

Фармакотерапія первинного остеопорозу або низької кісткової маси для запобігання переломам у дорослих

На початку 2023 року Американська колегія лікарів (ACP, 2023) опублікувала клінічні настанови, які є оновленням рекомендацій 2017 року з фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси (остеопенії) для профілактики переломів (Qaseem et al., 2023). Зокрема, з'явилися нові докази щодо ефективності паратгормон-подібних пептидів (ПТГпП) та інгібіторів склеростину, порівняльного впливу різних методів лікування (наприклад, у чоловіків), а також вартості втручань, що ґрунтуються на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних ACP (Ayers et al., 2023). Пропонуємо до вашої уваги огляд настанов A. Qaseem et al. «Pharmacologic Treatment of Primary Osteoporosis or Low Bone Mass to Prevent Fractures in Adults: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians», опублікованих у виданні *Ann Intern Med.* (2023; 176:224-238).

Для первинного остеопорозу характерне зниження маси, щільності та відповідно міцності кісток і підвищення ризику переломів. Переломи можуть трапитися в будь-якій кістці, але найпоширенішими є переломи шийки стегнової кістки й хребта, на частку яких припадає до 42% остеопоротичних переломів. Згідно з визначенням ACP низьку кісткову масу реєструють, якщо мінеральна щільність кісткової тканини (МЩКТ) у шийці стегнової кістки і(або) хребця поперекового відділу хребта на 1-2,5 СВ (стандартизоване відхилення від показника у здорових осіб тієї самої статі) нижча за середню МЩКТ молодій жінки, а остеопороз діагностують, якщо МЩКТ у шийці стегнової кістки і(або) хребця поперекового відділу хребта на $\geq 2,5$ СВ нижча за середню МЩКТ молодій жінки (Qaseem et al., 2023).

Остеопороз може виявлятися в жінок у період постменопаузи і в чоловіків віком ≥ 50 років, якщо Т-критерій для шийки стегнової кістки і(або) хребців поперекового відділу хребта становить $-2,5$ або менше (у деяких ситуаціях може бути застосована ділянка 33% променевої кістки). Референтний стандарт Т-критерію розраховують для жінок європейської раси віком 20-29 років, дані яких занесені до бази NHANES III. Цей референс використовують для чоловіків усіх етнічних груп. Поширеність остеопоротичних переломів у США із часом зростає серед жінок, але не серед чоловіків (Sarafrazi et al., 2021; Looker et al., 2017).

Водночас чоловіки з остеопоротичним переломом шийки стегнової кістки мають більшу захворюваність і смертність, ніж жінки з таким переломом, та рідше за жінок отримують профілактичне лікування переломів (Roux et al., 2021).

Оновлення рекомендацій із фармакотерапії первинного остеопорозу або низької кісткової маси для профілактики переломів ґрунтується на результатах систематичного огляду та мережевого метааналізу, виконаних Центром ACP із доказових оглядів за фінансування ACP. Зокрема, виконано оцінювання доказових даних щодо таких препаратів: аналог ПТГпП (абалопаратид), бісфосфонати (алендронат, ібандронат, ризедронат, золедронат), інгібітор ліганда рецептора-активатора ядерного фактора κ B (RANK) (деносумаб), рекомбінантний людський паратгормон (рекомбінантний ПТГ) (терипартид), інгібітори склеростину (ромосозумаб) і селективні модулятори рецепторів естрогену (СМРЕ) (базедоксифен, ралоксифен). Також вивчали ефективність та безпечність активних препаратів із бісфосфонатами. Нових даних щодо застосування естрогенів, тривалості та переривання лікування, моніторингу МЩКТ у цьому оновленні немає, але комітет із клінічних настанов ACP розглядатиме їх у процесі «живого» перегляду настанов (Fink et al., 2019; Kline et al., 2021).

Досліджувана популяція – дорослі (жінки в пре- та постменопаузі, а також чоловіки) із низькою кістковою масою або первинним остеопорозом. Лікування вторинного остеопорозу в осіб з онкологічними захворюваннями та іншою серйозною патологією виходить за межі цієї настанови (Hassett et al., 2020; Joseph et al., 2019; Shapiro et al., 2019).

Оцінювані критичні результати охоплювали характер переломів (виявлених клінічно, а потім підтверджених рентгенологічно або виявлених рентгенологічно), функціональний статус і якість життя пацієнта, серйозні побічні ефекти. Важливими результатами були випадки припинення лікування через побічні ефекти. Під час оцінювання користі різних препаратів брали до уваги частоту переломів впродовж довшого (≥ 36 міс.) і коротшого періодів (від 12 до 36 міс.) (Willems et al., 2022).

Пріоритетними вважали переваги і шкоду, що тривали принаймні 36 міс. (Ayers et al., 2023).

Клінічні результати в межах кожного дослідження зараховували до однієї часової точки (від 12 до 36 міс. або ≥ 36 міс.). Пріоритетними вважали запобігання переломам шийки стегнової кістки та виявленим за симптомами переломам хребців, за якими йшла профілактика будь-яких виявлених клінічно або рентгенологічно переломів хребців на підставі високого ризику інвалідності, госпіталізації, захворюваності та смертності в осіб із клінічно встановленими переломами та високого ризику майбутніх переломів у популяції з рентгенологічно виявленими переломами (Lee et al., 2021; Rizkallah et al., 2020; Nevitt et al., 1998).

Перевагу було надано серйозним побічним ефектам, про які повідомляли в рандомізованих контрольованих (РКД) і обсерваційних дослідженнях, оскільки вони є клінічно важливішими, ніж припинення застосування препарату через небажані явища, дані про які зазвичай доступні лише в РКД.

Баланс між користю і шкодою визначали за напрямом та величиною ефектів лікування для всіх варіантів результатів і достовірності доказів.

Комітет із клінічних настанов розробив ці настанови згідно з процесом ACP, описаним A. Qaseem et al. (2019), із використанням таблиць «від доказів до рішення» та системи GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) (таблиця).

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ДОРΟΣЛИХ З ОСТЕОПОРОЗОМ

Рекомендація 1a

ACP рекомендує клініцистам застосовувати бісфосфонати за початкової фармакотерапії для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (сильна рекомендація; докази високої якості).

Рекомендація 2a

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакотерапії другої лінії для зниження ризику переломів у жінок у постменопаузі зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього (умовна рекомендація; докази середньої якості).

Рекомендація 1b

ACP пропонує клініцистам використовувати бісфосфонати за початкової фармакотерапії для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу (умовна рекомендація; докази низької якості).

Рекомендація 2b

ACP пропонує клініцистам використовувати інгібітор ліганду RANK за фармакотерапії другої лінії для зниження ризику переломів у чоловіків зі встановленим діагнозом первинного остеопорозу та протипоказаннями до застосування бісфосфонатів або досвідом побічних ефектів від нього (умовна рекомендація; докази низької якості).

Обґрунтування

Бісфосфонати слід використовувати як засіб терапії першої лінії як у жінок, так і в чоловіків із первинним остеопорозом. У жінок у постменопаузі та чоловіків з остеопорозом бісфосфонати мали найкраще співвідношення щодо користі, ризиків, уподобань пацієнтів і вартості серед класів препаратів, розглянутих АСР. Однак в обсерваційних дослідженнях терапія бісфосфонатами була пов'язана з підвищеним ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки порівняно з особами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонатів (*низька якість доказів*).

Крім клінічних переваг, бісфосфонати є значно дешевшими за інші лікарські засоби та наявні у вигляді генеричних препаратів. Ці рекомендації стосуються бісфосфонатів, які досліджували у відповідних РКД (алендронат, ризедронат або золедронат).

Нині бракує доказів того, що ібандронат знижує ризик переломів стегнової кістки. Інгібітор ліганду RANK (деносумаб) може застосовуватися як засіб другої лінії як у жінок, так і у чоловіків із високим ризиком переломів.

Отримані в РКД докази продемонстрували, що деносумаб забезпечує тривалу користь у жінок у постменопаузі з первинним остеопорозом, в анамнезі яких були остеопоротичні переломи та застосування бісфосфонатів. В обсерваційних дослідженнях застосування деносумабу було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (*низька якість доказів*) (Ayers et al., 2023).

Користь і ризики застосування бісфосфонатів

Докази з мережевого метааналізу свідчать про брак більшої користі застосування інших препаратів порівняно з бісфосфонатами. Під час РКД отримано докази високої якості щодо зниження бісфосфонатами ризику переломів шийки стегнової кістки (абсолютна різниця ризиків [АРР] мінус 6 подій на 1 тис. пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 18 подій на 1 тис. осіб), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 24 події на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо через щонайменше 36 міс. після початку терапії.

Таблиця. Ранжування доказів і рекомендацій за системою GRADE

Якість доказів			
Висока	Упевненість, що дійсний ефект близький до очікуваного (втручання приведе до сподіваного результату)		
Середня	Помірна впевненість щодо ефекту: дійсний результат, ймовірно, буде близьким до очікуваного, але є ймовірність того, що він суттєво відрізнятиметься від передбачуваного (втручання «ймовірно, приведе» до ефекту)		
Низька	Упевненість щодо ефекту є обмеженою: дійсний результат може суттєво відрізнитися від очікуваного (втручання «може привести» до ефекту)		
Сила рекомендацій			
Сила	Користь / ризик	Популяція пацієнтів	Вплив на політику
Сильні (АСР рекомендує)	Упевненість, що користь явно переважатимуть ризики, або навпаки	Загалом стосується майже всіх пацієнтів за звичних обставин	Лише сильні рекомендації можуть розглядатися як якісні індикатори для розроблення програм контролю, звітності та фінансування
Умовні (АСР пропонує)	Переваги, ймовірно, переважатимуть ризики, або навпаки, але є серйозна невизначеність	Стосується багатьох пацієнтів, але може відрізнитися залежно від обставин або цінностей та їхніх уподобань	Потребуватиме дискусій і залучення багатьох зацікавлених сторін. Найімовірніше така політика відрізнятиметься в різних регіонах. Індикатори якості мають фокусуватися на тому, що відбулося обговорення варіантів ведення пацієнта

Адаптовано за H. Schunemann et al., 2013.

У РКД отримано докази високої якості про відсутність різниці між бісфосфонатами і плацебо щодо частоти серйозних побічних ефектів і припинення застосування препарату через побічну дію принаймні через 3 роки після початку терапії. Однак в обсерваційних дослідженнях є докази, що бісфосфонати пов'язані з вищим ризиком розвитку остеонекрозу щелепи та атипових переломів стегнової кістки (скориговане відношення ризиків [ВР] з об'єднаних даних п'яти досліджень 3,4; 95% довірчий інтервал [ДІ] 1,9-5,2; докази низької якості) принаймні від 2 до 3 років після початку лікування порівняно з пацієнтами з остеопорозом, які не отримували бісфосфонати, хоча такі події були рідкісними (остеонекроз щелепи розвивався в 0,01-0,3% осіб, які приймали бісфосфонати). Довша тривалість лікування бісфосфонатами могла бути пов'язана з вищим ризиком остеонекрозу щелепи та атипових переломів кістки.

Докази, отримані в РКД, свідчать, що може не бути різниці між бісфосфонатами і деносумабом щодо зниження ризику переломів у разі застосування впродовж 36 міс. або довше (*докази низької якості*).

Ралоксифен, ймовірно, знижував частоту рентгенологічно підтверджених переломів порівняно з плацебо, але збільшував ризик припинення застосування препарату через побічну дію в РКД та був пов'язаний із вищим ризиком венозної тромбоемболії в обсерваційних дослідженнях. Дослідження з коротшим періодом спостереження (12-36 міс.) не довели більшої користі інших препаратів порівняно з бісфосфонатами (Ayers et al., 2023).

Інгібітори ліганду RANK (деносумаб)

На сьогодні деносумаб є єдиним інгібітором ліганду RANK на фармацевтичному ринку. У РКД доведено, що деносумаб знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 16 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази високої якості*) та, ймовірно, ризик переломів шийки стегнової кістки (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 14 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) та виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 48 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*) за оцінки результатів щонайменше через 3 роки після початку терапії. Деносумаб, ймовірно, знижує ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців за коротшого періоду спостереження (12-36 міс.) (АРР мінус 64 події на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*).

За отриманими в РКД доказами, ймовірно, за частотою серйозних побічних ефектів та припинення застосування препарату через побічну дію впродовж 36 міс. спостереження немає різниці між деносумабом і плацебо та деносумабом і бісфосфонатами (*докази середньої якості*).

ЛІКУВАННЯ У ЧОЛОВІКІВ

Наразі бракує доказів того, що користь і ризик зазначених методів лікування первинного остеопорозу та низької кісткової маси залежать від статі пацієнта. Докази обмежуються впливом бісфосфонатів на ризик переломів у чоловіків із первинним остеопорозом. Автори настанов доповнили висновки, основані на доказах низької якості, щодо впливу лікування бісфосфонатами на чоловіків за допомогою екстраполяції результатів досліджень, у яких брали участь жінки, щоб рекомендувати однакові препарати першої та другої лінії для лікування пацієнтів обох статей. Через такий непрямий підхід автори знизили загальну якість доказів (*до низької*) та силу рекомендацій відповідно (*до умовної*) (Ayers et al., 2023). У систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) розглянули шість РКД та чотири обсерваційні дослідження, у яких брали участь лише чоловіки з остеопорозом або пацієнти, стратифіковані за статтю. Під час РКД було продемонстровано, що бісфосфонати в чоловіків можуть знижувати ризик виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 140 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо за оцінювання результатів щонайменше через 36 міс. після початку терапії (*докази низької якості*).

У жодному РКД не вивчали вплив терапії на ризик перелому хребців, і бісфосфонати, ймовірно, не знижували ризик інших переломів. Спостереження за пацієнтами-чоловіками в РКД упродовж 12-36 міс. після початку лікування бісфосфонатами не виявило підвищення ризику виникнення

серйозних побічних ефектів (*докази високої якості*), припинення терапії через побічні ефекти (*докази середньої якості*) та розвитку фібриляції передсердь (*докази низької якості*). Триваліше лікування в чоловіків було пов'язане з підвищеним ризиком атипових переломів стегнової кістки та остеонекрозу щелепи. Щодо інших побічних ефектів, то золедронат підвищував ймовірність виникнення пірексії, міалгії та артралгії (Boonen et al., 2011, 2012; Nakamura et al., 2017).

Застосовність рекомендацій

Здебільшого у дослідженнях брали участь дорослі пацієнти з високим ризиком переломів, хоча характеристики ризику відрізнялися через використання різних шкал і різну частку пацієнтів із переломами хребців в анамнезі на початку різних РКД

Чинники ризику остеопоротичних переломів:

- Вік.
- Жіноча стать.
- Постменопауза (у жінок).
- Гіпогонадізм або передчасна оваріальна недостатність.
- Низька маса тіла.
- Переломи шийки стегнової кістки в батьків.
- Належність до європеїдної раси (у представників європеїдної раси ризик вищий, ніж у негроїдної раси).
- Попередній виявлений за симптомами або морфометричний перелом хребця.
- Попередні переломи, пов'язані з мінімальними травмами (тобто попередні остеопоротичні переломи).
- Ревматоїдний артрит.
- Куріння.
- Вживання алкоголю (≥ 3 стандартні дози на день).
- Низька мінеральна щільність кісток.
- Дефіцит вітаміну D.
- Низьке споживання кальцію.
- Гіперкіфоз.
- Падіння та іммобілізація.
- Тривале застосування деяких медикаментів (зокрема, глюкокортикоїдів, антикоагулянтів, антиконвульсантів, інгібіторів ароматази, протиракових хіміопрепаратів, агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів) (Beaudoin et al., 2019; El-Hajj Fuleihan et al., 2017; Kanis et al., 2017; Marques et al., 2015).

У первинних дослідженнях не завжди повідомляли про відповідь на попереднє лікування, хоча більшість із них допускала попереднє лікування бісфосфонатами. Лише бісфосфонати були протестовані як засоби терапії першої лінії в пацієнтів, які раніше не отримували лікування. У первинних дослідженнях брали участь дорослі з остеопорозом, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Більшість досліджень відбувалася за участю жінок і дуже невеликої кількості чоловіків із первинним остеопорозом, але деякі РКД оцінювали вплив золедронату на чоловіків з остеопорозом (Ayers et al., 2023).

Уподобання пацієнтів

Обмежені дані щодо переваг пероральних або ін'єкційних препаратів, засвідчили, що жінки однаково оцінювали ефективність і побічні дії лікування, а також зручність приймання препаратів та їх вплив на повсякденний розпорядок дня (жінки віддавали перевагу рідшому застосуванню, пероральній та ін'єкційній формі замість пероральної, якщо її використовували рідше) (Barrionuevo et al., 2019; Morizio et al., 2018).

Тривалість лікування та витрати на нього вважали надзвичайно важливими чинниками. Бісфосфонати можна приймати у різній формі і з різною частотою, що дає пацієнтам можливість адаптувати лікування до власних уподобань.

Вартість лікування

За даними американської федеральної програми медичного страхування Medicare, бісфосфонати значно дешевші за інші класи препаратів, при цьому генеричні бісфосфонати (пероральний алендронат або внутрішньовенний золедронат) були найдешевшими порівняно з оригінальними препаратами. Загальна вартість лікування була вищою за застосування ін'єкційних внутрішньовенних препаратів, оскільки охоплювала відшкодування витрат на відвідування клініки, витрати на інфузії (внутрішньовенні) та потенційні пропущені робочі години для пацієнтів, які працюють. Згідно з висновками систематичних оглядів, найбільш економічно ефективним варіантом початкової терапії постменопаузального остеопорозу є генеричний золедронат або пероральний алендронат (Ayers et al., 2023; Albert et al., 2017).

Максимальну користь бісфосфонатів відзначають у пацієнтів із високим початковим ризиком переломів (Ayers et al., 2023). У цих дослідженнях не розглядали питання низької прихильності до лікування пероральними бісфосфонатами або додаткові витрати, пов'язані з ін'єкційними або оригінальними препаратами.

Абсолютна вартість застосування деносумабу, ромосозумабу або терипаратиду є вищою, оскільки після припинення їх застосування слід продовжити лікування альтернативним препаратом для запобігання переломам, пов'язаним з ефектом рикошету. Доказів з опублікованих аналізів ефективності витрат (cost-effectiveness analysis, SEA) було недостатньо, щоб зробити висновок про економічну цінність препаратів для лікування остеопорозу.

До останнього систематичного огляду SEA препаратів для лікування остеопорозу увійшли 12 SEA. На економічну ефективність наявних препаратів мають вплив: ризик переломів, величина впливу ліків на зниження ризику переломів, прихильність до лікування, а також вартість ліків (Li et al., 2021).

Єдиний із цих SEA, проведений у США (Silverman et al., 2015), продемонстрував, що деносумаб є економічно ефективнішим порівняно з іншими методами лікування остеопорозу в літніх американських чоловіків, на основі непрямих доказів, отриманих в одному РКД у жінок у постменопаузі (McClung et al., 2012).

Рекомендація 3

АСР пропонує клініцистам використовувати інгібітор склеростину (ромосозумаб) (середня якість доказів) або рекомбінантний паратиреодний гормон (ПТГ) (терипаратид) (низька якість доказів), із наступним прийманням бісфосфонатів для зниження ризику переломів тільки в жінок із первинним остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (умовна рекомендація).

Обґрунтування

Зокрема, продемонстровано, що через 24 міс. застосування ПТГ (терипаратиду) або інгібітора склеростину (ромосозумабу) користь може переважувати ризику лише в обмеженій популяції жінок у постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів (Ayers et al., 2023; Saag et al., 2017; Cosman et al., 2016, 2018; Nakamura et al., 2012; Fujita et al., 2014). Рекомендації ґрунтуються на результатах оцінювання в РКД груп дуже високого ризику (Saag et al., 2017; Neer et al., 2001).

Як зазначають дослідники, дуже високий ризик був пов'язаний зі старшим віком, нещодавнім переломом (зокрема, протягом попередніх 12 міс.), множинними остеопоротичними переломами в анамнезі, множинними чинниками ризику остеопоротичних переломів або з невдачами інших варіантів терапії остеопорозу (Davis et al., 2020; Al-Saleh et al., 2020; Sanchez-Rodriguez et al., 2020; Kanis et al., 2021).

Ромосозумаб є єдиним на фармацевтичному ринку інгібітором склеростину, а терипаратид – єдиним рекомбінантним ПТГ. Припинення застосування ромосозумабу або терипаратиду може призводити до швидкої втрати кісткової маси й підвищення ризику переломів та потребує призначення антирезорбтивних агентів (McClung et al., 2018; Leder et al., 2015). Вказана рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам.

Застосування рекомбінантного ПТГ (теріпаратиду)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги застосування теріпаратиду. Зокрема, теріпаратид знижував ризик будь-яких клінічно виявлених переломів та рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 27 і 69 подій на 1 тис. осіб відповідно) (*докази високої якості*) та міг знижувати ризик виявлених за симптомами переломів хребців (АРР мінус 45 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) порівняно з плацебо за оцінювання результатів через 24 міс. після початку лікування, проте не міг мати вплив на ризик перелому шийки стегна (*низька якість доказів*).

За доказами, отриманими в РКД, теріпаратид, імовірно, не підвищував ризик виникнення серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*), але, можливо, мав вищий ризик припинення застосування через побічну дію за спостереження впродовж 36 і 24 міс. (АРР плюс 127 і 17 подій на 1 тис. пацієнтів відповідно) (*середня якість доказів*), передусім через нудоту, запаморочення, блювання, головний біль, прискорене серцебиття, судоми ніг (Ayers et al., 2023).

Зокрема, за результатами порівняння ефективності теріпаратиду і бісфосфонатів через 24 міс. після початку лікування, теріпаратид, ймовірно, знижував ризик виявлених рентгенографічно переломів хребців (АРР мінус 66 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази середньої якості*), міг знижувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 46 подій на 1 тис. пацієнтів) (*докази низької якості*) та не підвищувати ризик серйозних побічних ефектів (*докази низької якості*) або припинення застосування через побічну дію (*докази середньої якості*).

Хоча за довшого застосування – упродовж 36 міс. – для теріпаратиду ризик припинення застосування через побічну дію міг бути вищим, ніж для бісфосфонатів (відношення ризиків 3:1) (*докази низької якості*).

Нині бракує доказів щодо користі та ризиків терапії бісфосфонатами через 72 тиж. застосування теріпаратиду та загалом переважно невивченою залишається безпечність теріпаратиду за тривалого лікування (Hagino et al., 2021).

Застосування інгібітора склеростину (ромосозумаб)

У жодному з використаних в огляді досліджень не оцінювали довгострокові переваги й ризики застосування ромосозумабу або вплив препарату на ризик перелому шийки стегна. За даними РКД, у яких оцінювали результати лікування ромосозумабом через 12-36 міс. (*докази середньої якості*), препарат, імовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 4 події на 1 тис. пацієнтів), рентгенологічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів) та будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 9 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з плацебо (Ayers et al., 2023).

Порівняння ефективності ромосозумабу і бісфосфонатів впродовж 24 міс. після початку лікування продемонструвало, що переваги ромосозумабу через 12 міс. стають незначущими для будь-яких клінічно переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців (*докази низької і середньої якості*).

У РКД доведено, що ромосозумаб, ймовірно, не підвищує ризик серйозних побічних ефектів або припинення застосування через побічну дію порівняно з плацебо (*докази середньої якості*). Препарат підвищує ризик серцево-судинних подій порівняно з алендронатом (відношення ризиків 1,9 [ДІ від 1,1 до 3,1]) (Saag et al., 2017).

Послідовність терапії

У РКД отримано лише обмежену кількість переконливих доказів щодо послідовної терапії бісфосфонатами після початкового застосування деносумабу, ромосозумабу або теріпаратиду (Miller et al., 2021).

В одному великому РКД (Saag et al., 2017) продемонстровано, що застосування ромосозумабу, а потім алендронату, ймовірно, знижує ризик клінічно виявлених переломів порівняно з плацебо, а також знижує ризик переломів шийки стегна (АРР мінус 12 подій на 1 тис.

пацієнтів), клінічно виявлених переломів хребців (АРР мінус 13 подій на 1 тис. пацієнтів), будь-яких виявлених за симптомами переломів (АРР мінус 33 події на 1 тис. пацієнтів) і виявлених рентгенологічно переломів хребців (АРР мінус 40 подій на 1 тис. пацієнтів) порівняно з терапією тільки бісфосфонатами за оцінювання результатів упродовж 12-36 міс. після початку лікування, без підвищення ризику серйозних побічних ефектів або припинення лікування через побічну дію (*докази середньої якості*) (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У перших дослідженнях ромосозумабу або терипаратиду брали участь жінки в постменопаузі (середній вік >74 років) з остеопорозом і дуже високим ризиком переломів, які вже приймали вітамін D, кальцій або обидва препарати. Ця рекомендація є умовною для жінок, тому не надається чоловікам (Ayers et al., 2023).

Витрати

Терипаратид є найдорожчим із розглянутих препаратів. Ромосозумаб дорожчий за бісфосфонати, але дешевший за деносумаб. Ромосозумаб і терипаратид вводять підшкірно, але терипаратид можна вводити самостійно, тоді як ромосозумаб часто вводять лікарі, що збільшує загальну вартість лікування. Оскільки після відміни терипаратиду і ромосозумабу слід призначати бісфосфонати, абсолютна вартість буде вищою, ніж монотерапії, хоча економічну ефективність послідовної терапії не досліджували.

ЗНИЖЕННЯ РИЗИКУ ПЕРЕЛОМІВ У ДОРΟΣЛИХ ЗІ ЗНИЖЕНОЮ КІСТКОВОЮ МАСОЮ

Рекомендація 4

АСР пропонує клініцистам застосовувати індивідуальний підхід щодо початку фармакотерапії бісфосфонатами в жінок віком >65 років без зниження кісткової маси для зменшення ризику переломів (умовна рекомендація; низький рівень доказовості).

Обґрунтування

Докази щодо лікування дорослих із низькою кістковою масою обмежені і передусім базуються на результатах єдиного дослідження за участю жінок похилого віку, яке показало, що золендронат може зменшувати ризик клінічно та рентгенологічно виявлених переломів хребців. Профілактика переломів у жінок із низькою кістковою масою має бути збалансована відносно шкоди й вартості бісфосфонатів на основі індивідуальної оцінки ризику переломів.

Діагностичні критерії низької кісткової маси в жінок у первинних дослідженнях були різними. Ефективність конкретних бісфосфонатів у жінок із низькою кістковою масою безпосередньо не оцінювали. Систематичний огляд не виявив жодного дослідження, яке б повідомляло про результати лікування переломів у чоловіків із низькою кістковою масою або про відмінності в результатах лікування залежно від статі.

Оскільки достовірність доказів у жінок була низькою, подальша екстраполяція знизилла достовірність доказів у чоловіків до такої, якої недостатньої для формування рекомендації (Ayers et al., 2023).

Користь і ризик застосування бісфосфонатів

У довготривалому РКД (6 років) за участю жінок старшого віку з низькою кістковою масою золендронат міг зменшувати ризик будь-яких виявлених за симптомами переломів і виявлених рентгенологічно переломів хребців, хоча докази щодо впливу на ризик перелому шийки стегна, припинення застосування препарату через побічну дію або ризик розвитку фібриляції передсердь були низької якості (Reid et al., 2018, 2019).

Не виявлено відмінностей між золендронатом і плацебо щодо серйозних побічних ефектів. Докази щодо впливу алендронату або ризедронату на ризик переломів були обмеженими і недостатніми (Ayers et al., 2023).

Застосовність рекомендації

У РКД брали участь жінки віком >65 років із низькою мінеральною щільністю всієї стегнової кістки або шийки стегнової кістки з обох боків. Також у дослідженні брали участь жінки з остеопорозом в одній локалізації, нехребцевим переломом в анамнезі (у 24%), хребцевим переломом (у 13%) і медіанним 10-річним ризиком остеопоротичного перелому 12% (Reid et al., 2018).

КЛІНІЧНІ МІРКУВАННЯ

Основні клінічні аспекти терапії:

- Лікарі мають призначати генеричні препарати, якщо це можливо.
- Фахівці, які лікують пацієнтів з остеопорозом, мають сприяти дотриманню рекомендованого лікування та модифікації способу життя, зокрема регулярному виконанню фізичних вправ, та надавати консультації щодо профілактики падінь.
- Адекватне споживання кальцію та вітаміну D має бути частиною профілактики переломів у всіх дорослих із низькою кістковою масою або остеопорозом.
- Лікарі мають оцінювати базовий ризик переломів на підставі індивідуальної оцінки МЩКТ, переломів в анамнезі, відповіді на попереднє лікування остеопорозу та множинних чинників ризику переломів. Для цього можуть бути використані доступні інструменти оцінювання ризику (не оцінювали в систематичному огляді Ch. Ayers et al. (2023) або настанові).
- Збільшення тривалості терапії бісфосфонатами понад 3-5 років знижує ризик нових переломів хребців, але не ризик інших переломів (Ayers et al., 2023; Black et al., 2012; Black et al., 2006, 2015).
- Водночас є підвищений ризик довгострокової шкоди, тому лікарі мають розглядати можливість припинення лікування бісфосфонатами через 5 років, якщо пацієнт не має вагомих показань для продовження лікування (Ayers et al., 2023).
- Рішення про тимчасове припинення лікування бісфосфонатами та його тривалість має бути індивідуальним і ґрунтуватися на базовому ризикі переломів, типі препарату та періоді його напіввиведення з кісткової тканини, співвідношенні користі та шкоди (підвищений ризик переломів унаслідок припинення застосування препарату).
- Жінкам, які приймали анаболічні препарати, після припинення їх застосування треба запропонувати антирезорбтивний засіб для збереження досягнутих результатів і через серйозний ризик переломів та множинних переломів хребців (McClung et al., 2018 Leder et al., 2015; Reid et al., 2022).
- Пацієнти похилого віку (наприклад, віком >65 років) з остеопорозом можуть мати підвищений ризик падінь та інших небажаних явищ через поліпрагмацію або медикаментозну взаємодію. За індивідуального призначення лікування треба враховувати протипоказання та застереження щодо препаратів, призначених для лікування остеопорозу, на підставі супутніх захворювань і можливих медикаментозних взаємодій, а також переглядати інші лікарські засоби, які приймає пацієнт, щодо підвищення ризику падінь і переломів.
- При лікуванні вторинного остеопорозу в трансгендерних осіб слід брати до уваги потенційний ризик переломів, анамнез гонадектомії (вік, дату втручання) та терапії статевими стероїдами.

Автори настанов також звертають увагу на питання, які потребують подальшого вивчення:

- 1) порівняння користі/ ризиків довгострокового застосування всіх доступних засобів у пацієнтів із первинним остеопорозом або низькою кістковою масою, особливо в популяціях, які мало досліджувалися (чоловіки, жінки в менопаузі, особи з мультиморбідністю та поліфармацією та ін.);
- 2) зв'язок між відповіддю на лікування та базовим ризиком переломів;
- 3) користь і ризики аналогів ПТГпП (абалопаратид) і селективних модуляторів рецепторів естрогену (СМРЕ) (наприклад, базедоксифен, ралоксифен).

Підготувала **Тетяна Ткаченко**

Оригінальний текст документа читайте на сайті
www.acpjournals.org