

Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза

О.М. Лесняк

ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, Екатеринбург

29 июня 2013 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении остеопороза (ОП). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области ОП, в том числе члены Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) и ее президиума.

Участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями — переломами, обуславливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста, обсудили возможности и преимущества нового подхода в лечении ОП с применением терипаратида — первого препарата, способствующего формированию новой костной ткани. Эксперты рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп: у пациентов с тяжелым ОП (≥ 1 переломов тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии; у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК); у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения.

Ключевые слова: совещание экспертов, тяжелый остеопороз, лечение, терипаратид.

Контакты: Ольга Михайловна Лесняк olga.m.lesnyak@yandex.ru

Для ссылки: Лесняк ОМ. Российский экспертный совет по применению инновационного препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении тяжелого остеопороза. Современная ревматология. 2013;(3):76–8.

[Lesnyak OM. The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis. Modern Rheumatology. 2013;(3):76–8.]

The Russian Council of Experts for Use of the Innovative Anabolic Agent Forsteo® (Teriparatide) in the Treatment of Severe Osteoporosis

O.M. Lesnyak

Ural State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg

The meeting of the Russian Council of Experts for the use of the novel anabolic agent Forsteo® (teriparatide) to treat osteoporosis (OP) was held in Moscow on June 29, 2013. The meeting was attended by leading Russian OP specialists, including the members of the Russian Osteoporosis Association and its Presidium. The participants of the Council of Experts noted the great social importance of severe OP, which was associated primarily with its consequences, such as fractures causing an increase in disability and mortality rates in elderly people, and discussed the possibilities and benefits of the new approach to treating OP with teriparatide, the first drug permitting the formation of new bone tissue. The experts have recommended teriparatide for use within the registered indications in the following groups of patients: those who have severe OP (≥ 1 vertebral fractures, hip fracture of vertebral bodies or a fracture of the proximal femur, multiple recurrent fractures of skeletal bones) as first-line therapy; those who had ineffective previous antiosteoporotic therapy (new fractures occurring during the treatment and/or a continuing decline in bone mineral density), those who are intolerant to other medications for OP, or who have contraindications to their use.

Key words: meeting of experts; severe osteoporosis, treatment, teriparatide.

Contact: Olga Mikhailovna Lesnyak olga.m.lesnyak@yandex.ru

29 июня 2013 г. в Москве состоялось заседание экспертного совета, посвященного применению нового препарата анаболического действия Форстео® (терипаратид) в лечении остеопороза (ОП). В заседании приняли участие ведущие российские специалисты в области ОП, в том числе члены Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП) и ее президиума проф. О.М. Лесняк, проф. Л.Я. Рожинская, д.м.н. Л.И. Алексеева, проф. А.Ю. Кочиш, проф. С.С. Родионова, проф. Н.В. Загородний, проф. А.В. Древаль, проф. Б.Ш. Минасов, проф. Л.Б. Резник, д.м.н. И.А. Скрипникова, д.м.н. Е.Г. Зоткин, к.м.н. О.А. Никитинская, доцент

Л.А. Марченкова, к.м.н. И.А. Иловайская, к.м.н. К.Ю. Белова, к.м.н. Ж.Е. Белая, а также представители компании «Эли Лилли». Среди участников совета были ревматологи, эндокринологи, травматологи — специалисты, в практике которых наиболее часто встречаются больные ОП.

На экспертном совете были представлены доклады президента РАОП проф. О.М. Лесняк об эпидемиологии тяжелого ОП с переломами, членов президиума РАОП д.м.н. Е.Г. Зоткина и к.м.н. К.Ю. Беловой о структуре и работе центров ОП. Прозвучало выступление международного медицинского советника по региону развивающихся рынков

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

компании «Эли Лилли» С. Гурбуз, посвященное клинической эффективности и безопасности терипаратида. Член президиума РАОП проф. Л.Я. Рожинская сообщила о результатах регистрационного клинического исследования терипаратида, проведенного на территории Российской Федерации.

В ходе обсуждения участники экспертного совета отметили огромное социальное значение проблемы тяжелого ОП, что связано в первую очередь с его последствиями – переломами, обуславливающими рост инвалидности и смертности лиц пожилого возраста. Эпидемиологические данные неутешительны – в Российской Федерации в группу потенциального риска остеопоротических переломов входит 24% населения, или 34 млн человек. Согласно данным Федерального центра профилактики остеопороза, среди городского населения России 24% женщин и 13% мужчин в возрасте старше 50 лет уже имели переломы. В России ежегодно происходит 9 млн низкоэнергетических переломов периферических отделов скелета вследствие ОП. 10% населения 50 лет и старше имеют остеопоротические переломы позвонков. Эксперты подчеркнули актуальность своевременной эффективной патогенетической терапии ОП, обсудили возможности и преимущества нового подхода в лечении ОП с применением терипаратида – первого препарата, способствующего формированию новой костной ткани, а не торможению костной резорбции и по механизму действия принципиально отличающегося от других лекарственных средств, используемых для лечения этого заболевания.

Ведущую роль в терапии постменопаузального ОП играют антирезорбтивные препараты, преимущественно бисфосфонаты, которые в период постменопаузы, сопровождающейся нарушением баланса костного ремоделирования (усиление костной резорбции), в значительной степени подавляют резорбцию, способствуя торможению процесса потери костной массы. Длительная антирезорбтивная терапия приводит к повышению минеральной плотности костной ткани (МПК), уменьшению риска переломов и улучшению качества жизни. Есть данные о том, что некоторые антирезорбтивные препараты снижают общую летальность. Вместе с тем, как показывает клинический опыт, применения данных лекарственных средств может быть недостаточно при тяжелом ОП, отличающемся наибольшей степенью изменений костной ткани. В результате дискуссии эксперты пришли к выводу, что тяжесть ОП определяется не только критериями ВОЗ, в основе которых лежит выраженность потери МПК (Т-критерий $-2,5$ SD и ниже в сочетании с переломом в анамнезе), но и качеством костной ткани, ее микроархитектоникой. Клиническая практика свидетельствует о том, что даже при относительно небольшом снижении МПК (например, до уровня остеопении) кость может быть чрезвычайно хрупкой и подверженной высокому риску переломов. Следовательно, основным критерием тяжести ОП являются низкоэнергетические переломы. Именно этот факт лег в основу концепции подсчета 10-летней вероятности переломов на основе модели FRAX, учитывающей не только МПК, но и клинические факторы риска. Таким образом, *тяжелый ОП характеризуется ≥ 1 переломом тел позвонков или переломом проксимального отдела бедра, которые и по клиническим проявлениям, и по влиянию на продолжительность жизни пациентов имеют наиболее неблагоприятные последствия. Вместе с тем переломы других локализаций (например, проксимального отдела плечевой кости)*

могут иметь не меньшее влияние на качество жизни, поэтому также должны учитываться при рассмотрении концепции тяжелого ОП. Наиболее ярким проявлением тяжелого ОП являются множественные и повторные переломы костей любой локализации.

Специалисты подчеркнули, что тяжелый ОП в значительной мере недооценивается медицинским сообществом. С клинической точки зрения очень важно, что тяжелый ОП характеризуется высоким риском повторных переломов. Между тем до сих пор пациенты с низкоэнергетическими переломами, в том числе повторными, не привлекают внимание ни травматологов, ни терапевтов. Пациенты не информированы о том, что возможной причиной перелома может быть ОП. Риск повторных переломов у них не определяется и лечение, направленное на его снижение, не проводится.

Также требует внимания группа пациентов с сохраняющейся хрупкостью костей даже на фоне адекватного курса антирезорбтивной терапии, когда, несмотря на лечение, увеличения МПК не наблюдается и происходят переломы. Низкая МПК, отсутствие динамики маркеров костного ремоделирования на фоне текущей терапии и структурные нарушения, сопряженные с высоким риском развития повторных переломов, обуславливают необходимость проведения у них принципиально иной терапии – анаболической.

Терипаратид – рекомбинантный активный фрагмент эндогенного человеческого паратиреоидного гормона, единственный препарат, который значительно стимулирует образование новой костной ткани. Терапия терипаратидом создает положительный баланс костного ремоделирования, о чем свидетельствуют как значительное повышение на фоне лечения уровня маркеров костеобразования, так и в меньшей степени – маркеров костной резорбции [1]. Важно отметить, что при проведении терапии терипаратидом гистологическая структура вновь образованной костной ткани соответствует профилю молодой кости [2].

Ежедневное однократное введение терипаратида в дозе 20 мкг стимулирует образование новой костной ткани (как трабекулярной, так и кортикальной), способствует существенному повышению МПК (на 9,7% в позвонках, на 2,8% в шейке бедренной кости после 18 мес терапии) и значительному снижению относительного риска (RRR) возникновения как вертебральных (снижение RRR новых переломов на 84%, множественных – на 94%, средних и тяжелых – на 90%), так и невертебральных (снижение RRR на 53%) переломов [3, 4]. Эффективность терапии не зависит от исходного уровня маркеров костного метаболизма и МПК, возраста пациентов, количества предшествующих переломов и степени их тяжести [5]. Данные клинических исследований свидетельствуют об эффективности терипаратида в широкой популяции пациентов, как не получавших, так и получавших лечение по поводу ОП с эффектом или без такового [6]. Значимым клиническим преимуществом терипаратида является сохраняющееся снижение риска переломов в течение 30 мес после завершения курса терапии [7]. Согласно Европейским рекомендациям по лечению ОП [8] и рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов [9], анаболическая терапия с последующим назначением антирезорбтивных препаратов способствует поддержанию достигнутого во время лечения анаболическим препаратом уровня МПК и оказывает позитивное влияние на исход терапии.

Ф А Р М А К О Т Е Р А П И Я

Клинически значимый эффект при терапии терипаратидом отмечается уже через 3 мес. Способствуя уменьшению болевого синдрома, ассоциированного с остеопоротическими переломами позвонков, терипаратид оказывает положительное влияние и на качество жизни больных [10].

О благоприятном профиле безопасности терипаратида свидетельствуют результаты контролируемых и наблюдательных исследований. Частота выбывания из исследования вследствие нежелательных явлений была сопоставимой в группах терипаратида и контроля (соответственно по 6% пациентов в каждой) [4]. Наиболее частыми зарегистрированными нежелательными явлениями при применении терипаратида были боль в конечностях ($\geq 10\%$), спазмы мышц ног, тошнота, головная боль, головокружение (от 1 до 10%). Терапия терипаратидом не сопряжена с дополнительными неудобствами, особенно для пациентов пожилого возраста (время приема, необходимость длительно сохранять вертикальное положение после введения препарата).

В Российской Федерации зарегистрированы следующие показания Форстео® (терипаратид): лечение ОП у женщин в постменопаузальном периоде и лечение первичного ОП или ОП, обусловленного гипогонадизмом, у мужчин. Терипаратид представляет собой раствор для ежедневных подкожных инъекций в область живота или бедра в течение 18 мес. Выпускается в предзаполненных шприц-ручках, рассчитанных на 28 дней. Препарат широко используется во всем мире, в 2012 г. терипаратид был назначен миллионному пациенту.

Уникальный механизм действия терипаратида, способствующий формированию новой костной ткани, быстрота наступления эффекта и значительное снижение риска переломов обусловили клинические преимущества препарата в терапии тяжелого ОП.

Эксперты заключили, что появление Форстео® открывает дополнительные возможности в лечении тяжелого ОП:

- терипаратид стимулирует процесс ремоделирования с преобладанием костеобразования по отношению к резорбции, что приводит к формированию новой костной ткани со структурным профилем, характерным для более молодой кости;

- терипаратид увеличивает объем трабекулярной и кортикальной кости, улучшает качество и микроархитектонику костной ткани;

- терипаратид значительно снижает риск возникновения как вертебральных, так и невертебральных переломов: риск новых переломов позвонков уменьшается на 84%, множественных переломов позвонков – на 94%, невертебральных низкоэнергетических переломов – на 53% ($p < 0,001$), а умеренных и тяжелых переломов позвонков – на 90%, при этом эффективность сохраняется до 30 мес после отмены терапии;

- терипаратид способствует уменьшению боли, что положительно влияет на качество жизни пациентов.

Участники экспертного совета рекомендовали применение терипаратида в рамках зарегистрированных показаний у пациентов следующих групп:

- у пациентов с тяжелым ОП (≥ 1 перелом тел позвонков или перелом проксимального отдела бедра, многочисленные повторные переломы костей скелета) в качестве терапии первой линии;

- у пациентов с неэффективностью предшествующей антиостеопоротической терапии (новые переломы, возникшие на фоне лечения, и/или продолжающееся снижение МПК);

- у пациентов с непереносимостью других препаратов для лечения ОП или при наличии противопоказаний для их назначения.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. McClung MR, Martin JS, Miller PD et al. Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1762–8. DOI: 10.1001%2Farchinte.165.15.1762.
2. Paschalis EP, Glass EV, Donley DW, Eriksen EF. Bone mineral and collagen quality in iliac crest biopsies of patients given teriparatide: new results from the fracture prevention trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4644–9. DOI: 10.1210%2Fjce.2004–2489. Epub 2005 May 24.
3. Prevrhal S, Krege JH, Chen P et al. Teriparatide vertebral fracture risk reduction determined by quantitative and qualitative radiographic assessment. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(4):921–8. DOI: 10.1185/03007990902790993.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001;344(19):1434–41. DOI: 10.1056%2FNEJM200105103441904.
5. Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2003;18(1):18–23. DOI:10.1359%2Fjbm.2003.18.1.18.
6. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV et al. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorbative treatment. *J Bone Miner Res.* 2008;23(10):1591–600. DOI: 10.1359/jbm.080506.
7. Prince R, Sipos A, Hossain A et al. Sustained nonvertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Miner Res.* 2005;20(9):1507–413. DOI: 10.1359%2FJBM.050501. Epub 2005 May 2.
8. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H et al. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23–57. DOI: 10.1007/s00198-012-2074-y. Epub 2012 Oct 19.
9. Nelson BW, Bilezikian JP, Camacho PM et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endoc Pract.* 2010;16(Suppl 3):1–37.
10. Genant HK, Halse J, Briney WG et al. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin.* 2005;21(7):1027–34. DOI: 10.1185%2F030079905X49671.