

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

ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ОСТЕОПОРОЗ:

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, ДИАГНОСТИКА, 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. Присутствие на рынке эффективных и более доступных экономически дженериков позволяет получать лечение большому числу пациентов.

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

За первые 5 лет постменопаузы потеря костной ткани может составлять до 30–35% от всей костной массы. Остеопороз может развиваться у трети женщин [1].

Различают первичный и вторичный остеопороз. Первичный остеопороз включает постменопаузальный, сенильный, юношеский остеопороз. Постменопаузальный остеопороз составляет 85% в структуре первичного остеопороза [2].

Скелет человека формируется на протяжении первых 20–30 лет жизни. После достижения пиковой костной массы в скелете начинают происходить процессы замены «старой» костной ткани на «новую», последовательные и незаметные для человека (рис. 1).

Каждые 10 лет скелет полностью обновляется. Формирование скелета и дальнейшее его обновление происходят благодаря клеткам – остеобlastам и остеокластам. Основная роль остеобlastов – построение новой костной ткани, а остеокластов – резорбция (разрушение) старой костной ткани. В норме процессы разрушения и образования кости уравновешены. При остеопорозе костные балки рассасываются с большей скоростью, чем строятся новые. В результате происходит истончение костных балок внутри кости, связи между ними становятся менее прочными. Такая кость становится более хрупкой и может легко сломаться (рис. 2).

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 характеризуется ежегодной потерей костной ткани 0,5–1% в зависимости от участка скелета. Дефицит эстрогенов в постменопаузе приводит к повышению числа и активности

остеокластов – клеток-«разрушителей», которые резорбируют костную ткань.

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 важным патогенетическим фактором является дефицит витамина D, снижение аб-

Рисунок 1. Динамика костной массы в течение жизни женщины: рост костной массы (в среднем до 25 лет), стабилизация пиковой костной массы и прогрессирующее снижение костной массы после наступления менопаузы

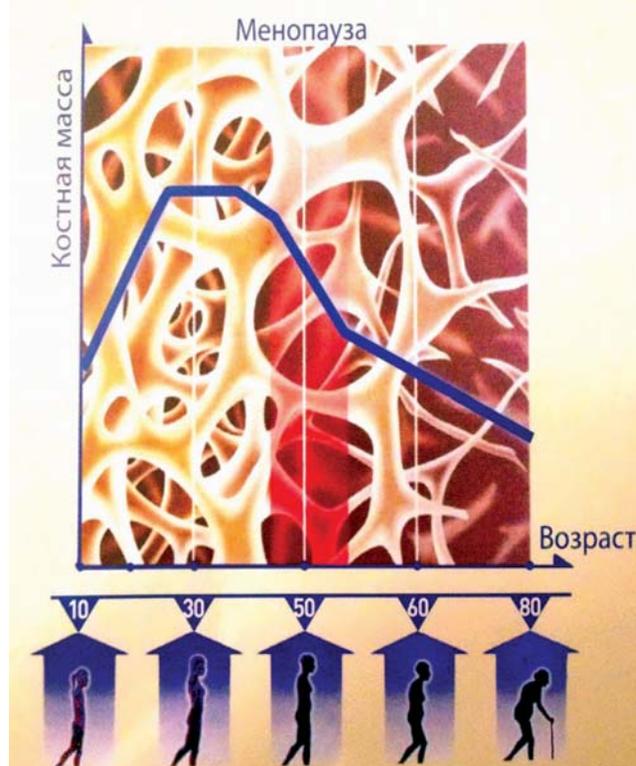
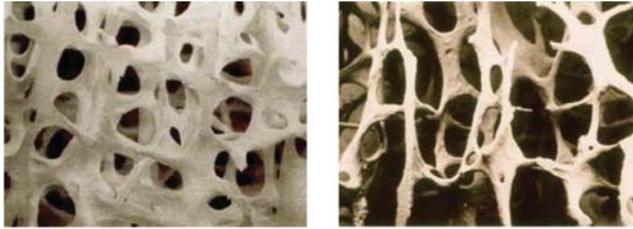


Рисунок 2. Различия в строении здоровой костной ткани и кости при остеопорозе



Здоровая кость

Кость при остеопорозе

сорбции кальция в кишечнике и снижение его реабсорбции его в почках.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Уменьшение костной массы происходит незаметно для человека до тех пор, пока не случится перелом. Характерная особенность остеопороза – переломы костей при небольшом уровне травмы или без таковой, например перелом костей предплечья при падении на ровном месте с высоты собственного роста или перелом позвонка при подъеме груза в несколько килограммов. Следует помнить, что первый перелом резко повышает риск развития последующего.



Для диагностики остеопороза используют рентгенографию и костную денситометрию. Рентгенография позволяет выявить переломы и деформации позвоночника. Один из ее недостатков при диагностике остеопороза – низкая чувствительность, позволяющая определять уменьшение костной массы лишь в поздние сроки заболевания, когда степень снижения минерализации достигает 20–40%.

В то же время рентгенография имеет большое значение для обнаружения остеопоротических переломов позвонков.

Рентгеновская денситометрия (DXA) – метод ранней диагностики остеопороза. Она позволяет определить минеральную плотность костной ткани и предсказать риск развития перелома.

Наиболее точная оценка риска переломов и степени снижения плотности костной ткани осуществляется при определении минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника и проксимальных отделах бедренных костей. Результаты денситометрии обычно представляют в виде Т-критерия, который показывает снижение костной

плотности по сравнению с пиковой (максимальной) костной плотностью, обычно отмечаемой в возрасте 30 лет.

Нормальные значения Т-критерия выше -1. При снижении Т-критерия меньше -2,5 диагностируют остеопороз. Если значения Т-критерия находятся между -1 и -2,5, диагностируют остеопению.

Для пациентов, принимающих глюкокортикоидные гормоны более 3 мес., критерии диагноза несколько иные. Диагноз остеопороза им ставят при значениях Т-критерия ниже -1,5.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Немодифицируемыми (неуправляемыми) называют факторы, которые мы не можем изменить:

- возраст старше 65 лет;
- женский пол;
- постменопауза;
- перелом в анамнезе. Перенесенный женщиной в постменопаузе перелом, случившийся при незначительной травме, означает, что у нее присутствует тяжелый ОП и высок риск повторных переломов;
- переломы при низком уровне травмы у близких родственников (отец, мать, сестры) в возрасте старше 50 лет;
- ранняя (в т. ч. хирургическая) менопауза до 45 лет;
- прием глюкокортикоидов более 3 мес.;
- длительная иммобилизация (более 2 мес.).

Модифицируемыми (управляемыми) считают факторы, которые мы можем изменить:

- курение;
- чрезмерное употребление алкоголя;
- дефицит кальция;
- дефицит витамина D – существенный фактор риска остеопороза. Витамин D необходим, чтобы обеспечить всасывание кальция в кишечнике и обменные процессы в костной ткани;
- низкая физическая активность;
- низкая масса тела. Низким считают индекс массы тела <20 кг/м², а низкой массой тела – 57 кг и менее;
- частые падения увеличивают риск переломов.

Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект (риск возрастает).

Безусловно, важную роль играет наследственность, стиль жизни и характер питания.

ПРОФИЛАКТИКА И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

В качестве профилактики постменопаузального остеопороза применяется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) [3].

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% [4]. При установленном ПМО показана длительная терапия с целью профилактики переломов. Важно также назначение витамина D (800 ЕД/сут) и кальция (1 000–1 500 мг/сут) [5].

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 эстрогены, бисфосфонаты, селективные эстроген-рецепторные модуляторы (СЭРМ).

При доказанном постменопаузальном остеопорозе препаратами первого выбора патогенетической терапии являются азотсодержащие бисфосфонаты. История бисфосфонатов (БФ) насчитывает более 40 лет. Первое поколение БФ не содержало в своей структуре атомов азота. В последующем созданы азотсодержащие БФ, обладающие способностью ингибировать остеокласты [6]. Различают влияние БФ на клеточном и биохимическом уровнях.

Азотсодержащие БФ ослабляют функцию остеокластов, ингибируя фэрнезилпирофосфатсинтетазу. Это приводит к дезорганизации цитоскелета, утрате щеточной каемки, нарушению внутриклеточного движения везикул. БФ ускоряют апоптоз остеокластов (рис. 3) [6].

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 на остеобласты посредством снижения секреции остеокласт-стимулирующего фактора. БФ блокируют апоптоз остеобластов [7].

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

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

Пр 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% [6].

В России накопился значительный клинический опыт применения *алендроната* – представителя БФ. 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, включившее 1 908 постменопаузальных женщин с остеопорозом, получавших ежедневно в течение 12 мес. 10 мг алендроната. Исследование FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 2 027 постменопаузальных женщин, получавших 5 мг и 10 мг алендроната в течение 3 лет, а также длительное 10-летнее наблюдение пациентов, продолжавших получать 5 мг 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 [8].

В исследовании 1 258 больных постменопаузальным остеопорозом сравнивались группы пациентов, 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 [9].

Противопоказаниями для терапии алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (например, ахалазия или стриктура). Алендронат относительно противопоказан больным с острыми заболеваниями верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

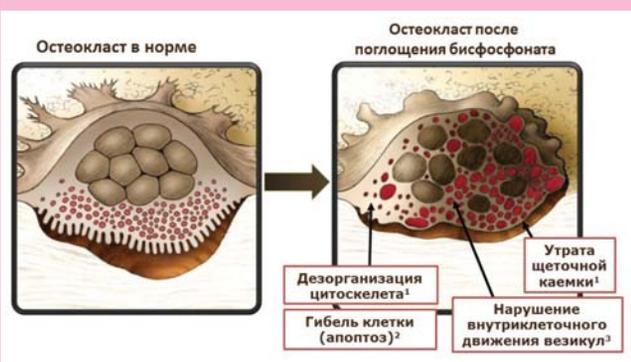
Гипокальциемия и другие нарушения минерального обмена должны быть скорректированы до начала лечения алендронатом. У пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью (при значении клиренса креатинина 35 мл/мин) коррекция дозы не требуется при снижении клиренса менее 35 мл/мин препарат следует назначать с осторожностью [8].

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

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 не определена.

Алендронат следует принимать за 30 мин до еды, запивая полным стаканом простой воды, а также сохранять верти-

Рисунок 3. Влияние бисфосфонатов на функцию остеокластов



кальное положение тела в течение получаса после приема для лучшего прохождения таблетки через пищевод.

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

В ранней постменопаузе для профилактики остеопороза и при наличии показаний для назначения ЗГТ последняя будет благоприятно сказываться и на МПК ткани. А при терапии остеопороза в постменопаузе комбинация алендроната и ЗГТ в большей степени, чем монотерапия, увеличивает МПК в поясничном отделе позвоночника и шейке бедра, при этом данных о снижении риска переломов еще нет [11]. Одновременно с алендронатом следует назначать кальций до суточной потребности 1 500 мг (с пищей или дополнительно) и витамин D по 400–800 МЕ в сутки.

■ Бисфосфонаты обладают высокой эффективностью: переломы позвонков снижаются на 47%, проксимального отдела бедра на 51–56%, предплечья на 48%

Несмотря на высокую эффективность алендроната, данные многочисленных исследований из разных стран указывают на низкую приверженность терапии [12].

Установлено, что при слабой приверженности терапии менее 50% пациентов продолжают лечение менее года. Крайне важно уточнять причину нерегулярного и неправильного приема лекарств.

В.А. Briesacher и сопр. сообщили, что приверженность составила от 42, 9%, 34,5% и 30,6% после 1, 2 и 3 лет лечения [13]; J.R. Curtis и соавт. сообщили о приверженности БФ 44%, 39% 36% через 1, 2 и 3 года соответственно [14].

Польские авторы показали, что 13% женщин, которым был назначен алендронат, даже не начинали лечение, в то время как 20% пациенток прекратили прием в течение первых 4 мес. лечения. Основными причинами отмены алендроната были побочные эффекты: со стороны желудочно-кишечного тракта (61,1%), инфекция (16,67%) [15].

Установлено, что более чем 50% пациентов с хроническими заболеваниями, особенно с остеопорозом, гипертензией и гиперхолестеринемией, прекращают лечение в течение первого года назначения препаратов [13].

В других исследованиях установлено, что при ежедневном приеме алендроната наблюдалась приверженность у 79% пациентов, при еженедельном – у 65%. Частое мониторирование (хотя бы каждые 2 мес.) полезно для повышения приверженности [16].

В России 47% пациентов не следуют рекомендациям врача по лечению остеопороза. 53% пациентов, прекративших

лечение, в качестве основной причины называют высокую стоимость препарата [17].

Остеопорозом занимаются многие специалисты, однако только 24,1% проводят обследование с целью уточнения причины остеопороза, переломов, состояния кальциево-фосфорного обмена. Лишь 25% врачей, консультирующих пациентов, назначают правильную терапию [18].

В России зарегистрированы высокоэффективные пероральные (с еженедельным или ежемесячным приемом) и парентеральные – внутривенные препараты бисфосфонатов. Однако высокая стоимость этих препаратов делает их недоступными для пациентов с ограниченными материальными возможностями. Очевидно, что эта старшая возрастная группа пациенток (пенсионеров) – угрожаемая по переломам. К сожалению, эти препараты не входят в список дополнительного лекарственного обеспечения (ДЛО).

Появление на российском фармацевтическом рынке более доступных препаратов (дженериков) позволит получить лечение большему числу пациентов.

Чем же отличаются оригинальные препараты от дженериков?

Характеристика оригинального препарата:

- впервые синтезирован и запатентован данной компанией;
- прошел полный цикл доклинических и клинических исследований;
- патент и эксклюзивные права защищены в течение 20 лет [19].

Требуется 12–15 лет и около 800 млн долл. от открытия до запуска на рынок нового ЛС.

Характеристика дженериков и их отличия от оригинального препарата:

- дженерики – воспроизведенные копии оригинального препарата;
- отклонения в концентрации активного вещества могут достигать 5%. В странах ЕС допустимо содержание от 80% до 125% по сравнению с оригинальным препаратом;
- состав вспомогательных ингредиентов может быть не идентичен оригинальному препарату;
- правила регистрации дженериков во многих странах упрощены: не проводятся клинические исследования с дженериками, для регистрации достаточно данных о биоэквивалентности.

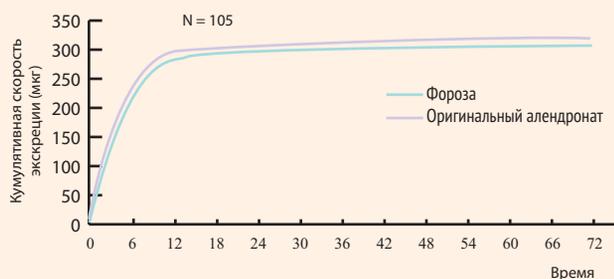
Как известно, при анализе сходства и различия оригинальных препаратов и дженериков необходимо доказать их эквивалентность.

Лекарственные препараты фармацевтически эквивалентны, если они содержат одни и те же активные субстанции в одинаковом количестве и в одинаковой лекарственной форме, отвечают требованиям одних и тех же или сходных стандартов.

Фармацевтически эквивалентные ЛП содержат одинаковые активные ингредиенты в одинаковой лекарственной форме, предназначены для одного способа введения и идентичны по силе действия или концентрации активных веществ [20].

Таким образом, оценка эквивалентности ЛП сводится не только к оценке идентичности молекул — действующих начал лекарственных веществ. Требования, предъявляемые к

Рисунок 4. Средняя кумулятивная экскреция алендроната с мочой



лекарствам при подтверждении их эквивалентности, затрагивают такие аспекты, как контроль качества производства (соответствие стандартам GMP). Эквивалентность ЛС оценивается также по физико-химическим свойствам действующих веществ (степень дисперсности, полиморфизм и др.), свойствам вспомогательных веществ, особенностям технологического процесса, условиям хранения, упаковке (стекло, пластмасса, бумага и т. п.).

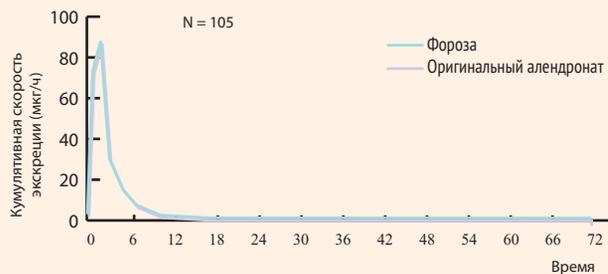
Для оценки эквивалентности ЛС необходимо сопоставлять особенности всасывания и распределения лекарственных веществ в организме человека.

Биоэквивалентные лекарственные препараты — фармацевтически эквивалентные или фармацевтически альтернативные препараты, которые имеют сравнимую биодоступность при исследовании в сходных экспериментальных условиях.

На российском рынке зарегистрирован дженерик алендроната — «фороза».

Для определения биоэквивалентности форозы — алендроната натрия 70 мг в таблетках (Сандоз, Швейцария) и

Рисунок 5. Средняя скорость экскреции алендроната с мочой



фосамакса — алендроната натрия 70 мг в таблетках (Мерк Шарп и Доум, США) в независимой лаборатории (Канада) было проведено одноцентровое открытое рандомизированное двукратно перекрестное исследование. Включено было 106 мужчин в возрасте 18–55 лет. Изучалась средняя кумулятивная экскреция алендроната с мочой (рис. 4) и средняя скорость экскреции алендроната с мочой (рис. 5) [21].

Полученные результаты свидетельствовали о биоэквивалентности алендроната натрия (Фороза®) референс-стандарту (оригинальному препарату) и возможности использования этого препарата для лечения постменопаузального остеопороза и глюкокортикоидного остеопороза.

Следовательно, появление дженериков — закономерный этап развития любого ЛС после окончания патентной защиты. Дженерики позволяют сократить расходы граждан на лечение при несовершенной системе медицинского страхования. Применение качественных дженериков повышает приверженность лечению и оказывает влияние на частоту остеопоротических переломов и смертность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Лесняк О.М., Торопцева Н.В., Евстигнеева Л.П. Остеопороз: профилактика и ведение больных врачами первичного звена. 2011.
2. Сметник В.П. Руководство по климактерию. 2006. С. 689–692.
3. Villiers T.J. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // J. Climacteric. 2013. №16(3). P. 316–337.
4. 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.
5. Практические рекомендации «Ведение женщин в пери- и постменопаузе» / под ред. В.П. Сметник. 2010.
6. R.G.G. Russel. Bisphosphonates: The first 40 years // J. Bone. 2011. №49. P. 2–19.
7. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. // 2003. №9(32). P. 2643–2658.
8. 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.
9. 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-con-trolled study // Mayo Clin. Proc. 2002. Vol. 77, 10. P. 1044–1052.
10. 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 dis-continuation of treatment of postmenopausal osteoporosis // Ann. Int. Med. 2002. Vol. 137. P. 875–883.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.