

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ  
1-я КАФЕДРА ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

**А. П. ШЕПЕЛЬКЕВИЧ**

# **ОСТЕОПОРОЗ: ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие



Минск 2007

УДК 616.71–007.234–084 (075.8)  
ББК 54.18 я 73  
Ш 48

Утверждено Научно-методическим советом университета в качестве  
учебно-методического пособия 25.04.2007 г., протокол № 8

Рецензенты: засл. деятель науки Республики Беларусь, проф., д-р мед. наук  
Е. А. Холодова; проф. каф. кардиологии и ревматологии Белорусской медицинской академии  
последипломного образования, д-р мед. наук Э. В. Руденко

**Шепелькевич, А. П.**

Ш 48 Остеопороз : диагностика, профилактика, лечение : учеб.-метод. пособие / А. П. Шепелькевич. – Минск : БГМУ, 2007. – 28 с.

ISBN 978–985–462–717–5.

Отражены современные взгляды на этиопатогенез, методы ранней диагностики, профилактики и лечения остеопороза.

Предназначено для студентов лечебного и военно-медицинского факультетов 4–6-го курсов, для врачей-стажеров, клинических ординаторов.

УДК 616.71–007.234–084 (075.8)  
ББК 54.18 я 73

---

Учебное издание

**Шепелькевич Алла Петровна**

## **ОСТЕОПОРОЗ: ДИАГНОСТИКА, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск А. П. Шепелькевич

Редактор О. В. Иванова

Корректор Ю. В. Киселёва

Компьютерный набор А. П. Шепелькевич

Компьютерная вёрстка Н. В. Тишевич

Подписано в печать 26.04.07. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Снегурочка».

Печать офсетная. Гарнитура «Times».

Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,58. Тираж 200 экз. Заказ 517.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусский государственный медицинский университет.

ЛИ № 02330/0133420 от 14.10.2004; ЛП № 02330/0131503 от 27.08.2004.

220030, г. Минск, Ленинградская, 6.

ISBN 978–985–462–717–5

© Оформление. Белорусский государственный  
медицинский университет, 2007

## МОТИВАЦИОННАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТЕМЫ

Остеопороз (ОП) — широко распространенное метаболическое заболевание скелета многофакторного генеза. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет проблему остеопороза как глобальную, занимающую как по социально-экономической, так и медицинской значимости четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что в мире насчитывается около 250 млн человек, страдающих остеопорозом. С учетом демографической ситуации (рост населения земного шара и увеличение продолжительности жизни) предполагается, что абсолютное число переломов шейки бедра удвоится в течение последующих 25 лет.

**Цель занятия:** изучить состояние данной проблемы, принципы диагностики, профилактики и лечения ОП.

**Задачи занятия:**

1. Рассмотреть:

- вопросы медико-социальной значимости ОП;
- классификацию ОП;
- вопросы ранней диагностики ОП;
- современные подходы к профилактике ОП;
- особенности лечения ОП.

2. Определить модифицируемые и немодифицируемые факторы риска развития ОП.

**Требования к исходному уровню знаний.** Для усвоения темы студенту необходимо повторить:

- из анатомии, физиологии — анатомо-физиологические особенности строения, функционирования костной ткани, регуляции фосфорно-кальциевого обмена;
- биохимии — особенности метаболизма кальция, фосфора, белков, витамина Д;
- фармакологии — препараты кальция, витамина Д, профилактические дозы, особенности применения; препараты для лечения остеопороза: классификация, особенности применения;
- лабораторной диагностики — определение показателей фосфорно-кальциевого обмена (кальций общий, кальций ионизированный, щелочная фосфатаза, костный изофермент щелочной фосфатазы, фосфор), гормональные показатели (паратирин, половые стероиды, кальцитриол, кальцидиол), маркеры костного метаболизма (с-телопептиды, остеокальцин).

**Контрольные вопросы по теме занятия:**

1. Определение ОП.
2. Распространенность ОП.
3. Медико-социальная значимость ОП.
4. Факторы риска в развитии ОП.
5. Этиопатогенетическая классификация ОП.
6. Цикл костного ремоделирования.

7. Механизмы регуляции фосфорно-кальциевого обмена.
8. Современные подходы в диагностике ОП.
9. Принципы профилактики ОП.
10. Классификация препаратов для лечения ОП.
11. Роль бисфосфонатов в лечении ОП.
12. Препараты кальция, витамина Д: значение в профилактике и лечении ОП.
13. Основные доказанные предикторы переломов осевого скелета.

## УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

### Определение, медико-социальная значимость

**Остеопороз** — системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы в единице объема и нарушением микроархитектоники костной ткани, приводящими к увеличению хрупкости костей и повышению риска переломов. Это определение было сформулировано на международных конференциях по ОП в Копенгагене в 1990 г. и Гонконге в 1993 г. и доминировало до начала XXI века.

В новое определение ОП включены понятия прочности кости и ее качества. Патогенетической особенностью развития любого вида ОП является дисбаланс процессов костной резорбции и костеобразования, приводящий к изменению качества костной ткани и снижению ее количества в определенных областях скелета. **Качество костной ткани** обусловлено ее микроархитектоникой, состоянием органического матрикса, наличием микроповреждений или микропереломов. Ранее считалось, что минеральная плотность кости (МПК), отражающая количество костной массы, на 60–90 % определяет риск перелома, однако в настоящее время накоплено достаточное количество данных, подтверждающих, что основным предиктором переломов является **прочность кости**, составляющими которой являются качество и количество костной ткани на исследуемом участке скелета (рис. 1).

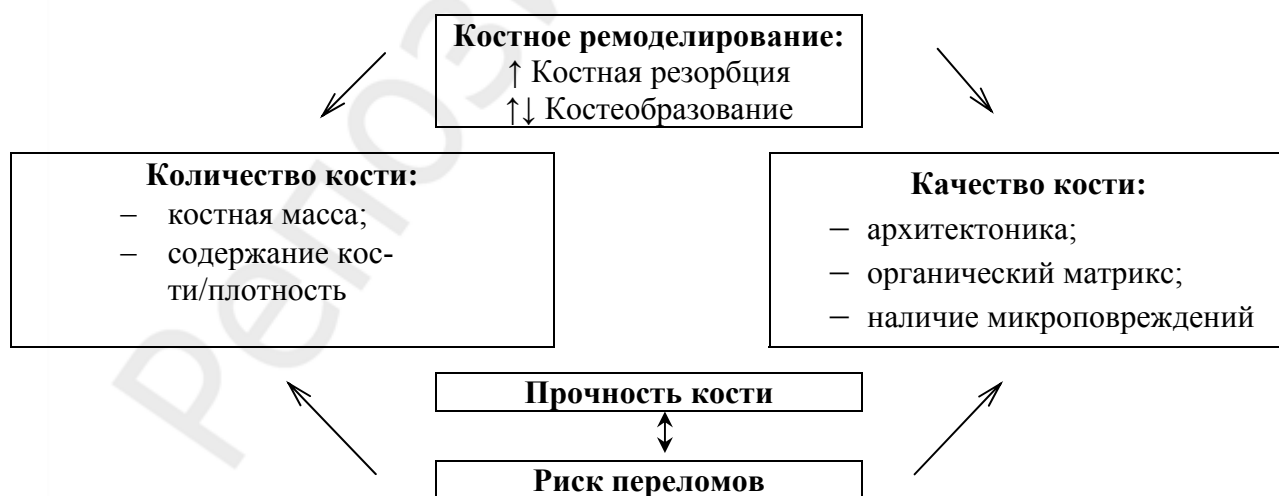


Рис. 1. Факторы, влияющие на прочность кости

Пристальное внимание к проблеме ОП обусловлено широкой распространенностью заболевания (около 250 млн человек в мире страдают ОП), уве-

личением количества остеопоротических переломов в целом, и, особенно, переломов шейки бедра и позвоночника, сопровождающихся высокой инвалидизацией и смертностью. Так, смертность в течение первого года после перелома шейки бедра, по данным российских исследований, колеблется от 30,8 до 35,1 %, причем из выживших 78 % спустя год после перелома и 65,5 % спустя 2 года нуждаются в постоянном уходе. Отмечаемые изменения демографической ситуации — рост населения земного шара, увеличение продолжительности жизни — позволяют прогнозировать удвоение абсолютного числа переломов шейки бедра в течение последующих 25 лет.

Неуклонный рост расходов, связанных с диагностикой, лечением, реабилитацией пациентов с остеопоротическими переломами, существенно отражается на государственной экономике. Затраты на лечение перелома бедра в течение года, включая госпитальный период и последующую реабилитацию, в Бельгии составляют 15 тыс. евро, в Великобритании — 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде — 26,5 тыс. канадских долларов. В России затраты на год лечения перелома проксимального отдела бедра, по данным авторов из Екатеринбурга, составляют 490 долларов США, стоимость стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 году в Ярославле составила 1 166 765 рублей в год.

### **Классификация, особенности патогенеза**

Наиболее удобной и часто используемой в клинической практике является **этиопатогенетическая классификация ОП**, предложенная ведущими российскими специалистами в области ОП и утвержденная на заседании Президиума Российской ассоциации по остеопорозу в 1997 г. Согласно данной классификации, выделяют первичный и вторичный ОП.

*К первичным формам ОП* относят постменопаузальный и сенильный, которые составляют 80 % от всех видов ОП, также ювенильный и идиопатический. Постменопаузальный ОП, или ОП 1-го типа, характеризуется преимущественным поражением трабекулярной костной ткани, преобладанием ускоренной костной резорбции, развивается у женщин от начала наступления менопаузы до 65–70 лет. Характерные переломы — дистальные отделы костей предплечья, тела позвонков. Сенильный ОП, как правило, развивается у лиц старше 70 лет, в костях с кортикальным типом строения и в губчатой кости, отмечается преимущественно снижение костеобразования, но нередко варианты с повышенной костной резорбцией. При сенильном ОП часто возникают наиболее тяжелые и прогностически неблагоприятные переломы — проксимальных отделов бедра, наряду с переломами тел позвонков и конечностей.

*Вторичные формы ОП* возникают или на фоне заболеваний, к ним предрасполагающих (эндокринные, ревматические, желудочно-кишечные, гематологические, др.), или на фоне длительного приема препаратов, ассоциированных со снижением прочности кости (глюкокортикоиды, противосудорожные средства, гепарин, иммунодепрессанты, др.).

В МКБ-10 различают ОП с патологическими переломами костей и без патологических переломов.

ОП — многофакторное заболевание. С одной стороны, признается факт наследственной предрасположенности к ОП, обнаружено до 32 генов-кандидатов, детерминирующих достижение определенного пика костной массы к 20 годам, особенности метаболизма костной ткани. С другой стороны, для первичного ОП достоверно доказаны «экзогенные» факторы риска, тщательный анализ которых у каждого пациента с предполагаемым ОП является крайне важным для диагноза, прогноза риска переломов и определения тактики профилактики или лечения.

В 2005 году Рабочей группой Российской ассоциации остеопороза были опубликованы «Клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению остеопороза», в которых выделены немодифицируемые и модифицируемые факторы риска ОП (табл. 1).

Таблица 1

**Факторы риска ОП и обусловленных им переломов**

<b>Основные факторы риска остеопороза</b>	
<b>немодифицируемые</b>	<b>модифицируемые</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>– низкая МПК;</li> <li>– женский пол;</li> <li>– возраст старше 65 лет;</li> <li>– белая (европеоидная) раса;</li> <li>– семейный анамнез остеопороза и/или переломы при минимальной травме у близких родственников (мать, отец, сестра) в возрасте 50 лет и старше;</li> <li>– гипогонадизм у мужчин и женщин;</li> <li>– системный прием глюкокортикостероидов (ГК) более трех месяцев;</li> <li>– предшествующие переломы;</li> <li>– иммобилизация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– ИМТ менее 20 кг/м<sup>2</sup> и/или масса тела менее 57 кг;</li> <li>– курение;</li> <li>– низкая физическая активность;</li> <li>– склонность к падениям;</li> <li>– недостаточное потребление кальция;</li> <li>– дефицит витамина Д;</li> <li>– злоупотребление алкоголем</li> <li>– факторы риска падений: нарушения зрения, вестибулярные расстройства, использование некоторых медикаментов, влияющих на неврологический статус, снижение слуха, низкая физическая активность, низкая мышечная сила, демения, падения в прошлом</li> </ul>

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

**ДИАГНОСТИКА**

**Клинические проявления.** Остеопороз чаще развивается в позвоночнике, проксимальном отделе бедренных, реже плечевых костей и дистальных отделах лучевых костей. Клинические проявления ОП могут длительное время отсутствовать и первым признаком являются переломы костей. Однако при тщательном сборе анамнеза, учитывающем оценку факторов риска развития ОП, обращают на себя внимание: снижение роста, изменение походки («шаркающая»), увеличение кифоза («округлая спина»), выпрямление лордоза («крючкообразный» позвоночник). Отмечаются боли в спине и/или в ногах, реже в руках. Боли усиливаются при физической нагрузке, иногда связаны с оп-

ределенным движением или положением. Боли носят ноющий характер, усиливаются после вынужденного пребывания в одном положении или ходьбы.

При осмотре необходимо:

- измерить рост (уменьшение роста на 4 см в течение жизни или на 2 см за последний год свидетельствует в пользу ОП);
- обратить внимание на изменение осанки («округлая спина»), деформации грудной клетки по типу кифосколиоза, выпрямление лордоза в поясничном отделе;
- отметить наличие кожных складок на боковых поверхностях грудной клетки, выпячивание живота.

**Инструментальная диагностика** остеопороза включает:

1. Рентгенографию костей скелета (рентгенморфометрию).
2. Костно-денситометрические исследования.

*1. Стандартная рентгенография* — наиболее широко применяемый до последнего времени метод диагностики как остеопороза, так и его осложнений. Наиболее информативными зонами для диагностики остеопороза являются:

- грудной (начиная с VII грудного) и поясничные отделы позвоночника;
- таз и проксимальный отдел бедренной кости;
- дистальные отделы лучевой кости и кисть.

Рентгенологические признаки остеопороза описаны Н. Р. Kruse в 1978 году. К ним относятся:

- снижение плотности рентгенологической тени;
- истончение кортикального слоя, подчеркнутость замыкательных пластинок;
- картина «гипертрофической атрофии» (исчезновение трабекулярного рисунка, уменьшение или исчезновение поперечной и усиление вертикальной исчерченности тел позвонков);
- рамочная структура позвонка (позвонок кажется пустотелым, а кортикальные структуры, замыкательные пластинки и передний контур становятся более заметными);
- характерные деформации позвонка (передняя клиновидная, задняя клиновидная, по типу рыбьих);
- часто слабо выраженные дегенеративные изменения в виде спондилеза;
- нередко определяются признаки кальцификации аорты;
- чаще компрессии локализуются в Th12, за ним Th11 и L1.

Не характерно для ОП:

- деформации позвонков выше Th4 (подозрение на метастаз или спондилит);
- равномерно компрессированный позвонок (плоский).

Необходимо отметить, что с помощью рентгенографии выявить и оценить степень выраженности остеопороза очень сложно. Как правило, рентгенологическая диагностика остеопороза возможна лишь на поздней стадии, так как рентгенологические признаки заболевания появляются лишь тогда, когда более 30 % костной массы уже потеряно. Рентгенологически могут быть выявлены компрессионные переломы позвонков (чаще Th12 и L1), шейки бедра.

*Рентгеноморфометрия* позвоночника является наиболее объективным методом оценки деформаций позвоночного столба.

В 1982 году Н. К. Genant была предложена визуальная шкала для оценки степени выраженности деформаций позвонков (рис. 2):

1. Передняя клиновидная деформация — снижение высоты передних и в меньшей степени средних отделов позвонков.

2. Двояковогнутая деформация — или деформация по типу «рыбьих позвонков» — снижение центральных отделов позвонков.

3. Задняя клиновидная деформация — уменьшение преимущественно задних отделов тел позвонков.

4. Компрессионная деформация — относительно равномерное снижение высоты всего тела позвонков.



Рис. 2. Визуальная шкала для оценки степени выраженности деформаций позвонков

2. *Костно-денситометрические исследования* позволяют количественно определить костные потери с оценкой МПК и диагностировать ОП на ранних стадиях с высокой степенью точности (при потере 2–4 % МПК).

Наибольшее распространение получили рентгеновская и ультразвуковая денситометрия, а также компьютерная томография. Принцип методов костной денситометрии (рентгенологической) основан на трансмиссии рентгеновских лучей из наружного источника через кость к детектору. При этом интенсивность пропущенного через кость пучка регистрируется детекторной системой. Сравнение с нормой проводится по двум показателям:

1. Сравнение с нормальной пиковой костной массой (Т-критерий) — с типичными значениями для того возраста, в котором МПК в определенном участке скелета достигает максимума. Этот возраст для разных отделов скелета различен и колеблется в пределах 20–35 лет, поэтому данный параметр не должен использоваться для детского возраста.



2. Сравнение с возрастной нормой (Z-критерий) — с типичными значениями для данного возраста. Результат выражается в процентах к соответствующей норме, которая принимается за 100 % и в единицах стандартных отклонений от нормы (SD). Именно этот критерий используется для диагностики остеопороза у детей.

Определение остеопороза разработано ВОЗ для женщин европеоидной расы и основано на определении МПК по T-критерию (количество стандартных отклонений выше или ниже среднего показателя пика костной массы молодых женщин) (табл. 2).

Таблица 2

**Интерпретация результатов исследования МПК**

Диагноз	Значения T-критерия
Нормальные показатели МПК	До -1 стандартного отклонения от пиковой костной массы
Остеопения	От -1 до -2,5 стандартного отклонения
Остеопороз	-2,5 стандартного отклонения и ниже
Тяжелый остеопороз	-2,5 стандартного отклонения и ниже с наличием в анамнезе 1 и более переломов

Наиболее точным методом оценки риска переломов и снижения МПК является двойная рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и проксимальных отделов бедренных костей.

Международным обществом по клинической денситометрии (ISCD) в 2003 году определены показания для проведения двойной рентгеновской абсорбциометрии (ДРА):

- женщины старше 65 лет;
- женщины в постменопаузе моложе 65 лет;
- мужчины старше 70 лет;
- наличие перелома любой локализации в анамнезе;
- наличие состояний и заболеваний, приводящих к снижению МПК;
- лица, получающие медикаменты, ассоциированные с низкой МПК или ее снижением;
- перед назначением фармакотерапии остеопороза;
- больные, получающие терапию, мониторинг;
- лица, не получающие лечения по поводу остеопороза, однако динамическое снижение МПК которых свидетельствует о необходимости назначения данной терапии в будущем.

Костная ультразвуковая денситометрия (КУЗ) основана на измерении скорости распространения ультразвуковой волны по поверхности кости, а также измерении рассеивания волны в кости. Указанные параметры отражают эластичность, плотность и жесткость костной ткани. В настоящее время КУЗ-денситометрия рассматривается как скрининговый метод, позволяющий выявлять группы риска в отношении развития ОП, и не должна использоваться для постановки диагноза остеопороза и оценки эффективности терапии.

**Биохимические маркеры.** Для диагностики остеопороза широко используются различные биохимические показатели, позволяющие определить вариант остеопороза (первичный, вторичный), его различные типы, установить механизмы развития ОП.

К обязательным методам диагностики ОП относятся исследования:

- уровня кальция (определение концентрации ионизированного кальция является физиологически более важным, чем исследование общего кальция в крови, поскольку именно уровень ионизированного кальция поддерживается комбинированным влиянием кальцитонина, паратиреотропного гормона и кальцитриола), фосфора в крови, магния (при ОП в костной ткани происходит деминерализация не только кальция, но и магния, при этом в крови кальций и магний находятся в обратных взаимоотношениях), позволяющее оценить состояние минерального гомеостаза;

- концентрации кальция в утренней порции мочи как маркера костной резорбции (в условиях повышенной резорбции наблюдается гиперкальциурия; при оценке результатов необходимо учитывать уровень креатинина, величину клубочковой фильтрации и функциональное состояние канальцев);

- суточной экскреции кальция с мочой для оценки всасывания кальция в кишечнике;

- активности общей щелочной фосфатазы как маркера функции остеобластов.

Предлагаемые методы оценки метаболической функции костной ткани лишены высокой специфичности, однако в сочетании с результатами топической диагностики позволяют выявить ОП на его ранних доклинических стадиях и выработать соответствующую лечебно-профилактическую тактику.

С целью ранней диагностики ОП используется ряд биохимических показателей, отражающих два сопряженных процесса — костная резорбция и костеобразование (табл. 3).

Таблица 3

**Биохимические маркеры костного метаболизма**

<b>Костеобразование</b>	<b>Резорбция костной ткани</b>
Сыворотка крови: Щелочная фосфатаза* (ЩФ, ALP). Костная щелочная фосфатаза (КЩФ, bALP). Остеокальцин*. Карбокси- и аминоконцевые пропептиды проколлагена I типа (С-ППП и N-ППП, PICP и PINP)	Тартрат-резистентная КФ (ТРКФ, TRACP) (в плазме крови). Костный сиалопротеин (BSP) (в сыворотке крови). С-телопептиды: – ICTP или CTX-MMP (в сыворотке крови); – α-CTX (в моче); – β-CTX* (в моче или сыворотке крови). N-телопептид с пиридинолиновой сшивкой (NTX) (в сыворотке крови или моче). Галактозил-гидроксилизин (Gal-Hyl) (в моче). Гидроксипролин (ОП, НУР) (в моче). Пиридинолиновые сшивки коллагена: – пиридинолин (ПИР, PYD); – дезоксипиридинолин (Д-ПИР, DPD) (в моче)

\* Определяются в Республике Беларусь.

Клиническое значение исследования маркеров косного метаболизма заключается в возможности оценки состояния обмена костной ткани, скорости процессов ремоделирования и, следовательно, темпов потери костной массы и прогнозирования развития ОП. Кроме того, их роль значима в индивидуализации подбора адекватной терапии и оценке ее эффективности.

**Костная биопсия.** Несмотря на значительный прогресс инструментальных и лабораторных методов исследования костной ткани, точный диагноз ОП иногда возможен лишь при проведении гистологического и гистоморфометрического исследования биопсийного материала (из крыла подвздошной кости). Гистоморфометрия является одним из наиболее информативных методов в изучении патогенеза ОП, проведении дифференциальной диагностики. Кроме того, в США согласно рекомендациям Управления по контролю за качеством пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств (FDA) исследование эффективности препарата для лечения ОП считается завершенным только при наличии результатов гистоморфометрической оценки его влияния на параметры костной ткани.

При остеопенических процессах неясного происхождения наиболее важную роль в дифференциальной диагностике играет биопсия костной ткани из гребня крыла подвздошной кости. Результаты гистоморфометрического анализа позволяют различить ОП и остеопению, а также другие виды патологии костной ткани, охарактеризовать тип обмена в костной ткани.

Дифференциальный диагноз первичного ОП при отсутствии признаков заболеваний, характеризующихся развитием вторичного ОП, прежде всего проводят с остеопенией, костной формой первичного гиперпаратиреоза, остеопоротической формой болезни Педжета, миеломной болезнью и костными метастазами.

**Формулировка диагноза.** Все возрастающий интерес к проблеме ОП диктует необходимость стандартизации написания клинического диагноза. Одним из удачных примеров является схема написания диагноза, предложенная Рабочей группой Российской ассоциации остеопороза, опубликованная в «Клинических рекомендациях» (2005). Согласно ей в диагнозе необходимо указать:

1. Форму ОП:
  - остеопороз первичный (постменопаузальный, сенильный, идиопатический);
  - остеопороз вторичный (указывается возможная причина).
2. Наличие или отсутствие переломов костей (их локализация).
3. Снижение МПК по Т-критерию, по данным ДРА в области скелета с наихудшими значениями.
4. Характер течения заболевания:
  - положительная динамика — при повышении МПК более чем на 3 % за год при отсутствии новых переломов;
  - стабилизация — нет новых переломов, не выявляется снижения или повышения МПК ( $\pm 2\%$ );

– прогрессирование — возникновение новых переломов и/или снижение МПК более чем на 3 % за год.

Оценка динамики течения остеопороза имеет значение как для принятия решения о дальнейшей терапии, так и для заключения при направлении на экспертизу трудоспособности.

Примеры развернутых диагнозов:

– постменопаузальный остеопороз без переломов с преимущественной потерей массы кости в позвонках (Т-критерий – 2,9);

– сенильный остеопороз, тяжелая форма, с переломом шейки бедра в анамнезе и преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости (Т-критерий – 3,8), стабилизация процесса;

– вторичный остеопороз без переломов у пациентки с СД 1 типа с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедренной кости (Т-критерий – 2,9);

– остеопороз смешанного генеза (гипопитуитаризм, длительный прием антиконвульсантов), тяжелая форма с переломом диафиза бедренной кости с преимущественной потерей массы кости в проксимальных отделах бедра (Т-критерий – 3,9).

Диагноз **osteopenia** (при наличии ДРА-денситометра) выставляется у пациентов с установленными факторами риска без переломов в анамнезе, с целью проведения фармакопрофилактики остеопороза. Например, у тех, кто имеет Т-критерий менее –2,0 и доказанный фактор риска:

– остеопения у пациентки с ранней менопаузой и СД 1-го типа;

– остеопения у пациента с гипопитуитаризмом;

– остеопения на фоне терапии глюкокортикоидами.

## ЛЕЧЕНИЕ

Основные направления комплексной профилактики ОП могут быть представлены следующим образом:

1. Обеспечение полноценного питания (кальций, фосфор, минералы, витамины С, К, белок).

2. Адекватное потребление витамина Д (в том числе пребывание на солнце).

3. Поддержание физической активности (умеренная физическая активность, физкультура).

4. Профилактика падений.

5. Исключение вредных привычек, таких как курение, злоупотребление алкоголем, кофе.

6. Фармакотерапия.

7. При вторичном остеопорозе:

– лечение основного заболевания (адекватная компенсация, ремиссия, выздоровление);

– коррекция дозы (либо отмена) «ятрогенных» препаратов.

8. Активная пропаганда знаний по профилактике остеопороза среди населения, организация школ остеопороза.

Современные представления относительно сроков проведения и продолжительности терапии ОП свидетельствуют о том, что возрастные периоды: детство, юношеский, молодой зрелый возраст, перименопауза, которые характеризуются либо снижением МПК, либо сохранением ее на уровне физиологической и половой нормы, при наличии факторов риска ОП являются оптимальным временем для проведения фармакопрофилактики ОП.

Поскольку периоды пери- и постменопаузы характеризуются наиболее интенсивным снижением МПК (при отсутствии соматической патологии, вызывающей развитие ОП), приводящим к остеопении и ОП, то именно в это время рационально начать фармакотерапию. Следует особенно подчеркнуть, что терапия остеопении и ОП одновременно является и профилактикой данных состояний, поскольку предупреждает дальнейшее прогрессирование ОП и снижает риск развития новых переломов.

Вопрос относительно продолжительности лечения ОП до сих пор остается предметом дискуссий, однако большинство мнений сводится к необходимости назначения длительной терапии ОП курсами либо в непрерывном режиме (в зависимости от препарата, эффективности, переносимости) в течение многих лет, а в некоторых случаях — пожизненно.

Наиболее важными задачами в лечении ОП являются:

1. Предотвращение возникновения новых переломов костей.
2. Замедление или прекращение потери массы кости (в идеале — прирост).
3. Нормализация процессов костного ремоделирования.
4. Уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности.
5. Улучшение качества жизни пациента.

Все средства патогенетической терапии и фармакопрофилактики ОП по преобладающему механизму действия делятся на три группы (табл. 4).

Таблица 4

#### Препараты для лечения ОП

Препараты, замедляющие костную резорбцию	Препараты, стимулирующие костеобразование	Препараты многопланового действия
Эстрогены* СМЭР (селективные модуляторы эстрогенных рецепторов) Бисфосфонаты* Кальцитонины* Кальций	Фториды Паратиреоидный гормон* Гормон роста Анаболические стероиды Андрогены	Витамин Д и его активные метаболиты* Оссеин-гидроксиапатитный комплекс Соли стронция*

\* Доказана роль в снижении риска переломов.

В качестве потенциальных препаратов для лечения и профилактики ОП обсуждается роль остеопротегерина, ингибитора катепсина 2, статинов.

## Соли кальция

В настоящее время установлено, что соли кальция играют важную роль в первичной и вторичной профилактике ОП и необходимы в комплексном лечении ОП с большинством антиостеопоротических препаратов.

Мета-анализ 20 проспективных рандомизированных исследований показал, что потери МПК у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1 % в год, а у тех, кто не получал препараты кальция, эти потери превышают 1 % в год и достоверно выше, чем у предыдущей группы.

Основным источником поступления кальция в организм человека являются пищевые продукты. Содержание кальция в различных продуктах представлено в табл. 5:

Таблица 5

### Содержание кальция в продуктах питания

Продукт	Количество	Содержание кальция, мг
<b>Молоко и молочные продукты</b>		
Сыр швейцарский	50 г	493
Сыр в твердом виде (чеддер, колби)	50 г	353
Молоко цельное (2 %, 1 % жирности)	1 стакан/250 мл	315
Сливки	1 стакан	301
Сыр (моцарелла, адыгейский, брынза)	50 г	269
Йогурт обыкновенный	1 чашка/175 мл	292
Молоко (сухое, в виде порошка)	45 мл	159
Мороженое	1/2 чашки	93
Творог (2 %-ный, 1 %-ный)	1/2 чашки	87
<b>Мясо, рыба, домашняя птица</b>		
Сардины с костями	8 маленьких	153
Лосось с костями, консервированный	1/2 банки (213 г)	153
Курица жареная	90 г	13
Говядина жареная	90 г	7
<b>Орехи, бобовые продукты</b>		
Миндаль	1/2 чашки	200
Соевые бобы приготовленные	1 чашка	175
Кунжут	1/2 чашки	100
Бобы приготовленные	1/2 чашки	90
<b>Хлеб и зерновые</b>		
Круглая булочка с отрубями	1 штука (35 г)	50
Хлеб белый и пшеничный	1 кусок/30 г	25
<b>Фрукты и овощи</b>		
Апельсины	1 средний/180 г	52
Брокколи в сыром виде	1/2 чашки	38
Бананы	1 средний/175 г	10
Салат	2 больших листа	8

Общеприняты рекомендации по оптимальному потреблению кальция, разработанные Национальным институтом здоровья США и опубликованные в 1994 г., для первичной профилактики ОП (табл. 6):

Таблица 6

**Оптимальное потребление кальция в различные периоды жизни человека**

<b>Возрастные и физиологические периоды жизни человека</b>	<b>Рекомендуемое потребление кальция здоровым лицам, мг/сут</b>
Новорожденные и дети до 6 мес.	400
Дети 1–5 лет	600
Дети 6–10 лет	800–1200
Подростки и молодые взрослые (от 11 до 24 лет)	1200–1500

Окончание табл. 6

<b>Возрастные и физиологические периоды жизни человека</b>	<b>Рекомендуемое потребление кальция здоровым лицам, мг/сут</b>
Женщины 25–50 лет	1000
Беременные и лактирующие женщины	1200–1500
Женщины в постменопаузе	1500
Женщины в постменопаузе, получающие заместительную терапию эстрогенами	1000
Мужчины 25–65 лет	1000
Мужчины и женщины старше 65 лет	1500

Как правило, среднее потребление кальция с пищей составляет 600–800 мг в сутки, поэтому для достижения профилактического эффекта необходимо добавлять кальций в виде его солей (табл. 7).

Таблица 7

**Содержание кальция в различных солях**

<b>Название соли кальция</b>	<b>Содержание кальция (элемента) в мг на 1 г соли кальция</b>
Карбонат кальция	400
Хлорид кальция	270
Цитрат кальция	211
Глицерофосфат кальция	191
Лактат кальция	130
Глюконат кальция	90
Фосфат кальция двухосновной ангидрид	290
Фосфат кальция двухосновной дигидрит	230
Фосфат кальция трехосновной	400

Как видно из табл. 6, менее всего кальция содержится в глюконате кальция, которого требуется 11 таблеток по 0,5 г для назначения 50 мг кальция в день. Наибольшее количество кальция содержится в карбонате кальция.

Соли кальция при соблюдении правил приема хорошо переносятся. Для улучшения всасывания и предупреждения мочекаменной болезни препараты кальция следует принимать во время или после еды. Абсорбция карбоната кальция снижается при однократном приеме больше 600 мг ионизированного кальция. При нормальной функции почек потребление кальция в дозе до 2500 мг не способствует гиперкальциемии и камнеобразованию. Вместе с тем пациентам с мочекаменной болезнью лечение препаратами кальция следует назначать с осторожностью.

Противопоказанием для применения препаратов кальция является гиперкальциемия, гиперкальциурия (выделение кальция с мочой более 300 мг/сут). В большинстве случаев при отсутствии гиперкальциемии препараты кальция и витамина Д могут назначаться на неопределенно длительный срок.

Витамин Д имеет двойной путь поступления в организм человека:

1. Эргокальциферол вырабатывается в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей и, соответственно, зависит от кожной пигментации, широты расположения региона, продолжительности дня, времени года, погодных условий, площади кожного покрова, не прикрытого одеждой. Зимой в странах, расположенных на северных широтах (выше 40° широты), большая часть ультрафиолетового излучения поглощается атмосферой, и в период с октября по март синтез витамина Д практически отсутствует.

2. Холекальциферол поступает вместе с продуктами. Особенно богата им жирная рыба, такая как сельдь, скумбрия, лосось. Молочные продукты и яйца содержат меньше витамина Д.

Рекомендации по оптимальному потреблению витамина Д также разработаны Национальным институтом здоровья США и опубликованы в 1994 г. (табл. 8).

Таблица 8

**Оптимальное суточное потребление витамина Д  
в различные возрастные периоды**

Возрастная группа	Витамин Д, МЕ/сут
Дети	400
Взрослые до 50 лет	400
Взрослые старше 50 лет	600–800

В 1998 году группой экспертов Американского национального фонда по изучению ОП предложены следующие рекомендации по преимуществу применения кальция и витамина Д для профилактики ОП и обусловленных им переломов:

1. Для назначения кальция и витамина Д необязательно определение МПК.  
2. Лечение препаратами кальция экономически эффективно даже у женщин с нормальной МПК.

3. Назначение витамина Д (400–800 ЕД) особенно экономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина Д.



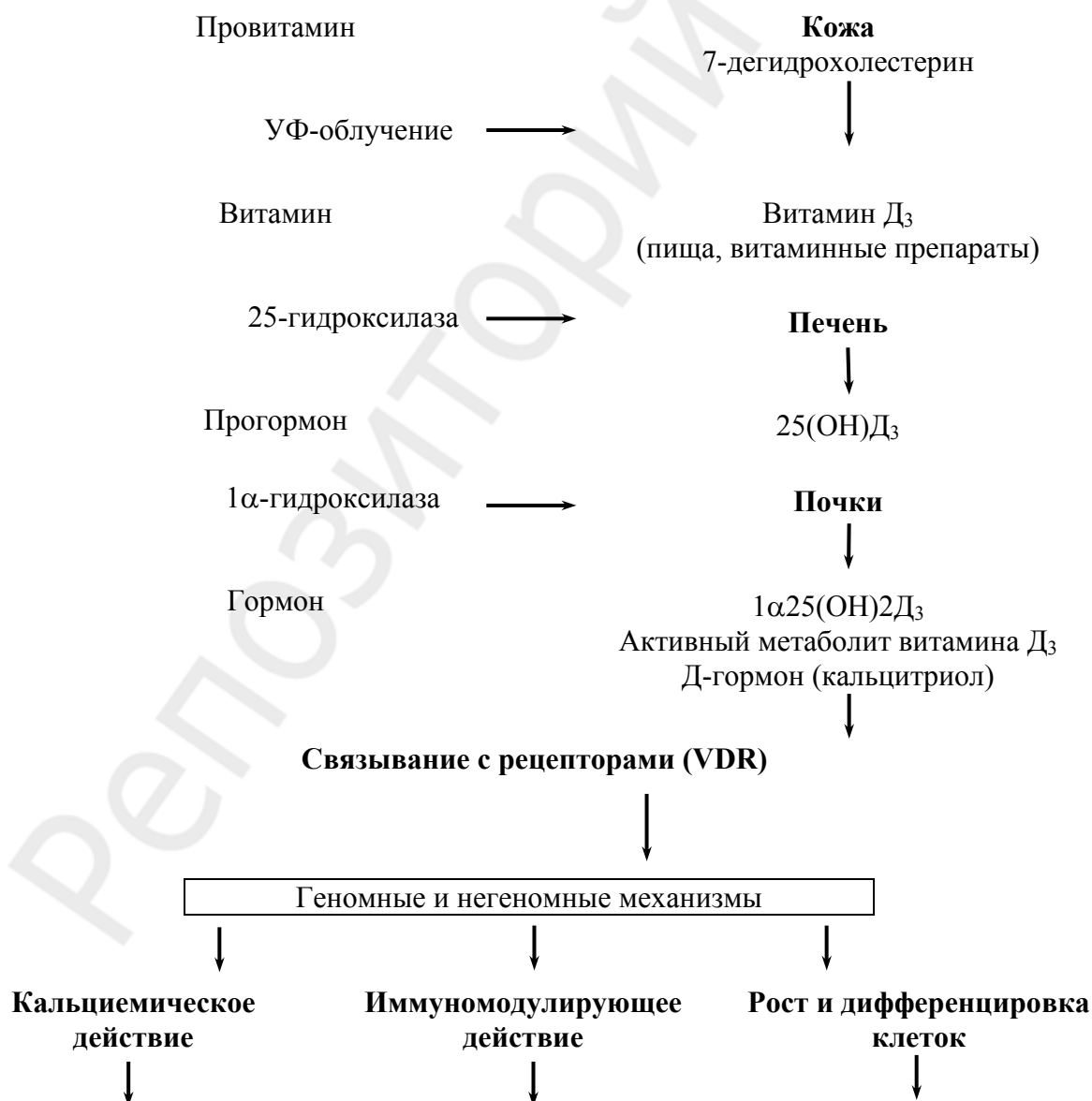
4. Лечение препаратами кальция и витамином Д снижает риск переломов костей на 30 % у больных с дефицитом витамина Д.

5. Адекватное потребление кальция следует рекомендовать всем женщинам и мужчинам старше 65 лет, независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

### Активные метаболиты витамина Д

Кальцитриол — биологически активная форма витамина Д, образующаяся при гидроксилировании в печени, а затем и в почках, витаминов Д<sub>2</sub> и Д<sub>3</sub>. Синтетический препарат кальцитриола идентичен естественному активному метаболиту витамина Д, образующемуся в печени как конечный продукт метаболизма витамина Д. Выпускается также химический предшественник кальцитриола — альфакальцидол, биотрансформация которого также происходит в печени.

Метаболизм витамина Д и его основные механизмы действия представлены на рис. 3:



- ↑ абсорции Ca;
- ↑ реабсорбции Ca;
- ↓ торможения секреции ПТГ
- клетки иммунной системы
- остеобласты (факторы роста);
- промиелоциты;
- миелобласты

Рис. 3. Метаболизм, роль витамина Д в регуляции метаболических процессов в организме (Г. Я. Шварц, 2002)

Для лечения и профилактики сенильного ОП лидирующие позиции занимают препараты витамина Д. При других видах ОП применение активных метаболитов витамина Д обусловлено наличием мальабсорбции кальция и дефицитом рецепторов к витамину Д, а также большей доступностью активных метаболитов для тканей-мишеней. Важным свойством активных метаболитов, помимо улучшения абсорбции кальция в кишечнике и активации процессов костного ремоделирования, является способность подавлять повышенный уровень ПТГ (особенно при сенильном ОП, остеопоромалиции и почечной остеодистрофии) и усиливать нервно-мышечную проводимость, уменьшая проявления миопатии.

Необходимо отметить универсальность терапии активными метаболитами витамина Д как при первичном, так и вторичном ОП, и возможность комбинированной терапии практически со всеми препаратами для лечения ОП (табл. 9).

Таблица 9

**Основные показания для лечения кальцитриолом и альфакальцидолом**

Вид патологии	Средние дозы, мкг/сут	Примечание
Первичный ОП	0,5–1,0	Индивидуальный подбор дозы, комбинация с назначением солей кальция
Стероидный	0,5–1,0	То же
Остеопенический синдром после хирургического лечения ПГПТ	0,75–1,25	То же
Остеопатия при ХПН	0,25–2,0	В зависимости от варианта течения и показателей минерального обмена от 0,25 мкг 2–3 раза в неделю до 2,0 мкг/сут
ОП при сахарном диабете	0,5–0,75	—
Гипопаратиреоз	1,0–4,0	—
ОП и остеомалиция при синдроме мальабсорбции	1,0–3,0	—

Следует отметить, что длительная терапия активными метаболитами витамина Д не дает значительного прироста костной плотности (в среднем около 3 % в позвонках и до 2,5 % в периферических костях в течение 2 лет). В то же время отмечается снижение частоты новых переломов костей (практически на 70 %), особенно после второго года лечения. В последние годы опубликованы данные об усилении эффекта при сочетанной терапии альфакальцидолом с эстрогенами, бисфосфонатами.

## **Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) (эстрогены и эстроген-гестагенные препараты)**

Долгое время в странах Северной Америки и Западной Европы ЗГТ являлась «золотым стандартом» терапии постменопаузального ОП, поскольку многочисленными исследованиями было показано, что на фоне данной терапии отмечалось снижение потери костной массы, предотвращение новых переломов, устранение вегетативных и урогенитальных осложнений менопаузального синдрома, снижение уровня холестерина и риска развития инфаркта миокарда, инсульта.

Препараты ЗГТ, применяемые в менопаузе:

1. Конъюгированные эстрогены, получаемые из мочи жеребых кобыл (*хормоплекс, премарин, пресомен*), — эти медикаменты в настоящее время применяются в основном в странах Северной Америки, чаще у женщин с удаленной маткой или в сочетании с прогестагенами при интактной матке.

2. Эстрадиол валерат (*прогинова, эстроферм*) — монокомпонентный препарат, предпочтительнее для женщин с удаленной маткой.

3. Эстроген-гестагенные средства, в которые в качестве эстрогена входит эстрадиол валерат или 17  $\alpha$ -эстрадиол, второй компонент — прогестагены, препятствующие гиперплазии эндометрия (*паузогест, трисеквенс, фемостон, фемостон 1/5, дивина, индивина, дивисек, климонорм, циклопрогинова, климен, климодиен, гинодиан-депо, клиогест*).

4. Эстрогены в виде накожных гелей или пластырей (*эстрагель, эстрадерм, климара, дерместрил*) имеют преимущество у больных с нарушениями функции печени, но должны применяться вместе с прогестинами у женщин с интактной маткой.

5. Вещества стероидной структуры, обладающие слабой эстрогенной, прогестагенной и андрогенной активностью (*ливиал, тибалон*).

Широкое и длительное применение эстрогенов ограничивается их негативными эффектами. Опубликованные в последние годы многоцентровые исследования EPAT (2001), PHOREA (2001), WHI (2003) не подтвердили положительный эффект ЗГТ на сердечно-сосудистую систему в качестве как первичной, так и вторичной профилактики. Наиболее крупное исследование WHI (Women's Health Initiative) показало, что применение ЗГТ у 10 000 женщин в возрасте от 50 до 79 лет (средний возраст 63 года) в течение 1 года предотвращало развитие 5 случаев перелома бедра и 6 случаев рака кишечника. Однако в это же время отмечено повышение частоты рака молочной железы и риска сердечно-сосудистых катастроф. Исходя из соотношения риска и пользы от ЗГТ, в настоящее время отношение к данному виду терапии стало осторожнее. В печати до сих пор активно обсуждаются возможные причины, методологические погрешности, объясняющие столь серьезные результаты данного исследования: пожилой возраст участниц, исходно имевших заболевания сердечно-сосудистой системы, а также отягощенный анамнез по раку молочной железы, состав комбинированной ЗГТ, в который входил медроксипрогестерона ацетат, нейтрализующий положительный эффект эстрогенов.

В связи с приведенными данными в настоящее время до получения результатов других исследований, большинством профессиональных медицинских ассоциаций не рекомендуется использование ЗГТ для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза у женщин старше 50 лет.

Вместе с тем общепризнано, что ЗГТ является лечением первой линии для профилактики остеопороза у женщин с ранней (ранее 45 лет), в том числе хирургической, менопаузой. Поскольку соотношение риска и пользы у отдельных пациенток может существенно варьировать, решение о начале лечения должно приниматься врачом совместно с пациенткой, обсуждая и взвешивая потенциальные преимущества и опасности длительного приема ЗГТ.

Противопоказаниями к назначению ЗГТ являются гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах, онкологические заболевания, нарушения функции печени, холестаза, склонность к тромбообразованию и тромбозам, тяжелые формы сахарного диабета, указания на рак гениталий или молочных желез у матери или бабушки пациентки.

**Оптимальная длительность постменопаузального лечения с использованием заместительной гормональной терапии составляет 5–7 лет при отсутствии противопоказаний и тщательном динамическом контроле.**

## **Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов**

**(СМЭР)** — химические вещества негормональной природы, в тканях связывающиеся с рецепторами эстрогенов, были открыты в контексте поиска «идеального» эстрогена. По сути, представляют собой вещества, являющиеся агонистами эстрогеновых рецепторов в отношении таких мишеней, как костная ткань, уровень липидов (через стимуляцию печеночных рецепторов липидов низкой плотности эстрогеновым рецептором) и антагонистами эстрогеновых рецепторов (и/или минимальными, клинически незначимыми агонистами) по отношению к матке и молочным железам.

Одним из первых таких веществ был нестероидный «антиэстроген» — тамоксифен. Однако его широкое применение было ограничено из-за стимулирующего действия на эндометрий. В дальнейшем были разработаны СМЭР второго поколения: ралоксифен, лазофоксифен, базедоксифен. Ралоксифен является уникальным антагонистом по отношению к рецепторам эстрогенов и в молочных железах, и в матке. Основным механизмом действия ралоксифена на кость при остеопорозе является подавление костной резорбции.

Влияние ралоксифена на риск переломов у женщин в поздней постменопаузе с остеопорозом изучено в трехлетнем рандомизированном клиническом исследовании MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation). Препарат повышал МПК и снижал риск переломов тел позвонков у женщин без предшествовавших переломов на 50 %, при наличии перелома позвонка в анамнезе — на 30 %. Наиболее эффективным ралоксифен оказался у женщин с остеопенией: относительный риск развития у них переломов позвонков по сравнению с плацебо составил 0,53, а у женщин с остеопорозом — 0,31. Таким образом, установлена существенная эффективность ралоксифена по снижению риска переломов тел позвонков. Однако риск развития внепозвоночных переломов достоверно не уменьшался.

Наиболее серьезным побочным эффектом ралоксифена являются венозные тромбозы (риск развития у пациенток, принимавших ралоксифен, был в 3 раза выше, чем в группе плацебо). Следовательно, ралоксифен противопоказан пациенткам, имевшим в анамнезе венозные тромбозы или тромбоз глубоких вен голени. Прием препарата рекомендуется прекращать за 3 дня до предполагаемой длительной иммобилизации (длительный перелет, операция). Помимо этого, на фоне приема ралоксифена могут беспокоить судороги в мышцах голени и приливы. В связи с этим применение ралоксифена может быть нежелательно у женщин с частыми приливами. В отличие от эстрогенов и тамоксифена, ралоксифен не приводит к более частому развитию маточных кровотечений, гиперплазии или рака эндометрия.

Таким образом, ралоксифен является препаратом первой линии для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза. Длительность терапии составляет до 4 лет по 60 мг/день независимо от приема пищи, времени суток, предпочтительно в комбинации с препаратами кальция или витамина Д.

## **Кальцитонины**

Кальцитонин — пептидный гормон, вырабатываемый преимущественно парафолликулярными клетками щитовидной железы. Будучи полипептидом, кальцитонин при обычном пероральном приеме разрушается, поэтому должен вводиться парентерально (подкожно или внутримышечно) или в виде назального аэрозоля. Основным эффектом кальцитонина является торможение резорбции кости за счет угнетения активности остеокластов и уменьшения их количества, что приводит к снижению уровня кальция в крови. Кроме того, кальцитонин также обладает выраженным анальгетическим эффектом. Лечение кальцитонином показано при постменопаузальном, стероидном, сенильном, идиопатическом ОП, особенно в случаях выраженного болевого синдрома.

В настоящее время наибольшее распространение получили кальцитонины лосося, применяемые в виде подкожных или внутримышечных инъекций либо в форме интраназального спрея. Парентеральный способ введения характеризуется сравнительно высокой частотой побочных эффектов (до 20 %). Наиболее распространенными осложнениями являются тошнота или рвота (менее 40 %), приливы жара к лицу (менее 35 %) и изменения кожи в месте инъекции (менее 10 %). Эта особенность парентерального способа введения кальцитонина определяет и его место в лечении остеопороза: он используется преимущественно короткими курсами при острых состояниях (например, переломы позвонков).

Интраназальное введение кальцитонина вызывает значительно меньшее число побочных реакций и более удобно для длительного применения. Наиболее частым побочным эффектом при применении назального спрея кальцитонина является раздражение слизистой оболочки носа, которое отмечается почти у 30 % пациентов при 5-летнем лечении. Реже наблюдаются малые носовые кровотечения (менее 15 % больных), другие назальные симптомы (менее 15 %) и изъязвление слизистой оболочки носа (менее 5 %). В большинстве случаев перечисленные побочные реакции выражены в легкой форме и не требуют от-

мены препарата. В целом, серьезные осложнения при применении обеих форм кальцитонина отмечаются менее чем у 1 % больных.

При длительном применении кальцитонина лосося (до 5 лет) отмечено повышение МПК в позвоночнике на 1,5 %. Однако такой, на первый взгляд, несущественный прирост МПК сопровождался значительным снижением риска переломов. Результаты исследования PROOF (Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures) свидетельствуют о том, что ежедневное применение назального спрея кальцитонина лосося в течение 5 лет в дозе 200 МЕ снижал кумулятивный риск переломов позвонков у женщин с остеопорозом на 33–36 %. Вместе с тем существенного влияния кальцитонина на риск перелома шейки бедра и другие внепозвоночные переломы не отмечено.

Особое место кальцитонину лосося отводится в лечении болевого синдрома, вызванного острыми компрессионными переломами тел позвонков. Периферический и центральный анальгетический эффект кальцитонина опосредован блокадой выработки медиаторов и болевых рецепторов, повышением образования  $\beta$ -эндорфинов и прямым действием гормона на область гипоталамуса. Интенсивность болей в спине при приеме кальцитонина лосося статистически значимо снижается в течение первых 3 дней лечения в сравнении с группой плацебо. При этом отмечается равная эффективность инъекционной формы 100 МЕ и назальной формы 200 МЕ.

Длительность терапии кальцитонином лосося составляет от 2 до 5 лет, в непрерывном режиме. В России, Беларуси с учетом фармакоэкономических особенностей кальцитонин лосося применяется в прерывистом режиме: 2–3 месяца терапии с перерывом 3 месяца, 2 курса в год.

Исходя из вышесказанного, использование кальцитонина целесообразно при лечении тяжелого постменопаузального остеопороза, особенно у женщин с имеющимися переломами или деформациями позвонков. Также кальцитонин показан с целью профилактики и лечения стероидного остеопороза, а также остеопороза у мужчин. Обе формы кальцитонина являются препаратами выбора у больных с острым болевым синдромом на фоне компрессионных переломов тел позвонков при остеопорозе.

## **Бисфосфонаты**

**Бисфосфонаты** — синтетические производные фосфоновых кислот, характеризуются заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P). В зависимости от строения боковых цепей бисфосфонаты обладают разными свойствами. Впервые бисфосфонаты были синтезированы в 1856 году, однако в то время использовалась их способность связываться с малорастворимыми солями кальция и смягчать воду. Лишь в 1968 году группой швейцарских химиков во главе с Herbert Fleisch были изучены свойства бисфосфонатов как антирезорбтивных средств. С тех пор они активно используются в онкологии в качестве препаратов, подавляющих метастатическую резорбцию, а также в лечении остеопороза.

Препараты бисфосфонатов, используемые в лечении ОП имеют следующие особенности:

- прочно связываются с костным минералом;
  - подавляют резорбцию костной ткани;
  - обладают низкой всасываемостью в ЖКТ (1–10 %);
  - выводятся через почки (в неизмененном виде, противопоказаны при клиренсе креатинина менее 35 мл/мин);
  - длительно (более года) задерживаются в костной ткани;
  - обладают низкой токсичностью (высокое сродство к костному минералу).
- В настоящее время существует несколько поколений бисфосфонатов (табл. 10).

Таблица 10

**Различные поколения бисфосфонатов и их антирезорбтивная активность**

Препарат	Антирезорбтивная активность
<i>Первое поколение:</i>	
– этидронат	1
– клодронат	10
– тилудронат	10
<i>Второе поколение:</i>	
– памидронат	50
– алендронат	700
<i>Третье поколение:</i>	
– ибандронат	3 500
– ризедронат	3 500
– золедронат	2 000

Безусловно, наибольший интерес вызывает эффективность препаратов для лечения ОП у женщин в периоде постменопаузы, которые составляют самую многочисленную группу риска возникновения переломов, и в которой, соответственно, следует проводить лечебно-профилактические мероприятия.

В многочисленных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), охвативших около 10 000 пациентов, среди которых наиболее крупные — исследования FOSIT (Fosamax International Trial) и FIT (Fracture Intervention Trial), — доказано, что прием алендроната в дозе 10 мг в сутки у женщин в постменопаузе повышает МПК поясничного отдела позвоночника и бедра на 5–14 % и предупреждает переломы различных локализаций. При этом риск переломов позвонков снижается на 47 %, множественных переломов позвонков — на 90%, проксимального отдела бедра — на 51–56 %, предплечья — на 48 %. У 64 % пациентов замедляются темпы прогрессирования деформаций позвонков. Частота побочных эффектов составляет 14–15 %, не отличается от таковой в группе пациентов, получавших плацебо, но отмечено преобладание симптомов, связанных с гастритом или эзофагитом.

Алендронат показан при лечении постменопаузального, сенильного, стероидного ОП, анализируются результаты его применения у мужчин с ОП. Продолжительность приема препарата составляет от 3 до 5 лет. Известно, что при применении алендроната в течение 10 лет сохраняется постоянный терапевтический эффект. После прекращения терапии повышения потерь МПК по срав-

нению с плацебо не наблюдалось. Противопоказаниями для лечения алендронатом являются гиперчувствительность к препарату, гипокальциемия, наличие заболеваний пищевода (ахалазия, стриктура). Относительное противопоказание — острые заболевания верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

К настоящему времени для алендроната и ризедроната разработаны пролонгированные лекарственные формы по 70 и 35 мг в 1 таблетке соответственно для приема 1 раз/нед., для ибандроната — форма 150 мг для приема 1 раз/мес., эффективность которых соответствует идентичной ежедневному приему.

С целью профилактики остеопороза алендронат может назначаться в дозе 35 мг/нед. или 5 мг/день, для лечения остеопороза — 70 мг 1 раз/нед. или 10 мг ежедневно. Препарат следует принимать за 30 мин до еды или через 2 ч после завтрака, запивая полным стаканом воды. В течение 30–40 мин после приема рекомендуется сохранять вертикальное положение тела для предупреждения гастроэзофагального рефлюкса (эзофагита).

Наличие обширной доказательной базы в отношении эффективности бисфосфонатов по предупреждению переломов костей различных локализаций, особенности фармакокинетики (высокая тропность к костной ткани, низкая токсичность), фармакоэкономические преимущества в сравнении с другими классами антирезорбтивных препаратов делают бисфосфонаты в настоящее время препаратами выбора в лечении ОП.

## **Соли стронция**

Стронция ранелат — первый препарат для лечения остеопороза, способствующий формированию костной ткани и одновременно предотвращающий резорбцию кости, тем самым поддерживающий физиологическое ремоделирование кости. Эффективность препарата в отношении снижения риска переломов у пациентов с остеопорозом доказана результатами крупных исследований.

Стронция ранелат состоит из двух атомов стабильного стронция и молекулы ранеловой кислоты. Органическая часть соединения обеспечивает лучшие характеристики молекулярной массы, фармакокинетики и переносимости лекарственного препарата. В связи с высокой полярностью соединения отмечают низкую степень всасывания, распределения в тканях и связывания ранеловой кислоты с белками плазмы крови. После всасывания ранеловая кислота быстро выводится с мочой в неизменном виде. В связи с относительно медленным всасыванием стронция необходимо избегать приема пищи и препаратов кальция как до, так и после приема стронция ранелата.

Стронция ранелат показан для лечения постменопаузального остеопороза с целью снижения риска переломов тел позвонков и шейки бедра. Исследованиями *in vitro* установлено, что стронция ранелат увеличивает образование кости в культуре костной ткани, а также размножение предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре клеток кости; уменьшает резорбцию костной ткани за счет уменьшения дифференциации остеокластов и снижения их резорбтивной активности. Двойной механизм действия приводит к балансировке обменных процессов в костной ткани в пользу остеогенеза. В экспериментальных исследо-



ваниях стронция ранелат увеличивал трабекулярную костную массу, количество трабекул и их толщину, что приводило к повышению прочности кости.

При изучении костных биоптатов гребня подвздошной кости, которые были получены до 60 месяцев включительно после начала терапии стронция ранелатом в дозе 2 г/сут, не было отмечено никакого неблагоприятного влияния на качество костной ткани или ее минерализацию.

Средняя величина МПК при лечении стронция ранелатом увеличивается по сравнению с исходным уровнем приблизительно на 4 % в год в поясничном отделе позвоночника и на 2 % в год — в области шейки бедра, достигая через 3 года увеличения в среднем на 13–15 и 5–6 % соответственно.

Программа исследований эффективности препарата в предотвращении переломов костей состояла из двух плацебо-контролируемых исследований: исследование SOTI и исследование TROPOS.

Рекомендованная суточная доза препарата составляет 2 г/сут (содержимое 1 однодозового пакета), перед применением содержимое пакета растворяют в стакане с водой. Стронций ранелат следует принимать перед сном, желательно не раньше чем через 2 ч после приема пищи.

Общая частота побочных эффектов при лечении стронция ранелатом не отличается от таковой при приеме плацебо, и побочные эффекты, как правило, были слабо выражены и обратимы. Чаще всего отмечались тошнота и диарея, обычно в начале лечения. Отмена терапии была обусловлена в основном тошнотой (1,3 и 2,2 % в группе принимавших плацебо и стронция ранелат соответственно). Больные с почечной недостаточностью легкой и средней степени тяжести (клиренс креатинина: 30–70 мл/мин) не нуждаются в коррекции дозы препарата. Стронция ранелат не рекомендуется назначать пациенткам с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина меньше 30 мл/мин) в связи с отсутствием данных. Препарат необходимо применять с осторожностью у пациенток с повышенным риском развития венозной тромбоэмболии, в том числе у пациенток с данной патологией в анамнезе.

Таким образом, стронций ранелат с учетом уникального двойного действия, доказанной эффективности в снижении риска переломов, хорошей переносимостью при длительной терапии является перспективным препаратом для лечения постменопаузального остеопороза.

## **Паратиреоидный гормон и его аналоги**

Из препаратов, стимулирующих костеобразование, в настоящее время наибольшего внимания заслуживает паратиреоидный гормон (ПТГ) и его аналоги. Как известно, в больших дозах ПТГ оказывает катаболическое действие на кость, что подтверждается массивной деструкцией костной ткани при первичном гиперпаратиреозе. Однако в малых дозах при прерывистом режиме лечения ПТГ оказывает анаболический эффект. При лечении остеопороза доказана эффективность рекомбинантного ПТГ (ПТГ 1–34, терипаратид). Интермиттирующие дозы терипаратида в отличие от постоянного избыточного введения паратиреоидного гормона стимулируют костеобразование за счет увеличения количества и активности остеобластов.

Убедительны результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного R. Neer и соавт., которое включало 1637 женщин с низкой МПК и переломами в течение 21 месяца. Пациентки ежедневно подкожно получали 20 или 40 мкг 1–34 ПТГ или плацебо. В результате лечения в группе пациенток, получавших ПТГ, наблюдали увеличение МПК в позвонках на 12–15 %, а в шейке бедра — на 3 %. Впечатляющие данные получены в отношении переломов: относительный риск для переломов тел позвонков при 20 мкг ПТГ — 0,35, при 40 мкг ПТГ — 0,31, для внепозвоночных переломов (для обеих доз) — 0,46. Важным эффектом терапии ПТГ у женщин с установленным ОП явилась достоверно меньшая частота возникновения боли в спине. Так, появление болей в спине или их усиление наблюдали у 25 % пациенток в группе плацебо и у 16–17 % в группах назначения ПТГ.

Показаниями для назначения терипаратида являются тяжелые формы постменопаузального остеопороза, остеопороз у мужчин, имеющих высокий риск переломов, у которых предшествующая терапия была неэффективна либо прервана из-за побочных эффектов. Препарат назначается ежедневно в виде подкожных инъекций по 20 мкг. В эксперименте инъекции ПТГ повышали риск развития остеосарком у крыс (но не у людей). Поэтому считается, что 1–2 года лечения не подвергают пожилых людей с остеопорозом риску этой либо другой опухоли. Вместе с тем рекомендуется до начала лечения исследовать уровень ПТГ, креатинина, кальция, фосфора и щелочной фосфатазы для исключения болезни Педжета и других состояний, характеризующихся высоким уровнем активности костного обмена.

В настоящее время среди антирезорбтивных препаратов ПТГ занимает особую нишу в качестве средства для лечения тяжелого остеопороза, когда требуется быстрое восстановление костной массы.

## **Мониторинг лечения**

Оценка эффективности терапии остеопороза проводится с учетом клинической симптоматики (устранение болевого синдрома, расширение двигательной активности), показателей биохимических маркеров костного ремоделирования через 3–6 месяцев после начала терапии, данных ДРА 1 раз в год для поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра. Для повышения точности заключения и снижения вероятности ошибки желательно, чтобы повторное денситометрическое исследование выполнялось на одном и том же аппарате.

Таким образом, в настоящее время имеются реальные возможности для ранней диагностики ОП, что позволяет проводить адекватную и своевременную терапию и профилактику переломов костей. Существует большой спектр фармакологических препаратов для лечения и профилактики ОП. Задача врача, зная механизм действия отдельных препаратов и особенности развития ОП у конкретного больного, — индивидуально подобрать схему лечения и убедить пациента в необходимости длительной терапии или проведения профилактики ОП.

## ЛИТЕРАТУРА

### *Основная*

1. *Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение* : клин. реком. / Л. И. Беневоленская [и др.] ; под общ. ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 176 с.
2. *Риггз, Б. Л. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение* / Б. Л. Риггз, Л. Дж. Мелтон ; пер с англ. М.–СПб. : ЗАО «Издательство БИНОМ», «Невский диалект», 2000. 560 с.
3. *Руководство по остеопорозу* / Л. И. Алексеева [и др.] ; под общ. ред. Л. И. Беневоленской. М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.
4. *Холодова, Е. А. Эндокринные остеопатии : особенности патогенеза, диагностики и лечения* / Е. А. Холодова, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская. Минск : Белпринт, 2006. 87 с.

### *Дополнительная*

1. *Дамбахер, М. А. Остеопороз и активные метаболиты витамина Д : мысли, которые приходят в голову* / М. А. Дамбахер, Е. Шахт. М. : С.И.С. Паблшинг, 1994. 140 с.
2. *Рожинская, Л. Я. Системный остеопороз. Практическое руководство для врачей* / Л. Я. Рожинская. М. : Издатель Мокеев, 2000. 196 с.
3. *Руденко Э. В. Остеопороз. Диагностика, лечение и профилактика* / Э. В. Руденко. Минск : Белорусская наука, 2001. 153 с.
4. *Сорока, Н. Ф. Остеопороз* / Н. Ф. Сорока. Минск, 1997. 90 с.
5. *Сытый, В. П. Остеопороз : практ. пособ. для врачей*. Минск, 2004. 96 с.
6. *Шварц, Г. Я. Витамин Д и Д-гормон* / Г. Я. Шварц. М. : Анахарсис, 2005. 152 с.
7. *NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy : Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy* // JAMA. 2001. № 285. P. 785–795.
8. *Harrison's Principles of Internal Medicine. Chapter: Osteoporosis* / L. Kasper [et al.] McGraw-Hill, 2005. 1452 p.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Мотивационная характеристика темы .....	3
Учебный материал.....	4
Определение, медико-социальная значимость .....	4
Классификация, особенности патогенеза .....	5
Диагностика .....	6
Лечение.....	12
Соли кальция .....	13
Активные метаболиты витамина Д .....	16
Заместительная гормональная терапия.....	18
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов .....	19
Кальцитонины .....	20
Бисфосфонаты .....	22
Соли стронция .....	23
Паратиреоидный гормон и его аналоги.....	25
Мониторинг лечения .....	25
Литература .....	27