерием менее -2,5: продолжение лечения до 10 лет (перорально) или 6 лет (в/венно) или назначение альтернативного лечения

Длительность лечения остеопороза

- БФ или деносумаб:
- Через 3 года повторная оценка риск/польза – продолжение лечения при высоком риске
- Если риск низкий –перерыв на 2-3 года только для БФ!!!
- Повторные оценки через 5, 7-8 и 10 лет

Цель исследования

оценка эффективности терапии постменопаузального остеопороза препаратом *деносумаб* в течении 12 месяцев использования

Через 3 месяца после окончания терапии бисфосфонатами всем участникам исследования на период 12 месяцев был назначен деносумаб 60 мг 1 раз в 6 месяцев подкожно в сочетании с препаратами кальция в суточной дозе 1000 -1200 и витамина Д 50 000 МЕ в неделю в течение 1 месяца, далее 50 000 МЕ 2 раза в месяц 2 месяца, с последующим переходом на поддерживающую дозу витамина Д 800—2000 МЕ в сутки в зависимости от уровня витамина D.

Критерии включения в исследование

- Установленный диагноз остеопороза
- Продолжительность менопаузы ≥ 1 год
- Наличие информированного согласия на участие в исследовании

Критерии исключения из исследования

- Гипокальцемия
- Злокачественные новообразования
- Систематический прием глюкокортикоидов
- Заместительная менопаузальная терапия
- Прием других антиостеопоротических препаратов

Материалы и методы

- В исследование включено 32 женщины с ПМО, наблюдавшиеся амбулаторно в условиях поликлинического отделения ГУ РНПЦ РМ и ЭЧ, которые ранее получали лечение ОП препаратами из группы бисфосфонатов.
- Средний возраст женщин составил 61,76 (59,35; 68,47) лет.
- Средний возраст наступления менопаузы составил 47,52 (43,13; 49,83) лет, средняя длительность менопаузы к моменту начала обследования – 12,64 (10,10; 21,62) лет.

Материалы и методы

- Всем пациентам, включенным в исследование перед началом применения деносумаба проводился биохимический анализ крови: уровень общего кальция, фосфора и щелочной фосфатазы, определялся уровень витамина Д и паратироидного гормона (ПТГ) с последующим мониторингом в процессе лечения.
- Количественная оценка МПК проводилась с использованием метода двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА) по первым четырем поясничным позвонкам (L1–IV) и шейки бедра (ШБ) справа и слева.

Материалы и методы

- Степень выраженности болевого синдрома оценивалась с использованием визуально-аналоговой шкала (ВАШ). Для анализа выраженности боли использовалась следующая градация степеней тяжести: слабая боль –1-4 балла (по цифровой оценочной шкале от 0 до 10 баллов), умеренная боль (5-6 баллов), сильная боль (7-10 баллов).
- Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ SPSS 23.0 методами непараметрической статистики, так как распределение внутри групп не являлось нормальным. Данные представлены в формате Me (q1; q3).
- Значимость различий оценивалась с использованием критериев Уилкоксона и Манна-Уитни.

Результаты исследования

Через 12 месяцев от начала лечения отмечалась значимая динамика оцененных показателей.

- Медиана значения показателей Т-критерия L1-L4 в до начала лечения составила 2,50 (2,90; 1,90) против 2,10 (2,65; 1,70) через 12 месяцев, $p < 0,0001$.
- Медиана значения показателей Т-критерия шейки бедра справа до начала лечения составила 1,90 (2,60; 1,40) против 1,70 (2,00; 1,10) через 12 месяцев лечения, $p = 0,004$.
- Медиана значения показателей Т-критерия шейки бедра слева до начала лечения составила 1,90 (2,50; 1,90) против 1,50 (2,25; 1,10) через 12 месяцев лечения, $p = 0,0007$.
- Степень выраженности болевого синдрома по шкале ВАШ до начала лечения составила 5,5 (3,50; 7,00) против 4,0 (2,00; 4,00) через 12 месяцев лечения, $p < 0,0001$.

Выводы

Полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что применение препарата **деносумаб** является эффективным методом лечения ПМО, что подтверждает увеличение минеральной плотности костной ткани всех исследуемых локализаций по сравнению с исходными данными и регресс болевого синдрома по шкале ВАШ.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!!!