

Такий різний остеопороз: як правильно підібрати лікування?

Існує думка, що остеопороз є добре вивченим захворюванням, яке має чіткий характер і прогнозований перебіг. Та чи це дійсно так? Важливі питання діагностики й терапії остеопорозу були розглянуті цьогоріч навесні в межах визначних медичних заходів. Пропонуємо до вашої уваги огляд доповідей провідних вітчизняних фахівців.

Клінічна картина остеопорозу, діагностика та рекомендації з лікування



Наталія Вікторівна Григор'єва, д. мед. н., професорка, провідна наукова співробітниця ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарєва НАН України» (м. Київ), виступила із доповідю на тему остеопорозу в межах НПК «Травнєві ревмодні»

у Києві. Спершу вона нагадала слухачам класифікацію системного остеопорозу. Так, первинний остеопороз розподіляють на ідіопатичний ювенільний та у середньому віці, інволюційний 1-го (постменопаузний) і 2-го типу (сенільний). Вторинні форми зазвичай класифікують відповідно до таких причин:

- прийом лікарських засобів (як-то гепарин, гормони щитовидної залози, агоністи гонадотропін-рілізинг-гормону, карбамазепін тощо);
- ендокринні порушення (гіпертиреоз, гіперкортицизм, цукровий діабет, гіпогонадизм, гіперпараптиреоз, захворювання гіпофіза тощо);
- хвороби органів травлення (гастроектомія, запальні захворювання кишечника, синдром мальабсорбції, ураження гепатобіліарної системи тощо);
- захворювання крові (лейкоз, лімфоми, системний мастоцитоз, міеломна хвороба, таласемія, анемії, хвороба Гоше тощо);
- патологічної сполучної тканини (недосконалій остеогенез, синдром Елерса – Данлоса, Марфана, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак тощо);

- захворювання нирок (хронічна ниркова недостатність, нирковий канальцевий ацидоз, синдром Фанконі тощо);
- різне (вагітність і лактація, іммобілізація, зловживання алкоголем, нервово-психічна анорексія, гіперфосфатемія, злюкісні новоутворення, сімейна вегетативна дисфункция тощо).

Отже, остеопороз є різним за походженням, і механізми його формування за специфікою відрізняються. Шаблонні підходи до лікування остеопорозу неприпустимі – лише індивідуальний підхід забезпечить ефективне ведення таких пацієнтів. Препарати для терапії остеопорозу по-різному впливають на темпи формування і руйнування кісткової тканини.

Діагноз остеопорозу встановлюють, зокрема, на підставі даних двох діагностичних інструментів. Першим є рентгенівська денситометрія, або подвійна енергетична рентгенівська абсорбціометрія – «золотий стандарт» для визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МШКТ). Наприклад, відповідно до класифікації ВООЗ, остеопороз діагностують у жінок у постменопаузі та чоловіків старше 50 років, якщо показник Т поперекового відділу хребта, стегнової кістки становить -2,5 або менше сигмальних відхилення (SD). Для молодих пацієнтів слід керуватися значеннями показника Z, що особливо важливо у дітей. Показник Z -2,0 чи менше SD визначається як «нижчий за очікуваній діапазон у даному віці». Значення Z більш ніж -2,0 SD характеризують «у межах очікуваного діапазону для даного віку».

Варто зважати на те, що остеопороз не може бути діагностований у чоловіків віком молодше 50 років лише на підставі показника МШКТ.

Однак ці діагностичні критерії ВООЗ застосовують для жінок у клімактеричному періоді.

Другим інструментом для оцінки ризику остеопоротичних переломів, що широко впроваджується наразі у медичну практику, є опитувальник FRAX.

Важливо пам'ятати, що сьогодні, відповідно до настанови Міжнародної асоціації з клінічної денситометрії (ISCD, 2019), замість терміну «остеопенія» рекомендовано вживати терміни «низька щільність кісткової тканини» або «низька кісткова маса». Особи з низькою кістковою масою не обов'язково мають високий ризик перелому.

Показаннями для фармакотерапії остеопорозу є:

1. Остеопороз, який діагностовано на підставі даних рентгенівської денситометрії: це показник T -2,5 чи Z -2,0 (за наявності захворювання, що впливає на метаболізм кісткової тканини).
2. Малотравматичний перелом тіла хребців чи стегнової кістки.
3. Високий ризик переломів (за FRAX) і низька МШКТ.

Згідно з сучасними міжнародними рекомендаціями, бісфосфонати (БФ) є препаратами першої лінії при лікуванні системного, постменопаузального та глюкокортикоїд-індукованого остеопорозу (ACR, 2017; SIGN, 2015 та ін.). У пацієнтів із легким або помірним ризиком терапію слід починати із пероральних БФ, а за високого – розглянути ін'єкційні форми. На сьогодні БФ мають найбільшу доказову базу в лікуванні остеопорозу.

Відповідно до результатів дослідження H. Fleisch (2002), найактивнішим препаратом групи БФ наразі є золедронат (золедронова кислота) (рисунок). У межах 9-річного міжнародного рандомізованого подвійного сліпого випробування HORIZON-PFT було продемонстроване достовірне скорочення кількості переломів на тлі тривалої терапії золедронатом (Black et al., 2012).

Тривалість терапії остеопорозу залежить від ступеня ризику переломів. За низького ризику рекомендована тривалість лікування становить 0-2 роки з можливістю терапевтичних канікул, середнього – 3-4 роки, високого – 5 років безперервного використання препаратів. Алгоритм ведення хворих на остеопороз при довготривалому лікуванні наведений у таблиці 1.

Н.В. Григор'єва зазначила, що при лікуванні пациентів з остеопорозом необхідно приймати щонайменше 1000 мг/добу кальцію та 800 МО вітаміну D. У разі дотримання цих рекомендацій можна очікувати на дієву профілактику чи терапію остеопорозу. Так, за словами спікерки, дефіцит вітаміну D негативно впливає на ефективність призначених препаратів. У разі недостатності вітаміну D 80% терапії не матиме користі.

Потрібно чітко розуміти, що не будь-яке зниження МШКТ є остеопорозом; особливо це характерно для молодих пацієнтів. Низька МШКТ може спостерігатися за різних форм остеомалії (при недосконалому остеогенезі та інших захворюваннях сполучної тканини, хронічних патологіях нирок із порушенням мінерального обміну та нирковими остеодистрофіями, інших рідкісних нозологіях). Остеомалія і остеопороз однаково проявляються на рентгенівській денситометрії, зокрема, зниженням МШКТ. Проте остеомалія та остеопороз – абсолютно різні захворювання, і підходи до їх лікування мають бути індивідуальними. Так, при остеопорозі препарати БФ рекомендовані, а при остеомалії – протипоказані.

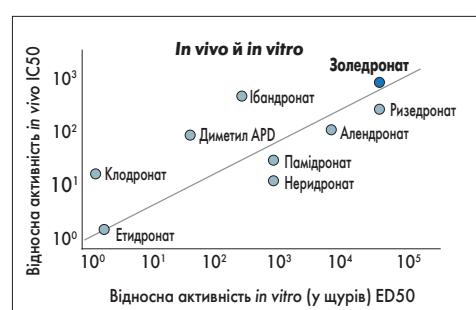


Рисунок. Відносна активність бісфосфонатів

Примітка: Адаптовано за H. Fleisch et al., 2002.

Табл. 1. Алгоритм ведення хворих на остеопороз при довготривалому лікуванні

	Низький	Середній	Високий
Тривалість лікування остеопорозу	0-2 роки	3-4 роки	≥5 років
Ризик перелому на момент оцінки	Низький	Середній	Високий
МШКТ	Норма	Остеопенія	Остеопороз
Переломи в анамнезі	Ні		Так
Переломи під час лікування			Так
Ca/D	Так	Так	Так
Можливість медикаментозних канікул	Так	Можливо	Ні

Табл. 2. Резюме доказів щодо зниження ризику переломів за допомогою фармакологічних препаратів

Препарат	Зниження ризику переломів		
	вертебральні	невертебральні	стегнові
Абалопаратид Алендронат	Так Так	Так Так	Ефект відсутній ¹ Так
Кальцитонін	Так	Ефект відсутній ¹	Ефект відсутній ¹
Деносумаб	Так	Так	Так
Ібандронат	Так	Ефект відсутній ¹	Ефект відсутній ¹
Ралоксифен	Так	Ефект відсутній ¹	Ефект відсутній ¹
Ризедронат Ромозозумаб	Так Так	Так ²	Так ²
Теріпаратид	Так	Так	Ефект відсутній ¹
Золедронат	Так	Так	Так

Примітки: ¹ Відсутність очевидного ефекту слід розглядати в контексті того, що дослідження, можливо, не мали достатньої потужності. ² В обох дослідженнях було показано зменшення клінічних переломів. Зменшення невертебральних та стегнових переломів спостерігалося на 24-му місяці у пацієнтів, які отримували ромозозумаб упродовж 12 місяців, а потім алендронат 12 місяців порівняно з тими, хто приймав алендронат 24 місяці.

Адаптовано за P.M. Camacho et al., 2020.

ЗОЛЕУМ
Золедронова кислота, розчин для інфузії, 5 мг/100 мл, філ. №1

1 РАЗ НА РІК

Зручне управління остеопорозом!

Зображення та текст на упаковці: «ЗОЛЕУМ. Золедронова кислота, розчин для інфузії, 5 мг/100 мл, філ. №1. 1 раз на рік. Зручне управління остеопорозом!». На упаковці зображені двоє людей, які веселяться в човні.

Доведено зручність та ефективність профілактики й лікування остеопорозу у жінок і чоловіків

E. Michael Lewiecki, MD, 2015

Золедронова кислота 5 мг 1 раз на рік — препарат 1-ї лінії в лікуванні жінок з постменопаузальним остеопорозом

SIGE 142, A medical clinical practice, 2015

Інформація про фармацевтичну продукцію: Золедронова кислота, розчин для інфузії, 5 мг/100 мл, філ. №1. Абсолютна відсутність. Аренда. Адреса: вул. Грушевського, 10, м. Київ, Україна. Телефон: +380 44 450 00 00. Адреса веб-сайту: www.ananta.com.ua. Адміністратор: АДАМАНІС АДРЕСА: вул. Грушевського, 10, м. Київ, Україна. Телефон: +380 44 450 00 00. Адреса веб-сайту: www.ananta.com.ua.

- Переваги золедронової кислоти (5 мг):
- найпотужніший препарат серед БФ;
 - рекомендована для зниження ризику вертебральних і невертебральних переломів (табл. 2);
 - зниження показника загальної смертності (на 28%);
 - рекомендована як для жінок, так і чоловіків;
 - доведена ефективність при різних видах системного остеопорозу (постменопаузальний, глюкокортикоїд-індукований, вторинний);
 - високий комплаенс;
 - одноразове застосування на рік.

Професорка зауважила, що у пацієнтів, які отримують лікування золедроновою кислотою (препаратором **Золеум**) у дозі 5 мг, відзначено хороши показники приросту МШКТ і задовільну безпеку застосування.

Остеопороз — алгоритм дій



Елізавета Давидівна Єгудіна, д. мед. н., професорка (Клініка сучасної ревматології, м. Київ) провела вебінар на тему «Остеопороз — алгоритм дій». Вона звернула увагу авдиторії на глюкокортикоїд (ГК)-індукований остеопороз. Лекторка зазначила, що це найчастіша форма вторинного остеопорозу, що розвивається при хронічних неінфекційних захворюваннях, за яких спочатку підвищується рівень прозапальних цитокінів (ревматичні патології, запальні захворювання кишечника, бронхіальна астма), у чоловіків і жінок будь-якого віку.

Табл. 3. Пацієнти, які потребують діагностики остеопорозу залежно від дози і тривалості лікування ГК

ACR	EULAR	IOF	NOGG
Всі дорослі, які застосовують $\geq 2,5$ мг преднізону щодня >3 місяців	Всі дорослі, які застосовують будь-яку дозу преднізону щодня >3 місяців	Будь-який дорослий із попереднім переломом, що має вік ≥ 70 років або застосовує $\geq 7,5$ мг/добу преднізону 3 місяці	Всі дорослі, які застосовують будь-яку дозу преднізону щодня >3 місяців

Варто підкреслити, що у 50% пацієнтів, які отримували довгострокову терапію глюкокортикоїдами (ГК), розвиваються переломи кісток або аваскулярні некрози. Також тривале застосування ГК призводить до втрати кісткової маси, особливо в перші 3-6 місяців лікування.

У рекомендаціях щодо ведення пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом вказано, що впродовж перших трьох місяців від початку терапії ГК у дозі більш ніж 2,5 мг проводять рентгенівську денситометрію. Це дослідження слід виконувати щорічно, незалежно від віку пацієнтів, із метою визначення МШКТ (Compston, 2018).

Підхід до ведення пацієнтів із ризиком переломів має бути індивідуальним. Однак для збереження базового нормального функціонування кісток усі особи віком від 50 років мають отримувати кальцій по 1200 мг/добу та вітамін D у дозі 800-2000 МО (20-50 мкг/добу). Також щодня слід дотримуватися фізичної активності. Відомо, що силові вправи, які підтримують м'язовий тонус, сприяють підвищенню щільноти кісткової тканини.

Є.Д. Єгудіна навела фактори ризику переломів для пацієнтів, які отримують ГК:

- Пов'язані з використанням ГК:
 - висока добова доза ($>7,5$ мг/добу преднізону);
 - накопичувальна доза >5 г;
 - поточне або нещодавнє (<3 місяців) застосування ГК;
 - ГК-асоційована міопатія, яка підвищує ризик падінь;
 - ГК-асоційований гіпогонадизм.
- Пов'язані з основним станом:
 - ревматоїдний артрит;
 - анкілозувальний спондиліт;

- запальні захворювання кишечника, жовчовивідних шляхів;
- цирроз печінки.

3. Пов'язані з ризиком розвитку остеопорозу:

- вік >55 років;
- біла раса;
- жіноча стат'
- менопауза;
- куріння;
- надмірне вживання алкоголю;
- МШКТ за показником Т менш ніж $-1,5$;
- високий ризик падінь;
- ендокринні розлади;
- гіпогонадизм;
- гіпер- або гіппаратиреоз;
- мальабсорція;
- індекс маси тіла $<18,5$;
- попередні переломи в анамнезі.

Чим вища доза ГК при ГК-індукованому остеопорозі, тим більша ймовірність переломів. Можуть виникати переломи різних локалізацій, але найчастіше — вертебральні. У пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом переломи хребців нерідко мають безсимптомний характер, вчасно не діагностуються та можуть виникати, наприклад, на тлі кашлю чи чхання (Buckley, Humphrey, 2018).

Розподіл пацієнтів за групами, які потребують діагностики остеопорозу залежно від дози і тривалості лікування ГК, за рекомендаціями Американського коледжу кардіології (ACR), Європейської протиревматичної ліги (EULAR), Міжнародного фонду остеопорозу (IOF) та Британської групи експертів з остеопорозу (NOGG) наведено у таблиці 3.

Показання для антиosteопоротичного лікування БФ у пацієнтів на терапії (≥ 3 місяців) пероральними ГК у дозі $>2,5$ мг (ACR, 2017):

- Пацієнти віком до 40 років:
 - остеопоротичні переломи в анамнезі;
 - які продовжують лікування ГК (>6 місяців у дозі більш ніж 7,5 мг/добу) і нижчий за -3 Z-критерій рентгенівської денситометрії;
 - втрата кісткової тканини $>10\%$ на рік та використання преднізолону більш як 7,5 мг/добу.
- Пацієнти віком від 30 років:
 - ті, що отримують лікування ГК у дуже високих дозах (початкова доза преднізолону — 30 мг/добу або сукупна річна доза >5 г).

3. Пацієнти віком від 40 років:

- остеопоротичні переломи в анамнезі;
- Т-критерій менш ніж -2,5;
- високий/помірний ризик переломів за FRAX.

Слід зазначити, що Управління з контролю за якістю продуктів та медикаментів США (FDA) 2018 р. серед препаратів для лікування ГК-індукованого остеопорозу затвердило золедронат.

Професорка представила до уваги слухачів висновки, які було зроблено за результатами систематичного огляду C.S. Allen et al. (2016) 27 рандомізованих клінічних досліджень, що включали 3075 пацієнтів із ГК-індукованим остеопорозом. Так, існують докази високої достовірності, що БФ є корисними для зниження ризику переломів хребців, середньої достовірності — що препарати ефективні для профілактики та лікування ГК-індукованої втрати МШКТ як поперекового відділу хребта, так і шийки стегна, а також низької, що БФ можуть асоціюватися з серйозними побічними явищами.

Золедронова кислота чинить значно спрятливіший вплив на МШКТ порівняно із плацебо, а частота побічних ефектів (найпоширеніші — гіпертермія та скелетно-м'язовий біль) є зіставною (Serefoglu, Tandogdu, 2010).

У дослідженні P. Hadji et al. (2012) взяли участь 602 жінки з остеопорозом, які отримували пероральні (n=194) чи парентеральні (n=408) форми золедронової кислоти. За отриманими даними, 80,9% учасниць мали бажання продовжити терапію даним препаратом, а 42,9% — змінити лікування алендронатом на золедронову кислоту. Таким чином, золедронова кислота — це зручне лікування остеопорозу.

Терапія остеопорозу, зокрема ГК-індукованого, золедроновою кислотою є ефективною і безпечною порівняно з іншими БФ та плацебо. Сьогодні для українських пацієнтів доступний **Золеум** — генерик оригінального препаратора золедронової кислоти від компанії Ananta Medicare. Золеум робить терапію остеопорозу більш доступною та зручною.

Підготувала **Людмила Тепла**

3y

НОВИНИ МЕДИЦИНІ

Виявлений зв'язок між COVID-19 та ураженням мозку, подібним до хвороби Альцгеймера

Хоча неврологічні проблеми є частими симптомами серед хворих на довготривалий COVID-19, основні механізми розвитку цих порушень переважно невідомі. У новому дослідженні, проведенному на базі клініки Клівленда (Огайо, США), можливо, мимоволі вчені знайшли відповідь.

У роботі, результати якої були опубліковані цьогоріч у червні в журналі Alzheimer's Research & Therapy, науковці застосували технологію штучного інтелекту для порівняння наявних наборів даних пацієнтів із COVID-19 та хворобою Альцгеймера (ХА).

Хоча дослідники не знайшли доказів, що вірус безпосередньо інфікує мозок, вони виявили тісні взаємозв'язки між SARS-CoV-2 та генами/білками, пов'язаними із ХА, а також кількома іншими неврологічними захворюваннями. Згодом вони оцінили потенційну кореляцію між COVID-19 та двома ознаками ХА, як-от нейrozапалення та мікросудинна травма мозку.

Як розповів провідний автор дослідження, співробітник Інституту геномної медицини клініки Клівленда, д. мед. н. Feixiong Cheng, було виявлено, що при інфекції SARS-CoV-2 маркери ХА, причетні до запалення головного мозку, суттєво видозмінюються, і деякі фактори вірусного входу сильно виражені у клітинах гематоенцефалічного бар'єра. Ці висновки вказують на те, що вірус може впливати на кілька генів або шляхів, що беруть участь у нейrozапаленні та мікросудинних ушкодженнях мозку. Своєю чергою це може привести до когнітивних порушень, подібних до ХА. Наразі доктор Cheng і команда проводять дослідження, спрямовані на виявлення вимірюваних біомаркерів та потенційних нових терапевтичних цілей щодо неврологічних проблем, пов'язаних із COVID-19.

За словами Feixiong Cheng, визначення взаємозв'язку COVID-19 та неврологічних проблем буде критично важливим для розробки ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій із метою подолання сплеску нейрокогнітивних порушень, з якими очікується стикнутися в майбутньому.

За матеріалами www.beckershospitalreview.com

Інсульт внаслідок оклюзії великих судин пов'язаний із вакциною AstraZeneca проти COVID-19

Перші випадки інсультів внаслідок оклюзії великих судин, потенційно пов'язаних із вакциною AstraZeneca проти COVID-19, були описані у Великій Британії. Три випадки (один з яких був фатальним) трапились у двох жінок та одного чоловіка віком

30-40 років і були спричинені оклюзією сонної та середньої мозкової артерії. У двох із трьох пацієнтів діагностований тромбоз судин ворітної та мозкової венозних систем. У всіх трьох хворих мали місце надзвичайно низький рівень тромбоцитів, підтверджені антитіла до тромбоцитарного фактора 4 (PF4) та підвищений рівень D-димеру. Перелічені клінічні ознаки є характерними для вакцино-індукованої імунної тромботичної тромбоцитопенії (VITT), асоційованої з вакциною проти COVID-19 від AstraZeneca.

Дані клінічні випадки детально описані у виданні Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2021 р. David Werring, провідний автор публікації, професор клінічної неврології Центру досліджень інсульту Лондонського університету (Велика Британія) прокоментував, що це перші докладні звіти про інсульт внаслідок оклюзії великих судин, що, як вважають, був викликаний VITT після щеплення від COVID-19 вакциною AstraZeneca, хоча інсульт вже згадувався раніше у даних щодо VITT. При VITT частіше спостерігається інсульт, спричинений венозним тромбозом; описані випадки демонструють, що VITT також може привести до інсульту на тлі артеріального тромбозу.

У хворих на ішемічний інсульт, особливо молодшого віку та тих, які протягом останнього місяця були щеплені від COVID-19 вакциною AstraZeneca, клініцисти повинні розглядати VITT як можливу причину розвитку захворювання. Адже при даному патологічному стані необхідне специфічне лікування. Автори статті зазначають, що молодих пацієнтів з ішемічним інсультом після отримання вакцини AstraZeneca необхідно терміново обстежити на наявність VITT, а саме визначити кількість тромбоцитів, рівень D-димеру, фібриногену та наявність антитіл до PF4. До лікування таких хворих слід залучати мультидисциплінарну команду, зокрема гематологів, неврологів, нейрохірургів, нейrorадіологів, із метою швидкого доступу до необхідних методів терапії. Вони включають введення внутрішньовенного імуноглобуліну, метилпреднізолону, проведення плазмаферезу та застосування негепаринових або прямих пероральних антикоагулянтів.

Професор зазначив, що ці звіти не додають даних до визначення співвідношення загального ризику/користі вакцини, оскільки вони описують лише три випадки. Хоча VITT є дуже серйозним патологічним станом, перевага вакцини все ще перевищує ризики. Приблизно у 4