



ЕНДОКРИННИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

ENDOCRINE DISEASES

Редакционна колегия

Проф. д-р М. Боянов, дмн, гл. редактор

Проф. д-р Це. Танкова, дмн

Доц. д-р И. Цинликов, дм

Доц. д-р К. Тодорова, дм

Оригинални статии, литературни обзори и реферати
на чуждестранни научни медицински публикации в областта на:
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Списанието се обработва в БД
БЪЛГАРСКА МЕДИЦИНСКА ЛИТЕРАТУРА

Ендокр. забол.

Endokr. zabol.

Год. XLIX

2020

Брой 1

БИФОСФОНАТИТЕ В ЛЕЧЕНИЕТО НА ПОСТМЕНОПАУЗАЛНАТА ОСТЕОПОРОЗА

Ensrud, K. E. Crandall, J. C. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. JAMA Insights. Clin Rev Educ. American Medical Association. Published Oct., 2019.

Бифосфонатите са терапия от първа линия и най-често предписваните медикаменти при жени с постменопаузална остеопороза. Според международните препоръки остеопорозата трябва да бъде лекувана при жени след менопауза с Т-скор на бедро или гръбнак $\leq -2,5$ SD или анамнеза за счупвания при минимална травма в миналото (клинични данни за счупване на бедро; рентгенологични или клинични данни за фрактури на прешлени). Някои организации препоръчват лечение и при Т-скор между $-2,5$ и -1 SD и висок 10-годишен риск, изчислен с калкулатора на риска FRAX. За тези случаи обаче няма налични клинични проучвания, доказващи категорична полза.

Лечението с алендронат, ризедронат или золедронат води до намаляване както на вертебралните, така и на невертебралните фрактури, включително тези на бедрото. Ефективността на трите медикамента е сходна. Тъй като ибандронат не намалява риска от невертебрални фрактури, той остава на по-заден план като терапевтична опция. Така, при повечето пациенти с данни за постменопаузална остеопороза се започва лечение с алендронат или ризедронат – по 1 табл. седмично. Наличието на противопоказания – гастроэзофагеална рефлуксна болест, ахалазия, баретова метаплазия, пептична язва, е предпоставка за избор на бифосфонат за интравенозно приложение – золедронат. Много пациенти с лекувана в миналото ГЕРБ или пептична язва всъщност понасят добре пероралните бифосфонати, но трябва да е минал достатъчно дълъг период от лечението. При контраиндикации или странични ефекти от страна на ГИТ се предпочитат бифосфонатите за интравенозно приложение (золедроната киселина). Непридържането към терапията (лош комплайънс) също е предпоставка за избор на тези препарати. Бифосфонатите не могат да се прилагат при редуцирана бъбречна функция – креатининов клирънс под 30-35 mL/min. Преди те да се предпишат на пациента, задължително

първо се коригират дефицитът на витамин D и хипокалциемията.

ПОТЕНЦИАЛНИ ВРЕДИ ПРИ ЛЕЧЕНИЕТО С БИФОСФОНАТИ

Остеонекрозата на челюстта и атипичните бедрени фрактури са двете потенциално най-тежки нежелани явления при лечението с бифосфонати. Те са редки при по-кратък лечебен курс и зачестяват с удължаване на периода на прием на медикамента. Остеонекрозата на челюстта се дефинира като зона на оголена кост в лицево-челюстния регион, която не зараства за повече от 8 седмици. Честотата ѝ при пациентите, лекувани с високи дози интравенозен бифосфонат (например золедронат) за овладяване на малигнена хиперкалциемия, е 1-15%. При пациентите с остеопороза, лекувани с обичайни дози орален или интравенозен бифосфонат, честотата ѝ е много по-ниска – 1:10 000 до 1:100 000 за една година лечение.

Атипичните фрактури на бедрената кост са другата потенциална опасност. Те се случват след лека, минимална травма, често са разположени в субтрохантерния регион или по-ниско, в средата на бедрената кост. Може изобщо да няма анамнеза за причинила ги травма или тя да е била минимална и да е останала незабелязана; може да се предхождат от болка в слабините, могат да бъдат и двустранни. Лекуват се оперативно, а зарастването може да се окаже по-трудно и да отнеме повече време. Лечението с бифосфонати е свързано с 1.7 пъти повишаване на риска от атипични бедрени фрактури. Абсолютният риск от такава фрактура обаче е нисък при лечение с бифосфонати, продължило не повече от 5 години, и значително нараства след това. Изчислено е, че ако в продължение на три години с бифосфонати се лекуват 10 000 жени с постменопаузална остеопороза, ще бъдат предотвратени 130 бедрени фрактури с цената на само 1 атипична бедрена

фрактура. Продължителността на лечението тук е важна особеност. След двугодишно лечение с бифосфонати честотата на атипичните бедрени фрактури е 1,8 на 100 000 човекогодина, но се повишава на 113 на 100 000 човекогодина при 8-10-годишно лечение. Така, ползите от лечението с бифосфонати надвишават рисковете през първите години от лечението, но това не е толкова сигурно при по-продължителните курсове на лечение.

КОЛКО ДЪЛГО ДА СЕ ЛЕКУВА С БИФОСФОНАТ?

Въпросите относно оптималната продължителност на един курс, както и дали да се правят „лекарствени почивки“ са обект на дебат. Бифосфонатите имат дълъг полуживот, тъй като се отлагат в костта. Ефектът им не приключва с приключването на лечението, за разлика от деносуаб. Всъщност две рандомизирани проучвания сравняват пациенти, които продължават лечението, с пациенти, които правят „терапевтична пауза“, и откриват, че в двете групи честотата на невертебралните фрактури е еднаква. Различна е честотата само на вертебралните – тя е по-малка при пациентите, които не предприемат „лекарствена ваканция“. Проучванията сравняват жени, които досега не са лекувани с антиостеопорозни медикаменти – в едното проучване получават золедронат за 3 години, а в другото – алендронат за 5 години. Така, фрактурният риск е по-нисък години след спиране на лечението с бифосфонат и терапевтична пауза може да се обмисли: 1) с цел избягване на рисковете от по-дългото лечение; 2) защото ефектът не изчезва с прекъсване на лечението. Американската лекарска колегия препоръчва лечението с бифосфонати да продължи 5 години, а при високорискови пациенти – и по-дълго. Други организации предлагат да се направи терапевтична ваканция при по-нискорисковите пациенти – например при тези, които не са имали фрактури и нямат фрактура по време на лечението, както и при тези, които надхвърлят Т-скор $-2,5$ SD от остеодезитометрията и той премине в границите на остеопенията. Обаче не е ясно кога точно да се направи тази терапевтична ваканция и колко време да продължи тя.

ДРУГИ АНТИРЕЗОРБТИВНИ МЕДИКАМЕНТИ

Деносуаб, вид биологична терапия, е алтернативното средство на първи избор при започване на лечение при постменопаузална остеопороза. Той е ефективен при намаляване на риска от

вертебрални и невертебрални фрактури, включително и бедрени (свързани с най-голяма смъртност). Той е добра алтернатива при противопоказания или странични ефекти от прилагането на бифосфонати. Хипокалциемията и дефицитът на витамин D трябва да се коригират преди започване на лечението. Страничните ефекти са подобни на тези при бифосфонатите – атипични бедрени фрактури и остеонекроза на челюстта. Те са редки, но сериозни усложнения. За разлика от бифосфонатите, деносуаб спира да действа с прекратяване на лечението, след което има бързо възвръщане до изходно ниво – бърза костна загуба, последвана от значително по-висока честота на вертебралните фрактури сред пациентите, лекувани с деносуаб. За да не се случи това, има два варианта: 1) или деносуаб да не се спира; 2) или да се продължи лечението с алтернативен антирезорбтивен медикамент, например с бифосфонат.

Не е ясно дали атипичните бедрени фрактури зачестяват при по-дългите курсове на лечение с деносуаб. Лекарите трябва да предупреждават пациентите си да не прекъсват лечението с деносуаб рязко, без да последва „опашка“ с друг, подходящ антирезорбтивен медикамент.

Ралоксифен, селективен естрогенен рецепторен модулатор, намалява риска само от вертебрални фрактури. Той не повлиява честотата на невертебралните фрактури и следователно е средство от втора линия. Може да се каже, че той е подходящ при жени с анамнеза за рак на гърдата или висок такъв генетичен риск в семейството, но пък трябва да се отбележи и значителният риск от венозен тромбоемболизъм при продължително лечение, риск, който не е за подценяване.

Хормонозаместителната терапия само с естрогени или с комбинирани средства, съдържащи естрогенна и гестагенна съставка, не се препоръчва като средство за лечение на постменопаузалната остеопороза. Потенциалните вреди многократно надхвърлят ползата от намаления фрактурен риск.

Бел. реф.: Този обзор няма за цел да информира къде е уместно прилагането на подобна терапия, но най-общо казано, тя се прилага при жени с ранна или преждевременна менопауза и то за ограничен период от време!

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бифосфонатите остават средствата от първа линия за лечение на постменопаузална остеопороза – те са ефективни в предотвратяването на фрактури; с тях има много голям опит, който е

успокояващ за лекаря; страничните ефекти са общо взето редки и са предвидими; рискът от таква събития може да бъде намален с един кратък лечебен курс; цената също не е за пренебрегване – те са широко достъпни, защото са евтини. Сигурно е, че ползата ще надхвърли риска от предписването им при по-възрастни жени, с по-голям абсолютен риск от бъдещи фрактури – с по-нисък изходен Т-скор (под $-2,5SD$) или с анамнеза за остеопорозна фрактура. Лечението при

тези жени може спокойно да продължи 5 години. При жени без клинични данни за остеопороза, без анамнеза за остеопорозни фрактури преди или в хода на лечението, които преминават границата от $-2,5 SD$ в хода на лечението, може да се предпочете по-умерен подход с по-кратък лечебен курс и да се предприеме терапевтична почивка скоро след започване на лечението. Основните характеристики на разгледаните групи медикаменти са представени схематично в табл. 1.

Таблица 1. Предложен терапевтичен план – начална доза на антирезорбтивните медикаменти, чести странични ефекти, противопоказания за приложение

Първо средство на избор при лечение на постменопаузална остеопороза	
Перорални бифосфонати	Интравенозни бифосфонати
Алендронат 70 mg седмично или ризедронат 35 mg седмично, или ибандронат 150 mg месечно	Золедронат 5 mg на всеки 12 месеца за избягване на странични ефекти от ГИТ и за по-добро придържане към терапията
<p>Пречки:</p> <ul style="list-style-type: none"> – не се прилагат при креатининов клирънс под 30-35 mL/min – изберете деносумаб в тези случаи; – не се прилагат при заболявания на ГИТ или непоносимост от страна на ГИТ – изберете интравенозен бифосфонат в тези случаи; – може да причинят сериозна вреда при пациенти с лоша устна хигиена – проверявайте състоянието на зъбите, преди да започнете лечение!; – лекувайте се не повече от 5 години, спрете лечението за 2-3 години и отново направете преценка дали да го продължите след това; – при лошо придържане към терапията – преминете към интравенозен золедронат. 	
<p>Лекарствена алтернатива:</p> <p>Деносумаб – 60 mg подкожно на 6 месеца; намалява вертебралните и невертебралните фрактури; – може да се използва и при креатининов клирънс < 30-35 mL/min; – има висока цена; – потенциални рискове – остеонекроза на челюстта, атипични бедрени фрактури; „ребаунд“ ефект след спиране на терапията със зачестяване специално на вертебралните фрактури; хипокалциемия!</p> <p>Ралоксифен – 60 mg per os на ден – намалява само прешленните фрактури; намалява риска от рак на гърдата при високорискови пациентки; – риск от венозен тромбоемболизъм!</p>	

М. Боянова