

Современные методы лечения остеопении

О.В.Чумакова, Н.Н.Картамышева

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Изложены принципы коррекции остеопении, обоснованность использования двух групп препаратов: антирезорбентов и средств, стимулирующих костеобразование, их характеристика и схемы лечения.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, кальций, витамин D, кальцитонин, бисфосфонаты, фторид натрия, факторы роста

Modern approaches for treatment of osteopenia

O.V.Chumakova, N.N.Kartamysheva

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Science, Moscow

The article contains the principles of therapy of osteopenia, substantiation of administering antiresorption and bone formation medicines, characteristics thereof, and therapeutic regimens.

Key words: osteopenia, osteoporosis, calcium, vitamin D, calcitonin, bisphosphonates, sodium fluoride, growth factors

Снижение костной массы – остеопения – рассматривается в настоящее время как серьезная клиническая проблема. Достигая своих крайних значений при остеопорозе, она является частой причиной заболеваемости и инвалидности у детей и взрослых, что обуславливает необходимость своевременной и адекватной коррекции снижения костной массы.

Согласно современным представлениям, остеопения – неспецифический термин, означающий снижение костной массы (по данным денситометрии Z-score менее – 1). Остеопороз – заболевание, в основе которого лежит снижение костной массы и нарушение архитектоники костной ткани, которые приводят к хрупкости костей и переломам (по данным денситометрии Z-score менее – 2,5) [1].

Современные подходы к коррекции снижения костной массы основываются на представлениях о кости как динамической системе, в которой постоянно и одновременно протекают процессы резорбции и образования костной ткани – костного ремоделирования, имеющего в своей основе взаимодействие двух клеточных линий: остеобластов и остеокластов [2].

Снижение костной массы – результат рассогласования процессов резорбции и формирования костной ткани. Исходя из этого, целью коррекции остеопении является не просто воздействие на один из двух разнонаправленных процессов костного ремоделирования, а восстановление баланса между ними, при этом уровень метаболизма костной ткани должен приближаться к физиологическому [1, 3].

На сегодняшний день наиболее разработаны методы коррекции снижения костной массы, связанного со старением и

изменением гормонального фона в период менопаузы у женщин. Широко исследуются возможности лечения вторичной остеопении, главным образом стероид-индуцированной; подавляющее большинство работ при этом также посвящено коррекции снижения костной массы у взрослых.

В настоящее время изучается эффективность двух групп препаратов: «костных антирезорбентов», способных замедлять потерю костной массы, и костеобразующих средств, действие которых направлено на восстановление утраченной костной массы.

К «антирезорбентам» относят кальций, препараты витамина D, кальцитонин, бисфосфонаты, эстрогены. Эти препараты максимально эффективны при коррекции остеопении, не достигая значений, соответствующих остеопорозу. Действие антирезорбтивных средств обладает в большей степени профилактической направленностью, предотвращая значительную потерю костной массы за счет подавления костной резорбции [4]. Увеличение костной массы при применении этих препаратов вследствие временного нарушения сопряженности процессов ремоделирования является, по-видимому, преходящим. Величина прироста костной массы (6–8%) оказывается меньше, чем при лечении костеобразующими средствами. Однако в последние годы обсуждается потенциальная эффективность некоторых антирезорбтивных препаратов (кальцитонина, бисфосфонатов) у больных со значениями остеопении, соответствующими остеопорозу [5–7].

Среди «костных антирезорбентов» наиболее широкое применение получили препараты кальция. Определение потребности в кальции у больных с остеопенией в настоящее время обсуждается, однако принято считать, что взрослым пациентам в дополнение к ежедневному употреблению с пищей следует назначать от 800 до 1500 мг элементарного кальция в день [1]. Среди множества препаратов кальция наиболее приемлемыми являются на сегодняшний день средства, содержащие карбонат кальция (кальций сандоз,

Для корреспонденции:

Чумакова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением остеопороза Научного центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, 2/62
Телефон: (095)

Статья поступила 13 10 2002 г., принята к печати 25 12 2002 г

витакальцин, кальций седио). Главное преимущество их состоит в том, что они содержат 40% элементарного кальция, тогда как фосфат кальция – 24%, цитрат – 17%, глюконат – 10%. Однако карбонат кальция может вызывать запоры и метеоризм, а при анацидном состоянии – нерастворим и плохо абсорбируется; у этих больных карбонат кальция принимается только во время еды [8]. Кальций, назначенный в виде цитрата и фосфата, более растворим и лучше абсорбируется у пациентов с ахлоргидрией. У части обследуемых цитрат кальция оказывает более выраженное влияние на костную плотность, чем карбонат [9].

Назначение препаратов кальция всем группам больных с остеопенией, и тем более длительное и непрерывное, вряд ли является оправданным. Безусловно, такое лечение необходимо при низком потреблении кальция и, следовательно, его низком содержании в организме [10]. Нельзя не отметить, что на начальном этапе препараты кальция, угнетая резорбцию костной ткани при отсутствии влияния на костеобразование, приводят к определенному положительному балансу кальция в организме. Однако спустя 3–6 мес происходит восстановление равновесия между костной резорбцией и формированием костной ткани, но на более низком уровне костного метаболизма (во многом из-за супрессии препаратами кальция мощных ремоделирующих факторов – паратиреоидного гормона и кальцитриола), что, в конечном счете, приводит к созданию нулевого или даже отрицательного баланса кальция, вызывает ухудшение состояния больных, препятствует заживлению микропереломов [11].

Традиционно вместе с препаратами кальция назначают витамин D и его аналоги с целью увеличения абсорбции кальция. Однако при достаточном потреблении и содержании кальция в биологических жидкостях организма возможна монотерапия витамином D.

В настоящее время, помимо широко применявшегося ранее кальциферола (150 000–200 000 ME/мес), перспективным является использование препаратов, содержащих активный метаболит витамина D: альфакальцидол (α -D₃-тева, этальфа) и кальцитриол (рокальтрол) в дозе от 0,25 мкг до 1,5–2 мкг/сут. Препараты витамина D увеличивают абсорбцию кальция, улучшают его баланс и повышают плотность костной ткани. Главными побочными действиями их являются гиперкальциемия и гиперкальциурия, которые могут развиться через несколько месяцев и даже лет от начала использования препаратов, иногда – внезапно. В этой связи по возможности должны использоваться наименьшие дозы витамина D. Наличие в анамнезе нефролитиаза является противопоказанием для назначения такой терапии.

Препараты, содержащие активные метаболиты витамина D, имеют преимущества перед кальциферолом: устойчивость, предсказуемость эффектов, короткий период полувыведения, а, следовательно, меньшая частота и выраженность побочных действий. Важным преимуществом, в частности рокальтрола, является его высокая эффективность у больных с хронической почечной недостаточностью. Существенное значение имеет, по-видимому, прямое стимулирующее влияние активных метаболитов витамина D на костное ремоделирование, связанное, возможно, с действием на костные клетки. Эти эффекты в настоящее время обсуждаются, однако известны убедительные данные, свидетельствующие

об отсутствии ожидаемого снижения костеобразования на фоне лечения указанными препаратами, в том числе при стероидном остеопорозе [11–14].

В последние годы все большее внимание исследователей и практических врачей привлекают кальцитонин и препараты из группы бисфосфонатов. Именно эти средства оказываются эффективными при лечении остеопении различной степени выраженности, в том числе соответствующей остеопорозу.

Кальцитонин – мощный быстродействующий ингибитор активности остеокластов. В клинической практике на сегодняшний день используются кальцитонины человека, лосося и угря. Самым активным и наиболее часто используемым является кальцитонин лосося (миакальцик, миакальцин, кальцимар). Известны данные, свидетельствующие о его благотворном влиянии в виде назального спрея и раствора для парентерального применения (подкожные и внутримышечные инъекции) на сохранение костной массы позвоночника и всего скелета при применении в течение 1–2 лет в постоянном или интермиттирующем режиме [7, 15–18].

Важной особенностью кальцитонина является его анальгезирующий эффект, сравнимый с действием нестероидных противовоспалительных средств и других более сильных анальгетиков, по-видимому, связанный со стимуляцией синтеза β -эндорфинов [19].

Препарат безопасен, при его применении отмечены достаточно редкие побочные явления в виде покраснения лица, рвоты, диареи, симптомов ринита (при использовании назальной формы), не требующие отмены лечения.

Необходимо отметить, что существуют исследования, касающиеся успешного применения кальцитонина (миакальцика) при несовершенном остеогенезе и стероидиндуцированном остеопорозе у детей [15, 17]. В то же время нельзя не указать на феномен «остеокластного избегания», связанный со снижением эффективности препарата при длительном (более 12 мес) назначении. Этот феномен объясняется, по-видимому, выработкой антител к кальцитонину, нарушением регуляции кальцитониновых рецепторов на остеокластах или привлечением в процесс костной резорбции новых остеокластов, не ингибированных кальцитонином [15]. Тем не менее кальцитонин (миакальцик) в дозе 100–200 ME/сут является высокоэффективным средством лечения остеопении.

Потенциальные возможности коррекции снижения костной массы бисфосфонатами (этидронат, алендронат, тилудронат) в настоящее время находятся в процессе изучения. Эти препараты обладают существенной антирезорбтивной активностью за счет прямого действия на остеокласты посредством угнетения образования новых остеокластов или снижения их выживаемости, а также уменьшения секреции остеобластами остеокластстимулирующего фактора [20–22]. В последние годы высказывается предположение, что одним из механизмов снижения активности остеокластов является индукция бисфосфонатами апоптоза. Важным является противовоспалительный эффект этих препаратов, связанный с подавлением синтеза провоспалительных цитокинов [22].

Известны исследования, свидетельствующие о существенном повышении минеральной плотности костной ткани при лечении бисфосфонатами [23, 24]. Их эффект основан, главным образом, на значительном угнетении костной резорбции, тем не менее существует опасение в отношении

возможного повышения риска переломов при длительном применении этих медикаментов за счет сочетанного снижения костеобразования [25].

Все бисфосфонаты плохо абсорбируются из желудочно-кишечного тракта, что существенно ограничивает их использование, особенно в детской практике.

Дозы, длительность и оптимальные схемы терапии бисфосфонатами в настоящее время не разработаны.

Наиболее широко используется этидронат (ксидифон). Длительное назначение этидроната (400 мг/сут) прерывистым курсом с дополнительным приемом препаратов кальция и витамина D приводит к существенному приросту костной массы у взрослых.

У детей с тяжелыми почечными остеопатиями применение бисфосфонатов в комплексе с витамином D, препаратами кальция и/или фосфора значительно уменьшает костное повреждение. В комплексной терапии почечных остеопатий ксидифон применяется в дозе 5–7 мг/кг короткими курсами (10 дней каждого месяца).

При лечении детей с несовершенным остеогенезом памидронатом (0,5 мг/кг 1 день, 1 мг/кг 2 дня внутривенно капельно) прекращаются переломы, увеличивается минерализация костной ткани, уменьшаются боли в костях [22].

К костеобразующим средствам, способным вызвать восстановление утраченной костной массы, относят фторид натрия, фрагменты паратиреоидного гормона, а также факторы роста, такие, как инсулиноподобный фактор роста и трансформирующий фактор роста β [26].

Достаточно хорошо изученным среди лекарственных средств, стимулирующих костеобразование, является фторид натрия. Этот препарат существенно повышает костную массу, по-видимому, стимулируя пролиферацию и дифференциацию остеобластов [27]. При этом он влияет на кристаллическую структуру кости и может увеличивать ее хрупкость [28]. В некоторых исследованиях установлено, что применение фторида натрия не уменьшает частоту переломов у больных с остеопорозом, несмотря на существенное увеличение костной массы [29]. Решением выявленной проблемы будет, по-видимому, подбор адекватной терапевтической дозы указанного препарата. В связи с его высокой токсичностью потребуются мониторинг уровня фторида натрия в сыворотке для поддержания терапевтической концентрации.

В последние годы все большее внимание врачей привлекает остеогенон, содержащий оссеин-гидроксиапатитный комплекс, а также факторы роста, в частности трансформирующий фактор роста β , что, по-видимому, обуславливает его костеобразующую активность. Препарат достаточно эффективен при лечении остеопении различной степени выраженности, в том числе соответствующей остеопорозу; не имеет существенных побочных действий при длительном применении. Существуют попытки использования остеогенона как для монотерапии остеопении, так и в комбинации с антирезорбтивными препаратами. Несомненным достоинством его является выраженный анальгезирующий эффект [30].

Основываясь на представлении о костном ремоделировании как сложно регулируемом процессе, в основе которого лежит взаимодействие двух клеточных линий: остеобластов, обеспечивающих образование кости, и остеокластов,

разрушающих костную ткань, была предложена ADFR схема терапии остеопении [31]. Она предполагает избирательную манипуляцию популяциями резорбирующих и костеобразующих клеток и включает активацию (Activation – A) костной резорбции и костного обмена с последующей депрессией (Depression – D) повышенной резорбтивной активности. После свободного интервала (Free – F) – без лечения (2–3 мес) цикл повторяется (Repeated – R) в течение 2–3 лет. Наиболее часто применяемые комбинации: фосфат и бисфосфонат, фосфат и кальцитонин, паратиреоидный гормон и кальцитонин. Несмотря на очевидную привлекательность этой схемы, положительный эффект при ее применении в большинстве приведенных на сегодняшний день исследований получен не был [32–34]. Решение обозначенной проблемы состоит, по-видимому, в поиске активатора, влияние которого не будет сводиться на нет последующим действием антирезорбтивных препаратов.

В целом, необходимо отметить, что в настоящее время нет четко разработанных схем лечения остеопении, не определены наиболее эффективные комбинации лекарственных средств, показания для их применения. Изучение возможных вариантов терапии снижения костной массы проводится, главным образом, у взрослых больных. В детской популяции такие наблюдения крайне немногочисленны.

Исследования последних лет, касающиеся биологии остеобластов и остеокластов, открывают новые возможности для разработки способов лечения остеопении. Важнейшей задачей будущих исследований, по-видимому, является создание и изучение эффективности препаратов, способствующих костному образованию, например, факторов роста или гормонов. Представление о костном ремоделировании как о модели многогранных межклеточных взаимодействий, опосредованных влиянием множества цитокинов и факторов роста, обуславливает необходимость разработки комплексного подхода к предупреждению и патогенетически обоснованному лечению остеопении.

Литература

- 1 Риггз Б.Л., Мелтон Л.Дж. Остеопороз. Пер. с англ. М-СПб: «Издательство БИ-НОМ», «Невский диалект» 2000, 560.
- 2 Manolagas S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev* 2000; 21: 2 115–137.
- 3 Hercz G. Regulation of bone remodeling: impact of novel therapies. *Semin Dial* 2001; 14 1 55–60.
- 4 Riggs B.L., Melton L.J. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620–627.
- 5 Watts W.B., Hams S.T., Genant H.K., et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73–79.
- 6 Lufkin E.G., Wahner H.W., Fallon W.M., et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117 1–9.
- 7 Overgaard K., Hansen M.A., Jensen S.B., Christiansen C. Effect of calcitonin given intramuscularly on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose response study. *Br Med J* 1992; 305 74–79.
- 8 Recker R.R. Calcium absorption and achlorhydria. *N Engl J Med* 1985; 313: 70–73.
- 9 Dawson-Hughes B., Dallal G.E., Krall E.F., et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878–883.

- 10 Recker R.R., Kimmel D.B., Hinder S., Davies K.M. Antifracture efficacy of calcium in elderly women. *J Bone Miner Res* 1994, 9 (Suppl 1): 154.
- 11 Tilyard M.W., Spears G.F., Thomson J., Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992, 326: 357–362.
- 12 Gallagher J.C., Riggs B.L., Goidgar D. The effect of calcitriol on patients with postmenopausal osteoporosis with special reference to fracture frequency. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989, 191: 287–292.
- 13 Schacht E. Rationale for treatment of involutional osteoporosis in women and for prevention and treatment of corticosteroid-induced osteoporosis with alfacalcidol. *Calcif Tissue Int* 1999, 65: 317–327.
- 14 Lakatos P., Nagy Z., Kiss L., et al. Prevention of corticosteroid-induced osteoporosis by alfacalcidol. *Z Rheumatol* 2000, 59 (Suppl 1): 48–52.
- 15 Nishioka T., Kurayama H., Yasuda T., et al. Nasal administration of salmon calcitonin for prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis in children with nephrosis. *J Pediatr* 1991, 118: 703–707.
- 16 Rico H., Hernandez E.R., Revilla M., Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduced vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992, 16: 131–138.
- 17 Nishi Y., Hamamoto K., Kajiyama M., et al. Efficacy of long-term calcitonin therapy by injection and nasal spray on the incidence of fractures in osteogenesis imperfecta. *J Pediatr* 1992, 121: 477–480.
- 18 Overgaard K. Effect of intranasal calcitonin therapy on bone mass and turnover in early postmenopausal women: a dose-response study. *Calcif Tissue Int* 1994, 55: 82–86.
- 19 Pun K.K., Chen L.W.L. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989, 11: 205–209.
- 20 Carano A., Teitelbaum S.L., Konsek J.D., et al. Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro. *J Clin Invest* 1990, 85: 456–461.
- 21 Sahni M., Guenther H.L., Fleisch H., et al. Bisphosphonates act on rat bone resorption through the mediation of osteoblasts. *J Clin Invest* 1993, 91: 2004–2011.
- 22 Матковская Т.А., Попов К.И., Юрьева Э.А. Бисфосфонаты. Свойства, строение и применение в медицине. М: Химия 2001; 224.
- 23 Chesnut C.H., Harris S.T. Short-term effect of alendronate on bone mass and bone remodeling in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 1993, 3 (Suppl 1): 517–519.
- 24 Ravini M., Gatti D., Zamberli N., et al. Long-term effects of a treatment course with oral alendronate of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994, 9: 1833–1837.
- 25 Gertz B.J., Shao B., Hanson D.A., et al. Monitoring bone resorption in early postmenopausal women by an immuno assay for cross-linked collagen peptides in urine. *J Bone Miner Res* 1994, 9: 135–142.
- 26 Rodan G.A., Martin T.J. Therapeutic approaches to bone diseases. *Sci* 2000, 289: 5484–5488.
- 27 Reed B.Y., Zerwekh J.E., Antich P.P., Pak C.Y. Fluoride – stimulated [³H]thymidine uptake in a human osteoblastic osteosarcoma cell line is dependent on transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 1993, 8: 19–25.
- 28 Sogaard C.H., Mosekilde L., Richards A., Mosekilde L. Marked decrease in trabecular bone quality after five years of sodium fluoride therapy. assessed by biomechanical testing of iliac crest bone biopsies in osteoporotic patients. *Bone* 1994, 15: 393–399.
- 29 Kleerekoper M., Peterson E.L., Nelson D.A., et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991, 1: 155–161.
- 30 Коровина Н.А., Творогова Т.М., Репина Е.А. и др. Применение остеогенона при остеопорозе у детей с патологией мочевой системы. *Детская больница* 2002; 17: 17–20.
- 31 Frost H.M. The ADFR concept revisited. *Calcif Tissue Int* 1984, 36: 349–353.
- 32 Hodsman A.B. Effects of cyclical therapy for osteoporosis using an oral regimen of inorganic phosphate and sodium etidronate: a clinical and bone histomorphometric study. *Bone Miner* 1989, 5: 201–212.
- 33 Hodsman A.B., Steer B.M., Fraher E.J., Drost D.J. Bone densitometric and histomorphometric responses to sequential human parathyroid hormone (1–38) and salmon calcitonin in osteoporotic patients. *Bone Miner* 1991, 14: 67–83.
- 34 Steinich T., Hasling C., Charles P., et al. The effects of etidronate on trabecular bone remodeling in postmenopausal spinal osteoporosis: a randomized study comparing intermittent treatment and an ADFR regime. *Bone* 1991, 12: 155–163.

МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

Шведские ученые провели исследование эффективности симптоматического лечения несовершенного остеогенеза (osteogenesis imperfecta) с помощью динатрия памидроната. В проспективном исследовании данный препарат вводился ежемесячно внутривенно 28 детям (в возрасте от 6 мес до 18 лет) с тяжелой формой несовершенного остеогенеза или с менее тяжелыми формами, но с компрессионными переломами позвоночника. В течение 2–9-летнего лечения двойным рентгеновским абсорбциометрическим методом было выявлено постепенное повышение костной плотности как в целом скелете, так и в поясничном отделе позвоночника. Улучшение показателей минерализации костной ткани было продемонстрировано с помощью анализа следующих показателей обмена: уровни щелочной фосфатазы, остеокальцина, проколлаген-1С-терминального пептида, коллаген 1 телеопептида в сыворотке крови и дезоксипиридинолина в моче. Положительный эффект был отмечен у всех больных, а у детей младшего возраста отмечалось максимальное улучшение состояния, исчезновение болей и повышение подвижности. При этом каких-либо серьезных побочных эффектов не наблюдалось.

Источник: *Astrom E., Soderhall S. Arch Dis Child* 2002; 86(5): 356–64.