

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

ксиб назначали пациентам с болью в нижней части спины в течение 3 мес. Эторикоксиб уменьшал болевые ощущения в спине на протяжении всего периода лечения, а плацебо — только в течение 1-го месяца [9, 10].

В 2010 г. T. Boonriong и соавт. [11] опубликовали данные рандомизированного исследования, в котором сравнивали эффективность эторикоксиба и целекоксиба в качестве упреждающей анальгезии перед артроскопической реконструкцией передней крестообразной связки колена. Пациенты были разделены на три группы и за 1 ч до операции получили эторикоксиб 120 мг, целекоксиб 400 мг или плацебо. При этом интенсивность боли в послеоперационном периоде снизилась и не нарастала на протяжении 8 ч наблюдения только у получивших эторикоксиб.

A. Siddiqui и соавт. [12] продемонстрировали эффективность эторикоксиба 120 мг по сравнению с плацебо у 200 больных с острыми травмами, нуждающихся в операции. Применение НПВП позволило существенно уменьшить потребность в приеме опиоидных анальгетиков и снизить число опиоид-ассоциированных побочных эффектов.

Таким образом, с учетом всех показаний и противопоказаний эторикоксиб может быть использован в качестве анальгезирующего и противовоспалительного средства при многих состояниях, сопровождающихся болью. Одними из главных его преимуществ являются удобный режим дозирования и скорость наступления эффекта. Чтобы избежать развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ, эторикоксиб следует с осторожностью назначать пациентам с АГ и язвенным поражением ЖКТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Patrignani P., Capone M., Tacconelli S. Clinical pharmacology of etoricoxib: a novel selective COX2 inhibitor. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4(2):265—84.
2. Martina S., Vesta K., Ripley T. Etoricoxib: a highly selective COX-2 inhibitor. *Ann Pharmacother* 2005;39(5):854—62.
3. Brooks P., Kubler P. Etoricoxib for arthritis and pain management. *Ther Clin Risk Manag* 2006;2(1):45—57.
4. Zacher J., Feldman D., Gerli R. et al. A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of Etoricoxib and Diclofenac in patients with osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725—36.
5. Wiesenhutter C.W., Boice J.A., Ko A. et al. A comparison of the therapeutic efficacy of Etoricoxib and Ibuprofen in patients with osteoarthritis: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80:470—9.
6. Collantes E., Curtis S.P., Lee K.W. et al. International randomized controlled study of etoricoxib in rheumatoid arthritis. *BMC Fam Pract* 2002;3:10.
7. Van der Heijde D., Baraf H., Ramos-Remus C. et al. Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study. *Arthr Rheum* 2005;52(4):1205—15.
8. Schumacher H., Boice J., Dahikh D. et al. Randomised double blind trial of etoricoxib and indomethacin in treatment of acute gouty arthritis. *BMJ* 2002;324:1488—92.
9. Pallay R.M., Seger W., Adler J.L. et al. Etoricoxib reduced pain and disability and improved quality of life in patients with chronic low back pain: a 3 month, randomized, controlled trial. *Scand J Rheumatol* 2004;33:257—66.
10. Birbara C.A., Puopolo A.D., Munoz D.R. et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclooxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability — a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *J Pain* 2003;4:307—15.
11. Boonriong T., Tangtrakulwanich B., Glablay P. et al. Comparing Etoricoxib and Celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskeletal Dis* 2010;11:246.
12. Siddiqui A., Sadat-Ali M., Al-Ghamdi A. et al. The effect of etoricoxib premedication on postoperative analgesia requirement in orthopedic and trauma patients. *Saudi Med J* 2008;29(7):966—70.

Остеопороз в практике врача

А.Л. Верткин, А.В. Наумов, С.Р. Шакирова, Д.М. Заиченко

ГОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет

Статья посвящена проблеме остеопороза (ОП) у больных с хроническими соматическими заболеваниями. Приводятся данные литературы и собственные материалы авторов о распространенности ОП. Особое внимание уделено патогенетическим аспектам взаимосвязи ОП и сердечно-сосудистых заболеваний. Описаны внескелетные эффекты дефицита витамина D₃, а также результаты 24-месячного наблюдения за пациентами, получавшими различные антирезорбтивные препараты.

Ключевые слова: остеопороз, соматическая патология, сердечно-сосудистые заболевания, алендронат, колекальциферол, витамин D₃.

Контакты: Антон Вячеславович Наумов nanton78@gmail.com

OSTEOPOROSIS IN A PHYSICIAN'S PRACTICE

A.L. Vertkin, A.V. Naumov, S.R. Shakirova, D.M. Zaichenko

Moscow State University of Medicine and Dentistry

The paper deals with the problem of osteoporosis (OP) in patients with chronic somatic diseases. It gives the data available in the literature and the authors' findings on the prevalence of OP. Particular attention is paid on the pathogenetic aspects of a relationship between OP and cardiovascular diseases. The extraskeletal effects of vitamin D₃ deficiency and the results of a 24-month follow-up of patients receiving various antiresorptive agents are described.

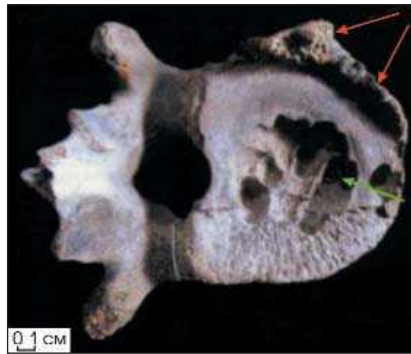
Key words: osteoarthritis, somatic pathology, cardiovascular diseases, alendronate, colecalciferol, vitamin D₃.

Contact: Anton Vyacheslavovich Naumov nanton78@gmail.com

Это интересно

Одни из самых популярных вымерших млекопитающих — мамонты. Эти удивительные существа обитали во второй половине плейстоцена в Евразии и Северной Америке. Размеры мамонтов впечатляют: их рост достигал 2,5—3,5 м. До сих пор в бассейне реки Колыма в Сибири и на Аляске находят сравнительно хорошо сохранившиеся в вечной мерзлоте останки мамонтов. Самая известная из этих находок — мамонтенок, названный Димой. Причина вымирания мамонтов до конца неизвестна. Одни исследователи считают, что они погибли из-за изменения климата, другие — что их истребили голодные человеческие племена. Версий очень много, но климатическая, похоже, побеждает.

В 2003 г. томские палеонтологи выдвинули новую версию исчезновения мамонтов. Основная она на изучении костей этих животных, которые были найдены в Кемеровской области. Как оказалось, мамонты были больны. Их кости были хрупкими и часто ломались. По-видимому, это было связано с недостатком кальция в пище животных, вызванным изменением климата и природной среды, в том числе растительности и почвы. Животные вынуждены были искать солонцы, богатые минералами, но это не спасало их от болезней костей.



Именно на солонцах ослабленных животных караулили и добывали первобытные люди. В одном из таких мест, на севере Кемеровской области, томские палеонтологи и нашли множество костей животных, поврежденных болезнью [1].

Остеопороз (ОП) — «молодое» заболевание, «молодое» потому, что задумываться о наличии данной болезни у пациентов мы стали лишь в последние 10 лет. В медицинской литературе начала и середины XX в. встречается термин «вдовий горб», которым обозначали формирование кифосколиотической деформации грудного отдела позвоночника у пожилых женщин вследствие компрессионных переломов. Изучение этой проблемы началось еще в XIX в., когда Charcot и Vulpian описали эту болезнь, а W. Alwens в учебнике внутренней медицины привел клиническую картину сенильного ОП.

Более 120 лет ученые занимаются проблемой инволютивных и метаболических изменений в костной ткани, однако заболеваемость ОП нарастает и сегодня можно говорить о его эпидемии.

В городском кабинете профилактики и лечения ОП на базе поликлинического отделения многопрофильного стационара проведен скрининг ОП у 8600 пациентов с соматической патологией. При этом **в 34% случаев диагностирован ОП**. Еще более важным является то, что **потеря минеральной плотности костной ткани (МПКТ) была выявлена у 78% таких больных** [2].

В США ОП страдают 10 млн жителей, а остеопенией — 18 млн, причем прямые расходы на лечение данной патологии и ее осложнений в 2005 г. составили более 17 млрд долларов [3—5]. Таким образом, сегодня высокая распространенность и медико-социальное значение ОП в клинической практике не вызывают сомнений.

ОП изучается на клеточно-молекулярном и рецепторном уровне. Разработаны и внедрены в практику генно-инженерные препараты (например, ингибиторы RANK-лиганд), су-

ществуют простые методики скрининга ОП и прогнозирования остеопоротических переломов (методика FRAX) [6, 7]. При этом увеличивается число остеопоротических переломов шейки бедра, тел позвонков, а также вновь диагностированных случаев ОП, в том числе у молодых пациентов.

Причины столь неутешительной тенденции мы видим в следующем:

- *отсутствие у пациентов мотивации к поддержанию собственного здоровья*. Необходимы образование пациентов (школы, семинары и просветительские бюллетени) в поликлиниках, многопрофильных стационарах, женских консультациях, медицинских центрах; социальная реклама; информирование школьников и студентов на занятиях, посвященных основам безопасности жизнедеятельности; создание информационных блоков на упаковках продуктов питания; выпуск литературы для пациентов и ее бесплатное распространение в выбранных контингентах;

- *отсутствие у врачей мотивации к выявлению и лечению ОП и потери МПКТ*. В первую очередь, важно понимать, что ОП — это один из самых частых компонентов коморбидности у современных пациентов. Поэтому врач, наблюдающий соматического пациента, должен проводить активный поиск

факторов риска и симптомов ОП и в случае их выявления назначать профилактику и лечение этого заболевания.

ОП развивается в основном у пациентов старше 50 лет, имеющих сопутствующие заболевания (кардиоваскулярная патология, сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких — ХОБЛ — и др.).

Проведенные нами исследования структуры сопутствующих заболеваний у пациентов с потерей МПКТ [8] показали, что наибольшей распространенность ОП и остеопении была при сочетании заболеваний. Так, этот показатель при одновременном наличии у больного ИБС, стенокардии напряжения, артериальной гипертензии (АГ) и сахарного диабета (СД) 2-го типа составил 39,5%; ИБС, постинфарктного кардиосклероза, АГ и СД 2-го типа — 41,2%; а при присоединении еще и перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) — 46,8%.

Наибольшая распространенность остеопении отмечена у пациентов с ОНМК в анамнезе — 56,9%, а также с алкогольной поливисцеропатией — 48,8% (рис. 1).

Следовательно, ОП часто встречается у больных с хроническими соматическими заболеваниями. При этом существует патогенетическая связь, в частности, с кардиоваскулярными заболеваниями — самыми распространенными соматическими болезнями [9—12], в развитии которых важное место отводят эндотелиальной дисфункции (рис. 2). Последняя ассоциирована с дефицитом оксида азота, который играет роль в патогенезе кардиоваскулярных заболеваний, а также в развитии ОП, вызывая снижение синтеза и дифференцировки остеобластов (ОБ).

Прослеживается сходство патогенеза ОП и атеросклероза: при этих заболеваниях поврежденные моноцитарные клетки в одном случае превращаются в сосудистой стенке в макрофагоподобные «пенистые» клетки, в другом — в остеокласты (ОК). Помимо этого, костная и сосудистая ткани

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

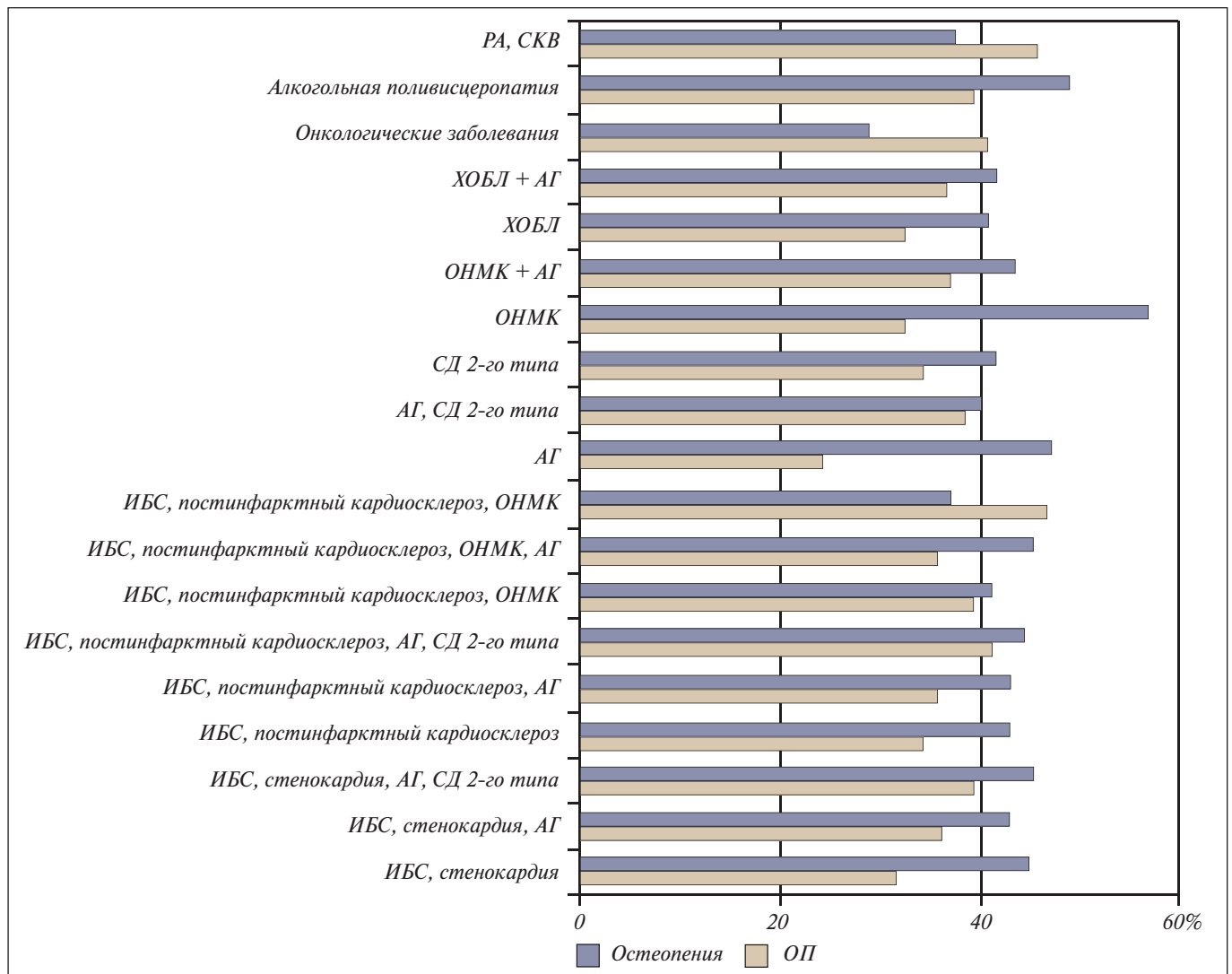


Рис. 1. Распространенность (в %) ОП и остеопении у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями. РА — ревматоидный артрит, СКВ — системная красная волчанка

имеют ряд других общих морфологических и молекулярных свойств. Сосудистый кальцификат представлен теми же элементами, что и костная ткань: солями кальция, фосфатами, связанными с гидроксиапатитом, остеопонтином, костным морфогенным белком, матриксным Gla-белком, коллагеном типа I, остеонектином, остеокальцином и др. [13, 14].

Более того, стенка артерии, пораженной атеросклерозом, состоит из предшественников ОБ, которые обладают способностью синтезировать минеральные компоненты, характерные для костной ткани [14]. Особое значение имеет то, что окисленные липопротеины низкой плотности, участвующие в развитии атеросклеротического поражения сосудов [15], стимулируют минерализацию, опосредованную как костными ОБ, так и ОБ-подобными клетками, изолированными из сосудистой стенки.

Скрининг факторов риска ОП не вызывает затруднений. Однако большинство практикующих врачей считают, что для диагностики ОП необходима костная денситометрия. С этим нельзя не согласиться. Костная денситометрия — «золотой стандарт» диагностики ОП. Сегодня показанием для назначения антиостеопоротических препаратов является

ОП, выявляемый при денситометрии с помощью Т-критерия, отражающего отклонение МПКТ от нормы у здорового взрослого при пике костной массы. Но денситометрия не является абсолютно надежным методом диагностики.

Нами проведено исследование [8], в котором выполняли костную денситометрию у пациентов, умерших от соматической патологии. Выполнено 53 исследования, в том числе 17 — на трупах мужчин. Средний возраст пациентов на момент смерти составил $72,2 \pm 14,5$ года. В структуре патологоанатомических заключений основными были диагнозы: ИБС, острый инфаркт миокарда — 17 (32,1%); ИБС, постинфарктный кардиосклероз — 19 (35,8%); ОНМК по ишемическому типу — 8 (15,1%); ХОБЛ — 9 (16,98%). В 36 (67,9%) случаях клинически и морфологически констатировано наличие АГ, в 14 (26,4%) — СД 2-го типа. Ни в одном случае на основании морфологического исследования не выявлено ревматических заболеваний и приема системных глюкокортикоидов в анамнезе.

При костной денситометрии у умерших от соматической патологии в 47 (88,6%) случаях мы обнаружили ненормально низкую МПКТ. Среднее значение МПКТ составило

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

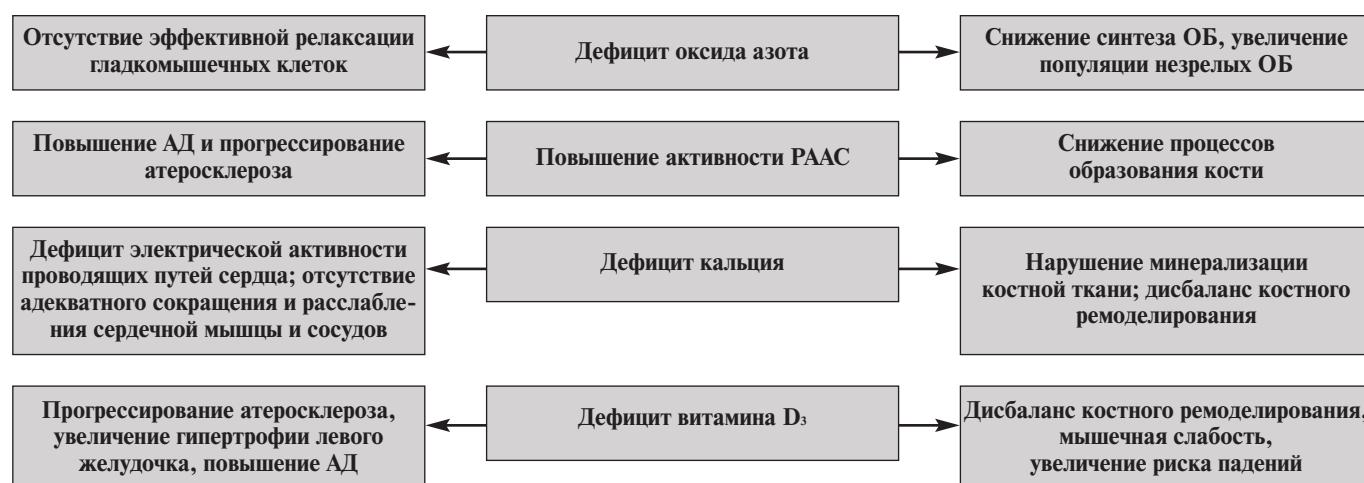


Рис. 2. Патогенетическая взаимосвязь ССЗ и ОП. РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система

$0,371 \pm 0,120$ г/см², среднее значение Т-критерия равнялось $-2,54 \pm 1,6$ SD. В 34 (64,2%) случаях обнаружены признаки ОП. В данном анализе получена умеренная отрицательная корреляция возраста и МПКТ ($r = -0,4$; $p = 0,02$). Потеря МПКТ была больше выражена у женщин (МПКТ = $0,344$), чем у мужчин (МПКТ = $0,459$; $p = 0,01$).

После денситометрии проведено гистологическое изучение фрагментов костной ткани (препараты эпифиза бедренной кости и гребня подвздошной кости справа). Определялись истончение и исчезновение трабекул, увеличение межатрабекулярных пространств с заполнением последних соединительной тканью, на основании чего в 44 (83,01%) случаях диагностирован ОП.

Таким образом, констатирован существенный разрыв между данными денситометрии и морфологических исследований, что подчеркивает неоднозначность костной денситометрии как «золотого» стандарта диагностики ОП.

Поэтому следует уделять особое внимание оценке факторов риска ОП. Стандартизованные факторы риска ОП представлены на сайте: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/>. Выявление хотя бы одного фактора риска ОП в доклиническом периоде позволяет отнести пациента к группе риска и назначить ему необходимую терапию. Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска имеет кумулятивный эффект, т. е. при увеличении их числа риск ОП возрастает. Важно помнить также, что у пациентов с переломами в анамнезе, потребовавшими медицинского вмешательства (хирургические пособия, наложение гипсовых повязок и т. д.), возможно, имелись недиагностированные переломы тел позвонков.

В большинстве эпидемиологических исследований показано, что лишь треть переломов тел позвонков проявляется клинически. Так, при анализе 15 570 рентгенограмм (7239 мужчин и 8331 женщина), проведенном в Европе в рамках многоцентрового исследования, было установлено, что более 20% пациентов имели рентгенологические признаки переломов позвонков (оценка по методу Истелла), причем у большинства из них эти изменения были выявлены впервые.

Изменения позвоночного столба, обусловленные ОП, имеют ряд важных диагностических особенностей. Тела позвонков способны постепенно, в течение длительного времени, накапливать остеопоротические изменения (деформации, нарастающие по мере снижения МПКТ), вследст-

вие чего возникают переломы позвонков. Для объективизации оценки деформаций позвоночника используют морфометрические методы. Поэтому важно обращать внимание на клинические маркеры деформации позвонков и при необходимости проводить детальное рентгенологическое исследование позвоночника.

Клинические маркеры остеопоротических изменений позвоночника:

- **снижение роста** (необходимо акцентировать внимание пациента на измерении роста и уточнять, не изменился ли он за последнее время, даже по сравнению с последним измерением);
- **кифотическая деформация грудного отдела позвоночника;**
- **боль в спине.**

Антиosteoporotические препараты — большая и весьма разнородная по механизму действия группа лекарственных средств, единой классификации которых не существует. Тем не менее общим свойством, позволяющим объединить эти препараты в одну фармакотерапевтическую группу, является их преимущественное влияние на процессы костного ремоделирования и тесно связанный с ним гомеостаз кальция. Все антиosteoporotические препараты являются средствами патогенетической терапии. Нередко наблюдаемое при их применении уменьшение болевого синдрома, связанное, как полагают, с положительным влиянием на состояние кости, предупреждением микропереломов позвонков и т. п., нельзя рассматривать (за исключением препаратов кальцитонина, которые сегодня не являются приоритетными в лечении ОП) как самостоятельное проявление симптоматического обезболивающего действия, присущего наркотическим или ненаркотическим анальгетикам.

Препаратами первой линии лечения ОП являются бисфосфонаты. Их основной эффект — ингибирование резорбции кости. Под влиянием бисфосфонатов изменяется активность ОК: после поступления в организм и связывания с минеральным веществом кости эти препараты концентрируются в местах активного ремоделирования, где взаимодействуют с располагающимися над ними зрелыми ОК, вызывая снижение образования в этих клетках кислых продуктов, свободнорадикальных молекул, лизосомальных и других ферментов, простагландина, а также повышают проницаемость клеточной мембраны, что ведет к снижению ре-

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

зорбирующей активности, уменьшению хемотаксиса ОК к местам резорбции, усилению их апоптоза.

Наряду с антирезорбтивной активностью бисфосфонаты оказывают тормозящее влияние на процессы минерализации как тканей скелета, так и мягких тканей.

Приводим результаты собственных наблюдений [16], касающихся выбора антирезорбтивных препаратов у больных. Под нашим наблюдением находилось 882 пациента с ОП. Пациенты были разделены на четыре группы: 1-я группа — пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ; n=660); 2-я группа — пациенты с сочетанием ССЗ и СД 2-го типа (n=80); 3-я группа — пациенты с ХОБЛ (n=52) и 4-я группа — контрольная, в нее включены больные с ССЗ, которые не получали антирезорбтивную терапию по не зависящим от нас причинам (n=90).

Пациентам всех групп, за исключением контрольной, был назначен комбинированный препарат кальция и витамина D₃ (Кальций D₃ Никомед форте) по 2 таблетки в сутки. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1. Группы пациентов были сопоставимы по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ) и исходной потере МПКТ (нет достоверных отличий Т-критерия), а также по количеству больных, получающих определенный препарат.

Использованные антирезорбтивные препараты. Полусинтетический кальцитонин лосося (Миакальчик, назальный спрей) назначали в дозе 200 МЕ в виде интермиттирующего приема: 2 мес — кальцитонин лосося, 2 мес — перерыв (наблюдение за больными с 2003 по 2005 г.). Алендроновую кислоту (Фосамакс) использовали в дозе 70 мг 1 раз в неделю. Ибандоновую кислоту (Бонвива) больные получали в дозе 150 мг 1 раз в месяц. Стронция ранелат (Бивалос, саше) назначали в дозе 2 г/сут. В качестве базисной терапии ОП все пациенты получали комбинированный препарат кальция и витамина D₃. Пациенты контрольной группы не принимали никаких антирезорбтивных препаратов. Все пациенты прошли обучение в школе ОП и получили рекомендации по коррекции диеты и физической активности.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с ОП

Препарат	Группа больных			
	1-я	2-я	3-я	4-я (контроль)
Средний возраст, годы	63,6±4,8	62,4±5,3	63,7±6,1	63,7±4,8
Пол:				
м.	187 (28,3)	19 (23,7)	21 (23,3)	26 (28,9)
ж.	473 (71,7)	61 (76,3)	69 (76,7)	64 (71,1)
Т-критерий, SD	-3,2±0,3	-3,1±0,4	-3,1±0,5	-3,0±0,4
МПКТ, г/см ²	0,301±0,097	0,308±0,117	0,307±0,126	0,312±0,118
ИМТ, кг/м ²	23,9±3,7	24,7±2,1	25,1±3,2	25,1±2,7
Кальцитонин	300 (45,5)	39 (48,6)	23 (44,2)	—
Алендронат	211 (31,9)	23 (28,8)	18 (34,6)	—
Ибандронат	43 (6,5)	7 (8,8)	6 (11,5)	—
Стронция ранелат	27 (4,1)	3 (3,8)	2 (3,8)	—

Примечание. Здесь и табл. 2, 3: в скобках — показатели в процентах.

Таблица 2. Приверженность лечению у пациентов, принимавших различные бисфосфонаты

Препарат	Число больных	
	получившие рекомендации принимать препарат	принимавшие препарат в течение 24 мес наблюдения
Кальцитонин лосося	362	223 (61,6)
Алендронат	252	216 (85,7)
Ибандронат	56	34 (60,7)
Стронция ранелат	32	7 (21,9)

Самый высокий процент больных, которые продолжали лечение рекомендованным препаратом в течение 24 мес наблюдения, отмечен при назначении алендроната (Фосамакс; табл. 2).

За период наблюдения в группе контроля диагностировано 7,7% случаев новых компрессионных переломов тел позвонков и 6,7% случаев переломов дистального отдела предплечья (табл. 3). В то же время у пациентов остальных групп, получавших антирезорбтивные препараты, было достоверно меньше, чем в контроле, случаев новых переломов. Наименьшее число новых переломов отмечено у леченных алендронатом. Переломы проксимального отдела бедренной кости не зарегистрированы.

В процессе наблюдения пациентов с АГ (n=556), получавших лечение ОП, отмечалось большее снижение систолического АД (САД), чем у не получавших такое лечение

Таблица 3. Число новых переломов у больных ОП

Новые переломы	Кальцитонин (n=362)	Алендронат (n=252)	Ибандронат (n=56)	Стронция ранелат (n=32)	Контроль (n=90)
Компрессионные переломы тел позвонков	17 (4,69)	6 (2,4)	4 (7,1)	3 (9,4)	7 (7,7)
Переломы дистального отдела предплечья	13 (3,59)	4 (1,6)	3 (5,4)	2 (6,3)	6 (6,7)

($n=76$). Разница среднесуточного САД до начала терапии и через 12 мес наблюдения у получавших терапию ОП составила 6,7 мм. рт. ст. ($p<0,05$), у не получавших ее — лишь 3,6 мм. рт. ст. ($p>0,05$). Достоверной разницы в уровне диастолического АД не обнаружено.

У пациентов с ИБС, стенокардией напряжения I—II функционального класса (1-я группа) через 12 мес наблюдения проведено повторное мониторирование ЭКГ. У больных, которым не назначали терапию ОП ($n=14$), отмечалось достоверно большее число эпизодов как болевой, так и безболевой ишемии миокарда в течение суток ($5,7\pm 1,2$) по сравнению с пациентами, получавшими лечение ОП ($2,7\pm 0,9$; $n=92$, $p<0,05$).

У пациентов с СД 2-го типа (2-я группа), которым проводили терапию ОП ($n=72$), после первых 12 мес наблюдения также отмечены лучшие показатели компенсации углеводного обмена (лучшее среднее значение глюкозы в сыворотке крови натощак в 3 измерениях в течение 3 дней), чем у пациентов, не получавших терапию ОП ($n=8$).

У пациентов с ХОБЛ, хроническим обструктивным бронхитом (3-я группа), получавших терапию ОП ($n=49$), через 12 мес наблюдения при пикфлоуметрии отмечена существенная достоверная динамика средней пиковой скорости выдоха за последнюю неделю. Так, ее исходное значение составило $227,4\pm 38,3$ л/с, а через 12 мес этот показатель увеличился до $356,7\pm 26,8$ л/с ($p<0,05$).

Таким образом, назначение антирезорбтивных препаратов в комплексной терапии у пациентов с соматической патологией, помимо положительного влияния на состояние МПКТ и частоту новых случаев переломов, оказывает позитивное действие на уровень САД; у больных с ИБС — на частоту эпизодов ишемии миокарда; у пациентов с СД 2-го типа — на компенсацию углеводного обмена; у пациентов с ХОБЛ — на пиковую скорость выдоха. Особое внимание стоит уделить алендронату (Фосамакс), при назначении которого отмечены лучшие приверженность терапии и ее эффективность.

Современные взгляды на профилактику и лечение ОП претерпели изменения после появления новых данных, касающихся дефицита витамина D₃. Известна роль витамина D в гомеостазе кальция для поддержания оптимального уровня МПКТ. Минимальный уровень витамина D₃, необходимый для снижения риска переломов, — 32 нг/мл. Недавно описаны столь же значимые внескелетные эффекты витамина D₃, такие как поддержание иммунитета, предупреждение онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Витамин D и его активные метаболиты являются структурными единицами гормональной системы, регулирующей фосфорно-кальциевый обмен. В организме путем сложных превращений в печени и почках, колекальциферол преобразуется в более активные метаболиты, способные регулировать всасывание солей кальция и фосфора в тонкой кишке, реабсорбцию их в почках и отложение в костях. Многокомпонентную регуляцию фосфорно-кальциевого гомеостаза осуществляют в основном паратгормон, витамин D и кальцитонин. При нарушениях гомеостаза кальция и фосфора действие перечисленных веществ на клетки-мишени различных органов (костный мозг, желудочно-кишечный тракт — ЖКТ, — печень, почки) способствует быстрому восстановлению оптимального уровня кальция вне и внутри клеток организма.

В большом числе зарубежных исследований показано влияние дефицита витамина D₃ на развитие заболеваний, непосредственно не связанных с костной тканью. Так, тяжелый дефицит витамина D вызывает обратимую миопатию, характеризующуюся мышечной слабостью, истощением, неустойчивостью походки. Этиология миопатии является многофакторной и связана с вторичным гиперпаратиреозом, гипокальциемией, гипофосфатемией и дефицитом кальцитриола. Прямая ассоциация между дефицитом витамина D и миопатией доказана после обнаружения витамина D в скелетной мышце.

Концентрация $25(\text{OH})\text{D}>16$ нг/мл улучшает функцию мышц нижних конечностей у пациентов старше 60 лет. Метаанализ показал, что комбинированное лечение препаратами кальция и витамином D по сравнению с терапией только кальцием или плацебо значительно (на 22%) уменьшало риск падений.

Доказано также влияние витамина D₃ на иммунный статус. На модели животных установлено положительное действие витамина D на аутоиммунные заболевания, такие как рассеянный склероз, РА, воспалительные заболевания кишечника и СКВ. При более высоком потреблении витамина D зарегистрирован более низкий уровень РА.

Роль витамина D в иммунном ответе остается неясной. Однако известно, что он содержится в периферических одноклеточных клетках, в Т-хелперах типов 1 и 2. $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ уменьшает воспалительную реакцию Т-хелперов 1 и подавляет представление антигена дендритными клетками, которые вовлечены в аутоиммунную реакцию.

В то же время дефицит витамина D увеличивает риск заболевания СД 1-го и 2-го типов. Исследования показали, что дефицит витамина D приводит к снижению продукции инсулина и нарушению толерантности к глюкозе. Кроме того, в исследованиях методом случай—контроль установлено, что применение витамина D улучшало чувствительность тканей к инсулину у взрослых.

Несомненна связь дефицита витамина D₃ с ССЗ и АГ. Снижение концентрации витамина D увеличивает риск развития метаболического синдрома, включая АГ, а нормализация уровня этого витамина уменьшает САД и риск возникновения ССЗ. Продемонстрировано также, что коррекция дефицита витамина D₃ предотвращает дальнейшую гипертрофию кардиомиоцитов у больных АГ.

Поскольку дефицит витамина D влияет на кардиотонические свойства и сосудистую модернизацию, АГ, возможно, увеличивает отрицательное действие дефицита витамина D на сердечно-сосудистую систему. Кроме того, экспериментальные и клинические данные позволяют предположить, что дефицит витамина D вызывает развитие АГ.

Экспериментальные исследования показали, что витамин D участвует в регулировании активации ренина и образовании ангиотензина, подавляя чрезмерную экспрессию ренина.

Обосновано влияние витамина D на снижение риска онкологических заболеваний: противоопухолевый эффект витамина D — результат торможения генов клеточного цикла, индукции апоптоза, сокращения инвазивности опухоли и ангиогенеза. Например, в клеточной культуре рака толстой кишки наблюдается значительное сокращение пролиферации в присутствии $25(\text{OH})\text{D}_3$ или $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Антипролиферативный эффект витамина D обусловлен его аутокринным и паракринным действием через местное преобразование $25(\text{OH})\text{D}$ в его гормонально активную форму через 1 гидроксилазу.

В рандомизированном исследовании, включавшем 1179 женщин в постменопаузе, принимавших кальций, кальций + витамин D или плацебо, отмечено значительное уменьшение заболеваемости раком в группе получавших кальций + витамин D после 4 лет наблюдения. Ежедневный прием витамина D составлял 1100 МЕ.

Появились данные об эффективности при псориазе (системная терапия на протяжении 4—6 мес под контролем уровня кальция в крови) 1,25(ОН)₂D₃, а также его структурных аналогов (кальципотриол, 22-оксакальцитриол), не вызывающих гиперкальциемии (местная терапия).

Все компоненты метаболизма витамина D, а также тканевые ядерные рецепторы к 1 α ,25-дигидроксивитамину D₃ (D-гормону), получившие название «рецепторы к витамину D» (PBD), объединяют в *эндокринную систему витамина D*, которая способна генерировать биологические реакции более чем в 40 тканях-мишенях за счет регуляции PBD транскрипции генов (геномный механизм) и быстрых внегеномных реакций, осуществляемых при взаимодействии с PBD, локализованными на поверхности ряда клеток. Благодаря геномным и внегеномным механизмам D-эндокринная система поддерживает минеральный гомеостаз (прежде всего в рамках кальций-фосфорного обмена), концентрацию электролитов и обмен энергии. Кроме того, она участвует в поддержании адекватной МПКТ, метаболизме липидов, регуляции уровня АД, роста волос, стимуляции дифференцировки клеток, ингибировании клеточной пролиферации, реализации иммунологических реакций (иммунодепрессивное действие).

Дефицит витамина D весьма распространен не только в России, но и во всем мире. По данным литературы, низкий уровень витамина D — 25(ОН)D — определяется у трети пациентов старшего возраста [17]. Наиболее частые осложнения дефицита витамина D₃ связаны с вовлечением скелета и высоким риском переломов, хотя экспериментальные данные доказывают, что низкий уровень витамина D негативно влияет на сердечно-сосудистую, эндокринную и другие системы и органы, увеличивает риск развития злокачественных новообразований. Нормализация концентрации витамина D способствует профилактике данных заболеваний.

Дефицит витамина D₃. В клинике внутренних болезней мы обследовали 134 пациента, среди которых было 44 (32,8%) мужчины (средний возраст 51,6 $\pm$ 15,2 года; средний ИМТ 28,2 кг/м²). Все пациенты имели АГ, а 24 (17,9%) больных — еще и ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хроническую сердечную недостаточность II—III функционального класса. ССЗ констатированы у 126 (94,02%) обследованных (рис. 3). У 18 (13,4%) пациентов имелся СД 2-го типа, у 16,4% — заболевания ЖКТ (хронический гастрит, язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, реже в сочетании с хроническим холециститом), у 14,2% — ХОБЛ.

Лишь у 4 обследованных уровень витамина D₃ соответствовал нормальным значениям, рекомендуемым Международным фондом ОП (2010), >75 нмоль/л (в среднем — 86,7 нмоль/л).

В целом более 97% пациентов с хроническими соматическими заболеваниями имели дефицит витамина D₃. Уровень 25(ОН)D составил в среднем 43,4 $\pm$ 7,6 нмоль/л, а у пациентов моложе 50 лет — 47,8 $\pm$ 9,2 нмоль/л.

У 34 пациентов констатирована гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина крови — 7,1 $\pm$ 0,9 ммоль/л). Нами выявлена достоверная ($r=-0,23$, $p=0,04$) отрицательная корреляция между уровнем общего холестерина и содержанием витамина D₃. У 18 больных СД 2-го типа также получена достоверная ($r=-0,34$, $p=0,043$) отрицательная корреляция между уровнем глюкозы и уровнем витамина D₃ в крови.

При анализе данных денситометрии (центральная денситометрия, аппарат Lunar DPX BRAVO) у 51 (38,1%) больного диагностирован ОП, а у 62 (46,3%) — остеопения (среднее значение по общему T-критерию в позвоночнике составило -1,9 SD). У всех пациентов с диагностированной потерей МПКТ был констатирован дефицит витамина D₃.

Таким образом, практически все пациенты с хроническими соматическими заболеваниями имеют значительный дефицит витамина D₃ (43,4 нмоль/л при норме ≥ 75 нмоль/л). Обнаружена отрицательная корреляция между уровнем витамина D₃ и содержанием общего холестерина и глюкозы в крови. У большинства больных выявлена потеря МПКТ.

Очевидна необходимость коррекции дефицита витамина D₃ у пациентов с соматической патологией.

При выборе препарата для коррекции дефицита витамина D₃ главным критерием должно быть высокое содержание витамина D₃ в препарате (не менее 1000 МЕ). Это соответствует рекомендациям Международного фонда ОП, который в мае 2010 г. опубликовал экспертный консенсус.

Уровень в крови 25(ОН)D:

- ≥ 75 нмоль/л;
- ≥ 30 нг/мл.

Доза витамина D₃ — 800—1000 МЕ (50 нг). При избыточной массе тела, ОП, недостаточном пребывании на солнце — 2000 МЕ.

К сожалению, большинство комбинированных препаратов кальция и витамина D₃ не отвечают данному требованию. Особого внимания заслуживает комбинированный препарат алендроната и колекальциферола (2800 МЕ) фосаванс. Применение данного препарата является патогенетически обоснованным с точки зрения как лечения ОП, так и коррекции дефицита витамина D₃ у больных с соматической патологией.

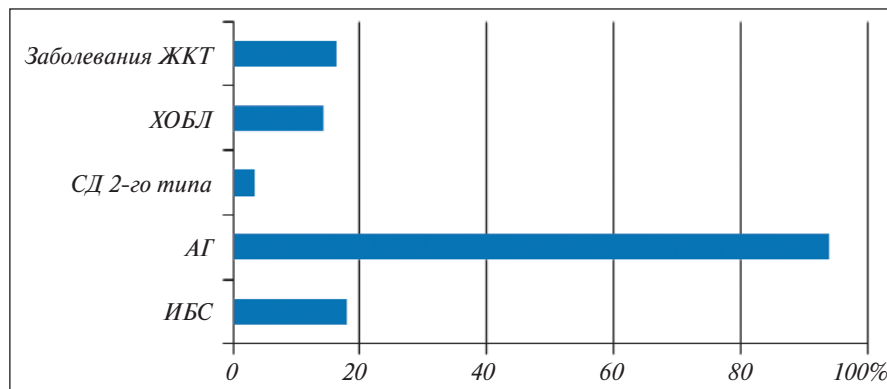


Рис. 3. Структура соматической патологии у пациентов

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

Таким образом, для уменьшения распространенности и тяжести течения ОП участковые терапевты и врачи многопрофильных стационаров должны проводить активный скрининг ОП у соматических больных. Не всегда следует

выполнять костную денситометрию. При наличии очевидных клинических маркеров в ряде случаев может быть назначена антирезорбтивная терапия комбинированным препаратом алендроната и колекальциферола.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лещинский С.В. Археология, этнография и антропология Евразии. <http://www.newsland.ru>
2. Верткин А.Л., Моргунов Л.Ю., Наумов А.В. и др. Остеопороз у пациентов с соматической патологией в зависимости от пола. Остеопороз и остеопат 2007;1:25—8.
3. U.S. Department of Health and Human Services. Bone health and osteoporosis: a report of the surgeon general. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004.
4. Looker A.C., Orwoll E.S., Johnston C.C. Jr. et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. J Bone Miner Res 1997;12:1761—8.
5. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005—2025. J Bone Miner Res 2007;22:465—75.
6. Наумов А.В., Коцеларова Э.Ю., Горюлева Е.И. и др. «Цель оправдывает средства», или ещё раз о скрининге и профилактике остеопороза. Спр поликлин врача 2009;7:5—9.
7. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al., on behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int 2008;19:399—428.
8. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Дегенеративно-дистрофические заболевания костно-суставной системы в современной клинике. Решены ли проблемы? Клин геронтол 2008;14(2):53—9.
9. Van't Hof R.J., Macphree J., Libouban H. et al. Regulation of bone mass and bone turnover by neuronal nitric oxide synthase. Endocrinology 2004;145:5068—74.
10. Hao Y.J., Tang Y., Chen F.B. et al. Different doses of nitric oxide donor prevent osteoporosis in ovariectomized rats. Clin Orthop 2005;435:226—31.
11. Caballero-Alias A.M., Loveridge N., Lyon A. et al. NOS isoforms in adult human osteocytes: multiple pathways of NO regulation? Calcif Tissue Int 2004;75:78—84.
12. Pan W., Quarles L.D., Song L.H. et al. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture. J Cell Biochem 2005;94(2):307—16.
13. Shanahan C.M. et al. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaque. J Clin Invest 1994;93:2393—402.
14. Giachelli C.M., Bae N., Almeida M. et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaque. J Clin Invest 1993;92:1686—96.
15. Witztum J.L., Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. J Clin Invest 1991;88:1785—92.
16. Верткин А.Л., Наумов А.В., Шамуилова М.М. и др. Международный опыт и российский менталитет в профилактике и лечении остеопороза. РМЖ 2010;18(2):55—9.
17. Holick M.F. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. Mayo Clin Proc 2006;81:353—73.

Золедроновая кислота в лечении остеопороза: показания для назначения

Н.В. Торопцова

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Описан механизм действия бисфосфоната (БФ) третьего поколения — золедроновой кислоты (акласта), приведены данные рандомизированных клинических исследований, посвященных изучению эффективности и переносимости препарата. Сделан вывод о том, что золедроновая кислота, назначаемая внутривенно 1 раз в год, может быть препаратом выбора для увеличения приверженности больных лечению, особенно в условиях часто встречающейся у пожилых больных полифармации и когнитивных нарушений. Кроме того, препарат можно назначать женщинам в постменопаузе с целью профилактики ОП 1 раз в 2 года.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность кости, бисфосфонаты, золедроновая кислота.

Контакты: Наталия Владимировна Торопцова epid@irramn.ru

ZOLEDRONIC ACID IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS: INDICATIONS FOR USE

N.V. Toroptsova

Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The mechanism of action of the third-generation bisphosphonate zoledronic acid (Aclasta) is described; the data of randomized clinical trials of its efficacy and tolerability are given. It is concluded that zoledronic acid intravenously administered once a year may be the drug of choice for increasing patients' adherence to therapy, particularly in polypharmacy that is common in the elderly and in cognitive disorders. In addition, the drug may be given to postmenopausal women once every 2 years for the prevention of osteoporosis.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, bisphosphonates, zoledronic acid.

Contact: Nataliya Vladimirovna Toroptsova epid@irramn.ru