

В.П.СМЕТНИК, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии
имени академика В.И.Кулакова» Минздравсоцразвития России

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ:

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ПРИВЕРЖЕННОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ — ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ИЛИ ДЖЕНЕРИКИ

Остеопороз (ОП) — это хроническое прогрессирующее заболевание скелета, приводящее к снижению прочности костной ткани и развитию переломов на фоне незначительных травм. Постменопаузальный остеопороз (ПМО) чаще развивается у женщин в пери- и постменопаузе. За первые 5 лет постменопаузы потеря костной ткани может составлять до 30—35% от всей костной массы. У трети женщин может развиваться остеопороз, что предопределяет их уязвимость для остеопоротических переломов.

Ключевые слова: костная ткань, остеопороз, постменопауза, эстрогены, бисфосфонаты, алендронат

Различают первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз включает постменопаузальный, сенильный, юношеский и идеопатический остеопороз. Постменопаузальный остеопороз составляет 85% в структуре первичного остеопороза [2]. В 2010 г. из 142 млн населения России 32% (45,5 млн) составляли люди старше 50 лет. Прогнозируется, что к 2030 г. в России количество переломов шейки бедра увеличится на 23% и достигнет 144 000 в год. Переломы предплечья также представляют серьезную проблему для России в целом, т.к. большая их часть происходит с октября по апрель в результате падения в гололедицу. В таких городах, как Москва, Тюмень, Хабаровск и Екатеринбург, частота переломов предплечья превышает показатель 1 200 на 100 000 населения, что существенно выше, чем в соседних странах [3].

Основной причиной потери костной ткани у женщин является дефицит эстрогенов. Потеря костной ткани у постменопаузальных женщин включает 2 фазы: быструю и медленную [2]. Быстрая фаза наблюдается в первые 5 лет постменопаузы, когда ежегодно в позвоночнике убывает около 3% костной ткани. Медленная фаза начинается с 55 лет и старше и составляет ежегодную потерю костной

ткани 0,5—1% в зависимости от участка скелета. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к повышению числа и активности остеокластов — клеток-разрушителей, которые стимулируют резорбцию костной ткани.

С увеличением возраста, особенно после 65—70 лет, важную роль играет также вторичный гиперпаратиреоз, развивающийся в результате снижения уровня кальция в крови. При сенильном (старческом) остеопорозе важен дефицит витамина D, снижение абсорбции кальция в кишечнике, снижение реабсорбции его в почках.

В России организация медицинской помощи больным с переломами шейки бедра не лишена недостатков. Например, рентгенография производится чаще, чем в 80% случаев. Однако при этом госпитализация осуществляется лишь в 33—40% случаев, а оперативное лечение проводится лишь 13% пациенток. Летальность в течение года при переломах шейки бедра составляет 45—52%, 33% пациенток прикованы к постели, 42% ограничены в активности. Лишь 15% выходят из дома [3]. Таким образом, в России отмечается низкий уровень госпитализации и редкое оперативное лечение при переломе шейки бедра. Поэтому крайне важным является ранняя диагностика и лечение остеопороза. Затраты на лечение остеопороза в течение одного года после перелома шейки бедра в

Великобритании составляют более 13 500 евро, а в США достигают 21 тыс. долл. [4]. С помощью профилактических и лечебных мероприятий возможно эффективное предотвращение переломов костей, что доказано в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

■ ПРОФИЛАКТИКА ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

Согласно решениям Международной ассоциации по менопаузе принято положение, что первой линией профилактики постменопаузального остеопороза является заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [5]. Безусловно, важную роль играет наследственность, стиль жизни и характер питания. Согласно результатам американского РКИ WHI (Women's Health Initiative — Инициатива во имя здоровья женщин), на фоне ЗГТ снижается риск переломов шейки бедра и позвоночника на 34%, а общая частота переломов снижается на 24% [6]. Тем не менее профилактических мер не всегда хватает: МПК может продолжать снижаться. При установленном же ПМО показана длительная терапия с целью профилактики переломов.

■ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Лекарственная терапия остеопении и остеопороза включает 3 основные группы препаратов: 1) препараты, замедляющие костную резорбцию, 2) препараты, стимулирующие костеобразование, 3) препараты двойного действия.

Первая группа препаратов включает бисфосфонаты (БФ), эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СЭРМ), калцитонин и соли кальция, причем эффективность этих препаратов различается.

При доказанном постменопаузальном остеопорозе препаратами первого выбора патогенетической терапии являются азотсодержащие БФ, обладающие способностью ингибировать остеокласты [7]. История БФ насчитывает более 40 лет. Первое поколение БФ не содержало в своей структуре ато-

мов азота. Различают влияние БФ на клеточном и биохимическом уровнях.

Азотсодержащие БФ ослабляют функцию остеокластов, ингибируя фанрезилпирофосфат синтетазу. Это приводит к дезорганизации цитоскелета, утрате щеточной каемки, нарушению внутриклеточного движения везикул, ускорению апоптоза остеокластов (рис. 1) [7].

■ *Первой линией профилактики постменопаузального остеопороза является заместительная гормональная терапия*

Таким образом, БФ подавляют связывание остеокластов с костной тканью. БФ ведут к потере клетками — предшественниками остеокластов способности к дифференцировке и созреванию, что способствует снижению популяции остеокластов. БФ также влияют и на остеобласты посредством снижения секреции остеокласт-стимулирующего фактора. БФ блокируют апоптоз остеобластов [8].

Гистоморфометрическое исследование биоптатов костей у женщин в менопаузе показало, что прием БФ в течение 5—10 лет способствует улучшению микроархитектоники до пременопаузального уровня.

На биохимическом уровне БФ блокируют синтез мевалоната, секрецию матричных металлопротеиназ и активность тирозинфосфатазы.

При пероральном приеме 1—10% препарата всасывается в желудке и тонком кишечнике. В костях депонируется 20—50% препарата БФ и распределяется как между кортикальной, так и трабекулярной костью, оставаясь в костях практически в течение всей жизни.

БФ обладают высокой эффективностью: переломы позвонков снижаются на 47%, проксимального отдела бедра — на 51—56%, предплечья — на 48% [7].

Для доказательства эффективности алендроната были организованы 3—5-летние рандомизированные исследования. Наиболее крупные из них: FOSIT — многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, включавшее 1 908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 месяцев 10 мг алендроната; исследование FIT — многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2 027 постменопаузальных женщин, получавших 5 и 10 мг алендроната в течение 3 лет, а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 и 10 мг алендроната либо находившихся в группе плацебо. Алендронат показал высокую эффективность: повышая МПК во всех областях измерения от 5,4 до 13,7%, достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51—56%), предплечье (на 48%), у 64% больных уменьшалось прогрессирование деформаций позвонков [9].

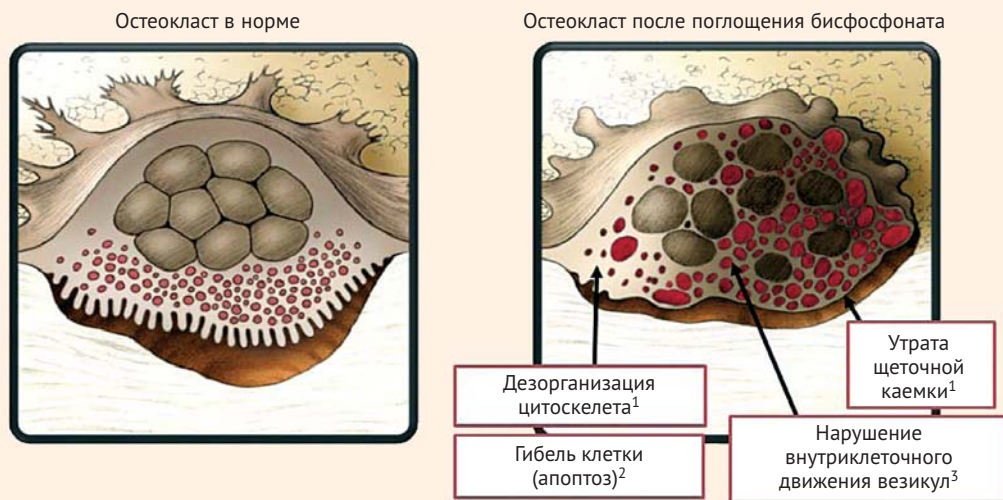
В исследовании 1 258 больных постменопаузальным остеопорозом сравнивались группы паци-

ентов, принимавших алендронат 70 мг один раз в неделю с ежедневным приемом 10 мг. Прирост МПК составил 6,8 и 7,4% соответственно в позвоночнике, 4,1 и 4,3% — в бедре. Нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, гастрит, язва желудка и др.) отмечались в меньшей степени при приеме 70 мг алендроната [10].

Противопоказаниями для терапии алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). Следует соблюдать осторожность при назначении алендроната пациентам с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина 35 мл/мин) коррекции дозы не требуется, однако при снижении клиренса менее 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью [9].

Рисунок 1. Влияние БФ на функцию остеокластов



1. Sato M. et. al. J Clin Invest. 1991; 88:2095—2105. 2.

2. Hughes D.E. et. al. J. Bone Miner Res. 1995; 10:1478—1487.

3. Rogers M. Curr. Pharm Des. 2003; 9:2643—2658.

Алендронат доказал постоянный терапевтический эффект в течение 10 лет лечения. После прекращения терапии алендронатом не наблюдалось повышения потерь костной плотности по сравнению с плацебо [9, 11].

В России накоплен значительный клинический опыт применения алендроната — представителя БФ. Эффективность и переносимость такой терапии остеопороза подтверждают и международные данные.

Алендронат назначают по 70 мг один раз в неделю в течение 3—5 лет (5 лет при тяжелом остеопорозе у пациентов с переломами). Однако точная длительность приема устанавливается врачом с учетом динамики МПК и других клинических факторов.

Алендронат следует принимать за 30 минут до завтрака, запивая полным стаканом простой воды, а также сохранять вертикальное положение тела в течение получаса после приема для минимизации риска гастроэзофагеального рефлюкса.

Одновременно с алендронатом следует назначать кальций по 500—1 000 мг/сут (с пищей или дополнительно) и витамин D по 400—800 МЕ/сут.

Таким образом, БФ (алендронат) — препараты первой линии в лечении постменопаузального остеопороза. У женщин в постменопаузе алендронат повышает МПК в поясничном отделе позвоночника и бедра, а также снижает риск переломов позвонков и невертебральных переломов, включая переломы проксимального отдела бедра.

Мы полагаем, что в ранней постменопаузе с риском остеопороза обоснованно назначение ЗГТ. Комбинация алендроната и ЗГТ в постменопаузе в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, однако нет данных о снижении риска переломов [12].

В этой связи интересен опрос практикующих гинекологов США и Израиля, который показал, что большинство специалистов дополнительно назна-

чают алендронат (71% гинекологов из США и 55,6% израильских специалистов) в случае выраженного снижения МПК ≥ 3 стандартных отклонений и/или снижения МПК на фоне приема ЗГТ [13].

Несмотря на некоторые различия в структуре организации медицинской помощи, в нашей стране остеопорозом также занимаются врачи разных специальностей. Возможно, этим обусловлено низ-

кое качество оказания такой помощи: только 24,1% проводят обследование с целью уточнения причины остеопороза, переломов, состояния фосфорно-кальциевого обмена. Лишь 25% врачей, консультирующих пациентов, назначают правильную терапию [14], включающую

не только кальций и витамин Д, но и антирезорбтивные препараты.

Еще одна проблема в терапии остеопороза — низкая приверженность. Следует отметить, что это общая проблема многих хронических заболеваний [15]. Данные многочисленных исследований из разных стран указывают на низкую приверженность терапии остеопороза [16]. Поэтому важно не только назначить правильное лечение, но и крайне важно следить за регулярностью и правильностью приема лекарств.

В России 47% пациентов не следуют рекомендациям врача по лечению остеопороза. 53% пациентов, прекративших лечение, в качестве основной причины называют высокую стоимость препарата [17].

В России зарегистрированы высокоэффективные пероральные (с еженедельным или ежемесячным приемом) и парентеральные (внутривенные) препараты БФ. К сожалению, эти препараты не входят в список дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО). Поэтому врачу приходится принимать во внимание стоимость назначенного лечения: высокая стоимость препаратов может сделать их малодоступными для пациенток с ограниченными материальными возможностями. Очевидно, что эта старшая возрастная группа пациенток (пенсионеров) — угрожаемая по переломам.

■ Проблема в терапии остеопороза — низкая приверженность. В России 47% пациентов не следуют рекомендациям врача по лечению остеопороза.

Появление на российском фармацевтическом рынке более доступных в ценовом отношении препаратов (дженериков) позволит получать лечение большему числу пациентов. Дженерики — воспроизведенные копии оригинального препарата, которыми общество защищает себя от монополии компании-производителя.

Оценка эквивалентности лекарственных препаратов сводится не только к оценке идентичности молекул — действующих начал лекарственных веществ. Требования, предъявляемые к лекарствам при подтверждении их эквивалентности, затрагивают такие аспекты, как контроль качества производства (соответствие стандартам GMP), сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях. Цель таких требований — обеспечить эффективность и безопасность тера-

пии, которая была доказана в исследованиях оригинальной молекулы [18]. Появление дженериков — закономерный этап развития любого лекарственного средства. Благодаря фармакоэкономическим выгодам Фороза (алендронат) 70 мг в 2011 г. была одним из самых успешных продуктов на рынке остеопороза (она характеризовалась самым высоким темпом роста).

Этот успех неслучаен: дженерики позволяют сократить расходы граждан на лечение при несовершенной системе медицинского страхования. Применение качественных дженериков повышает приверженность лечению и может повлиять на частоту остеопоротических переломов и смертность. Это важно помнить гинекологам при выборе лечения своим пациенткам, особенно с низким материальным достатком.



ЛИТЕРАТУРА

- Лесняк О.М., Торопцева Н.В., Евстигнеева Л.П. Остеопороз: профилактика и ведение больных врачами первичного звена. 2011. — 39 с.
- Сметник В.П. Руководство по климактерию. 2006. — С. 689—692.
- Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии. 2011. — С. 46—52.
- National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: cost-effectiveness analysis and review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment of osteoporosis. Int., 1998, 8 (Suppl. 4):S1—S88.
- Практические рекомендации «Ведение женщин в перименопаузе» / под ред. Сметник В.П. 2010. — 221 с.
- Anderson G.L., Limacher M., Assaf A.R. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial // JAMA. 2004. Vol. 14. P. 1704—1712.
- R.G.G. Russel. Bisphosphonates: The first 40 years. J Bone, 2011; 49:2—19.
- Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des. 2003;9(32): 2643—58.
- Cumming S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // J. Am. Med. Assoc. 1998. Vol. 280. P. 2088—2092.
- Greenspan S., Field-Munves E., Tonino R., Smith M., et al. Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77, 10. P. 1044—1052.
- Greenspan S., Emkey R.D., Bone H.G., Weiss S.R. et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis // Ann. Int. Med. 2002. Vol. 137. p.875—883.
- Evio S., Tiitinen A., Laitinen K., Ylikorkala O., Valimäki M.J. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. Vol. 89, 2. P. 626—631.
- Kaplan B., Aschkenazi-Steinberg S., Yogev Y., Nahum R., Sulkes J., Phisher M. Gynecologists' trends and attitudes toward prescribing hormone replacement therapy during menopause. Menopause. 2002 Sep-Oct; 9(5): 354—9.
- Марченкова Л.А., Древалъ А.В., Крюкова И.В. и соавт. Оценка медицинской помощи больным остеопорозом по результатам анкетирования врачей Московской области. Врач. 2009; 11: 95—102.
- Briesacher B.A. Consequences of poor compliance with bisphosphonates. Bone, 2007;41(5): 882—887.
- Solomon D.H., Avom J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications. Arch. Intern. Med., 2005, 165 (20): 2414—2419.
- Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и соавт. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (Национальный проект «Сила в постоянстве»). Фарматека. 2008. Эндокринология. №3 (157): 73—79.
- Верткин А.Л., Талибов О.Б. Дженерики и эквивалентность: что стоит за терминами. Неотложная терапия. 2004. №1—2. С. 16—17.