

Современные принципы лечения остеопороза

¹А.В. Глазунов, ²Е.В. Жиляев

¹РМГУ, ²Главный клинический госпиталь МВД РФ, Москва

Цели лечения

Основной целью лечения остеопороза (ОП) является снижение риска переломов (в первую очередь проксимальных отделов бедра и позвонков), которые сопряжены с наибольшей инвалидизацией и летальностью. Риск переломов зависит от многих причин, не всегда связанных с костной прочностью. Важной составляющей риска является склонность пациента к падениям. Способность кости противостоять механическим воздействиям определяется не только степенью минерализации, но и качеством ее микроархитектоники и прочностью матрикса. Классическими примерами роли микроархитектоники являются остеопетроз и результаты лечения большими дозами флюоридов, когда частота переломов значительно возрастает, несмотря на существенно увеличенную минеральную плотность кости (МПК). Значение прочности коллагеновой и неколлагеновой составляющих костного матрикса хорошо иллюстрируется повышенным риском переломов костей у больных с различными врожденными соединительнотканными дисплазиями (включая синдромы Марфана и Элерса–Данло) независимо от уровня МПК.

К сожалению, сегодня из всех перечисленных факторов мы можем реально воздействовать лишь на МПК и частоту падений. Эти же параметры удается достаточно достоверно оценивать до и во время лечения. Хотя имеются данные о характере воздействия на микроархитектонику кости некоторых препаратов, используемых в лечении ОП, говорить о возможности направленной ее коррекции преждевременно. Единственный доступный метод оценки качества структуры кости – гистологическое исследование костных биоптатов – пока широко не используется.

Отбор больных для лечения

Главными клиническими проявлениями ОП являются переломы и их последствия. Поскольку цель лечения – их предупреждение, то в идеале терапия должна быть начата до появления симптомов заболевания. Следовательно, важнейшая проблема – активное выявление больных ОП, подлежащих лечению. Сегодня основным критерием для назначения терапии является уровень МПК. Для его оценки используются преимущественно три метода: ультразвуковая, компьютерно-томографическая денситометрия и двухфотонная рентгеновская абсорбциометрия (dual energy X-ray absorptiometry – DXA).

Ультразвуковая денситометрия (УЗД), оценивающая степень поглощения и отражения ультразвука от близкорасположенных к коже костей (пяточная или лучевая) – недорогой и относительно точный метод. Благодаря мобильной аппаратуре его можно использовать в любом ле-

чебно-профилактическом учреждении. Однако степень корреляции результатов таких исследований с риском переломов позвонков и шейки бедра оказалась недостаточной. В настоящее время УЗД рекомендуется лишь для скрининговых исследований.

Компьютерная томография (КТ), проведенная с использованием специальных фантомов, позволяет с высокой точностью оценить МПК поясничных позвонков и проксимальных отделов бедра, отдельно анализировать компактное и губчатое вещество, а также выраженные остеофиты, окружающие исследуемые кости. В то же время КТ – дорогое исследование (его коммерческая цена в Москве почти втрое превышает таковую DXA), сопряженное со значительной лучевой нагрузкой.

DXA – в настоящее время считается эталонным методом отбора больных для диагностики и лечения ОП. При выраженном остеофитозе в исследуемой зоне и при оценке МПК позвонков, подвергшихся компрессионному перелому, метод может существенно завышать значения МПК. Использование DXA затрудняется отсутствием референсной базы T-критерия для мужчин и использованием различных техник и локализаций измерений.

Оценка результатов исследования проводится по T-критерию (отличие величины МПК пациента от средних популяционных у лиц 20–30 лет соответствующего пола, выраженное в виде числа стандартных отклонений). При значениях T-критерия от -1 до -2,5 констатируется остеопения, при значениях менее -2,5 – ОП. При этом лечение рекомендуется назначать всем лицам с диагностированным ОП, а также пациентам с промежуточными значениями T-критерия (от -1,5 до -2,5) при наличии дополнительных факторов риска.

К сожалению, сегодня мы не можем обследовать все население с помощью DXA (в том числе и по экономическим соображениям). Это обстоятельство заставляет формировать группы риска.

Российские рекомендации предполагают проведение исследования в следующих популяциях:

- женщины 65 лет и старше;
- мужчины 70 лет и старше;
- женщины в постменопаузе, имеющие хотя бы один фактор риска ОП;
 - взрослые, перенесшие перелом при неадекватной травме (по определению ВОЗ, травма, соразмерная с падением с высоты собственного роста или меньшая);
 - взрослые с заболеваниями и состояниями, приводящими к снижению костной массы;
 - взрослые, принимающие препараты, снижающие костную массу;

- выявление при рентгенографии остеопенического синдрома.

Терапия ОП

В лечении ОП можно выделить четыре составляющие:

- общие (немедикаментозные) мероприятия;
- коррекция кальциевого обмена;
- лекарственная коррекция процессов ремоделирования кости;
- динамический контроль за проводимой терапией.

К общим мероприятиям могут быть отнесены коррекция стиля жизни, профилактика падений и использование приспособлений для защиты проксимальных отделов бедра.

Перспективным, хотя и трудноосуществимым, подходом является устранение модифицируемых факторов риска ОП. Так, давно и убедительно доказана связь ОП с курением и злоупотреблением алкоголем. Предположение, что отказ от этих вредных привычек приведет к улучшению течения заболевания, представляется вполне логичным. Однако доказательств этого на настоящий момент нет.

О развитии тяжелого ОП у обездвиженных больных также давно известно. Предполагаемой причиной его является дисбаланс местных факторов, регулирующих остеосинтез и костную резорбцию (простагландины, цитокины, факторы роста), возникающий при недостаточной механической стимуляции костных микроструктур (трабекулы и пластины). Ряд исследований демонстрирует возможность стабилизации МПК у пациентов с ОП под влиянием регулярных дозированных физических нагрузок. Таким пациентам могут быть рекомендованы ходьба и индивидуально подобранный комплекс гимнастики, выполняемой преимущественно в положении стоя.

Обеспечение достаточного поступления белка с пищей также представляется теоретически обоснованной мерой, однако конкретных рекомендаций по количеству и качественному составу пищевого белка для пациентов с ОП пока нет.

Разработаны так называемые протекторы бедра — приспособления, смягчающие удар по большому вертелу бедренной кости при падении. Продемонстрирована их эффективность у пациентов, нуждающихся в постоянном медицинском уходе. Однако из-за неудобства этих устройств приверженность больных лечению оказалась низкой.

Коррекция кальциевого обмена. Хотя ОП не может рассматриваться исключительно как результат нарушения кальциевого обмена, роль дефицита кальция в его развитии представляется очень важной. Эпидемиологическими исследованиями убедительно доказана связь между дефицитом кальция и частотой развития ОП. Рутинное назначение препаратов кальция и витамина D₃ приводит к стабилизации МПК и достоверному снижению частоты как переломов бедра, так и всех непозвоночных переломов (на 26 и 23% соответственно). Нехватка кальция, с одной стороны, ведет к нарушению процессов минерализации кости, что выражается в снижении МПК вследствие накопления в кости неминерализованного костного матрикса (остеоид). С другой стороны, дефицит кальция вследствие пря-

мой стимуляции паращитовидных желез вызывает развитие вторичного гиперпаратиреоза — мощного активатора костной резорбции.

Не менее важной представляется роль нормализации кальциевого обмена в обеспечении эффективности терапии остеотропными препаратами. Большинство современных препаратов для лечения ОП испытывалось в условиях одновременного назначения кальция и витамина D₃ как в основной, так и в контрольной группах. Поэтому их эффективность в отсутствие такого дополнения неизвестна. Однако результаты экспериментальных и некоторых ранних клинических исследований дают основания предполагать, что в условиях дефицита кальция эффективность таких препаратов, как бисфосфонаты, соли стронция, фториды, может значительно снижаться вплоть до отрицательного влияния на механическую прочность кости.

Частота выраженного дефицита витамина D у женщин в постменопаузе составляет 30–40%. У пожилых лиц, перенесших перелом шейки бедра, дефицит витамина D выявляется в 92% случаев. Существенное повышение у них уровня паратиреоидного гормона свидетельствует о наличии и дефицита кальция.

Препараты кальция и витамина D₃, согласно рекомендациям, следует использовать во всех случаях назначения терапии по поводу ОП. Однако вопросы контроля эффективности коррекции кальциевого обмена представляются нам недостаточно проработанными в клинических рекомендациях. Как показывает практика, рутинное назначение кальция в дозе 1000–1500 мг/сут в комбинации с 500–1000 МЕ витамина D₃ далеко не всегда приводит к нормализации уровня кальция в крови и моче. Замена обычного препарата D₃ (эргокальциферола) на его частично активированную форму, альфакальцидол в стандартной дозе 0,5–1 мкг/сут, также не во всех случаях дает достаточный эффект. Следовательно, назначение стандартных доз кальция и витамина D₃ можно считать лишь первым шагом в решении проблемы восстановления кальциевого баланса. Дефицит кальция часто развивается при следующих нарушениях:

- мальабсорбция (всасывание кальция может нарушаться даже при умеренно выраженной стеаторее);
- нарушение синтеза кальцитриола в интерстиции почек (причинами могут быть заболевания, поражающие интерстиций, — хронический пиелонефрит, анальгетическая нефропатия, а также действие глюкокортикоидов);
- генетически обусловленное нарушение структуры кальцитриолтранспортирующего белка.

Обязательно контрольное исследование содержания свободного кальция в крови и суточной моче через 3 мес после назначения терапии. В случае сохранения гипокальциурии и/или гипокальциемии целесообразно провести поиск причин нарушения его всасывания. При мальабсорбции оправдано назначение диеты с пониженным содержанием жиров, особенно тугоплавких, и добавление ферментных препаратов для подавления стеатореи. При нарушении почечного синтеза кальцитриола целесообразна замена витамина D₃ на альфакальцидол. У пациентов с холестатическими заболеваниями печени

часто наблюдаются изменения кальциевого обмена вследствие нарушения печеночного этапа синтеза кальцитриола. В этих случаях показано применение нативной формы этого гормона.

Динамический контроль кальциемии и кальциурии должен проводиться через 3 мес после каждой коррекции лечения. В случае сохранения признаков дефицита кальция следует рассмотреть возможность наращивания дозы альфакальцидола, добавления к лечению тиазидных диуретиков (ТД). Оптимальные сроки контроля эффективности коррекции кальциевого обмена неизвестны. По-видимому, уровень суточной кальциурии является наиболее информативным показателем для динамического контроля. Определенную помощь могут оказать клинические признаки нехватки кальция: синдром тетании (судороги в скелетных мышцах, мышечные туннельные синдромы, признаки эзофагоспазма, спастические боли, связанные с полыми органами), положительный симптом Хвостека. В случаях отсутствия признаков дефицита кальция до начала лечения ОП могут использоваться стандартные дозы препаратов кальция и витамина D₃. Но и в этом случае целесообразен динамический контроль для исключения развития гиперкальциемии и/или гиперкальциурии.

ТД усиливают реабсорбцию кальция в почечных канальцах, увеличивая тем самым содержание его в крови и стимулируя секрецию эндогенного кальцитонина. ТД не упоминаются в действующих рекомендациях по лечению ОП. По-видимому, это связано с тем, что не проводилось рандомизированных исследований влияния этих препаратов на риск переломов. Однако имеются данные больших популяционных исследований, демонстрирующие 30% снижение риска переломов шейки бедра у лиц, принимавших ТД. В литературе нам удалось обнаружить результаты трех рандомизированных контролируемых проспективных исследований влияния ТД на динамику МПК. Во всех продемонстрировано достоверное нарастание МПК у принимавших ТД. Эффект наблюдался как у мужчин, так и у женщин, хотя у последних был выражен сильнее. В то время как в группах плацебо фиксировалось снижение МПК в ходе исследования, в группе лиц, получавших ТД, отмечался ее рост. Таким образом, можно констатировать положительное влияние ТД на МПК (уровень доказательности 1) и возможное позитивное влияние на риск переломов (уровень доказательности 3). С учетом доступности и хорошей переносимости этих препаратов представляется вполне обоснованным их использование в качестве вспомогательных средств при лечении ОП. Особый интерес они представляют в двух группах пациентов:

- лица, у которых не удается устранить признаки гипокальциемии на фоне применения препаратов кальция и витамина D;
- лица, у которых на фоне приема стандартных доз кальция и витамина D при контрольном исследовании выявляется гиперкальциурия.

По нашим наблюдениям, в последней группе часто удается продолжить лечение препаратами кальция и витамина D₃ без снижения их дозы.

Воздействие на процессы ремоделирования кости. Углубление знаний о патогенезе ОП и развитие фармако-

логии привели к появлению новой классификации остеотропных средств. В настоящее время принято выделять препараты, которые замедляют скорость ремоделирования кости, в большей степени подавляя костную резорбцию. Сюда могут быть отнесены заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами и прогестагенами, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, бисфосфонаты и кальцитонин лосося (КЛ). Вторую группу составляют препараты, ускоряющие и остеосинтез и резорбцию, но первый в большей степени. В эту группу включают препараты паратиреоидного гормона — терипаратид (ТПА) и флюориды. Недавно появившаяся группа препаратов комбинированного действия пока представлена единственным средством — стронция ранелатом, который демонстрирует разнонаправленные эффекты на скорость костеобразования (она несколько возрастает) и костной резорбции (умеренно снижается).

ЗГТ. Проспективными исследованиями установлено увеличение МПК при использовании эстрогенов и эстрогенов-прогестагенов. Эпидемиологические данные и результаты метаанализа показали, что при продолжительности лечения более 7 лет частота переломов уменьшается на 50%. В исследовании WHI установлено, что при назначении 0,625 мг/сут конъюгированного эстрогена и 2,5 мг/сут медроксипрогестерона по сравнению с плацебо на 33% уменьшается частота переломов позвонков и бедра. Однако даже продолжительная терапия эстрогенами не уменьшала связанную с возрастом потерю костной массы. Установлено, что протективный эффект эстрогенов на МПК заканчивается в момент прекращения терапии. Актуальным представляется вопрос о наличии внескелетных эффектов у эстрогенов. В исследовании HERS не выявлено влияние комбинированной гормональной терапии на кардиоваскулярные события у женщин с диагностированной ишемической болезнью сердца. Однако в исследовании WHI установлено повышение риска сердечных приступов, инсультов, эмболии легочной артерии, рака молочной железы. Использование эстрогенов увеличивает частоту венозных тромбозов приблизительно в 3 раза и риск рака молочной железы на 26%. Таким образом, соотношение между пользой и неблагоприятными последствиями ЗГТ в целом не может считаться установленным. Кроме того, использование эстрогенов ограничивается весьма широкими противопоказаниями: подозрение на беременность, рак молочной железы или другая эстрогензависимая опухоль, кровотечения гинекологического тракта, тромбофлебиты или указания на тромбозы или тромбоэмболии в анамнезе.

В настоящее время ЗГТ рекомендуется только у пациенток с преждевременной менопаузой или с симптомами дефицита эстрогенов (климактерический синдром). ЗГТ эстрогенами применяется у женщин с недавно развившейся менопаузой. Вопрос о назначении ЗГТ решается для каждой пациентки индивидуально, продолжительность лечения предлагается ограничивать 5 годами. Необходимо тщательное динамическое наблюдение за больной при проведении такой терапии. Рекомендуемые дозы конъюгированных эстрогенов составляют 0,625 мг/сут, однако меньшие дозы также могут

быть эффективны. В наиболее крупных исследованиях доза медроксипрогестерона составляла 2,5 мг/сут.

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов представлены химическими соединениями негормональной природы, которые связываются с рецепторами эстрогенов, подобно эстрадиолу. В костной ткани они проявляют себя как агонисты эстрогенов, а в других тканях (эпителий молочной железы, эндометрий) — как антагонисты женских половых гормонов. К настоящему времени только ралоксифен (эвиста) одобрен для лечения ОП. Рекомендуемая доза составляет 60 мг/сут. Ралоксифен увеличивает МПК в позвонках на 2,7%, в шейке бедра на 2,4% по сравнению с плацебо. В исследовании MORE продемонстрировано достоверное снижение риска переломов позвонков на 30–50% при отсутствии существенного влияния на риск внепозвоночных переломов, включая переломы проксимальных отделов бедра.

Внескелетные эффекты ралоксифена связаны с уменьшением уровня общего холестерина и липопротеидов низкой плотности соответственно на 7 и 11% при отсутствии влияния на липопротеиды высокой плотности. В исследовании MORE при использовании ралоксифена уменьшалась частота рака молочной железы на 76%, а эстрогензависимого рака молочной железы на 90%. Отмечено достоверное уменьшение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у женщин с повышенным риском их развития при отсутствии существенного влияния на сердечно-сосудистый риск в популяции в целом. Как и использование эстрогенов, прием ралоксифена ассоциируется с трехкратным увеличением частоты венозных тромбозов. Другие побочные эффекты — периферические отеки, аккумуляция жидкости в эндометрии без увеличения частоты заболеваний эндометрия, приливы, судороги в ногах. Эффективность и безопасность лечения доказаны в исследованиях продолжительностью до 40 мес. При прямом сравнении с бисфосфонатом алендронатом у пациенток с постменопаузальным ОП ралоксифен оказался менее эффективен в предупреждении риска переломов.

В настоящее время ралоксифен некоторыми национальными рекомендациями отнесен к средствам первой линии в лечении постменопаузального ОП. Российские же рекомендации рассматривают его как препарат резерва.

Бисфосфонаты. В России для лечения ОП зарегистрированы бисфосфонаты этидронат (ксидифон, бонифос), алендронат (фосамакс), ибандронат (бонвива) и золедронат (акласта). Доказано положительное влияние всех этих препаратов на частоту переломов.

Этидронат (динатриевая соль бисфосфононовой кислоты), а в России — ксидифон (калий-натриевая соль 1-гидроксиэтилен-1,1 бисфосфононовой кислоты) рекомендуется применять по интермиттирующей схеме — 400 мг ежедневно в течение 14 дней с повторными курсами каждые 3 мес. Продемонстрирована способность препарата в таком режиме существенно увеличивать МПК и снижать риск переломов позвонков у женщин с тяжелым постменопаузальным ОП.

В США этидронат не зарегистрирован для лечения ОП, однако рекомендации Американского общества

эндокринологов допускают его использование по данному показанию у пациентов, которые не могут принимать зарегистрированные бисфосфонаты (алендронат, ризедронат). В Канаде этидронат зарегистрирован для лечения ОП. В Реестре лекарственных средств РФ (данные на 03.01.2008) зарегистрирован препарат этидроната ксидифон, среди показаний к его использованию есть и «ОП» и «вторичный ОП». Однако Ассоциация ревматологов России не поддерживает его использование для лечения ОП. Нам представляется неоправданным отказ от назначения этого препарата пациентам, которые по каким-либо причинам (чаще всего экономическим) не способны принимать другие бисфосфонаты.

Алендронат назначают в дозе 10 мг/сут или 70 мг 1 раз в неделю. Ежедневная доза 70 мг, как было показано, по влиянию на МПК соответствует дозе 10 мг/сут. Эффективность алендроната доказана у женщин в постменопаузе, в том числе старше 80 лет. Установлено, что лечение предотвращает потерю костной массы и приводит к уменьшению риска вертебральных и невертебральных переломов (бедра и предплечья) на 40–50%. При первичном ОП у мужчин алендронат обеспечивал прирост МПК к концу 3-го года лечения на 8% в позвоннике и на 4,2% в шейке бедра, снижал частоту переломов позвонков. Препарат уменьшает частоту вертебральных переломов и при глюкокортикоидном ОП.

Среди наиболее частых побочных эффектов препарата — поражение верхних отделов пищеварительного тракта: эзофагит, эрозии, геморрагии, рефлюкс, язва желудка. Частота серьезных осложнений — приблизительно 1 на 10 000. Безопасность и эффективность терапии алендронатом доказаны при лечении в течение 10 лет. После прекращения лечения не отмечалось увеличения потери костной массы.

Весьма перспективным бисфосфонатом представляется ибандронат (ибандроновая кислота). Ежедневный пероральный прием препарата в дозе 2,5 мг в течение 3 лет приводил к снижению частоты новых переломов позвонков у женщин на 62%, при этом общая частота побочных эффектов не отличалась от таковой плацебо (исследование BONE). Разработанная новая форма препарата для перорального применения 1 раз в месяц — 150 мг (бонвива) при сравнении с ежедневным приемом 2,5 мг в 2-летнем исследовании продемонстрировала достоверно более выраженный прирост МПК как в проксимальных отделах бедра, так и в позвоннике и сходную хорошую переносимость (исследование MOBILE). Данные о влиянии этого препарата на риск переломов пока отсутствуют. Ибандронат для ежемесячного перорального приема представляет интерес в первую очередь с точки зрения повышения приверженности больным лечению. В исследовании BALTO, которое включало женщин с постменопаузальным ОП, при прямом перекрестном сравнении его с еженедельно принимаемым внутрь алендронатом в течение 6 мес 66% пациенток отдали предпочтение ибандронату, а 26% — алендронату.

С тех же позиций может представлять интерес и внутривенная форма препарата. Так, ибандронат, вводимый по 2 мг 1 раз в 3 мес или по 3 мг 1 раз в 3 мес, в годичном

исследовании показал более высокий прирост МПК по сравнению с ежедневным приемом внутрь 2,5 мг.

Обнадеживают и перспективы использования нового средства этой группы – золедроната. По результатам недавно опубликованного исследования HORIZON (K.W. Lyles и соавт., 2007), золедронат, назначаемый в виде ежегодного внутривенного введения в дозе 5 мг лицам, перенесшим перелом проксимальных отделов бедра, через 3 года лечения позволил на 46% снизить риск переломов позвонков и на 27% – риск внепозвоночных переломов. Кроме того, отмечено достоверное снижение риска смерти от всех причин в основной группе на 28%. Данные экспериментальных исследований дают основания предполагать отсутствие у золедроната способности блокировать активирующее действие паратиреоидного гормона, характерной для других бисфосфонатов. Возможность использования препарата всего 1 раз в год, вероятно, позволит преодолеть еще одну проблему, связанную с применением бисфосфонатов, – низкую приверженность лечению. Для препаратов прежней генерации (алендронат, ризедронат) она оценивалась в 18–45%.

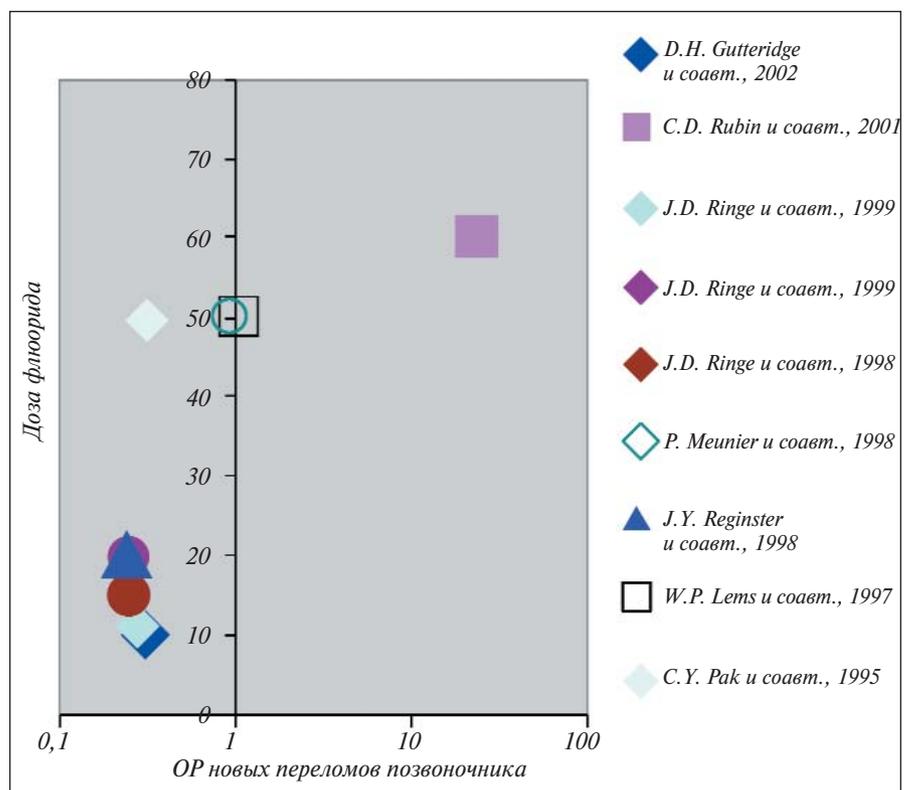
КЛ используется в дозе 100 МЕ внутримышечно или в виде назального спрея по 200 МЕ ежедневно. Как показало 5-летнее исследование PROOF, КЛ в виде назального спрея повышает МПК в позвонках, уменьшает на 36% частоту новых позвоночных переломов, но его влияние на переломы бедра было статистически недостоверным. При лечении ОП у мужчин и глюкокортикоидного ОП продемонстрировано достоверное возрастание МПК, в то время как данные о влиянии его на риск переломов в этих группах отсутствуют.

Важным свойством КЛ является его анальгетический эффект. Препарат рекомендуется использовать при свежих переломах позвонков, сопровождающихся болевым синдромом. Российские рекомендации также предлагают его применение при хронической боли, обусловленной компрессией позвонков. Побочные эффекты при лечении развиваются в 20% случаев и включают в себя тошноту и рвоту, местные воспалительные реакции, раздражение слизистой оболочки носа, приливы жара, кожную сыпь. Однако серьезные побочные эффекты встречаются менее чем в 1% случаев. Противопоказанием к назначению КЛ является повышенная чувствительность к препарату. Продолжительность эффекта и возможность «рикошета» после прекращения лечения не установлены. На настоящий момент российскими и канадскими рекомендациями препарат отнесен ко второй линии лечения постменопаузального ОП и к первой ли-

нии лечения ОП у мужчин и кортикостероидного ОП. Канадскими рекомендациями также поддерживается его использование для лечения ОП у небеременных женщин в менопаузе с указанием, однако, на отсутствие доказательной базы.

ТПА – N-терминальный фрагмент (1–34-аминокислоты) паратиреоидного гормона человека. Американское общество эндокринологов рекомендует применение ТПА при постменопаузальном ОП и у мужчин с идиопатическим или гипогонадальным ОП с повышенным риском переломов или у пациентов с неэффективностью либо невозможностью проведения другой терапии ОП. ТПА применяют в виде подкожных инъекций в дозе 20 мкг/сут ежедневно. Доказано, что ТПА уменьшает риск вертебральных и вневертебральных переломов при постменопаузальном ОП соответственно на 65 и 54%. Отмечено сохранение защитного эффекта у женщин в постменопаузе по крайней мере на протяжении 18 мес после прекращения лечения. Препарат увеличивает МПК в позвоночнике и шейке бедра у мужчин при лечении более 11 мес. Продemonстрировано достоверное снижение риска переломов позвонков у мужчин. При глюкокортикоидном ОП показана способность препарата достоверно повышать МПК. Российскими рекомендациями предлагается использование препарата при тяжелом постменопаузальном ОП, а также при недостаточной эффективности других препаратов, при лечении ОП у мужчин, особенно старше 70 лет.

Побочные эффекты были невыраженными и непродолжительными: тошнота, ортостатическая гипотензия,



Зависимость эффективности флюоридов от используемой дозы (по данным разных исследований). ОР – относительный риск. Значения < 1 соответствуют преимуществу флюорида перед группой сравнения

транзиторная и асимптомная гиперкальциемия. При лечении рекомендуется мониторинг кальциемии и кальциурии. Эффективность и безопасность лечения препаратом более 3 лет неизвестны.

Флюориды. Фтористые соединения — фторид (флюорид) натрия и флюорофосфат натрия применяют для лечения ОП с 1960 г. Продемонстрирована способность этих препаратов ускорять формирование новой кости и быстро повышать МПК. Последующие рандомизированные проспективные исследования влияния флюоридов на частоту переломов дали весьма разноречивые результаты. Так, использование их в дозах 50–75 мг (в пересчете на флюорид натрия) в большинстве исследований не сопровождалось уменьшением риска переломов. Более того, в одной из работ отмечено достоверное возрастание риска невертебральных переломов, несмотря на значительное возрастание МПК. Этот парадокс объясняется ухудшением микроархитектоники кости и формированием кристаллов фтор-гидроксиапатита, часто не связанных с коллагеном и поэтому не улучшающих костную прочность. В то же время в исследованиях, в которых флюориды использовались в низких дозах (10–20 мг в пересчете на флюорид натрия) на фоне приема препаратов кальция, а в ряде случаев — и других антирезорбтивных средств, продемонстрировано значительное и достоверное снижение риска переломов позвоночника (см. рисунок). В российских рекомендациях флюориды отнесены к средствам для лечения ОП третьей линии при их использовании в дозе 20 мг элементарного фтора в сутки.

Комбинированная терапия ОП

Источник	Комбинация	Влияние на МПК
D.M. Black и соавт., 2003	Терипаратид + алендронат	Отсутствие эффекта
O. Jonnel и соавт., 2002	Ралоксифен + алендронат	Отсутствие эффекта
Alexandersen и соавт., 1999	Эстрогены + флюорид	Достоверное повышение
J.Y. Reginster и соавт., 2003	Ралоксифен + флюорид	Достоверное повышение
S. Evio и соавт., 2004	Алендронат + ЗГТ	Достоверное повышение
V. Ettinger и соавт., 2004	Алендронат + ралоксифен Алендронат + терипаратид	+ 4,1% +10,2%

Стронция ранелат (бивалос). Сегодня единственный препарат с двойным механизмом действия, способный одновременно повышать образование и подавлять резорбцию костной ткани, в результате чего баланс ремоделирования кости изменяется в пользу остеосинтеза. Препарат назначают в дозе 2 г/сут. В исследовании SOTI установлено, что лечение в таком режиме в течение года приводит к снижению риска любых позвоночных переломов на 49%, а через 3 года — к уменьшению риска повторных переломов на 41% у пациенток с перенесенными позвоночными переломами, кроме того, МПК поясничных позвонков увеличивается на 14,7%, шейки бедра — на 8,3%. В исследовании TROPIS показано, что в группе женщин 74 лет и старше и у имевших Т-индекс -2,4 через 3 года лечения МПК шейки бедра повышается на 8,3%, что сопровож-

дается снижением частоты переломов бедра на 36%. Кроме того, достоверно снижается риск развития основных остеопоротических переломов (плечевая и тазобедренные кости, крестец, ребра, шейка бедра, ключица, запястье). Для стронция ранелата доказана способность снижать риск позвоночных и периферических переломов у женщин с ОП в возрасте 80 лет и старше уже к концу первого года лечения. Этот эффект сохранялся в течение 3 лет при продолжении терапии. При продолжении терапии в течение 5 лет эффект ее снижался незначительно.

Существенными являются также результаты, свидетельствующие об эффективности препарата при остеопении, что предполагает возможность использования бивалоса для профилактики переломов. При проведении костной биопсии установлено, что при лечении препаратом создается новая костная ткань с нормальной структурой и минерализацией (пластинчатая без фиброза, с нормальной минерализацией и без остеомаляции). Важно, что положительное влияние стронция ранелата на риск переломов не зависит от различных факторов (возраст, величина Т-критерия МКП, переломы у пациента и его родственников, индекс массы тела, табакокурение) и было практически одинаковым во всех исследованных группах.

Убедительно продемонстрирована способность бивалоса улучшать качество жизни больных с ОП. Показано также уменьшение боли в спине и замедление снижения роста у таких пациентов. При этом переносимость препарата не отличалась от таковой плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами являлись тошнота, диарея, головная боль.

Интересна история изучения влияния солей стронция на костный метаболизм. Первые результаты опубликованы Lehnerdt в 1910 г. Однако дальнейшие исследования, проведенные на фоне кальцийдефицитной диеты, дали скорее негативные результаты, что привело к прекращению работ в этом направлении на несколько десятилетий. Лишь в 1980 г. эффективность препарата была подтверждена в экспериментах на животных, получавших диету со стандартным содержанием кальция. Эти факты позволяют предполагать наличие зависимости действия солей стронция от степени устранения дефицита кальция: препарат может оказаться малоактивным у пациентов, у которых дефицит кальция сохраняется на фоне приема его в стандартных дозах.

Комбинированная терапия. Важным представляется изучение сравнительной эффективности различных препаратов и целесообразности их комбинированного использования (см. таблицу). К сожалению, мы располагаем результатами лишь единичных исследований, посвященных этой проблеме. Так, изучалось влияние 60 мг ралоксифена и 10 мг алендроната и их совместного использования. Было установлено, что алендронат по влиянию на МПК и лабораторные показатели в 2 раза превосхо-

дил ралоксифен, но корреляция с частотой переломов неизвестна. Комбинация препаратов оказывала еще меньший эффект на исследуемые показатели, а частота риска переломов не оценивалась.

Было проведено также изучение эффективности комбинированной терапии 60 мг ралоксифена и 20 мг монофлюорофосфата по сравнению с лечением одним монофлюорофосфатом. Показано, что сочетанная терапия оказывает превосходящее действие на МПК, баланс костного формирования и резорбции и может уменьшать риск переломов.

Завершено исследование по применению ТПА у женщин в менопаузе, до этого получавших алендронат и ралоксифен в течение 18–36 мес. Через 18 мес последующей терапии ТПА МПК в позвоночнике у получавших ралоксифен увеличилась на 10,2%, а у леченных алендронатом – на 4,1%.

Динамический контроль

Важнейшей составляющей лечения ОП является своевременная оценка результатов терапевтического вмешательства и при необходимости коррекция его тактики.

Для оценки состояния костной ткани используются: DXA, КТ, ультрасонометрия, из которых только DXA пригодна для динамической оценки изменений МКП в процессе лечения.

Принятая периодичность (ежегодно) проведения контрольной денситометрии при мониторинговании эффективности лечения не может считаться оптимальной. С одной стороны, изменения МПК не приходится ожидать в более ранние сроки, с другой – при отсутствии положительного воздействия в течение года могут развиться тяжелые осложнения ОП.

В связи с высокой межаппаратной вариабельностью результатов абсолютных значений МПК представляется оправданным учет замечаний Экспертного комитета Канадского общества ОП. Так, для оценки динамики МПК рекомендуется проводить исследования на одном и том же аппарате. При этом для каждого аппарата должны быть рассчитаны показатели краткосрочной и долгосрочной вариабельности результатов и полученные значения должны быть приведены в отчете исследования. Так, одновременная вариабельность оценок МПК для поясничного отдела позвоночника у пожилых может достигать 1,7%, а для шейки бедра – до 3,2%. Соответственно, изменения МПК в пределах рассчитанной для данного прибора долгосрочной вариабельности не могут расцениваться как достоверная динамика.

Для определения адекватности применяемых воздействий может проводиться исследование лабораторных показателей костного метаболизма – как костного формирования, так и костной резорбции. К первым относят щелочную фосфатазу и ее костный изофермент, остеокальцин, пропептиды проколлагена I типа (PICP и PINP). Среди маркеров костной ре-

зорбции рассматривают окси- и деоксипиридинолины, оксипролин, N- и C-телпептиды, молекулы коллагена I типа, связанные поперечными шивками (NTX, CTX), галактозилоксилезин, тартрарезистентную кислоту фосфатазу, которая характеризует активность остеокластов.

Маркеры образования и резорбции костной ткани используются для оценки скорости обмена кости и сбалансированности процессов ремоделирования. Показано, что в постменопаузе выявляются высокие уровни маркеров образования и резорбции кости, что ассоциируется с повышенным риском переломов бедра независимо от МПК. Проспективными исследованиями установлено, что между маркерами резорбции и костеобразования и МПК позвоночника и шейки бедра существует достоверная отрицательная корреляция. По данным других исследований, маркеры резорбции и формирования являются предикторами вертебральных и периферических переломов у женщин в постменопаузе, и предикторами переломов бедра у престарелых и старых женщин. При этом если повышенные уровни маркеров скорости костного ремоделирования сочетаются со сниженной МПК, риск возникновения переломов возрастает в 2–2,5 раза.

В ряде исследований продемонстрировано снижение костного обмена при применении эстрогенов и повышение уровня маркеров остеосинтеза при лечении флюоридом, стронция ранелатом и ТПА. Представляется возможным динамическое использование биохимических маркеров метаболизма кости для более быстрой оценки действия терапии на скорость костного обмена.

Таким образом, при подборе лечения у больных с ОП первый динамический контроль целесообразен через 3 мес. В этот период должны быть оценены качество коррекции кальциевого обмена и, возможно, динамика лабораторных маркеров костеобразования и резорбции. В случае удовлетворительных результатов следующий контроль может быть проведен через год, когда осуществляются динамическая денситометрия и очередная оценка состояния кальциевого обмена. Признаками неэффективности терапии следует считать снижение МПК по сравнению с исходными значениями на величину, превышающую краткосрочную ошибку прибора, или появление новых переломов не менее чем через год лечения при отсутствии достоверного роста МПК. В этом случае показана смена препарата, воздействующего на ремоделирование кости.

В целом следует констатировать, что за прошедшие 10–15 лет в лечении ОП произошли значительные перемены к лучшему: появились новые направления в фармакотерапии заболеваний, значительно улучшились переносимость лечения, приверженность больных терапии, эффективность профилактики переломов.