

С.Г.ГАНИКИН, к.м.н., с.н.с., НИИ ревматологии, Москва

Применение лекарственных препаратов

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА

В течение длительного времени проблеме остеопороза (ОП) уделялось недостаточное внимание, что обусловлено многими объективными и субъективными причинами. В частности, не было четкого понимания сущности заболевания, патогенетических процессов, лежащих в его основе, способов объективной диагностики и лечения. В большинстве случаев ОП воспринимали скорее как дополнительную информацию, полученную при рентгенологическом исследовании, которая имела определенное значение лишь в зависимости от клинической картины конкретного заболевания. Подобное отношение иногда приводило к таким трагическим последствиям, как возникновение переломов, инвалидизация, преждевременная смерть.

Ключевые слова: костная ткань, метаболизм, паратиреоидный гормон, калцитонин, минеральная плотность, остеопороз, кальций, витамин Д

Многочисленные работы в области анатомии, гистологии и физиологии костной ткани позволили сформулировать новое определение ОП: заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов [1]. В ходе эпидемиологических исследований была выявлена высокая распро-

страненность заболевания в странах Западной Европы и Америки. Согласно данным, полученным отечественными исследователями, в нашей стране каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет имеют низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а среди городского населения этого же возраста у 24% женщин и 13% мужчин отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом [2, 3]. Для ОП характерны переломы, возникаю-

еся самым тяжелым проявлением ОП. По данным российских исследователей, смертность после перелома шейки бедра достигает 35% в течение 1-го года, причем более 60% выживших даже через 2 года после перелома продолжают нуждаться в постоянном уходе [4].

Диагностика остеопороза основывается на клинической симптоматике, результатах биохимических анализов, анализах маркеров резорбции и формирования костной ткани, состояния обмена, денситометрии и рентгенологических методах. При проведении лучевых исследований необходимо помнить, что при проведении наиболее доступной на сегодня рентгенографии можно обнаружить наличие остеопении только при потере более 30% костной массы, поэтому этим методом чаще выявляются поздние признаки остеопороза — деформация позвонков или переломы трубчатых костей. Для того чтобы обнаружить очаги патологической резорбции и повышенного метаболизма в костной ткани, идентифицировать литические, смешанные и бластные метастазы в скелете, диагностировать опухоли различного происхождения и распространенности, костно-суставные дегенеративные процессы, а также контролировать результаты назначенной терапии, рекомендуется проводить скintiграфию всего тела в передней и задней проекциях с помощью гамма-камеры через 1—2 ч после введения золедроновой кислоты, меченной ^{99m}Tc. Интерпретация результатов исследования проводится путем оценки распределения препарата в скелете. Золедроновая кислота, меченная ^{99m}Tc, обладает высокой тропностью к костной ткани. Основное вещество лиофилизата — бисфосфонат — золедроновая кисло-

■ Согласно данным, полученным отечественными исследователями, в нашей стране каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет имеют низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПКТ), а среди городского населения этого же возраста у 24% женщин и 13% мужчин отмечается по крайней мере один клинически выраженный перелом.

щие при минимальном травматическом воздействии, или спонтанные переломы в области дистального отдела предплечья, тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости, хотя возможны и другие локализации. Перелом шейки бедра явля-

та, обладающая максимальной аффинностью к участкам повышенного метаболизма и ускоренной резорбции в костной ткани. Зоны патологических изменений в костной ткани характеризуются очагами гиперфиксации препарата резоскан, ^{99m}Tc . Максимум накопления препарата в скелете (до 40% введенной активности) наблюдается через 1–2 ч после введения. Высокое накопление препарата в скелете сохраняется до 8–12 ч наблюдения. Препарат вводят внутривенно в дозе 5 МБк на 1 кг массы тела.

Готовый препарат, приготовленный на основе лиофилизата, содержащегося в одном флаконе, может быть использован для исследования 5 пациентов.

Целью лечения ОП является укрепление костной ткани за счет улучшения ее качества, повышения МПКТ и в итоге снижение риска перелома, причем наилучшие результаты достигаются при использовании комплексного подхода. Очень важно проводить образовательные программы, повышающие приверженность лечению, обучать специальным физическим упражнениям, повышающим мышечную силу и тренирующим равновесие, и использовать специальные протекторы при высоком риске перелома проксимального отдела бедренной кости [1].

Для лечения ОП используют несколько групп препаратов: бисфосфонаты, стронция ранелат (бивалос), кальцитонин, препараты заместительной гормональной терапии, паратиреоидного гормона, соли кальция, витамин Д и его активные метаболиты. Каждый из этих препаратов занимает определенное место в лечении и профилактике ОП¹. Так, бисфосфонаты, бивалос, препараты заместительной гормональной терапии и паратиреоидного гормона относятся к лекарственным средствам первого ряда, а кальцитонин — к препаратам второго ряда. Важно отметить, что витамин Д и его активные метаболиты, а также соли кальция являются важной частью любой схемы лечения ОП, причем их роль существенно возрастает в старших возрастных группах.

БИСФОСФОНАТЫ

По химическому строению бисфосфонаты являются аналогами пирофосфата. Благодаря изменению структуры была повышена активность и устойчивость молекулы к ферментативному гидролизу. Для лечения ОП в настоящее время используют

азотсодержащие бисфосфонаты. В нашей стране для лечения ОП зарегистрированы следующие препараты: алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, ризедронат. Все бисфосфонаты обладают общими свойствами: высоким сродством к гидроксипатиту и способностью подавлять резорбцию костной ткани.

Традиционно эффективность антиостеопоротических препаратов оценивают по нескольким показателям. Самым важным из них является снижение риска перелома, в то время как влияние на МПКТ и уровень маркеров костного обмена являются косвенными признаками улучшения прочности и микроархитектоники костной ткани.

Эффективность бисфосфонатов при лечении ОП подтверждена рядом работ. В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, в котором принимало участие 2027 женщин, получавших 5 и 10 мг алендроната в течение 3-х лет, было выявлено значимое снижение частоты переломов позвонков на 47%, проксимального отдела бедренной кости — на 51–56% и дистального отдела предплечья — на 48% [5, 6, 7]. В исследовании HORIZON была подтверждена эффективность золедроновой кислоты [8]. 7765 женщин с постменопаузальным ОП были рандомизированы в две группы: основную (5 мг золедроновой кислоты 1 раз в год) и группу контроля (плацебо). Пациентки обеих групп принимали 1000–1500 мг кальция и 400–1200 МЕ витамина Д. Через 3 года у лиц, получавших инъекции золедроновой кислоты, отмечалось значимое снижение риска переломов: на 70% — позвонков (переломов, выявляемых по данным рентгеноморфометрии), на 77% — переломов позвонков, сопровождающихся болевой симптоматикой, на 41% — бедра, на 25% — периферических переломов. Эффективным препаратом также

является ибандронат, однако для него доказано только снижение риска перелома позвонков и периферических переломов (в группе высокого риска с МПКТ в шейке бедра -3 SD по Т-критерию). В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании, в котором принимали участие 2946 женщин в постменопаузе с переломами позвонков в анамнезе и показателями МПКТ -2 SD , получавшие на протяжении 3-х лет ибандронат в дозе 2,5 мг/сут или 20 мг через день в течение 24 дней каждые 3 месяца, отмечалось снижение риска переломов позвонков на 62 и 50% соответственно. Дополнительно

■ Для остеопороза характерны переломы, возникающие при минимальном травматическом воздействии, или спонтанные переломы в области дистального отдела предплечья, тел позвонков и проксимального отдела бедренной кости, хотя возможны и другие локализации.

¹ В данной статье не рассматриваются препараты ризедроната и паратиреоидного гормона в связи с их отсутствием в аптечной сети, а также препараты заместительной гормональной терапии, поскольку их применение в общеклинической практике ограничено.

ный анализ показал снижение риска периферических переломов в группе высокого риска (МПКТ ниже — 3 SD по Т-критерию) на 69% [9].

В ряде исследований было показано, что все бисфосфонаты значительно повышают МПКТ. В целом повышение МПКТ при использовании различных бисфосфонатов имеет сопоставимые результаты. В ходе сравнительного годового исследования MOTION [10] было продемонстрировано сходное влияние на МПКТ алендроната (70 мг/нед) и ибандроната (150 мг/мес). При этом повышение МПКТ в позвоночнике составило 5,1 и 5,78%, а в проксимальном отделе бедренной кости — 2,94 и 3,03% соответственно. Трехгодичное исследование эффективности золедроновой кислоты показало значимое повышение МПКТ на 6,71% в позвоночнике и в шейке бедра на 5,6% по сравнению с плацебо [8]. Также отмечалось сходное влияние всех бисфосфонатов на маркеры костного обмена, свидетельствующее об их значимом влиянии на костный обмен.

Все бисфосфонаты обладают хорошим профилем безопасности, а основные побочные эффекты заключаются в их способности вызывать побочные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим бисфосфонаты принимают утром натощак, запивая достаточным количеством жидкости, после чего не следует принимать горизонтальное положение тела во избежание попадания таблетки в пищевод. Противопоказаниями для назначения бисфосфонатов являются наличие заболеваний пищевода (эзофагит, нарушение моторики и др.). Одним из способов решения этой проблемы является применение парентеральных форм, при этом препаратами выбора являются ибандронат или золедроновая кислота. Однако следует помнить, что применение парентеральных форм требует более тщательного контроля биохимических показателей (уровня кальция, фосфора и креатинина). При использовании парентеральных форм нередко случаи гриппоподобных реакций, продолжающихся в среднем 2–3 дня, которые не требуют специального лечения. В большинстве случаев для купирования данного побочного эффекта достаточно назначить жаропонижающие препараты. Серьезным, хотя и достаточно редким, является такое осложнение, как остеонекроз челюсти. Как правило, подобная побочная реакция имеет многофакторный характер и возникает при использовании внутривенных бисфосфонатов, обычно у лиц с

онкологическими заболеваниями или при инвазивных стоматологических процедурах [11].

Бисфосфонаты первого поколения могли вызывать нарушение процессов минерализации костного матрикса. Современные препараты лишены этого недостатка, что было продемонстрировано в ходе исследований, в которых оценивался биопсийный материал [8, 12, 13]. Отдельно следует отметить препарат ксидифон. Этот бисфосфонат отечественного производства представляет собой динатриевую соль бисфосфоновой кислоты. По своей химической структуре он напоминает этидронат, препарат первого поколения бисфосфонатов, который в настоящее время за рубежом

для лечения ОП практически не применяется. Согласно инструкции для предотвращения нарушения минерализации костной ткани рекомендуется прерывистый прием ксидифона. Имеется ряд небольших исследований эффективности препарата, в том числе и работа, оценивающая влияние ксидифона на МПКТ у лиц с ревматоидным артритом [14], где отмечался стабилизирующий эффект этого бисфосфоната на МПКТ. Однако в целом убедительных доказательств эффективности ксидифона при лечении ОП нет [1].

ПРЕПАРАТЫ ДВОЙНОГО ДЕЙСТВИЯ

Одним из перспективных направлений в разработке новых методов лечения является создание препаратов, обладающих двойным эффектом на метаболизм костной ткани: подавлением резорбции, с одной стороны, и активацией процессов костеобразования — с другой. Комбинированное влияние является более физиологичным и оптимальным для нормального функционирования костных ремоделирующих единиц.

Оригинальный препарат стронция ранелата — бивалос, в отличие от большинства лекарственных средств, применяемых в настоящее время для лечения ОП, не только подавляет резорбцию костной ткани, но и активизирует процессы костеобразования. В ряде работ, выполненных *in vitro* и *in vivo*, было подтверждено двойное действие стронция ранелата. Гистоморфологические исследования, выполненные на лабораторных животных, которым назначался стронция ранелат, выявили повышение объемов губчатой и кортикальной костной ткани, увеличение объема минерализации, площади распределения остеобластов, снижение количества и

■ Для лечения остеопороза используют несколько групп препаратов: бисфосфонаты, стронция ранелат (бивалос), кальцитонин, препараты заместительной гормональной терапии, паратиреоидного гормона, соли кальция, витамин Д и его активные метаболиты.

площади распределения остеокластов [15–19]. Аналогичные результаты были получены и в ходе клинических исследований. Так, Alrot M.E. и соавт. [20], оценивая костные биоптаты, полученные в ходе 5-летнего лечения женщин стронция ранелатом, выявили увеличение остеобластических поверхностей на 38% по сравнению с плацебо ($p=0,047$), большую скорость минерализации трабекулярной (8%, $p=0,008$) и кортикальной кости (11%, $p=0,033$). В то же время отмечалось уменьшение эрозированных поверхностей (14%), остеокластических трабекулярных поверхностей (9%) и числа остеокластов (9%). Изменение уровня маркеров костной резорбции, наблюдаемое при применении стронция ранелата, также свидетельствует о двойном эффекте препарата. Так, во всех крупных клинических исследованиях отмечалось значимое снижение маркеров костной резорбции (N-концевого телопептида коллагена I типа, C-концевого телопептида коллагена I типа) и повышение маркера костеобразования, щелочной фосфатазы [21, 22, 23, 25].

Клиническая эффективность стронция ранелата была продемонстрирована в ряде исследований. Результаты метаанализа, проведенного Кокрановской лабораторией, в который вошли наиболее крупные и доказательные исследования (STRATOS, PREVOS, SOTI, TROPOS и др.), свидетельствуют о снижении риска переломов позвонков на 37% (ОР 0,63, 95% ДИ 0,75–0,98) и периферических переломов — на 14% (ОР 0,86 95% ДИ 0,75–0,98) [24]. Снижение риска перелома бедра было отдельно продемонстрировано в группах высокого риска у лиц с МПКТ в шейке бедра ниже 3 SD по Т-критерию. Согласно данным исследования TROPOS прием 2 г стронция ранелата в течение 3-х лет приводил к статистически значимому

снижению риска перелома проксимального отдела бедренной кости на 36% (ОР 0,64, 95% ДИ 0,412–0,997) [23, 25]. Данные метаанализа Кокрановской лаборатории также продемонстрировали положительное влияние стронция ранелата на показатели МПКТ. Так, через 3 года лечения прибавка МПКТ составляла 5,44% в позвонках (95% ДИ 3,41–7,46) и 8,25% — в шейке бедра (95% ДИ 7,84–8,66) [24].

Стронция ранелат имеет хороший профиль безопасности. Среди побочных эффектов в основном наблюдаются диспепсические явления, нарушение стула, диарея, возникающие в первую неделю лечения и в большинстве случаев не требующие отмены

препарата. При изучении безопасности стронция ранелата в метаанализе Кокрановской лаборатории также была выявлена повышенная частота венозных тромбозов — 2,2% по сравнению с группой плацебо — 1,5% (ОР 1,5, 95% ДИ 1,1–2,1) [24]. Однако при дальнейшем анализе причинно-следственной связи между применением стронция ранелата и развитием тромбоэмболии выявлено не было.

Следует отметить, что, как и большинство современных препаратов для лечения ОП, стронция ранелат не влияет на формирование нормальной костной ткани и не вызывает нарушение минерализации [20].

КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Как показывает клиническая практика, врачи, занимающиеся лечением ОП, часто сталкиваются с низкой приверженностью пациентов к назначаемой терапии. Одним из способов решения этой проблемы является комбинирование лекарственных средств. В настоящее время в России зарегистрирован один препарат для лечения ОП — фосаванс, содержащий алендронат 70 мг и витамин Д 2800 МЕ (недельная доза). Однако применяемая доза витамина Д (400 МЕ/сут) довольно мала, поэтому в будущем следует ожидать появления комбиниро-

ванных препаратов с большей дозировкой. Так, в настоящее время проводится международное клиническое исследование комбинированного стронция ранелата и витамина Д.

Кальцитонин — гормон, вырабатываемый преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы. Наряду с паратиреоидным гормоном и витамином Д, кальцитонин участвует в минеральном обмене и существенно

влияет на функционирование костной ткани. В медицинской практике были попытки использования свиного, человеческого кальцитонина и кальцитонина лосося. В настоящее время для лечения ОП применяют кальцитонин лосося в виде подкожных, внутримышечных инъекций или назального спрея, что обусловлено его большей активностью (в 40 раз превышающей таковую у человека). Хотя кальцитонин был одним из первых препаратов, синтезированных для лечения ОП, он сохраняет свои позиции и в настоящее время, благодаря особенностям, позволяющим применять его у определенных групп больных. Например, кальцитонин обладает

■ Важнейшей составной частью любой программы лечения и профилактики остеопороза является адекватное потребление кальция. Согласно клиническим рекомендациям суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом ОП, а также для принимающих глюкокортикоиды и людей старше 65 лет должна составлять 1000—1500 мг.

анальгетическим эффектом у лиц с острой болью, возникшей при компрессионном переломе позвонка. По данным метаанализа 14 рандомизированных клинических исследований, применение кальцитонина в различных формах и режимах выявило значимое уменьшение болевой симптоматики в среднем спустя 7–14 дней после начала приема препарата [26]. Однако следует отметить, что влияние кальцитонина на хроническую боль в спине не доказано [27].

Кальцитонин отличается хорошей переносимостью. В большинстве случаев побочные реакции имеют слабовыраженный характер. У 30% пациентов возникает раздражение слизистой оболочки носа, при парентеральном использовании препарата у 40% наблюдается тошнота, у 35% лиц отмечают покраснение лица и чувство жара [1].

Несмотря на очевидные положительные качества кальцитонина: анальгетический эффект, возможность применения при патологии желудочно-кишечного тракта, редкие побочные эффекты, в настоящее время его считают препаратом второй линии для лечения ОП. Основная причина заключается в том, что его положительное влияние на МПКТ было отмечено в некоторых исследованиях [28, 29], но в настоящее время отсутствуют данные, подтверждающие снижение риска периферических переломов, в т.ч. и шейки бедра. Единственным крупным исследованием, изучавшим влияние кальцитонина на риск переломов позвонков у женщин с постменопаузальным ОП, является PROOF. В ходе данного исследования при применении спрея кальцитонина в дозе 200 МЕ было выявлено снижение риска переломов позвонков в среднем на 33%, в т.ч. на 36% в группе высокого риска. Однако досрочное выбывание 59% лиц, принимавших участие в этом исследовании, существенно снижает его доказательную значимость.

Одним из методов интегральной оценки эффективности препаратов является показатель ЧПЛП (NNT) — число лиц, подвергаемых лечению для достижения одного полезного исхода, величина, обратная абсолютному риску. Например, если значение ЧПЛП равняется 17, это означает, что в среднем для предотвращения неблагоприятного исхода у одного больного, а в нашем случае перелома, лечение должны получать 17 больных [30]. Использование ЧПЛП позволяет в определенной степени свести множество результатов разных исследований к простому показателю, позволяющему оценить степень прилагаемых усилий для получения конкретного результата. При этом важно учитывать ряд факторов, которые могут оказать серьезное влияние на получаемые результаты: дизайн, особенности популяции, продолжительность воздействия, степень приверженности лечению. Так, низкая сте-

пень приверженности к лечению может искусственно завышать значение ЧПЛП. С учетом всего вышесказанного Ringer J. и Doherty J. [31] провели метаанализ, сравнив показатели ЧПЛП при использовании различных средств для лечения ОП: антирезорбтивных (бисфосфоната и ралоксифена) и препаратов, активирующих синтез костной ткани (стронция ранелата и паратиреоидного гормона). В работе были использованы наиболее значимые и сопоставимые исследования: алендронат (FIT), ибандронат (BONE), ризедронат (VERT-NA, HIP), золедронат (HORIZON), ралоксифен (MORE), стронция ранелат (SOTI, TROPPOS) и терипаратид (исследование Neer, et al.). Оказалось, что значение ЧПЛП для предотвращения перелома позвонка колебалось от 9 для стронция, при назначении в дозе 2 г/сут на протяжении 3-х лет, до 21 — для ибандроната, при назначении 2,5 мг/сут. Значения ЧПЛП для предотвращения перелома проксимального отдела бедренной кости были выше, поскольку эти пациенты изначально имели более высокий риск. Наименьшие показатели отмечались у стронция ранелата — 48, при стандартной дозе 2 г/сут, по сравнению с бисфосфонатами, у которых данный показатель достигал значения 91. Согласно полученным результатам все препараты обладали вполне приемлемыми показателями ЧПЛП, хотя авторы отмечали высокую разнородность получаемых значений.

Препараты кальция и витамина Д. Важнейшей составной частью любой программы лечения и профилактики ОП является адекватное потребление кальция. Согласно клиническим рекомендациям суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом ОП, а также для принимающих глюкокортикоиды и людей старше 65 лет должна составлять 1000–1500 мг [1]. У лиц старших возрастных групп недостаточное потребление кальция может приводить к повышению риска переломов, тогда как оптимальное его потребление снижает скорость потери костной ткани [29]. Однако следует отметить, что монотерапия кальцием оказывает слабый клинический эффект, что было продемонстрировано в метаанализе Shea B. и соавт. [32], и поэтому в медицинской практике его назначают в комбинации с витамином Д.

Адекватной заменой кальциевым препаратам является применение оссеин-гидроксиапатитного комплекса, препарата остеокальцина [1]. В этой лекарственной форме удачно сочетаются минеральный и органический компоненты. Кальций, входящий в состав оссеин-гидроксиапатитного комплекса, содержится в виде гидроксиапатита в соотношении с фосфором 2:1, что улучшает его абсорбцию из желудочно-кишечного тракта. Использование гидроксиапатита в качестве источника кальция также позволяет избежать пикового нарастания кон-

центрации кальция в сыворотке, в результате чего фармакокинетическая кривая становится более равномерной. В свою очередь, фосфор, содержащийся в препарате, способствует фиксации кальция в костной ткани и снижает его выведение почками. Оссеин — органическая составляющая оссеин-гидроксипатитного комплекса — придает препарату дополнительные свойства. Локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста бета, инсулиноподобные факторы роста I и II, остеокальцин, коллаген I типа) подавляют резорбтивную активность, принимают участие в синтезе костного матрикса и его минерализации, обеспечивают более полную абсорбцию минерального компонента. Так, в исследовании Vuclín T. и соавт. [33] была выявлена лучшая кишечная абсорбция кальция, входящего в состав оссеин-гидроксипатитного комплекса, по сравнению с глюконатом кальция. В ряде работ был подтвержден стабилизирующий эффект оссеин-гидроксипатитного комплекса на показатели МПКТ у здоровых женщин в постменопаузальном периоде [34], с остеопенией [35], с постменопаузальным и синильным ОП [36, 37]. Также отмечалось стабилизирующее влияние оссеин-гидроксипатитного комплекса у лиц с кортикостероидным ОП [38].

Особый интерес представляет одна из последних работ, выполненная Castelo-Branco [39]. Авторы провели метаанализ, обобщив результаты шести контролируемых клинических испытаний. Они пришли к выводу, что изменения МПКТ в группе лиц, принимавших оссеин-гидроксипатитный комплекс, были значимо выше по сравнению с группой, использовавшей карбонат кальция (1,02%, 95% ДИ 0,63—1,41, $P < 0,00001$).

Следует также отметить хорошую переносимость и безопасность применения оссеин-гидроксипатитного комплекса, что позволяет использовать его в случаях, когда другие препараты могут быть противопоказаны, например при беременности, грудном вскармливании и в молодом возрасте.

Витамин Д и его активные метаболиты являются составной частью единой гормональной системы, регулирующей процессы костного ремоделирования и принимающей участие в фосфорно-кальциевом обмене. Витамин Д существует в двух формах: витамин Д₂ (эргокальциферол), поступающий в организм преимущественно из продуктов растительного происхождения, и витамин Д₃ (холекальциферол), синтезирующийся в кожных покровах под действием ультрафиолетового облучения. В процессе обменных реакций в печени образуется биологически малоактивная транспортная форма — 25-гидроксивитамин Д. Дальнейшее превращение витамина Д в активную форму происходит преимущественно в почках при участии фер-

мента 1 α -гидроксилазы с образованием кальцитриола. В организме здорового взрослого человека ежедневно образуется 0,3—1 мкг кальцитриола.

По данным исследования, проведенного Larpe J. и соавт. [40], люди до 65 лет, ведущие здоровый, активный образ жизни, не нуждаются в дополнительном приеме витамина Д. В то же время у людей старших возрастных групп нарастанию дефицита витамина Д способствует снижение функциональной активности различных органов и систем организма, в т.ч. почек, печени, кишечника, и уменьшение выработки витамина Д в коже [29]. По данным эпидемиологических исследований, в европейских странах, несмотря на различный уровень инсоляции, повсеместно наблюдается дефицит витамина Д у людей старшего возраста [41].

Согласно клиническим рекомендациям монотерапия солями кальция или витамином Д менее эффективна в профилактике костных потерь переломов, чем их комбинация. При этом для пациентов с установленным диагнозом ОП суточная доза элементарного кальция должна составлять 1000—1500 мг, а витамина Д — 800 МЕ [1]. Применение комбинированных препаратов витамина Д не только повышает эффективность проводимой терапии, но и улучшает приверженность пациентов лечению. Показано, что даже небольшие дозы витамина Д (400 МЕ) и кальция (500 мг), принимаемые пожилыми пациентами, через 3 месяца позволяют нормализовать показатели паратиреоидного гормона, маркеров костного обмена, а через год — улучшить показатели МПКТ [48].

В качестве примера комбинированного препарата можно привести натекаль Д₃. Одна жевательная таблетка содержит 1500 мг кальция карбоната (что соответствует 600 мг элементарного кальция) и 400 МЕ холекальциферола (витамина Д₃). Препарат достаточно хорошо переносится и может назначаться на неопределенно длительный срок. Эффективность применения комбинированных средств продемонстрирована в ряде работ. Трехлетнее назначение кальция с витамином Д у женщин с постменопаузой приводило к снижению относительного риска перелома шейки бедра на 27% [42]. Близкие результаты были получены в метаанализе Avenell A, et al. [43]. Так, применение витамина Д в дозировках 800 МЕ с препаратами кальция 1000 мг (2 таблетки натекаль Д₃) значимо влияло на риск перелома шейки бедра (8 исследований,

■ Монотерапия солями кальция или витамином Д менее эффективна в профилактике костных потерь переломов, чем их комбинация. При этом для пациентов с установленным диагнозом остеопороза суточная доза элементарного кальция должна составлять 1000—1500 мг, а витамина Д — 800 МЕ.

46 658 участников, ОР 0,84, 95% ДИ 0,73–0,96). Однако в других исследованиях авторы не обнаружили значимого снижения риска переломов у лиц в возрасте 65–71 лет [47], в том числе и при монотерапии витамином Д в дозе до 800 МЕ [44]. Согласно клиническим рекомендациям в настоящее время нет достаточных оснований для использования комбинации витамина Д и кальция в качестве монотерапии ОП, однако их можно с успехом применять у лиц старше 65 лет с факторами риска гиповитаминоза Д.

Наряду с препаратами нативного витамина Д, в медицинской практике широко используются и его активные метаболиты. Снижение риска переломов любых локализаций почти в 2 раза (ОР 0,52, 95% ДИ 0,46–0,59) и значимый прирост МПКТ подтверждены результатами метаанализа, включавшего в себя 17 рандомизированных клинических исследований [45]. Также были получены дан-

ные о влиянии этих средств на снижение риска переломов позвонков (ОР 0,56, 95% ДИ 0,34–0,92) при лечении глюкокортикоидного ОП [46]. В це-

лом активные метаболиты способны замедлять скорость потери МПКТ, снижать риск переломов позвонков и периферических переломов, но в отношении переломов проксимального отдела бедра данные остаются противоречивыми. Следует отметить, что активные метаболиты обладают большим терапевтическим потенциалом, чем нативный витамин Д, однако

требуют более тщательного контроля за показателями биохимического анализа крови, и прежде всего уровня кальция.

Таким образом, в настоящее время врач имеет доступ к целому ряду лекарственных препаратов для лечения ОП, что позволяет ему учитывать индивидуальные особенности пациента и обеспечивать комплексный подход к лечению.



ЛИТЕРАТУРА

- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации) / Под ред. О.М.Лесняк, Л.И.Бееволенской — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова 1977, 3: 20–27.
- Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов костей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. Остеопороз и остеопатии. 1998, 2: 2–6.
- Меньшикова Л.В., Храмцова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования). Остеопороз и остеопатии. 2002, 1: 8–11.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. Lancet. 1996; 348(9041): 1535–41.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E., et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. JAMA. 1998; 280(24): 2077–82.
- Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C., et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85(11): 4118–24.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 356(18): 1809–22.
- Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C., et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. J Bone Miner Res. 2004; 19(8): 1241–9.
- Miller P.D., Epstein S., Sedarati F., Reginster J.Y. Once-monthly oral ibandronate compared with weekly oral alendronate in postmenopausal osteoporosis: results from the head-to-head MOTION study. Curr Med Res Opin. 2008; 24(1): 207–13.
- Hess L.M., Jeter J.M., Benham-Hutchins M., Alberts D.S. Factors associated with osteonecrosis of the jaw among bisphosphonate users. Am J Med. 2008; 121(6): 475–483.
- Maier G., Fratzl-Zelman N., Fratzl P., Klaushofer K. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). J Bone Miner Res. 2010; 25(1): 48–55.

*Полный список литературы
вы можете запросить в редакции.*