

«Женщина, ребенок и ВИЧ»

Остеопороз у женщин с ВИЧ

В.В. Рассохин

СПб Центр СПИД
09 октября 2012 г.

Патология костной ткани в общей популяции

- Нарушение костного метаболизма проявляется остеопенией, остеопорозом и остеонекрозом*
 - Остеопения и остеопороз – это патология скелета, характеризующаяся ослаблением структуры кости¹
 - Остеонекроз* или аваскулярный некроз представляет собой инфаркт эпифизарной или субартикулярной частей кости, наиболее часто бедренной, но также плечевой, пястных, колена или лодыжки²



ВЫСОКИЙ РИСК ПЕРЕЛОМОВ !

* Остеонекроз встречается относительно редко как в общей популяции, так и у ЛЖВ и поэтому в данной презентации не будет освещаться подробно.

1. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; **285**:785–795
2. Glesby MJ. *Clin Infect Dis* 2003; **37**:S91–95

Патология костной ткани в общей популяции

- “Перелом порождает перелом”
 - После перелома риск повторного удваивается
 - Цикл (каскад) переломов при остеопорозе
 - Высокий риск повторных переломов сохраняется в течение 10 лет, но особенно в первый год (Center, 2007)
 - 68% женщин и 59% мужчин с переломом шейки бедра отметили, что это – не первый их перелом (Gallaher, 1980)
 - Бессимптомный перелом позвоночника увеличивает риск повторных переломов независимо от МПК (риск в течение 1 года)

Остеопороз в России

- 24% женщин (6,7 млн.) и 13% мужчин (2,3 млн.) городского населения России в возрасте 50 лет и старше имеют в анамнезе клинически выраженные переломы
- Предшествующий перелом предплечья ассоциируется с повышением риска переломов позвонков на 72% (OR – 1,72; 95% ДИ, 1,31-2,25)
- В практике российского здравоохранения перелом предплечья не является знаком угрозы ни для врача, ни для пациента

Остеопороз в России

- Пациенты с переломом предплечья (анкетирование в обычном травмпункте по почте через год)
- Из 115 чел – 50% уже имели перелом костей при низком уровне травмы, а у одной больной был перелом проксимального отдела бедра. ГКС получали 3 чел. На перелом бедра у матери указали 6 человек
- Денситометрию после ПДОП выполнили 6 человек (5,8%)
- Лечение препаратами патогенетического действия получали 3 чел (2,9%)
- Препараты кальция и D3 принимали 39 чел. (37,5%). Большинство из них - только на время консолидации перелома

Определение ВОЗ для остеопении и остеопороза

- Действующая классификация ВОЗ остеопороза и остеопении основана на степени уменьшения минеральной плотности кости (МПК) в сравнении с нормальной популяцией*¹

*Определение ВОЗ для остеопении и остеопороза основано на **T-критерии** и стандартизированном измерении МПК у женщин европеоидной расы:

Диагноз	T-критерий
Норма	> -1.0
Остеопения	-2.5 до -1.0
Остеопороз	< -2.5
Диагноз	Z-критерий
Остеопороз	< -2.0

T-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы женщин европеоидной расы в возрасте до 30 лет²

Z-критерий – количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя для лиц аналогичного возраста, расы и пола²

На прочность кости влияет как ее плотность, так и качество костной ткани²

- Плотность кости = кол-во граммов минералов на единицу площади или объема
- Качество костной ткани отражает архитектуру, связность, восстановление и свойства материала, включая повреждение²

1. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; **843**:1–129

2. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; **285**:785–795

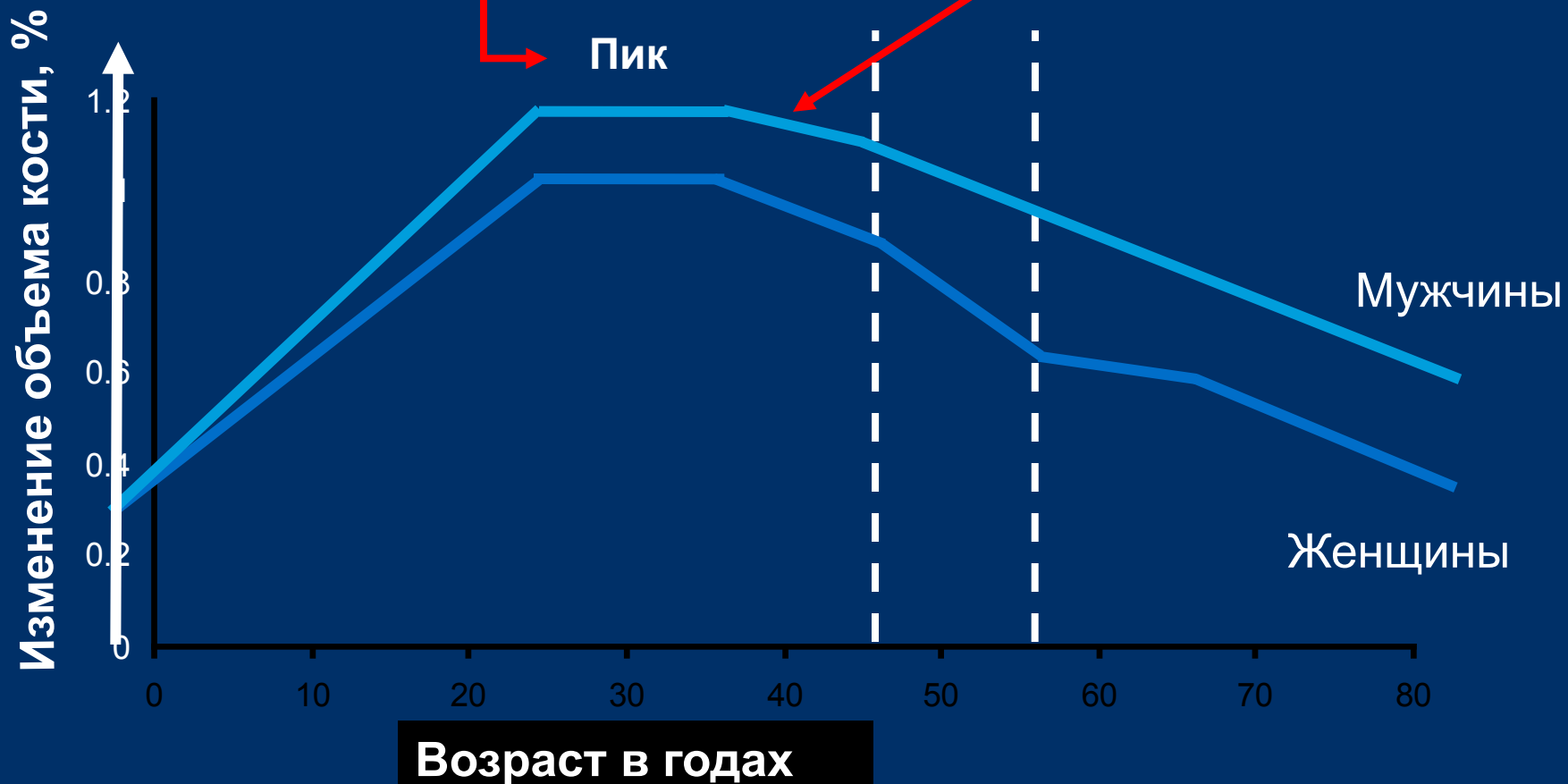
МПК снижается с возрастом

Относительное влияние на пиковую массу костей (муж):

40–83% генетическое

27–60% окружающая среда

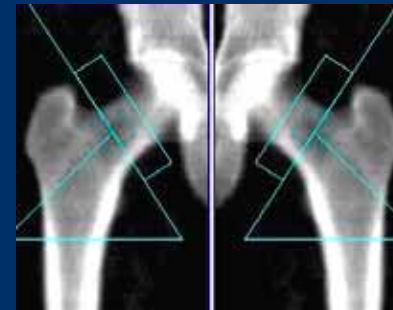
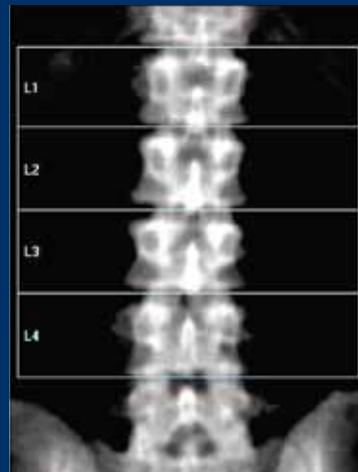
0.5–1% снижение
объема кости в год



Оценка МПК с помощью DEXA

Двойная рентгеновская абсорбциометрия (Dual Energy X-ray Absorbtiometry/DEXA) - наилучший метод и наиболее широко распространенная техника для измерения МПК¹

$$\text{МПК (г/см}^2\text{)} = \frac{\text{МПК (граммы)}}{\text{Площадь (см}^2\text{)}}$$



- МПК косвенно отражает:
 - Геометрию
 - Массу/размер
 - Минерализацию
- МПК не отражает:
 - Плотную часть кости против губчатой
 - Архитектуру трабекул

Множественные факторы риска снижения МПК в общей популяции

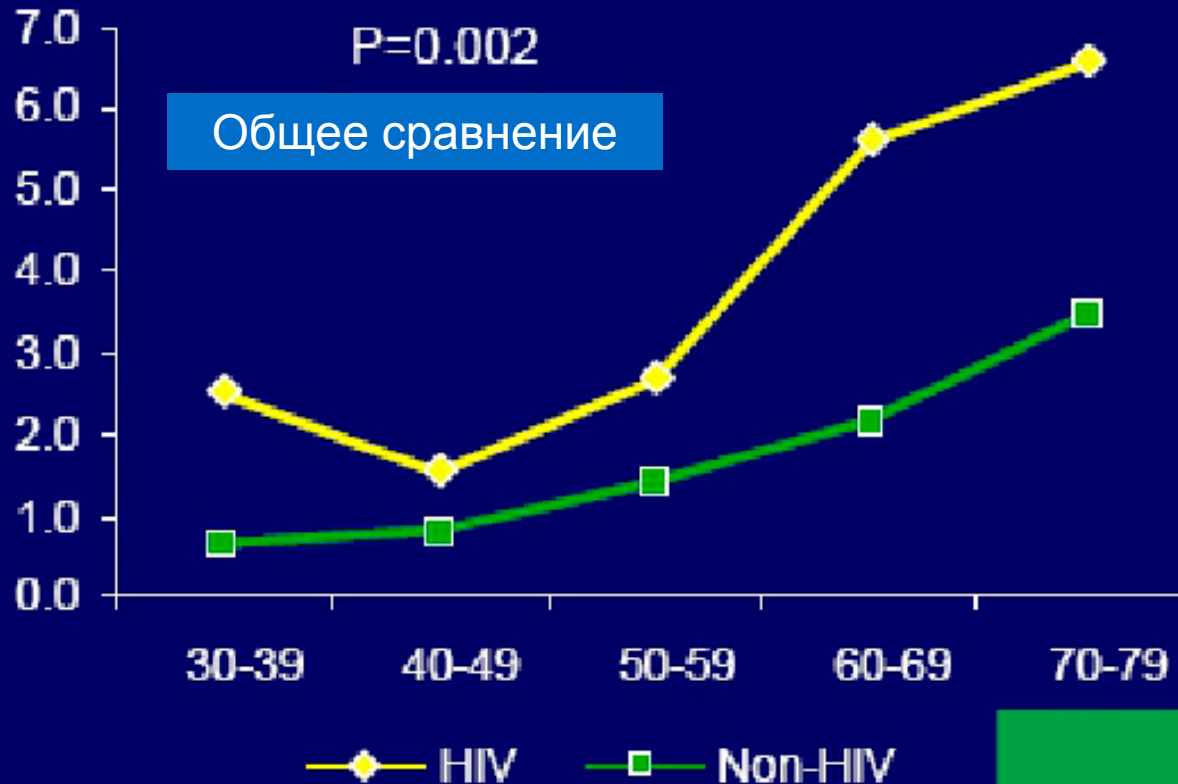


У ВИЧ-инфицированных лиц снижение МПК отмечается чаще, чем у неинфицированных

Публикация	Число пациентов		Общая частота сниженной МПК, %	
	ВИЧ+	ВИЧ-	ВИЧ+	ВИЧ-
<i>Amiel et al 2004</i>	148	81	82.5	35.8
<i>Brown et al 2004</i>	51	22	63	32
<i>Bruera et al 2003</i>	111	31	64.8	13
<i>Dolan et al 2004</i>	84	63	63	35
<i>Huang et al 2002</i>	15	9	66.6	11
<i>Knobel et al 2001</i>	80	100	87.5	30
<i>Loiseau-Peres et al 2002</i>	47	47	68	34
<i>Madeddu et al 2004</i>	172	64	59.3	7.8
<i>Tebas et al 2000</i>	95	17	40	29
<i>Teichman et al 2003</i>	50	50	76	4
<i>Yin et al 2005</i>	31	186	77.4	56

У ВИЧ-инфицированных женщин отмечается более высокая частота переломов

Распространенность переломов на 100 чел.



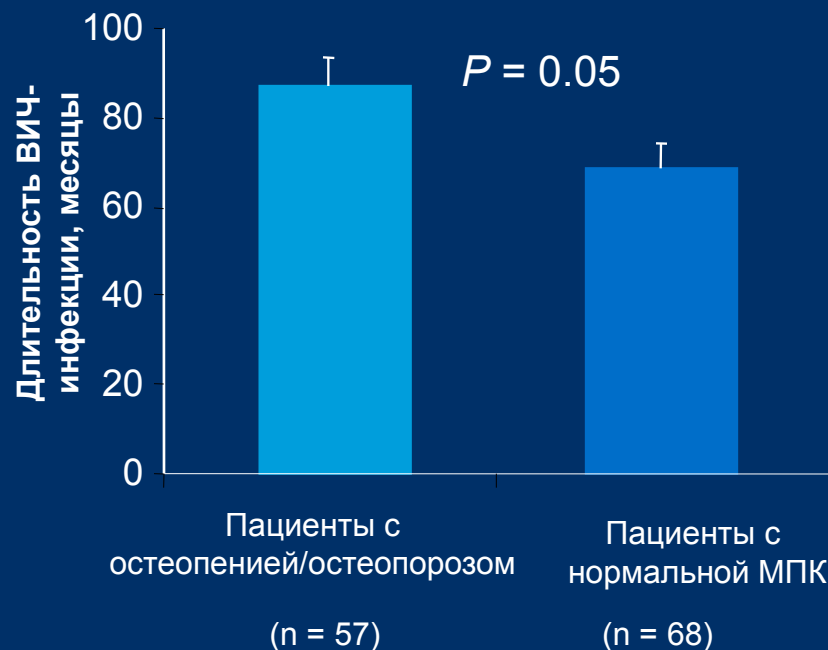
Дизайн:
популяционное
исследование

Популяция:
- 8,525 ВИЧ+
- 2,208,792 ВИЧ-
Инициатор
исследования:
МЗ США

Длительность ВИЧ-инфекции связана с частотой развития остеопении / остеопороза

- Наблюдение 125 ВИЧ-инфицированных пациента 72 недели
- Пациенты с остеопенией и остеопорозом имели как **классические факторы риска** (низкий ИМТ, потерю веса в анамнезе, использование ГКС и курение), так и **вторичные** (включая **длительность ВИЧ-инфекции**)

Связь между длительностью течения ВИЧ-инфекции и снижением МПК



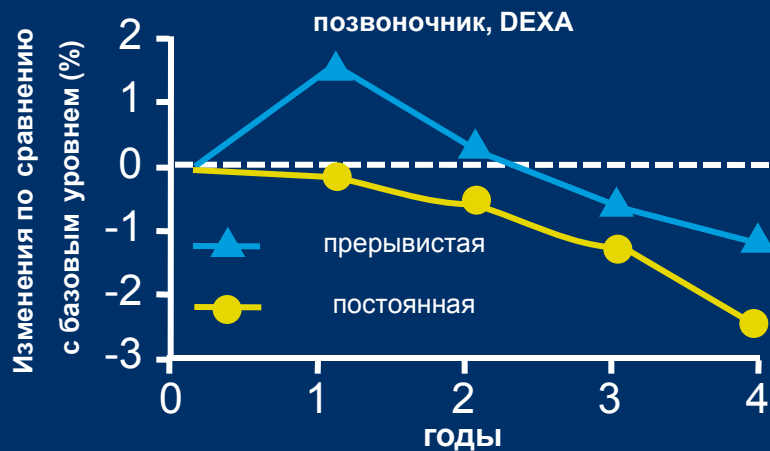
Исследование SUN: Частота остеопении / остеопороза у ВИЧ-инфицированных пациентов

- Проспективное исследование с участием 525 ВИЧ-инфицированных пациентов, которым в начале исследования была проведено DEXA-сканирование;
 - Продольное наблюдение продолжается
- Частота снижения плотности кости в области шейки бедра выше у ВИЧ-инфицированных лиц, чем у лиц в контрольной группе
- Остеопения: 51.7% vs 29.1%
 - Остеопороз: 9.8% vs 1.0%

Мультивариантный анализ Факторы связанные с остеопорозом		
фактор	ОР(95% ДИ)	P Value
ИМТ < 22.5 кг/м ²	3.01 (2.24-5.69)	<.001
возраст > 45 лет	2.35 (1.33-4.15)	.003
уровень CD4+ < 300	2.10 (1.16-3.78)	.013
ВИЧ > 97.7 мес	1.56 (1.09-3.55)	.023

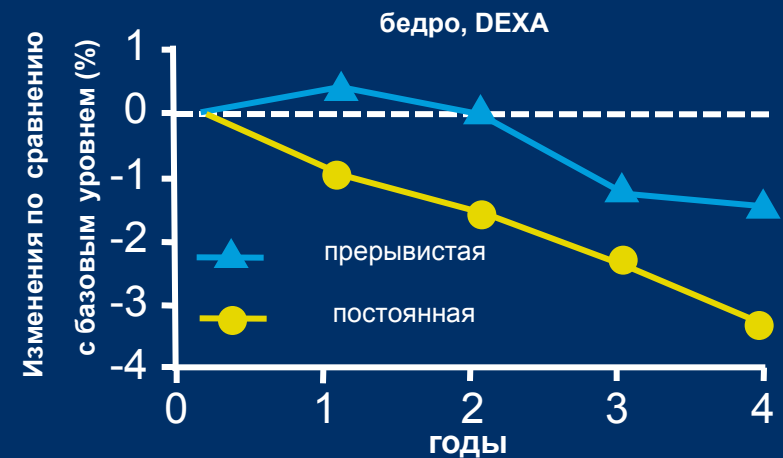
Исследование SMART: снижение МПК при постоянной или прерывистой ВААРТ

- Постоянное применение ВААРТ связано со значительно большим снижением МПК, чем при применении ВААРТ с перерывами; в данном исследовании отмечались недостатки постоянного применения ВААРТ
- По годам статистически значимая разница в МПК между ветвями исследования отмечалась только в первые 1 – 2 года наблюдения. Некоторые пациенты были включены в анализ на 3 – 4 годах исследования



n =	112	88	54	10
n =	96	77	47	15

Оц.разница:	1.7	0.8	0.5	2.1
P values:	.003	.26	.64	.40



n =	109	86	51	9
n =	95	75	47	15

Оц.разница:	1.3	1.7	1.0	2.5
P values:	.002	.005	.27	.21

Исследование STEAL

- 357 ВИЧ-инфицированных пациентов получали ВААРТ с хорошим подавлением репликации ВИЧ, были рандомизированы для получения фиксированных комбинаций доз TDF/FTC* или ABC/3TC в течение 96 недель
- Несмотря на то, что при применении обоих препаратов была достигнута сходная вирусологическая эффективность, у пациентов, получавших TDF*, было отмечено статистически значимое снижение МПК по сравнению с получавшими ABC (среднее значение разницы по T-шкале 0.16 (95%ДИ 0.08, 0.23; $p < 0.0001$)

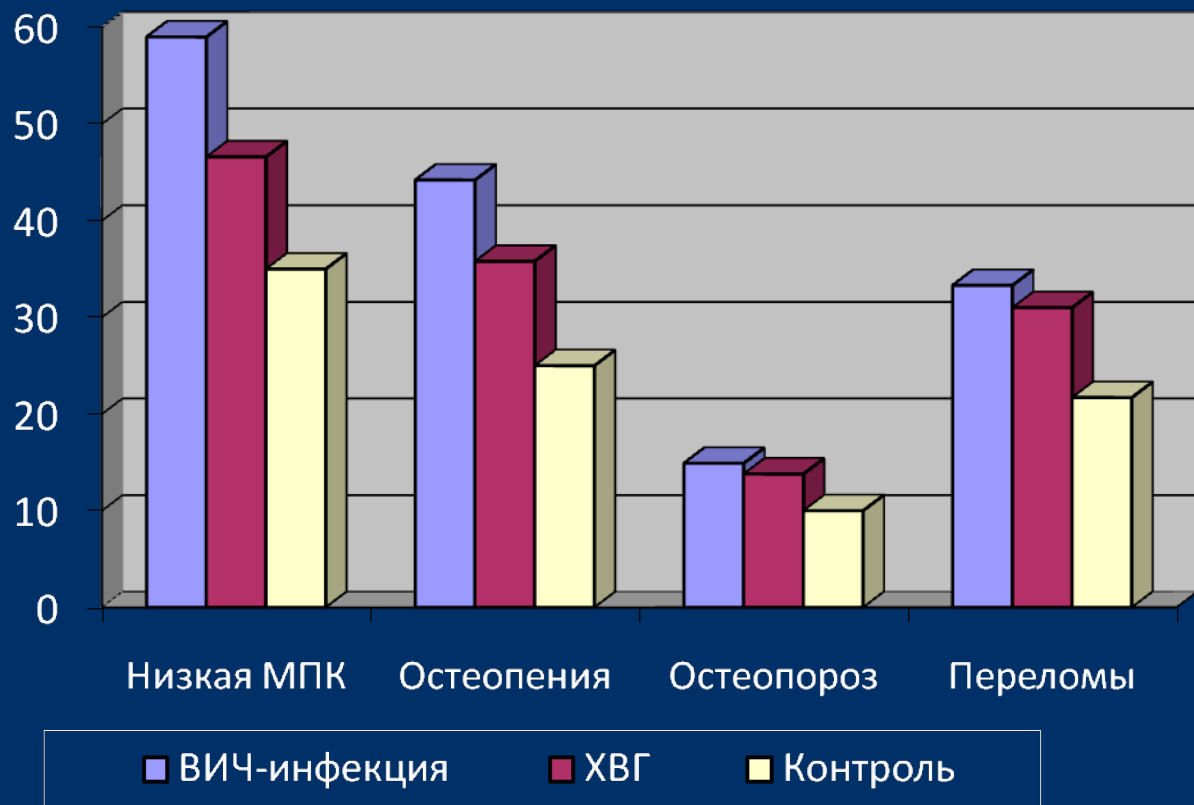
*Препарат не зарегистрирован в РФ

Характеристика обследованных людей

Признак	ВИЧ (n=249)		Контроль (n=120)	
	n	%	n	%
Мужской пол	139	55,8	9	7,5
Менопауза	18	7	49	40,8
Возраст, лет (м / ж)	35,36 (34,79 / 36,28)		48,12 (48,4 / 48,09)	
>65 лет (муж)	1	0,4	1	0,8
>55 лет (жен)	10	3,9	32	26,7
Переломы	83	33,3	26	21,7
T-критерий (ж / м)	-1,15 (-0,75 / -1,48)		-0,37 (-0,32 / -0,92)	
Снижение МПК	151	59	42	35
Остеопороз	37	14,5	12	10
Остеопения	114	44,5	30	25

Показатели, характеризующие состояние костной ткани в группах наблюдения

% больных с отклонением показателей



Характеристика ВИЧ+ больных по полу

Показатель / пол	Вся группа (n=249)	Женщины (n=110)	Мужчины (n=139)
Возраст, лет	35,27±6,29	35,9±8,6	34,8±7,5
Длительность ВИЧ, мес	62,2	62,9	61,7
ПИН, n / %	146 / 58,6	57 / 51,8	89 / 64
ВИЧ+ВГС, n / %	155 / 62,2	61 / 55,5	94 / 67,6
Длительность ВГС, мес	82,1	33,4	103,5*
T-критерий, СО	-1,15	-0,92	-1,3**
CD4-лимфоциты, кл/мкл	296,3	329,6	270,9***
РНК ВИЧ, тысяч, коп/мл	314,4	207,0	396,8
Переломы, n / %	83 / 33,3	32 / 29,1	51 / 36,7
Нет переломов, n / %	107 / 43	44 / 40	63 / 45,3
ВИЧ+ВГС+перелом, n / %	58 / 69,9	17 / 53,1	41 / 80,4

*p<0,00001; **p=0,004; ***p=0,08

«Для лечения остеопороза могут использоваться только препараты, клиническая эффективность которых в отношении снижения риска переломов доказана в длительных многоцентровых клинических испытаниях, в которых конечной точкой был риск переломов»

Клинические рекомендации по профилактике и лечению больных с остеопорозом. Под редакцией проф. О.М. Лесняк, 2012.

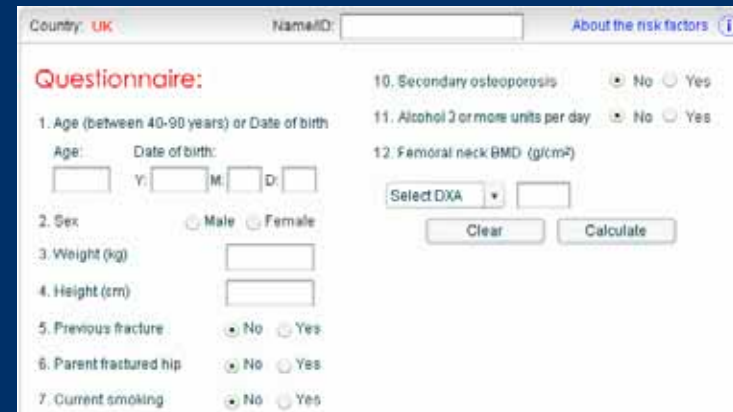
Препарат не зарегистрирован в РФ


Кто подвержен риску (Рекомендации ААСЕ)

Т-критерий		Решение о терапии
- 2,5 или ниже		Высокий риск – ЛЕЧИТЬ !
От -1,5 до -2,5		Промежуточный риск – Лечение необходимо, если присутствуют другие факторы риска Использовать FRAX
Выше -1,5		Низкий риск – Основные профилактические мероприятия

Индекс **FRAX®** («Шкала оценки риска переломов» – Fracture Risk Assessing Tool) – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов на основе оценки клинических факторов риска с учетом и без учета минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра. Определяет абсолютный риск перелома у мужчин и женщин старше 40 лет в течение ближайших 10 лет.

FRAX рассчитывается отдельно для каждой страны, для России – по российской модели.



Country: **UK** Name/ID: About the risk factors 

Questionnaire:

1. Age (between 40-90 years) or Date of birth
Age: Date of birth: Y: M: D:

2. Sex Male Female

3. Weight (kg)

4. Height (cm)

5. Previous fracture No Yes

6. Parent fractured hip No Yes

7. Current smoking No Yes

10. Secondary osteoporosis No Yes

11. Alcohol 2 or more units per day No Yes

12. Femoral neck BMD (g/cm²)
Select DXA

Таким образом,

когда начинать лечение фармакологическими препаратами?

- Перелом бедра или позвоночника без явной травмы и в отсутствии другой патологии
- T-критерий $< -2,5$ в поясничном отделе позвоночника, общее бедро и/или шейка бедра
- При подсчете FRAX
- Прием глюкокортикоидов (преднизолон $>7,5$ мг/день)

Препарат не зарегистрирован в РФ

Стандартное обследование при остеопорозе (МПК < -2,5) после целенаправленного сбора анамнеза и физикального обследования

- Биохимический скрининг (кальций, фосфаты, щелочная фосфатаза, креатинин, с подсчетом СКФ, печеночные пробы)
- Рентген позвоночника (по показаниям)
- 25-ОН D(?)
- Кальций мочи
- Маркеры костного обмена
- Эстрогены
- Кортизол
- Тиреоидные гормоны
- Электрофорез белков
- Антитела к глютену
- Биопсия тонкой кишки (по показаниям)

Рекомендации Европейского клинического общества по СПИДу по ведению пациентов с остеопорозом

Заместительная терапия при недостатке витамина D	Предполагаемые режимы: <ul style="list-style-type: none">• 800 – 2000 МЕ ежедневно• Режим в соответствии с национальными рекомендациями (перорально или внутримышечно)• Также можно назначать препараты кальция в случае недостаточного поступления кальция с пищей
Снижение риска переломов	<ul style="list-style-type: none">- Контроль достаточного потребления кальция и витамина D- Лечение остеопороза в соответствии с национальными руководствами, если руководств нет, то<ul style="list-style-type: none">А) назначение терапии бисфосфонатами для мужчин старше 50 лет и женщин в постменопаузе (нет взаимодействий между бисфосфонатами и ВААРТ)В) Если пациент получает терапию бисфосфонатами – исследование DEXA каждые 2 годаС) Если пациент получает TDF необходимо оценить функцию почек

Современная тактика медикаментозного лечения ПМО в России

- Терапия первого выбора: бисфосфонаты (алендронат, ризендронат, ибандронат, золендронат), стронция ранелат, деносумаб
- Дополнения к терапии: Витамин D, активные метаболиты витамина D (у пожилых больных со СКФ ≤ 60 мл/мин), соли кальция
- Лечение одновременно 2 препаратами патогенетического действия не проводится (исключение – препараты кальция и витамина D, которые необходимо назначать всем больным)
- Использование дженериков с известной биоэквивалентностью оригинальному препарату

Бисфосфонаты

- У женщин в постменопаузальный период азотсодержащие бисфосфонаты (алендронат, ризендронат, ибандронат, золендронат) повышают МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, а также снижают риск переломов позвонков и периферических переломов (А)
- Алендронат, золендронат и ризендронат снижают риск переломов бедра, а аллендронат – и переломов предплечья (А)
- Золендронат, назначенный после перелома проксимального отдела бедра, снижает частоту всех новых клинических переломов и риск летальных исходов независимо от их причины (А)

Эстроген-гестагенная терапия

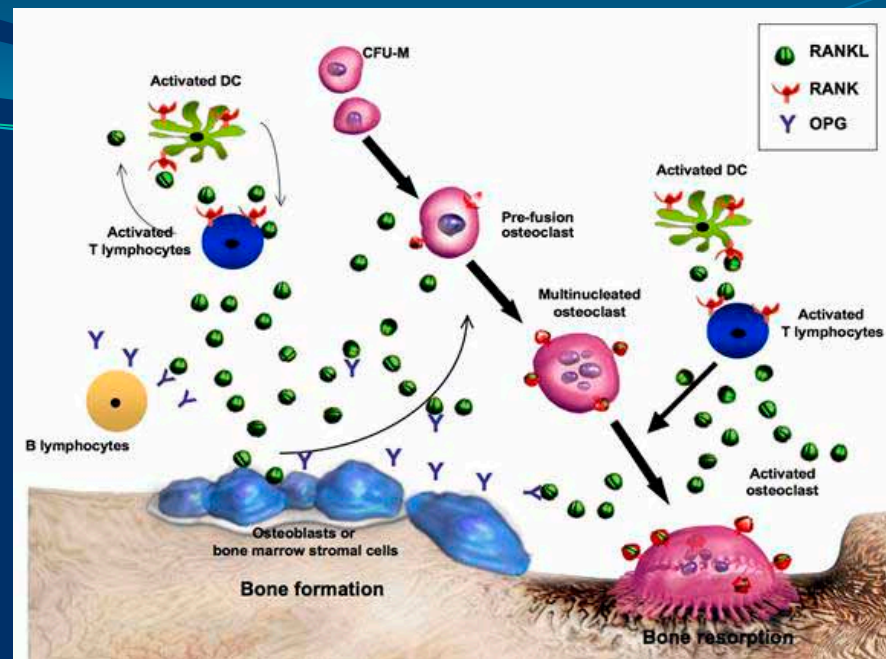
- Женщинам в постменопаузальный период до 60 лет ЭГТ может назначаться с целью профилактики остеопороза, независимо от наличия климактерических симптомов, при условии низкого риска сердечно-сосудистых осложнений
- Вопрос о назначении и длительности ЭГТ решается гинекологом индивидуально для каждой пациентки с учетом противопоказаний и возможного риска осложнений
- Назначение ЭГТ женщинам в возрасте 60 лет и старше (длительность постменопаузы более 10 лет) нецелесообразно

Стронция ранелат (Бивалос)

- Стронция ранелат увеличивает МПК позвонков и проксимальных отделов бедренной кости и уменьшает риск переломов тел позвонков и периферических переломов у женщин с постменопаузальным остеопорозом (А)
- Стронция ранелат не нарушает структуру костной ткани (В)
- Наличие предшествующих переломов, наследственная предрасположенность к остеопорозу, исходный индекс массы тела, базальная МПК, курение не влияют на эффективность лечения Стронция ранелатом
- Рекомендации по применению:
во всех случаях по 1 саше (пакетику) на ночь – удобный режим приема, особенно для пожилых людей



Деносумаб (Пролиа)



- Естественный ингибитор RANK-лиганда, имитирующий действие остеопротегерина, новый препарат таргетной терапии остеопороза
- Зарегистрирован в России для лечения ПМО, сенильного остеопороза у мужчин, потери костной ткани у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию

Деносумаб (Пролиа)



- Эффективно подавляет костную резорбцию и повышает МПК в трабекулярных и кортикальных костных отделах
- Снижает риск переломов позвонков, шейки бедра и непозвоночных переломов у больных ПМО
- Появился в аптечной сети только в апреле 2012 г., нет широкого опыта применения
- Оптимальная периодичность введения: 60 мг п/к 1 раз в 6 месяцев; не требуется коррекция дозы для пациентов с почечной недостаточностью, даже при гемодиализе. В процессе лечения нейтрализующие антитела не вырабатываются

Кальций и витамин D

- Препараты кальция и витамина D – обязательные компоненты любой схемы профилактики и лечения остеопороза
- Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно составлять 1000-1500 мг, витамина D – 800-2000 МЕ
- При хорошей комплаентности терапия кальцием и витамином D снижает риск переломов в 2 раза

Мониторинг лечения остеопороза

- Денситометрия (DXA) позвоночника и бедра каждые 2 года. Если МПК достигла плато, частоту исследований можно снизить
- На 3-6 мес лечения исследование маркеров костного обмена:
 - Маркеры резорбции (**гидроксипролин, пиридинолин, дезоксипиридинолин, N- и C-телопептиды коллагена I типа**) при лечении антирезорбентами;
 - Маркеры костеобразования (**остеокальцин, костная щелочная фосфатаза, карбокси-терминальный пропептид проколлагена**) при лечении анаболическими препаратами

Практические рекомендации по ведению ВИЧ-инфицированных женщин со сниженной МПК

- Выявить пациенток с высоким риском переломов, нуждающихся в терапии
- Провести дифференциальный диагноз с целью определения основного патогенетического фактора: ВИЧ, несвязанные с ВИЧ заболевания, сопровождающимися остеолитическим синдромом (гиперпаратиреоз, остеомалация, миеломная болезнь и др.), ВААРТ
- Определить факторы риска, повлиявшие на развитие ПМО
- Подобрать адекватную терапию с учетом ВААРТ, особенностей действия препарата, показаний и противопоказаний к назначению терапии, предпочтений пациента по режиму лечения
- Предоставить пациентке информацию о заболевании и добиться у нее понимания высокого риска переломов
- Дать общие рекомендации по коррекции образа жизни (питание, профилактика падений, физические упражнения и т.д.)
- Позитивно мотивировать больную на начало терапии и выполнение рекомендаций по лечению

Заключение

- Снижение МПК – результат влияния различных факторов, связанных с организмом, ВИЧ, ВААРТ
- Необходимо составление долгосрочного плана ведения пациента. Выполнение всех необходимых скрининговых исследований и лечение сопутствующих заболеваний по показаниям
- ВААРТ в значительной степени уменьшает повреждения, вызываемые ВИЧ-инфекцией
- Раннее начало терапии способствует снижению заболеваемости и смертности, однако необходимо находить разумный баланс между пользой от ВААРТ и ее токсическими эффектами (необходимо проведение контролируемых клинических исследований)
- Установление устойчивых партнерских отношений между врачом и пациентом способствует выбору наиболее подходящей схемы лечения для каждого пациента



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!