

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

**РИЗАМУХАМЕДОВА М.З., АБДУВАЛИЕВ А.А., АХМЕДОВА Н.А.,
УМАРОВА Г.К.**

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
НАРУШЕНИЙ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ
ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ**

(МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ)

Ташкент - 2010

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

«СОГЛАСОВАНО»

Начальник отдела по координации
научно-исследовательской
деятельности МЗ РУз

_____ Даминов Б.Т.
« ____ » _____ 2010г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Начальник Главного Управления
науки и учебных заведений МЗ РУз

_____ Атаханов Ш.Э.
« ____ » _____ 2010г.

«ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ
НАРУШЕНИЙ РЕМОДИЛИРОВАНИЯ КОСТНОЙ
ТКАНИ ПРИ ОСТЕОПОРОЗЕ»

(методические рекомендации)

Ташкент – 2010

Составители:

- Ризамухамедова М.З. – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой,
Ташкентская медицинская академия (ТМА)
- Абдувалиев А.А. – д.м.н., доцент, ТМА
- Ахмедова Н.А. – к.м.н., доцент, ТМА
- Умарова Г.К. – зав. отделением ревматологии I клиники ТМА

Рецензенты:

- Якубов А.В. – д.м.н., профессор, зав. каф. клинической
фармакологии ТМА
- Рахимов Ш.М. – профессор, зав. кафедрой факультетской и
госпитальной терапии Ташкентского
педиатрического медицинского института

Значимость заболевания в современном обществе и медицине определяется его распространенностью среди населения, тяжестью течения и исходов, экономическими потерями больного, семьи и общества в целом.

Остеопороз (ОП) системное метаболическое заболевание, для которого характерно снижение костной массы и микроструктурная перестройка, приводящие к повышению ломкости костной ткани и риску переломов. Большой интерес к ОП в настоящее время вызван прежде всего высокой распространенностью среди населения как самого заболевания, так и его последствий - переломов костей конечностей и позвоночника. Это приводит к временной и стойкой нетрудоспособности (инвалидности), к ограничению способности к движению, потере возможности самообслуживания, и, в целом, качества жизни, повышенной смертности, особенно лиц пожилого I возраста. Экономические затраты больного, его семьи и общества в целом огромны.

Эпидемиологические исследования показали, что нет расы, нации, страны, свободной от ОП. Так, по данным J. Melton (1997) в США с населением 240 млн человек низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ) (критерий ВОЗ) обнаружена у 18,6 млн человек. ОП страдают 8 021 000 женщин (50 лет и старше - 21%) и 2 082 000 мужчин. Риск переломов бедра составляет для белых женщин 17%, мужчин - 6%. Среди 1,5 млн ежегодно регистрируемых переломов - 700 000 переломов позвоночника, 300 000 - переломы дистального отдела предплечья и по 250 000 переломы шейки бедра и переломы всех остальных локализаций. Затраты на их лечение достигают 13,8 млрд долларов США. Ежегодно 1 из 8 жителей Европы старше 50 лет имеет перелом позвоночника. Согласно прогнозу 1 из 3 женщин и 1 из 9 мужчин старше 80 лет будут иметь перелом бедра в результате ОП. Число пациентов с ОП будет возрастать в последующие 50 лет благодаря увеличению продолжительности жизни и улучшению условий проживания в развитых странах. По данным Центра демографии и экологии человека люди старше 60 лет - самая быстро растущая часть населения,

которая уже сегодня составляет в России 16%, а к 2015 г достигнет 20%. Старение популяции приводит к непропорциональному увеличению числа переломов. Оценка мировой тенденции показала, что постарение популяции приведет к двукратному увеличению частоты переломов бедра между 2005 - 2050 гг. Последствия ОП в виде переломов позвоночника и трубчатых костей обуславливают значительный подъем заболеваемости, смертности, инвалидности населения.

Особенностью данной патологии является то, что в отличие от других метаболических остеопатий (остеопороз, болезнь Педжета, гиперпаратиреоидная остеодистрофия) минерализация оставшейся костной ткани не нарушена, вот почему в этом случае не правомочно использование термина «демнерализация».

В связи с высокой распространенностью ОП и, как следствие, частотой переломов шейки бедренной кости и тел позвонков на его фоне особенно актуальными являются ранняя диагностика и профилактика заболевания.

Переломы позвонков остаются одним из наиболее распространенных типов остеопоротических переломов. Однако наши знания о частоте этих переломов ограничены, поскольку значительная их часть протекает бессимптомно и для их диагностики требуется рентгенологическое исследование с морфометрическим анализом.

Показатели распространенности переломов позвоночника в странах западной и Восточной Европы практически не отличались. Следует отметить, что при единичных переломах позвонков клинические проявления могут отсутствовать, в то время как при множественных может наблюдаться острая и хроническая боль в спине, ограничение физической подвижности, образование кифоза различной степени выраженности, снижение роста.

Самое серьезное осложнение ОП - перелом проксимального отдела бедра, с которым связаны самые большие показатели смертности, инвалидности и медицинской стоимости, чем при других остеопоротических переломах вместе взятых. Показатели смертности в течение первого года

после перелома составляют от 12 до 40%, причем выше у мужчин и у лиц с сопутствующими заболеваниями. Особенно высока смертность в течение первых 6 месяцев после перелома, а в некоторых городах России летальность среди лиц с такими переломами в 8 раз выше общегородских показателей смертности. У половины больных, выживших после перелома бедра, снижается качество жизни, 1/3 утрачивает способность к самообслуживанию, нуждается в длительном постоянном уходе, теряет независимость. Цена лечения по поводу ОП в госпиталях Европы (13 стран) достигает свыше 3 млн EU ежегодно. В России имеются единичные работы по анализу экономических затрат на лечение переломов.

Таким образом, представленные материалы с несомненностью свидетельствуют о высокой социальной значимости заболевания и проблемы ОП в целом: значительная распространенность ОП и остеопоротических переломов среди населения, тяжесть исходов, большие экономические затраты на лечение и реабилитацию.

ОП следует рассматривать с позиции мультидисциплинарности, прежде всего в силу того, что вторичный ОП, возникающий при различных заболеваниях: ревматических, эндокринных, онкологических, бронхиальной астме, заболеваниях почек, органов пищеварения, при иммобилизации и длительном приёме ряда медикаментов, в первую очередь глюкокортикоидов (ГК), представляет серьезную медицинскую проблему. Снижение МПКТ при вторичном ОП часто достигает критерияльных величин и дает основание поставить диагноз и начать лечение.

В качестве причины развития ОП при ревматических заболеваниях рассматривается непосредственное влияние самого заболевания на костную ткань, поскольку известно большое число общих цитокинов, принимающих участие в патогенезе хронического воспалительного процесса и костного ремоделирования, а также ГК используемых в качестве базисной терапии при ряде системных заболеваний и занимающих ведущее место в индукции вторичного ОП. Возраст больных и длительность менопаузы, наличие

факторов риска, активность и длительность заболевания, степень функциональной недостаточности суставов, проводимая терапия (особенно ГК) оказывают влияние на величину потери МПКТ и развитие остеопении, а остеопоретические переломы существенно ухудшают качество жизни больных и прогноз заболевания.

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что ОП, кальцификация аорты и клапанов сердца и атеросклеротическое поражение сосудов - взаимосвязанные патологические процессы. У женщин с остеопоретическими переломами отмечено нарастание частоты кальцификации аорты, выраженность которой коррелирует со снижением (МПКТ).

По данным эпидемиологических исследований, нарастание частоты ОП, эктопической кальцификации и атеросклероза в целом у одних и тех же пациентов невозможно объяснить только неспецифическими возрастными факторами, обуславливающими независимое накопление этих патологических состояний в пожилом возрасте вероятно, они имеют общую патогенетическую основу.

Установлено, что костная и сосудистая ткань имеют ряд общих морфологических и молекулярных свойств, а кальцификат сосудов состоит из тех же компонентов, что и костная ткань. Предполагается определенное сходство механизмов развития ОП и атеросклероза, которые нуждаются в изучении и идентификации. Представляют несомненный интерес гиполипидемические препараты (статины), которые у лабораторных животных и человека продемонстрировали не только способность снижать кардиоваскулярную летальность, но и проявлять антиостеопоретическую активность. Было показано, что статины тормозят развитие стероидного ОП и остеонекроз у лабораторных животных. Полагают, что на фоне лечения статинами снижается риск переломов. Однако это мнение нуждается в дальнейшем подтверждении. Имеют несомненный интерес молекулярные механизмы действия статинов и аминобисфосфонатов, которые являются в

настоящее время первой линией лечения ОП, на различные этапы синтеза холестерина. Дальнейшее изучение связи ОП и атеросклероза имеет существенное значение для лучшего понимания патогенеза заболеваний, их сходства и отличия, а также разработки новых методов профилактики и лечения.

ОП сегодня широко используется как модель фундаментальных исследований в изучении молекулярных механизмов межклеточного взаимодействия. ОП - мультифакториальное заболевание, в основе которого лежат процессы нарушения костного ремоделирования с повышением резорбции ткани и снижением костеобразования.

Оба процесса костеобразования являются результатом тесного клеточного взаимодействия остеобластов (ОБ) и остеокластов (ОК). Значительный прогресс в понимании остеокластогенеза был достигнут с открытием новых; членов семейства факторов некроза опухоли, их лигандов и рецепторов (RANKL-RANK-OPG), которые играют ключевую роль в формировании, дифференцировке и активности ОК и могут быть молекулярными посредниками многих регуляторов. Молекулярная основа межклеточного взаимодействия может быть представлена следующим образом. RANKL (receptor activation of NF- κ B ligand) - трансмембранный лиганд, экспрессированный на поверхности ОБ, связывается с RANK - рецептором, экспрессированным на кроветворных клетках, предшественниках ОК- индуцирует процесс дифференцировки и созревания ОК. При потере экспрессии RANKL возникает дефект в ранней дифференцировке Т и В клеток, что дает предпосылки для понимания 1 возможного взаимодействия процессов, протекающих в костной ткани и иммунной системе. RANKL абсолютно необходим для развития ОК.

Остеопротегерин (OPG) является мощным ингибитором костной резорбции. OPG действует для RANKL как «мнимый» рецептор, блокирует взаимодействие с RANK и таким образом ингибирует формирование зрелых ОК, нарушает процесс остеокластогенеза и резорбцию костной ткани. Баланс

между RANKL и OPG фактически определяет количество резорбированной кости. Отсутствие гена OPG у мышей приводило к развитию раннего ОП, переломам позвонков у взрослых особей. Мыши умирали от костных аномалий, кальцификации аорты и почечных артерий. По-видимому, OPG может предотвращать кальцификацию крупных артерий.

Лечение овариоэктомированных крыс остепротегерином полностью предотвращало потерю костной ткани. На модели адьювантного артрита у крыс введение OPG в начале болезни блокировало RANKL и предотвращало потерю кости и хряща, но не влияло на воспаление. Были получены данные, что Т-клетки принимают участие в регуляции костного метаболизма. При индукции интерлейкина-17 (IL-17), который в эксперименте вызывал экспрессию COX-2 зависимого простагландина E₂ и RANKL в ОБ, авторы пришли к заключению, что IL-17 -важный цитокин в процессе остеокластной резорбции у больных РА.

Проведено первое клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое исследование 52 постменопаузальных женщин, которым вводился подкожно остепротегерин в дозе 3,0 мг/кг. Через 5 дней после однократного введения у 80% женщин снизилось отношение N - телопептид\креатинин в моче - показатель костной резорбции. Отмечалась хорошая переносимость остепротегерина. Остепротегерин рассматривается сегодня в качестве потенциального лекарства при ОП прямого патогенетического действия.

Следует подчеркнуть, что процесс костного ремоделирования регулируется многими системными гормонами, цитокинами, факторами роста, идентифицированы многие локальные факторы костного ремоделирования.

Факторы, играющие важную роль в патогенезе ОП и остеопоротических переломов: генетические, формирование низкого пика костной массы, потеря МПКТ, ассоциированная с возрастом и менопаузой, нарушение архитектоники строения кости, особенности геометрии кости (бедро), травмы

и падения, питание с низким содержанием кальция и витамина Д, белка и др., низкая двигательная активность, вредные привычки (курение, алкоголь). При вторичном ОП к перечисленным выше факторам присоединяются факторы заболевания, отрицательное действие лекарственных препаратов (ГК, иммунодепрессантов), которые вызывают потерю костной массы и ОП.

Снижение костной массы при ОП рассматривается сегодня как следствие формирования неадекватно низкого пика костной массы в молодом возрасте и интенсивной потери кости в пожилом возрасте. Генетические факторы - главные детерминанты пика костной массы. Вклад генетических факторов достигает 60-80% в зависимости от методов исследования (близнецы, семьи). Различные гены рассматриваются в качестве кандидатов, участвующих в сложном процессе ремоделирования, формирования и эволюции костной массы, приводящей к ОП и переломам. Многочисленные комплексные исследования различных лабораторий мира направлены на поиск конкретных генов, изучение их полиморфизма, функций и взаимодействия в процессе костного ремоделирования и ОП. Однако более перспективно, с нашей точки зрения, тестирование не отдельных генов, а функционально связанных между собой сетей кандидатных генов.

Важнейшей задачей остается широкое внедрение в практику современных методов профилактики и лечения ОП. Рано начатая активная профилактика и лечение у значительной части людей могут существенно улучшить качество кости и тем самым снизить частоту переломов.

Первичная профилактика ОП направлена на создание и поддержание прочности скелета в разные периоды жизни человека, но особенно в период интенсивного роста и формирования пика костной массы, во время беременности, кормления грудью, в период пременопаузы и постменопаузы, в случае длительной иммобилизации, вторичная профилактика на предупреждение переломов при уже развившемся ОП.

Основные меры профилактики ОП и переломов включают: обеспечение полноценного питания с достаточным потреблением кальция и добавлением в случае необходимости препаратов кальция. У стариков, а также нередко у детей и подростков, может наблюдаться гиповитаминоз Д, особенно в осенне-зимний период, что требует дополнительного его назначения вместе с солями кальция. Умеренная физическая нагрузка, ежедневная ходьба, плавание, гимнастика, танцы, активный образ жизни улучшают самочувствие, создают ощущение благополучия и повышают качество жизни, что не может не отражаться на возникновении переломов в плане снижения их частоты. Профилактика падений - важная часть предупреждения переломов. Необходимо исключить вредные привычки: курение и злоупотребление алкоголем. Фармакотерапия показана как с целью первичной, так и вторичной профилактики ОП.

Для лечения уже развившегося ОП и предупреждения возникновения повторных переломов используется весь арсенал современных медикаментозных средств, как в виде монотерапии, так и в их комбинации. Лекарства, предназначенные для лечения и профилактики ОП, в соответствии с современными требованиями должны снижать частоту и риск переломов, обеспечить прирост массы кости, улучшить качество жизни. Это потребовало организации для части из этих препаратов новых 3-5 летних слепых рандомизированных исследований для доказательства их эффективности.

Патогенетическая терапия ОП традиционно включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (СМЭР), эстрогены, кальцитонин), медикаменты, стимулирующие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены, соли стронция, гормоны роста), и препараты многопланового действия (витамин Д, статины, оссеингидрокси-апатитный комплекс). Это разграничение в известной мере условно, поскольку все они действуют в той или иной степени на оба процесса

ремоделирования (костную резорбцию и костеобразование). Следует подчеркнуть, что в комплексной терапии важное значение имеют соли кальция, поэтому кальций назначается вместе с антирезорбтивными препаратами в качестве основы патогенетической терапии. Препаратами первой линии сегодня являются бисфосфонаты, СМЭР, эстрогены, кальцитонин.

Однако патогенетический принцип лечения первичных форм ОП требует у всех пациентов до начала лечения оценки интенсивности метаболизма костной ткани. Выбор препарата, таким образом, зависит от того, какой механизм ремоделирования костной ткани нарушен, так как дефицит массы кости при ОП может быть обусловлен либо усилением резорбции, либо замедлением костеобразования, либо одновременным нарушением этих процессов.

В настоящее время нет идеального препарата для лечения ОП, который отвечал бы всем требованиям и мог предупреждать переломы во всех случаях. Тем не менее, имеется ряд лекарственных средств, способных оказывать различное влияние на механизмы ремоделирования костной ткани и тем самым не только увеличивать ее массу, но и предотвращать переломы. Последнее свойство крайне важно, так как в последние годы эффективность лечения при ОП оценивается прежде всего его способностью снижать риск переломов. Важным при выборе препарата, кроме того, является соотношение стоимости лечения и его эффективности. Эти данные получают при проведении многоцентровых и плацебо-контролируемых исследований. Их результаты определяют положение препарата в арсенале средств, используемых для лечения ОП и, следовательно, выбор препарата для конкретного больного.

Таким образом, все лекарственные средства, используемые в настоящее время для терапии ОП, делятся на три группы:

- преимущественно ингибирующие резорбцию костной ткани - пептидный гормон кальцитонин, бифосфонаты (алендроновая, этидроновая, ибандроновая, золендроновая кислоты);
- преимущественно стимулирующие костеобразование - фториды (натрия фторид), соли стронция (стронция ранелат), препараты паратгормона (терипаратид);
- препараты разнонаправленного действия - активные метаболиты витамина D₃ (α -кальцидол, кальцитриол и др.), Остеогенон.

Считают, что препараты последней группы способны в зависимости от имеющихся отклонений либо усиливать костеобразование, либо подавлять костную резорбцию или, когда одновременно нарушены и резорбция, и костеобразование, воздействовать на оба механизма ремоделирования, нормализуя их интенсивность. Кроме того, эти препараты влияют на гомеостаз кальция.

Исследования последних лет доказывают, что активные метаболиты витамина D₃ играют ведущую роль в ремоделировании костной ткани не только в норме, но и в патогенезе ОП. Назначение активных метаболитов витамина D₃ возможно как монотерапия при всех формах первичного ОП, включая ювенильную форму. Их следует также применять в комплексе с препаратами, стимулирующими костеобразование или ингибирующими резорбцию, так как только активные метаболиты нормализуют гомеостаз кальция и фосфора, оптимизируют минерализацию новообразованного остеоида, улучшают нервно-мышечную проводимость и функцию мышц. Противопоказанием к использованию этих препаратов является гиперкальциемия.

Нередко активные метаболиты заменяют витамином D₃. Действительно, имеется много работ, в которых показано, что этот витамин с добавками кальция способен снижать риск переломов у пожилых людей. Проведенный мета-анализ показал статистически значимую способность витамина D₃ и кальция предотвращать утрату костной массы в поясничном отделе. В то же

время имеется не меньшее число исследований, в которых убедительно доказано наличие у 85% больных ОП выраженного дефекта метаболизма витамина D₃ вследствие нарушения механизма образования его активных метаболитов. Именно поэтому пациентам с установленным диагнозом ОП целесообразно назначать не витамин D₃, а его активные метаболиты. Так, выявлено, что у пациенток, имеющих аллель bb гена рецептора витамина D₃, масса костной ткани не менялась при назначении витамина D₃ и достоверно возрастала только в ответ на прием его активных метаболитов. Особенно важно учитывать это у пожилых людей, страдающих ОП, так как большинство авторов сходится во мнении о большей частоте нарушений метаболизма витамина D₃, процессов регуляции обмена в костной ткани с участием его активных метаболитов и паратгормона именно в пожилом возрасте.

В наше исследование были включены 30 больных ревматоидным артритом (РА) с остеопенией. Больные были разделены на 2 группы: первая группа получала Оссобон Д 2 табл/сутки, вторая группа служила контролем. Оссобон Д представлен компанией Platinum (Пакистан).

Оссобон Д является комбинированным препаратом регулирующим обмен кальция и минералов. Действие препарата обусловлено свойствами входящих в его состав основных компонентов:

- **витамин D₃** (холекальциферол) - повышает абсорбцию кальция в кишечнике.
- **оссеиновый минеральный комплекс** - поддерживает восстановление кости и минерализацию, поскольку содержит минералы такие как **кальций, фосфор, азот, цинк, магний, бор**, и т.д.

Оказывает двоякое действие на метаболизм костной ткани: стимулирующее действие на остеобласты и ингибирующее действие на остеокласты.

Микрокристаллический гидроксиапатит (МКГА) - сложная биологическая соль кальция свободная от химикатов и - полностью является естественным продуктом, полученным из органического источника - из молодой бычьей кости производственным процессом. Он восстанавливает недостаток в организме естественного кальция и минералов костной ткани, восстанавливает потерянную плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина Д₃ в организме и уменьшает боль сопутствующей остеопорозу.

Кальций входящий в состав препарата, содержится в виде гидроксиапатита, что способствует более полной абсорбции кальция из ЖКТ. Кроме того он ингибирует выработку паратгормона и предотвращает гормонально обусловленную резорбцию костной ткани.

Фосфор участвующий в кристаллизации гидроксиапатита способствует фиксации кальция в кости и тормозит его выведение почками. Замедленное высвобождение кальция из гидроксиапатита обуславливает отсутствие пика гиперкальциемии.

Органический компонент препарата (оссеин) содержит локальные регуляторы ремоделирования костной ткани (трансформирующий фактор роста - бета (β -TGF), инсулиноподобные факторы роста I, II (I GF-1 ,1 GF-2).

Остеокальцин - коллаген первого типа, которые активизируют процесс костеобразования и угнетают резорбцию костной ткани. Остеокальцин - способствует кристаллизации костной ткани путем связывания кальция. Коллаген первого типа обеспечивает формирование костной матрицы.

Характеристика групп приведена в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика 2-х групп больных, данные денситометрии

Исходные данные	Оссобон Д (n=20)	Контроль (n=10)
Средний возраст (лет)	41,2±3,6	39,8±4,2
Болевой синдром в спине (баллы)	1,4 ±1,1	1,2 + 1,3
Минеральная плотность кости T L1-L2	-1,76±0,59	-1,56±0,69
Минеральная плотность кости T Neck	-1,24 ± 0,67	-0,89±0,77
Минеральная плотность кости T Hip	-0,77±0,78	-0,39±0,75

Критерии включения:

- 1) женщины в возрасте от 37 до 55 лет, у которых длительность РА составила более чем 2 года до начала исследования;
- 2) остеопения по T-критерию в поясничных позвонках или шейке бедренной кости ШБК (от -1,4 до -2,5);
- 3) письменное информированное согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- нарушения функции печени и почек;
- мочекаменная болезнь, гипер- и гипопаратиреоз;
- сахарный диабет с явлениями полинейропатии и нефропатии;
- хронический тромбофлебит;
- заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сопровождающиеся синдромом мальабсорбции;
- метаболические заболевания костей (болезнь Педжета, остеомалация), злокачественные новообразования и заболевания крови в течение предшествующих 10 лет.

Помимо первичной документации, на всех пациентов заполняли индивидуальную регистрационную карту, где фиксировали при каждом визите демографические, антропометрические данные, сопутствующие заболевания, оценку болевого синдрома в шее, спине и суставах, данные по потреблению кальцийсодержащих продуктов, а также заносили результаты

всех исследований. Суточное потребление кальция подсчитывали при анализе анкет, которые заполняли во время 1 визита; учитывали потребление молочных продуктов, рыбы и др. Болевой синдром оценивали по 4-х балльной шкале: 0 - отсутствие болей, 1 - боли после физической нагрузки, 2 - умеренные боли после небольшой физической нагрузки, облегчающиеся в положении лежа, 3 - боли при движениях и в покое или сильные боли при малейшем движении, 4 - сильные боли при движениях и в покое, прерывающие ночной сон.

Минеральную плотность кости измеряли на двухэнергетических костных денситометрах в поясничных позвонках и проксимальных отделах бедренной кости до начала исследования и через 6 месяцев. Обмен кальция изучали по уровню его ионизированной фракции и экскреции его с суточной мочой. Измеряли также уровень фосфора, креатинина и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови. Вышеуказанные биохимические показатели определяли исходно и каждые 3 месяца, измеряли содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) исходно.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 5,5 для Windows с использованием приложения Biostat. Различия между группами оценивали по критериям Фишера. Для оценки различий в динамике использовали непарный критерий Вилкоксона.

По результатам этого исследования, только в группе, получавшей Оссобон Д получено достоверное увеличение минеральной плотности костной ткани в области шейки бедра (рис. 1) и позвоночника, достоверное увеличение уровня ионизированного Са в сыворотке крови (рис. 2) и достоверное снижение уровня ПТГ ($P < 0,01$), тогда как в контрольной группе отмечено достоверное ($p < 0,05$) нарастание ПТГ (рис. 3), являющегося маркером остеопороза [1].

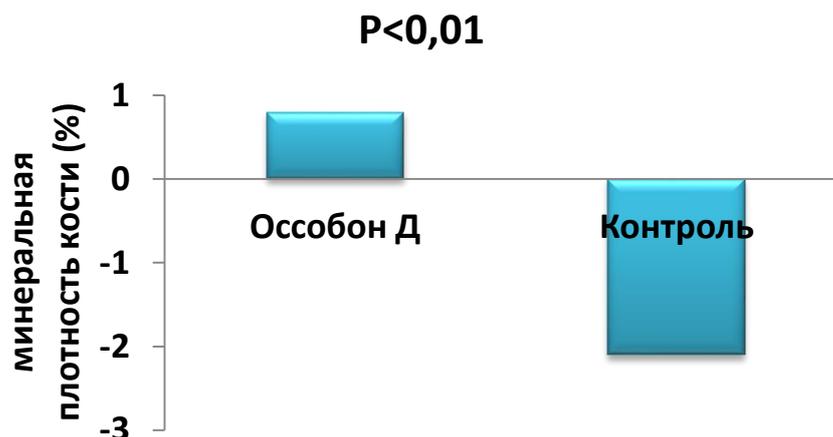


Рис.1. Процентный прирост минеральной плотности кости в исследуемых группах через 12 месяцев лечения: в шейке бедра

Кроме того, на фоне приема Оссобона Д отмечалось достоверное уменьшение боли, что позволило улучшить качество жизни пациентов. В контрольной группе не отмечено динамики боли в позвоночнике, но усиливалась боль суставах ($P=0,048$).



Рис. 2. Динамика уровня ионизированного кальция сыворотки (моль/л) в исследуемых группах

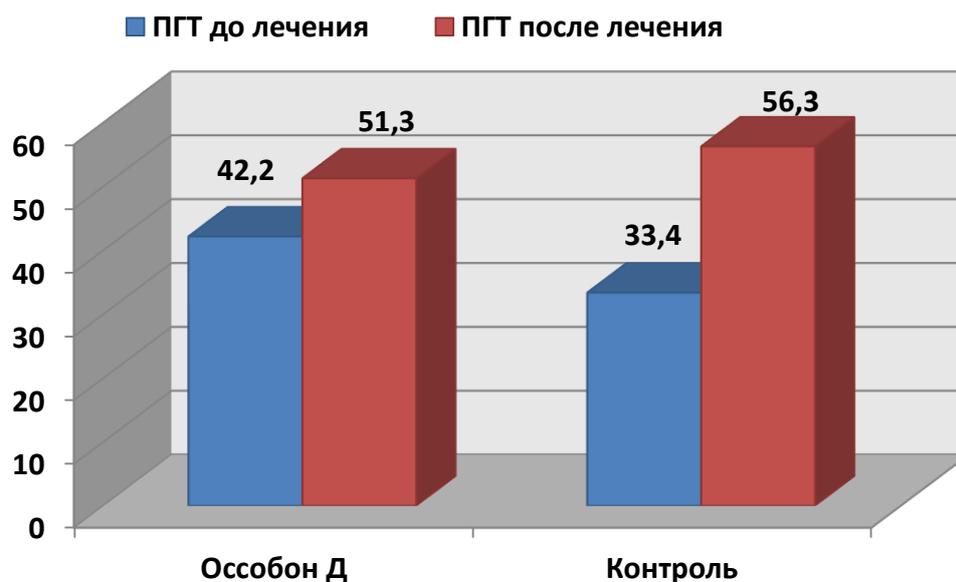


Рис. 3. Динамика паратиреоидного гормона в исследуемых группах

Результаты биохимических исследований представлены в таблице 2, из которой как видно, что у больных РА, получивших Оссобон Д наблюдалось достоверное повышение уровня кальция в крови без увеличения его экскреции с мочой и снижение уровня ПТГ. Все эти изменения происходили в пределах нормальных значений, но тем не менее они свидетельствуют об увеличении содержания Са в организме и улучшения его усвояемости, снижение уровня ПТГ скорее всего указывает на нормальную реакцию организма на повышение уровня Са в крови и косвенным образом может отражать некоторое замедление резорбции костной ткани.

Таблица 2

**Динамика показателей кальций-фосфорного обмена и метаболизма
(M±SD)**

Группа	Исходно	через 6 месяцев	P
1-я группа (n=20)			
Са ионизированный	1,08±0,09	1,13±0,21	< 0,01
Са общий	2,06±0,42	2,39±0,30	< 0,01
Фосфор	1,15±0,29	1,19±0,28	нд
Креатинин	77,6±20,4	86,9±74,9	< 0,01

Щелочная фосфатаза	163±76	164±61	нд
ПТГ	42,2±16,1	32,4±6,9*	< 0,01
экскреция Ca ²⁺	0,43±0,51*	0,41±0,18*	нд
Контроль (n=10)			
Са ионизированный	1,07±0,09	1,04±0,08	<0,05
Фосфор	1,18±0,28	1,16±0,25	нд
Креатинин	79,4±13,5	79,8±14,2	нд
Щелочная фосфатаза	155±62	152±59	нд
ПТГ	51,3±16,2	52,5±15,4	нд
экскреция Ca ²⁺	0,38±0,48	0,38±0,32	нд

Примечание. * Различия достоверны при сравнении с группой контроля. Достоверность различий на фоне лечения оценивали с помощью критерия Вилкоксона.

В группе контроля наблюдалось достоверное снижение уровня ионизированного кальция, что является неблагоприятным прогностическим признаком и отражает существенный дефицит потребления кальция с пищей.

Переносимость и побочные проявления терапии препаратом Оссобон Д. Оценивали только нежелательные явления, возможно, связанные с приемом исследуемых препаратов. Поскольку в группе контроля не назначали плацебо, нежелательные явления в ней не оценивали.

Применение препарата Оссобон Д в течение 6 месяцев у больных РА с остеопенией повышает минеральную плотность костной ткани в позвонках и проксимальных отделах бедренной кости по сравнению с исходными данными, и результатами контрольной группы, что позволяет рекомендовать Оссобон Д для профилактики ускоренного снижения минеральной плотности костной ткани. Оссобон Д повышает уровень кальция в крови, снижает содержание ПТГ, но не вызывает гиперкальциемии и повышения экскреции кальция с мочой. Длительное назначение препарата Оссобон Д не требует контроля за уровнем кальция в крови и моче при нормальных или сниженных исходных показателях. Частота побочных эффектов при терапии препаратом Оссобон Д составляет 14% и не отличается от таковой при приеме карбоната кальция. Отмена препарата имела место менее чем в 2% случаев.

Выводы:

1. Комбинированный препарат Оссобон Д при приеме внутрь у больных РА способствует уменьшению явлений остеопении.
2. Оссобон Д у больных РА оказывал положительное влияние на клинико-биохимические и рентгено-денситометрические проявления остеопении и остеопороза.
3. Применение в комплексной терапии Оссобона Д не вызывал каких-либо серьезных побочных реакций и осложнений.

Что касается препаратов, относящихся к ингибиторам резорбции костной ткани, то наиболее давнюю историю имеет кальцитонин. Он подавляет активность остеокластов, уменьшает их количество; оказывает анальгезирующее действие, опосредованное через центральную нервную систему (взаимодействие с эндорфинами). В клинической практике в настоящее время используют синтетический кальцитонин лосося. Наиболее эффективно сочетание кальцитонина с ежедневным приемом препаратов кальция. В случае выраженной гипокальциемии дополнительно назначают альфакальцидол. В настоящее время применяют препараты кальцитонина как для внутримышечного введения, так и в виде назального спрея. Наиболее подходящими считают прерывистые схемы их назначения в суточной дозе 100-200 МЕ. При использовании кальцитонина риск переломов тел позвонков снижается по сравнению с плацебо на 36%, шейки бедренной кости - на 68%.

Бифосфонаты являются синтетическими аналогами пирофосфата и производными бифосфоновой кислоты и в последние годы наиболее динамично развивающейся группой препаратов, влияющих на ремоделирование костной ткани. Они способны ингибировать костную резорбцию за счет снижения количества и активности остеокластов, их токсической деструкции и апоптоза. Одновременно бифосфонаты угнетают процесс костеобразования, но данное действие менее выражено, чем подавление резорбции, и именно за счет этого сохраняется положительный костный

баланс. Препараты находят широкое применение для лечения постменопаузной, идиопатической, сенильной форм первичного ОП. Наибольшее число исследований, подтверждающих возможность предотвращения переломов, проведено с использованием алендроновой кислоты, ее применяют уже более 10 лет. По сравнению с плацебо прием препарата по 10 мг ежедневно сокращал частоту переломов тел позвонков на 48%. В другом, более масштабном по числу наблюдений исследовании показано, что риск переломов бедренной кости снижался на 56%.

В настоящее время широкое применение нашел еще один бифосфонат - Бонвива (ибандроновая кислота), который назначают 1 раз в месяц. Такой ритм приема препарата повышает комплаентность, что, несомненно, важно, учитывая необходимость при ОП длительного лечения. Данные трехлетнего плацебо-контролируемого исследования показали, что интермиттирующий прием препарата снижает риск переломов тел позвонков на 50%, а ежедневный - на 62%. Влияние на сокращение риска переломов шейки бедренной кости пока не доказано.

Ведутся исследования возможности внутривенного введения ибандроновой кислоты, а также использования для лечения ОП еще более активного бифосфоната - золендроновой кислоты.

К препаратам, влияющим главным образом на процесс костеобразования, относятся фториды, которые активизируют пролиферацию остеобластов, усиливают костеобразование, увеличивают массу костной ткани. Их активно применяют в ряде стран для лечения постменопаузной, сенильной и стероидной форм ОП. Отмечена способность препаратов этого типа увеличивать МПК тел поясничных позвонков, однако возможность снижать риск возникновения новых переломов не доказана. Тем не менее, в настоящее время они широко применяются в Германии и Италии.

Стронция ранелат - один из препаратов, стимулирующих костеобразование и способных снижать риск новых переломов. В многоцентровых исследованиях показано, что при приеме стронция ранелата

риск переломов шейки бедренной кости уменьшается на 36%, тел позвонков у пациентов, уже имевших переломы, - на 49-52%. Препарат рекомендуется при постменопаузной и сенильной формах ОП. Воздействием на остеобласты он нормализует и процесс резорбции, восстанавливая тем самым нормальную интенсивность ремоделирования костной ткани. Действие препарата проявляется уже спустя 1 год. Через 3 года лечения этот эффект сохраняется. Получены также доказательства, что стронция ранелат снижает на 32% по сравнению с плацебо риск переломов даже у пациентов старше 80 лет. Одновременно продемонстрирована хорошая переносимость препарата.

Терипаратид - терминальный фрагмент (1-34) аминокислотной последовательности паратгормона человека. Лекарственное средство влияет на оба процесса ремоделирования, но в большей степени усиливает процесс костеобразования. Однако небольшой срок наблюдения требует продолжения исследований по оценке безопасности препарата.

Важной составной частью лечения ОП и его профилактики является достаточное потребление кальция. В тех случаях, когда его поступление с продуктами недостаточно, рекомендуется принимать препараты кальция, главным образом кальция карбонат.

Таким образом, правильно подобранная терапия ОП позволит улучшить качественные и количественные характеристики костной ткани и снизить риск осложняющих течение этого заболевания переломов.

По-прежнему проблематичным является лечение переломов, возникающих на фоне ОП. Переломы у пациентов с ОП, сопровождающимся структурными, количественными и качественными нарушениями костной ткани, требуют иных подходов к лечению, чем повреждения костей у здоровых людей. Достигнутая в этих случаях первичная стабильная фиксация отломков нередко оказывается несостоятельной из-за нарушения ремоделирования костной ткани и сниженной механической прочности оставшихся костных структур, которые интенсивно разрушаются применяемыми конструкциями. Более того, особенности микроархитектоники

трабекул при ОП не позволяют интраоперационно получить компрессию отломков в случае использования трехлопастного гвоздя или винтовых фиксаторов, поэтому при циклических нагрузках (ходьбе) микроподвижность между фиксатором и костной тканью нарастает. Исходом этих нарушений становится миграция имплантата, нестабильность и, как следствие, - перелом фиксатора и формирование ложного сустава.

Снижение повреждающего механического воздействия фиксатора на прилежащие костные структуры достигается, во-первых, за счет уменьшения диаметра фиксатора. В этих случаях методом выбора, как показали проведенные исследования, является использование фиксаторов диаметром не более 6 мм. Во-вторых, необходимо назначение в послеоперационном периоде лекарственных средств, способных оказывать влияние на интенсивность резорбции или костеобразование.

Целесообразность применения кальцитонина и /или альфакальцидола в послеоперационном периоде при лечении переломов шейки бедренной кости или эндопротезировании тазобедренного сустава подтверждена проведенными автором статьи открытыми плацебо-контролируемыми исследованиями. Оценка эффективности лечения проводилась клинически, рентгенологически и повторными биохимическими исследованиями.

Во всех случаях на фоне адекватно выполненного остеосинтеза и фармакологической коррекции процессов ремоделирования костной ткани в послеоперационном периоде достигнута консолидация переломов в обычные сроки. Рентгеновская денситометрия, выполненная через 6 мес после операции, показала, что назначение лекарственных средств позволило не только предотвратить потерю костной ткани в шейке противоположной бедренной кости, но и увеличить ее массу (в среднем на 2,6%) более чем в половине случаев. У пациентов контрольной группы, получавших в послеоперационном периоде только препараты кальция, в большинстве случаев сроки сращения перелома удлинялись, были случаи формирования ложных суставов и переломов на противоположной стороне.

Полученные данные дают основание утверждать, что в условиях ожидаемого дальнейшего увеличения числа больных ОП решение проблемы лечения переломов на его фоне может состоять в проведении только комплекса лечебных мероприятий, включающего, наряду с хирургическим лечением, как обязательный первый этап, использование лекарственных средств, влияющих на механизмы ремоделирования и способных не только увеличить массу кости, но и улучшить ее качество.

В заключение необходимо подчеркнуть, что ОП - мультифакториальное со сложным патогенезом заболевание, широко распространенное среди населения, особенно у лиц пожилого возраста, часто приводящее к переломам, потере качества жизни и нередко к трагическому концу. Вместе с тем, несмотря на общие рекомендации, организация профилактики и лечения ОП у конкретного больного задача достаточно трудная, зависящая как от правильной интерпретации врачом состояния больного, так и от готовности пациента к длительной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

1. Орбедис Д. Новый подход к проблеме микроэлементов. Микроэлементы в мед. 2002; 3(1): 2-7.
2. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. and FIT research group. Fracture risk reduction in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:4118-24.
3. Chapuy M.-C, Arlot M.E., Delmas P.D., Meunier P.J. Effect of calcium and cholecal-ciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Brit Med J 1994;308:1081-2.
4. Chapuy M.C, Preziosi P., Maamer M. et al. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. Osteoporosis Int 1997;7:439-43.

5. Conlan D., Korula R. Serum copper levels in elderly patients with femoral neck fractures. *Age and Ageing* 1990; 19: 212 - 214.
6. Holick M.F. Vitamin D: a millennium perspective. *J Cell Biochem* 2003;88;296-307.
7. Janssen H.C., Samson M.M., Verhaar H.J. Vitamin D deficiency, muscle function, and falls in elderly people. *Am J Clin Nutr* 2002;75:611-5.
8. Krall E.A., Sahyoun N., Tannenbaum S. et al. Effect of vitamin D intake on seasonal variations in parathyroid hormone secretion in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1989;321:1777-83.
9. Liberman U.A., Weiss S.R., Broil J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;333:1437-43.
10. Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev* 2001;22:477-501.
11. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis an international epidemiological investigation. *J Inter Med* 2006; 260:245-54.
12. Luz Villa M., Nelson L. Race, ethnicity, and osteoporosis.//In: Marcus R., Feldman D., KelseyJ, eds. *Osteoporosis*, San Diego: Academic Press, 1996:435-448.
13. Melton L.J. 3-d. Differing patterns of osteoporosis across the world J/ In: Chesnut CH, ed. *New dimensions in osteoporosis in the 1990*. Hong Kong, Excerpta Medica Asia, 1991:13-18.
14. Van der Wielen R.P.J., Lowik M.R.H., van den Berg H. et al. Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* 1995; 346:207-10.