

Л.Я.РОЖИНСКАЯ, д.м.н., профессор, отделение нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «ЭНЦ» Минздравсоцразвития

# СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ОСТЕОПОРОЗА

**Остеопороз (ОП) — метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. Прочность кости является интегральным производным двух главных составляющих: минеральной плотности кости и ее качества (архитектоника, метаболизм, накопление повреждений, минерализация). Во всем мире ОП является одним из самых распространенных и социально значимых заболеваний. Частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. По расчетным данным, в России ОП может страдать более 10 млн человек. Одна из трех женщин и один из пяти мужчин старше 50 лет имеют ОП. Наиболее тяжелые медико-социальные последствия обусловлены переломами проксимального отдела бедренной кости. Так, смертность в течение первого года после перелома в различных городах России колебалась от 31 до 35%, причем из выживших больных в постоянном уходе нуждаются 78% спустя год и 66% — спустя 2 года.**

*Ключевые слова: остеопороз, постменопауза, эстрогены, кальцитонин, костная ткань*

ОП — мультифакторное заболевание. В патогенезе постменопаузального остеопороза (ПМО) пусковым моментом считают эстрогенную недостаточность. Дефицит эстрогенов ведет к активации и увеличению частоты ремоделирующих циклов и дисбалансу между резорбцией и костеобразованием. Эстрогены действуют на кость через остеобласты, увеличивая синтез инсулиноподобного ростового фактора 1 (ИРФ-1), остеопротегерина (ОПГ), трансформирующего фактора роста b, а также уменьшая продукцию RANKL (лиганда активатора рецептора ядерного фактора капа-гамма), цитокинов (интерлейкина-1). Таким образом, в ответ на дефицит эстрогенов усиливается продукция костно-резорбирующих факторов и снижается выработка стимуляторов костеобразования.

Наиболее типичными для ПМО являются переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости, а для сенильного — проксимального отдела бедренной кости. Остеопороз также следует подозревать, если рост снизился более чем на 2,5 см за год или на 4 см.

Как известно, хорошо собранный анамнез в значительной мере помогает в установлении диагноза и принятия решения о назначении лечения или профилактики. Использование **факторов риска** при диагностике и организации профилактики и принятия решения о назначении лечения ОП приобретает особое значение. Все факторы риска ОП и связанных с ним переломов можно разделить на модифицируемые (потенциально изменяемые) и немодифицируемые (табл.).

Сочетание у одного пациента нескольких факторов риска ОП и переломов имеет кумулятивный эффект: при увеличении их числа риск возрастает.

Решение о начале лечения ОП, в т.ч. и постменопаузального, может быть принято на основе подсчета 10-летнего

абсолютного риска перелома (FRAX). С января 2012 г. в Интернете представлена и российская версия FRAX, где 10-летний риск основных остеопоротических переломов установлен в зависимости от возраста по предложенной диаграмме.

**■ Наиболее типичными для ПМО являются переломы грудных и поясничных позвонков, дистального отдела лучевой кости, а для сенильного — проксимального отдела бедренной кости.**

К средствам профилактики ОП можно отнести прием **кальция и витамина D**, т.к. эти препараты добавляются к препаратам базисного лечения, но в качестве монотерапии ОП они в большинстве случаев не используются, хотя и являются основой профилактики этого заболевания.

Препараты кальция и витамина D — обязательные компоненты любой схемы лечения ОП. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1 000—1 500 мг, а витамина D — 800—2 000 МЕ. Витамин D и кальций могут использоваться в качестве монотерапии ОП только у мужчин и женщин старше 65 лет, а также у пациентов указанной категории для профилактики переломов проксимального отдела бедра. У людей старше 65 лет при снижении клиренса креатинина ниже 60 мл/мин вместо нативного витамина D можно использовать активные метаболиты или аналоги витамина D.

Среди препаратов кальция без витамина D обращает на себя внимание оригинальный препарат **Остеогенон**, в состав 1 таблетки которого входят 178 мг Са, 82 мг фосфора, что соответствует примерно 444 мг гидроксипапатита, а

также неколлагеновые пептиды (трансформирующий фактор роста бета (TGF-beta), инсулиноподобные факторы роста I и II (IGF-I, IGF-II), остеокальцин, коллаген первого типа), что предполагает анаболическое влияние на костный метаболизм. При ОП рекомендован прием 2–4 таблеток 2 раза в день. Благодаря наличию в составе Са и фосфора, а также собственной антиостеопоретической активности Остеогенон может применяться как самостоятельно, так и в составе комбинированной терапии с бисфосфонатами, нивелируя при этом транзиторные гипокальциемии и гипофосфатемии, характерные для этой группы средств, а также с другими препаратами для лечения ОП. Ряд авторов широко применяют Остеогенон при ювенильном остеопорозе. В метаанализе 2009 г., включившем 6 клинических исследований, доказано преимущество Остеогенона перед карбонатом кальция в предотвращении потери МПК при остеопении и остеопорозе. Доказательства его эффектов в отношении снижения риска переломов и двойное метаболическое действие на костную ткань нуждаются в дальнейших исследованиях.

Низкая абсорбция кальция в кишечнике и снижение его потребления с возрастом ассоциируются с повышением риска переломов. Для минимизации побочных эффектов и улучшения всасывания препараты кальция следует принимать во время или после еды. Самый распространенный побочный эффект указанных соединений — метеоризм и запор. Противопоказанием для применения препаратов кальция является гиперкальциурия (выделение кальция с мочой более 400 мг/сут), которая не контролируется тиазидами. Большинству женщин добавки кальция и витамина D могут безопасно назначаться на неопределенный срок.

Витамин D необходим для достаточной абсорбции кальция и нормального костного метаболизма. Недостаток витамина D может привести к вторичному гиперпаратиреозу, который в свою очередь приводит к усилению костного обмена. Данные международных исследований продемонстрировали широкую распространенность дефицита витамина D среди пожилых жителей. При отсутствии гиперкальциемии, кальция карбонат в суточной дозе 1 000 мг и вита-

мин D в дозе 800 МЕ должны использоваться при лечении ОП обязательно. Предпочтительней использовать витамин D3, который входит в состав многих комбинированных препаратов кальция с витамином D3. 1 таблетка этих препаратов содержит 500–600 мг кальция и 200–400 МЕ витамина D3.

**■ Препараты кальция и витамина D – обязательные компоненты любой схемы лечения остеопороза. Суточное поступление кальция (с учетом продуктов питания) должно быть 1 000–1 500 мг, а витамина D – 800–2 000 МЕ.**

Что же касается активных метаболитов витамина D и их аналогов, то в соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями по ОП альфакальцидол показан при первичном ОП у лиц старше 65 лет в следующих случаях: при снижении функции почек (уровень креатинина у женщин >150 мкмоль/л, у мужчин >200 мкмоль/л); когда нет увеличения экскреции кальция с мочой через 6–8 недель от начала терапии нативным витамином D в дозе 600–1 000 МЕ в день; в случае развития интоксикации при применении эффективных доз холекальциферола. Абсолютным показанием к применению активных метаболитов витамина D являются ренальные остеодистрофии при повышении уровня ПТТ в 2–3 раза выше нормы. При лечении необходим контроль уровня кальция в крови через 2, 6, 8 недель лечения, затем 1 раз в 3 месяца.

#### ■ МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ ОП

Все препараты для лечения установленного ОП условно делят на три группы. Средства, преимущественно снижающие резорбцию костной ткани — это эстрогены, селектив-

**Таблица 1. Факторы, ассоциирующиеся с развитием остеопороза и обусловленных им переломов**

Немодифицируемые факторы	Модифицируемые факторы
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ низкая минеральная плотность костной ткани – А</li> <li>■ женский пол – А</li> <li>■ возраст старше 65 лет – А</li> <li>■ белая (европеоидная) раса – В</li> <li>■ семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у родственников (мать, отец, сестры) в возрасте после 50 лет – В</li> <li>■ предшествующие переломы – В</li> <li>■ гипогонадизм у мужчин и женщин А</li> <li>■ ранняя (в том числе хирургическая) менопауза у женщин</li> <li>■ заболевания, приводящие к ОП</li> <li>■ прием глюкокортикоидов – А</li> <li>■ длительная иммобилизация – D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ низкая физическая активность – В</li> <li>■ курение – В</li> <li>■ низкое потребление кальция – А</li> <li>■ дефицит витамина D – А</li> <li>■ склонность к падениям – А</li> <li>■ злоупотребление алкоголем – В</li> <li>■ низкий индекс массы тела &lt;20 кг/м<sup>2</sup> и/или вес менее 57 кг – В</li> </ul>

Примечание: А, В, С и D — уровни доказательности, А — наиболее высокий, D — мнение эксперта.

ные модуляторы эстрогенных рецепторов (СМЭР), кальцитонина, бисфосфонаты, деносуаб. К медикаментам, преимущественно усиливающим костеобразование, относятся анаболические стероиды, андрогены, ПТГ и его фрагменты, соматотропный гормон. Препараты, оказывающие многоплановое действие на костную ткань и на оба процесса костного ремоделирования, — это стронция ранелат, витамин D и его активные метаболиты.

Основным критерием эффективности лекарств, применяющихся для лечения и профилактики ОП, признается снижение частоты новых переломов костей. Наряду с классификацией препаратов по преимущественному механизму действия, существует деление по доказанной возможности для них достоверно предотвращать новые переломы костей. С этих позиций эффективными препаратами считаются бисфосфонаты, деносуаб, паратиреоидный гормон, стронция ранелат, эстрогены, СМЭР, кальцитонины. Для солей кальция и витамина D, а также его активных метаболитов доказана возможность предотвращения внепозвоночных переломов у лиц старше 70 лет и при доказанном дефиците данного витамина. Выбор терапии определяется формой ОП, степенью потери массы кости, наличием предшествующих переломов костей, скоростью прогрессирования ОП. Длительность лечения первичного ОП составляет не менее 3 лет, при тяжелом течении — 5 лет.

**■ Остеогенон может применяться в составе комбинированной терапии с бисфосфонатами, нивелируя при этом транзиторные гипокальциемии и гипофосфатемии, характерные для этой группы средств, а также с другими препаратами для лечения остеопороза.**

Для эстрогенов доказана возможность предотвращать как переломы тел позвонков, так и внепозвоночные переломы. Анализ результатов одной из ветвей исследования WHI, где применялась терапия эстрогеном и прогестагеном в течение 3 лет, демонстрирует снижение риска переломов бедра и позвоночника на 34% и общей частоты переломов на 24%. В мета-анализе на основании рецензий 57 рандомизированных исследований с 1966 по 1999 г. показано, что применение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) в течение 5 лет снижает риск переломов позвоночника в среднем на 34% и переломов других локализаций — на 13%. Показания к применению ЗГТ для профилактики и лечения ОП стали более ограниченными в связи с опубликованием результатов некоторых длительных проспективных исследований, где был показан негативный эффект эстроген-гестагенных препаратов на частоту развития тромбозов, случаев сердечно-сосудистых заболеваний, рака молочной железы, притом что снижалась частота рака толстой кишки. Для профилактики и

лечения постменопаузального остеопороза предпочтительны низкие дозы эстрогенов (1–2 мг) в виде эстрадиола валерата или 17-бета-эстрадиола в сочетании с прогестинами (при интактной матке) или только эстрогены у женщин после гистерэктомии. В ряде случаев возможно применение Тиболона.

С этой точки зрения применение эстроген-гестагенных препаратов для профилактики и лечения ОП можно считать обоснованным в следующих случаях: у женщин до 60 лет с низкой массой кости при отсутствии сердечно-сосудистого риска и риска тромбозов и тромбоэмболий; в ситуации ОП вследствие первичного или вторичного гипогонадизма у женщин; при состоянии после овариоэктомии. Оптимальная длительность лечения ОП с использованием ЗГТ составляет до 3 лет при отсутствии противопоказаний и тщательном динамическом контроле.

За рубежом широко используют **СМЭР второго поколения**, обладающих положительным влиянием на костную ткань и липидный обмен и являющихся антиэстрогенами по отношению к эндометрию и молочным железам, т.е. они не обладают пролиферативным действием на матку и молочные железы. Многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, проведенные в США и Европе, показали достоверный прирост МПКТ на 2–3% в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости, снижение частоты переломов тел позвонков на 30–50%, но нет данных об эффективной профилактике внепозвоночных переломов с помощью указанных лекарств. Противопоказаниями при назначении данного препарата являются тромбозы и тромбоэмболии в анамнезе, выраженные приливы.

Основной эффект **кальцитонина** — торможение резорбции кости за счет первичного угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества, что обуславливает гипокальциемическое действие. Кальцитонин также обладает и выраженным анальгетическим эффектом по отношению к болям в костях. В настоящее время наибольшее распространение получил синтетический кальцитонин лососа. Как правило, кальцитонин применяется в форме назального спрея.

Снижение частоты возникновения новых переломов тел позвонков доказано для ежедневного применения спрея кальцитонина в дозе 200 ЕД в течение 3–5 лет при установленном постменопаузальном ОП.

Согласно российским клиническим рекомендациям по ведению ОП назальный спрей кальцитонина является препаратом второй линии при лечении ПМО. Но он может являться препаратом выбора у больных, имеющих острый болевой синдром на фоне компрессионных переломов тел позвонков при ОП. В настоящее время кальцитонин применяется все реже ввиду невысокой эффективности. Обсуждается возможность канцерогенного действия этого препарата.

**Бисфосфонаты** — синтетические производные фосфоновых кислот, они характеризуются заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P). В зависимости от строения боковых цепей бисфосфонаты

обладают разными свойствами. Применяемые при лечении ОП бисфосфонаты прочно связываются с костным минералом, подавляют резорбцию костной ткани, обладают низкой всасываемостью в ЖКТ, выводятся через почки, длительно задерживаются в костной ткани. Показания к лечению бисфосфонатами следующие: постменопаузальный, сенильный, идиопатический, стероидный ОП; болезнь Педжета; костные метастазы; эктопическая кальцификация. К настоящему времени для лечения ОП зарегистрированы следующие бисфосфонаты: алендроновая кислота (алендронат), ризедоновая кислота (ризедронат), ибандоновая кислота (ибандронат), золедроновая кислота (золедронат). С точки зрения доказательной медицины и возможности предотвращения новых переломов костей для всех этих препаратов доказана высокая эффективность.

**Алендронат** принимают внутрь натощак за 30 минут до еды по 70 мг 1 раз в неделю, ризедронат — по 5 мг ежедневно или 35 мг 1 раз в неделю, ибандронат — по 150 мг 1 раз в 1 месяц натощак за 60 минут до еды или внутривенно струйно по 3 мг 1 раз в 3 месяца. Золедронат по 5 мг в 100 г растворителя вводится в/в капельно 1 раз в год. Длительность приема бисфосфонатов составляет 3–5 лет. Лечение алендронатом в течение 3 лет увеличивает минеральную плотность кости на 6–8%, снижает частоту возникновения новых переломов тел позвонков и периферических костей на 47–56% и не вызывает нарушения минерализации костной ткани. Многолетний опыт лечения и высокая эффективность в отношении предупреждения различных переломов делают последний препарат наиболее часто назначаемым для терапии ОП. Схожие данные получены и по применению **ризедроната и ибандроната**. Бисфосфонаты позиционируются как препараты первой линии для лечения ПМО (алендронат, ризедронат, ибандронат, **золедронат**). Женщинам в ранней менопаузе с низкой МПК для профилактики остеопороза бисфосфонаты можно назначать в уменьшенной дозе (доказана эффективность половинных доз алендроната или введения золедроновой кислоты 1 раз в 2 года).

**Деносуаб** зарегистрирован в России для лечения остеопороза в октябре 2011 г. Этот препарат относится к средствам антирезорбтивной таргетной терапии. Он является полным моноклональным человеческим антителом к RANKL (лиганду ядерного рецептора капа-бета), вырабатываемому в избыточном количестве при остеопорозе и усиливающему образование остеокластов. Проведенные широкие клинические исследования доказали его способность снижать риск переломов тел позвонков на 68%, внепозвоночных переломов — на 20%, переломов проксимального отдела бедренной кости — на 40%. Лекарство хорошо переносится, вводится в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 6 месяцев. Деносуаб можно отнести к препаратам первой линии для лечения ОП.

Механизмом действия **паратиреоидного гормона (ПТГ)** является стимуляция костного обмена, преимущественно костеобразования за счет усиления превращения преостеобластов в остеобласты, усиления функции остео-

бластов, удлинения периода их жизни при интермиттирующем применении малых доз ПТГ. Для лечения ПМО и сенильного ОП у женщин и мужчин применяют фрагменты 1–34, 1–38, интактную молекулу 1–84 ПТГ либо аналоги ПТГ. Данный гормон является единственным препаратом из группы стимуляторов остеогенеза, для которого продемонстрировано достоверное снижение как позвоночных (на 65%), так и внепозвоночных (на 53%) переломов, а также повышение за 2 года лечения МПК на 10–13%. Эти данные получены для терипаратида (1–34 ПТГ), который был зарегистрирован для лечения ОП в России в 2005 г., но пока отсутствует в аптечной сети. Терипаратид назначается в виде однократных ежедневных инъекций, длительность лечения — до 2 лет.

**■ Выбор терапии определяется формой ОП, степенью потери массы кости, наличием предшествующих переломов костей, скоростью прогрессирования ОП. Длительность лечения первичного ОП составляет не менее 3 лет, при тяжелом течении — 5 лет.**

**Стронция ранелат** — единственный препарат, для которого доказано равнонаправленное действие на костное ремоделирование: стимуляция костеобразования на 16–24% и подавление резорбции костной ткани на 10–20%. В больших проспективных исследованиях SOTI (1 649 пациенток в постменопаузе) и TROPPOS (5 091 пациентка) длительностью 5 лет было доказано достоверное снижение частоты возникновения новых переломов на 37–41% через 3 года и на 31% через 5 лет, периферических переломов на 15 и 16% соответственно. При этом существенно повышалась МПК как в позвонках, так и в проксимальных отделах бедренной кости. Оптимальная длительность лечения при ОП с переломами — 5 лет, безопасность и эффективность доказана и при 10-летнем применении. Из побочных явлений проявляются склонность к диарее, головные боли. Препарат противопоказан при наличии в анамнезе тромбозов и тромбоэмболии. Недопустимо повторное назначение стронция ранелата при появлении сыпи или других кожных проявлений на фоне приема препарата. Он назначается ежедневно в виде порошка, растворяемого в воде через 2–3 часа после последнего приема пищи.

Таким образом, в настоящее время доказана эффективность для лечения и профилактики ОП у большого числа препаратов, выбор которых зависит от особенностей конкретного пациента, его степени приверженности к лечению, спектра возможных побочных проявлений лекарства.

