

ОСЛОЖНЕНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ БИСФОСФОНАТАМИ С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Шевцова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

ADVERSE EFFECTS AND COMPLICATIONS OF BISPHOSPHONATE THERAPY FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

V.V. Shevtsova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Реферат

Обзор посвящен нежелательным реакциям и осложнениям терапии бисфосфонатами у взрослых и в педиатрической практике, основанным на данных доказательной медицины. Рассматриваются условия возникновения и методы борьбы с нежелательными явлениями, являющимися результатом лечения бисфосфонатами.

Ключевые слова: бисфосфонаты, нежелательные реакции, реакция ответа острой фазы, остеонекроз челюсти, подвертельные переломы, фибрилляция предсердий, эрозии пищевода.

Abstract

The review is focused on the adverse effects and complications of bisphosphonate therapy in adults and in pediatric practice from the point of view of evidence-based medicine. The conditions of occurrence and methods of control of adverse effects which result from bisphosphonate therapy are considered.

Key words: bisphosphonates, adverse effects, acute phase response, jaw osteonecrosis, subtrochanteric fracture, atrial fibrillation, esophagus erosion.

Бисфосфонаты (БФ) – это группа лекарственных средств, которые тормозят разрушение костной ткани [1]. Механизм действия этих лекарственных средств заключается в активном угнетении ими процессов разрушения кости клетками-остеокластами. Кроме этого, некоторые препараты противодействуют образованию молодых остеокластов, способствуют раннему саморазрушению их, формируют барьер между остеобластами и остеокластами, обладают противоопухолевой и обезболивающей активностью. Тем не менее, применение препаратов бисфосфонатов при остеопорозе или других заболеваний, сопровождающихся потерей плотности костей, сопряжено с немалым количеством побочных эффектов. По этой причине сегодня ведется активный поиск и разработка альтернативных лекарственных средств, которые можно было бы использовать в терапии и профилактике патологий костной системы [1].

К сожалению, в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) удается выявить только наиболее выраженные и частые нежелательные реакции лекарственных средств. Нежелательные явления с частотой менее чем 1 случай на 1000 или даже 10000 человек, как правило, остаются за рамками клинического исследования [4]. Далее обсуждаются реальные и предполагаемые нежелательные явления на фоне приема БФ по результатам РКИ, а также отдельных клинических случаев.

Реакция ответа острой фазы в виде лихорадки, боли в мышцах, повышенной утомляемости, головной боли,

боли в костях чаще развивается при парентеральном введении БФ. Все симптомы исчезают самостоятельно, однако при выраженной реакции или плохой переносимости рекомендуется симптоматическое лечение жаропонижающими средствами. По данным клинических исследований, острофазная реакция встречается у 31,6% пациентов после первой инфузии золедроновой кислоты [3] и у 5,1% после первой инъекции ибандроновой кислоты [11]. Частота и выраженность таких реакций уменьшается с каждым последующим приемом препарата. Причина развития реакции острой фазы заключается в блокаде фанезилпирофосфатсинтазы, что приводит к накоплению изопентанилдифосфата в макрофагах, в которые препарат попадает сразу после введения [10]. Этим исследователи объясняют более частое развитие реакций ответа острой фазы после введения золедроновой кислоты (максимальная сила связи с фанезилпирофосфатсинтазой) по сравнению с внутривенным введением ибандроната.

Остеонекроз челюсти отмечался у пациентов, получавших памидронат, золедроновую кислоту и, более редко, пероральные бисфосфонаты.

Распространенность этого тяжелого осложнения у онкобольных, которые получают более высокие дозы внутривенных бисфосфонатов по сравнению с пациентами, лечеными от остеопороза (до 10–12 раз) составляет 6–10%. Признанными факторами риска развития остеонекроза нижней челюсти являются: недавнее удаление зуба, травма челюсти или активная зубная инфекция. Предполагаемой причиной исследователи называ-

ют блокирование процессов восстановления костной ткани на фоне повышенной физиологической нагрузки. Аналогичные объяснения имеет и отмеченная в литературе повышенная частота перелома шейки бедра.

Согласно определению Американской ассоциации челюстно-лицевой хирургии, бисфосфонатассоциированный остеонекроз челюсти может быть диагностирован у пациентов с оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области, незаживающей в течение более, чем 8 недель, принимающих БФ или только что закончивших лечение БФ, не получавших лучевого лечения на область челюсти в анамнезе [14].

Однако, в исследовании HORIZON (оценка эффективности золедроновой кислоты), 1 случай остеонекроза был зафиксирован в группе плацебо и 1 в группе лечения, что доказывает отсутствие прямой связи между приемом БФ и развитием остеонекроза [3]. Тем не менее, проанализированные случаи остеонекроза челюсти, развившегося на фоне приема БФ, позволили выделить некоторые факторы риска. Согласно одному из последних консенсусов, наиболее существенными факторами риска являются: тип БФ (большинство зарегистрированных случаев – применение золедроновой кислоты у онкологических больных, а также памидроната), стоматологические хирургические манипуляции, зубные импланты, прием глюкокортикоидов, цитостатиков, циклофосфамидов, талидомида, эритропоэтина, радиотерапия, курение, злоупотребление алкоголем, а также сахарный диабет и ожирение [12]. Случаи остеонекроза челюсти у пациентов с остеопорозом чрезвычайно редки, например, по данным Австралии, 0,01-0,04 % среди пациентов, получающих алендронат, в Германии 0,00038 % (3 случая на 780000 пациентов) [13].

По данным систематического обзора, составленного на основании описанных в литературе клинических случаев верифицированного остеонекроза челюсти среди больных, принимавших БФ, 94 % составляли больные с онкологической патологией, в основном mielомной болезнью и раком молочной железы с метастазами в костную ткань, и лишь 4 % пациентов получали лечение по поводу остеопороза. Среди 355 случаев приема БФ и остеонекроза челюсти 35 % больных принимали золедронат, 31 % памидронат, 28 % памидронат и золедронат, 4,2 % алендронат, 0,6 % алендронат и золедронат, 0,3 % (1 человек) ризендронат, 0,3 % ибандронат, 0,3 % ибандронат и золедронат, 0,3 % памидронат, золедронат, алендронат [15]. Среди 15 случаев, описанных у больных с остеопорозом, 13 человек получали алендронат, 1 больной принимал ризендронат и 1 алендронат и золедронат [15]. Однако если сопоставить случаи патологии челюсти, потребовавшие хирургического вмешательства (среди таких случаев должны быть наиболее тяжелые формы остеонекроза), и прием БФ, то никакой зависимости или ассоциации этих двух факторов не наблюдается [16]. Таким образом, патология челюсти, объединенная под названием «остеонекроз челюсти», еще недостаточно изучена, и абсолютная связь с БФ не вполне доказана.

В ноябре 2008 года FDA выпустила версию обзора безопасности относительно потенциально увеличенного риска фибрилляции предсердий в процессе лечения бисфосфонатами. В исследовании эффективности золедроновой кислоты с участием 7805 человек было обнаружено увеличение случаев фибрилляции предсердий в группе лечения по сравнению с плацебо [3].

При вторичном анализе результатов исследований алендроната и ибандроната данных за значимое увеличение риска фибрилляции предсердий не наблюдалось [2]. Более того, в исследовании золедроновой кислоты с включением более пожилых и в целом тяжелых пациентов (после перелома бедренной кости), увеличения частоты аритмий в группе лечения не наблюдалось [17]. Были изучены данные 19687 пациентов, получавших бисфосфонаты, и 18358 пациентов, принимавших плацебо, которые исследовались в сроки от 6 месяцев до 3 лет. Случаи фибрилляции предсердий были редки для каждой группы, в большинстве случаев включая не более двух таких событий. Во всех исследованиях четкой взаимосвязи между приемом бисфосфонатов и частотой развития фибрилляции предсердий не наблюдалось.

Увеличение дозы или продолжительности лечения бисфосфонатами также не было взаимосвязано с ростом частоты данного осложнения. В то же время обзор содержит вывод о необходимости четкого соблюдения рекомендованных схем применения препаратов.

В ретроспективном исследовании 812 женщин, принимавших алендронат (Ettinger et al.), обнаружили увеличение частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с повышенной кислотностью даже среди тех, кто выполнял рекомендации врача по приему препарата [5].

По данным популяционных исследований в Дании, риск язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки после начала приема алендроната возрастал: до начала лечения отношение шансов 1,12 (95 % ДИ 1,08-1,16), в то время как сразу после начала терапии алендронатом – 1,45 (95 % ДИ 1,31-1,61) [18]. Такие же результаты наблюдались в отношении нежелательных явлений со стороны пищевода: 1,07 (95 % ДИ 0,99-1,16) и после начала терапии БФ 1 раз в неделю – 1,86 (95 % ДИ 1,49-2,32)[6].

Анализ данных 8608 пациентов, получавших ибандронат 1 раз в месяц, и 8608 больных, которым в это же время были назначены БФ 1 раз в неделю, показал, что риск нежелательных явлений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, потребовавших госпитализации, в группе ибандроната был на 36 % ниже по сравнению с БФ 1 раз в неделю, 45 (0,51 %) в группе ибандроната против 70 (0,81 %) в группе БФ 1 раз в неделю).

Озабоченность вызвал отчет FDA о 23 случаях рака пищевода, зарегистрированных у пациентов, принимавших алендронат [7]. Однако дальнейшие исследования не подтвердили связи этих случаев с приемом БФ. Напротив, два независимых исследования выявили более высокий риск онкологической патологии пищевода среди пациентов сопоставимой группы контроля,

а также пациентов, принимавших альтернативные препараты для лечения остеопороза. В частности, 0,27 случая на 1000 человек [8], а в датском исследовании 0,25 на 1000 человек для тех пациентов, которые принимали БФ, в то время как среди больных, не получавших лечения 0,24 на 1000 человек, а среди получавших альтернативное лечение остеопороза 0,48 на 1000 человек [9].

Все пероральные бисфосфонаты очень плохо всасываются из ЖКТ. Для улучшения всасываемости и профилактики диспептических явлений препараты необходимо принимать натощак – не менее, чем за 30 минут до еды. В этой же связи противопоказано употребление кальцийсодержащих продуктов в течение нескольких часов после приема препарата. Тем более кальций не должен приниматься одновременно с пероральными бисфосфонатами.

Помимо диспепсии, пероральные бисфосфонаты могут инициировать воспалительные изменения слизистых ЖКТ, эрозии пищевода. Профилактикой данных эффектов является вертикальное положение пациента в течение 30–60 минут после приема препарата.

Относительным противопоказанием к применению бисфосфонатов в клинике является почечная недостаточность. В то же время при условии преобладания ожидаемого позитивного результата лечения над возможными рисками, согласно рекомендаций FDA, в этом случае может применяться памидронат. Как правило, при этом требуется коррекция дозы в сторону ее уменьшения, а само внутривенное введение проводится гораздо медленнее.

Особое внимание, особенно в онкологической практике, уделяется возможным случаям нарушения функции почек среди пациентов, получающих внутривенные БФ. Особенность фармакокинетики БФ такова, что примерно 50 % препарата из системного кровотока поступает в костную ткань, в то время как остальное выводится почками. Естественно, что при биодоступности, не превышающей 1 %, всасывается лишь малая доля БФ, принятого внутрь (алендронат 0,7 мг; ибандронат 1,5 мг), 50% выводится почками (0,35 мг алендроната, 0,75 мг ибандроната), в то время как при внутривенном введении за короткий период времени элиминируется несколько большей дозой препарата: 1,5 мг ибандроната, 2,5 мг золедроната. Действительно, ретроспективное исследование у онкологических пациентов (333 пациента: 109 получали ибандронат и 209 золедронат) показало, что, несмотря на исходно более скомпрометированную функцию почек у больных, получавших ибандронат, золедроновая кислота увеличивала риск снижения функции почек в 1,5 раза больше, чем ибандронат [19].

Тем не менее, в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности БФ для лечения остеопороза случаев значимого ухудшения функции почек не наблюдалось. Однако назначение БФ пациентам с заведомо сниженной функцией почек (СКФ ≤ 30 мл/мин для ибандроната и ≤ 35 для золедроната) противопоказано.

Сыпь по типу крапивницы и зуд – возможные реакции на прием БФ и являются одними из 15 основных

причин отмены алендроната [20]. Нежелательные явления со стороны глаз (увеиты, перисклериты, склериты) – крайне редкое осложнение лечения БФ, требующее отмены препарата и лечения у офтальмолога. Исход указанных глазных реакций благоприятный, но при возобновлении приема БФ, нежелательное явление со стороны глаз рецидивирует [21].

За счет выраженного торможения процессов костного ремоделирования (не только резорбции, но и костеобразования) бисфосфонаты увеличивают минерализацию костной ткани, делают ее более жесткой, что при длительном лечении может повышать риск переломов бедренной кости нетипичной для остеопороза локализации – подвертельных (так называемый атипичный перелом бедра) [25]. По данным R.M. Dell et al., атипичный перелом бедра встречается с частотой 2 случая на 100 тыс. пациентов после 2 лет терапии и 78 случаев на 100 тыс. пациентов после 8 лет терапии БФ [25]. J. Schilcher et al. приводят число 50 случаев на 100 тыс. пациентов в год [25]. За последние 7 лет появились отчеты о развитии атипичных низкотравматических переломов бедренных костей у пациентов, принимающих алендронат более 5-6 лет непрерывно, нередко в сочетании с препаратами заместительной гормональной терапии или глюкокортикоидными гормонами [22]. Согласно описанию, перелом развивается при минимальной травме, и нередко перелому предшествует боль в бедрах в течение недели или месяца, а по данным рентгенологической картины имеет утолщение кортикального слоя. Одна связь с БФ в данной ситуации остается недоказанной, подобные переломы могут быть отсроченным или необычным проявлением остеопороза, тем более, что такие переломы случаются и у пациентов, никогда не принимавших БФ [23]. Кроме того, подобные переломы чрезвычайно редки и несопоставимы с тем количеством переломов, которые удается предупредить благодаря применению БФ. По данным клинических наблюдений выявлено, что применение внутривенных форм в терапии бисфосфонатов, (памидронат, золедронат, ибандронат) замедляет процесс заживления отломков костей после остеотомии у детей с несовершенным остеогенезом [24]. Если планируется оперативное вмешательство на костях, необходимо не вводить препараты из группы бисфосфонатов (памидронат, золедронат) за 48 часов до операции, а также рекомендуется не проводить терапию бисфосфонатами не менее чем после 4-6 месяцев после остеотомии.

По данным зарубежных клинических наблюдений, задержка заживления отломков костей более 12 месяцев наблюдалось у пациентов, которые получали:

- памидронат 106/147 остеотомии у 72 % детей;
- золедронат 48/114 остеотомии у 42 % детей [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бисфосфонаты – уникальные препараты, имеющие свойство длительно находиться в костной ткани, за счет чего риск переломов у пациентов с остеопорозом

остается низким даже в течение нескольких лет после завершения лечения. Другие лекарственные средства для лечения остеопороза не обладают таким эффектом. Принимая во внимание эффективность и профиль безопасности данных лекарственных средств, вопрос о возможности назначения и длительности лечения бисфосфонатами должен решаться индивидуально для каждого пациента.

ЛИТЕРАТУРА

- Белая, Ж. Е. Рожинская, Л. Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» «Остеопороз», - 2010, http://w.w.w.umedp.ru/articles/bisfosfonaty_mify_i_realnost.html
- Chesnut CH, Skag A, Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone and Mineral Research*. - 2004. Vol. 19.- P. 1241-1249.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R. et.al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New England J. Medicine*. - 2007. Vol. 356. - P. 1809-1822.
- Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates // *Calif Tissue Int.*, published online 21 April 2010 DOI 10.1007/s00223-010-9364-1.
- Ettinger B, Pressman A, Schein J. et al. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation // *J. Manag Care Pharm*. - 1998. Vol. 4.- P. 488-492.
- Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM. et al. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis // *Calcif Tissue Int*. - 2010. Vol. 86. - P. 110-115.
- Wysowski DK. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *N. Engl J. Med*.- 2009. Vol. 360.- P. 89-90.
- Solomon DH, Patrick A, Brookhart MA. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *New Engl J. Med*. - 2009. Vol. 360. - P. 89-90.
- Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *New E J. Medicine*. - 2009. Vol. 360. - P. 1789.
- Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of actions of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // *Osteoporosis International*.- 2008. Vol. 19.- P. 733-759.
- Eisman JA, Civitelli R, Adami S. et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study // *J. Rheumatology*. - 2008. Vol. 35.- P. 488-497.
- Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T. et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons // *J. Bone Miner Metab*, published online 24.03.2010 DOI 10.1007/s00774-010-0162-7.
- Felsenberg D, Hoffmeister B, Amling M. et al. Kiefemekrosen nach hoch dosierter bisphosphonattherapie // *Dtsch Arzebl*. - 2006. Vol. 103.- P. 3078-3081.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws // American Association of oral and maxillofacial surgeons. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws // *J. Oral Maxillofac Surg*. - 2007. Vol. 65.-P. 369-376.
- Sook-Bin W, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws // *Ann Intern Med*. - 2006. Vol. 144.- P. 753-761.
- Pazians M, Blumentals WA, Miller PD. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker // *Osteoporosis International*.- 2008. Vol. 19.- P. 773-779.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS. et.al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture // *New England J. Medicine*.- 2007. Vol. 357.- P. 1799-1809.
- Vestergaard P, Schwartz K, Pinholt EM. et al. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis // *Calcif Tissue Int*.- 2010. Vol. 86.- P. 110-115.
- Diel IJ, Weide R, Köppler H. et al. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review // *Support Care Cancer*. - 2009. Vol. 16.- P. 719-725.
- Biswas PN, Wilton LW, Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England // *J. Osteoporosis International*. - 2003. Vol. 14. - P. 507-514.
- Leung S, Ashar BH, Miller RG. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review // *South Med*.- 2005. Vol. 98.- P. 733-735.
- Ing-Lorenzini K, Desmeules J, Plachta O. et al. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital // *Drug Saf*.- 2009. Vol. 32.- P. 775-785.
- Lenart BA, Neviasser AS, Lyman S. et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study // *J. Osteoporosis International*. - 2009. Vol. 20. - P. 1353-1362.
- Несовершенный остеогенез лечение у детей и взрослых // *Медицинские новости*. - 2013. - №7. - С. 42-48. <https://hrustalnie.ru/nesovershennyj-osteogenez-bisfosfonaty-lechenie/>
- Лесняк, О.М., Марченкова, Л.А. Макарова, Е.В. Новая тенденция в лечении остеопороза бисфосфонатами – лекарственные каникулы: для кого, когда и как долго? // http://nativa.pro/upload/iblock/a7d/article_44.pdf