

Ж.М. СИЗОВА

Первый московский  
государственный  
медицинский университет  
им. И.М. Сеченова

# Современные возможности лечения и профилактики остеопороза в амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта

*Несмотря на возможности современной фармакотерапии, остеопороз остается одним из самых распространенных заболеваний и является достаточно частой причиной инвалидизации и смертности больных. Вероятность развития остеопороза и переломов увеличивается пропорционально возрасту. Состояние костной ткани зависит от ряда факторов: наследственность, эндокринный статус, двигательная активность, особенности диеты. В возрасте 30-35 лет начинается потеря костной ткани с интенсивностью около 1% в год (4). По данным многолетних наблюдений, распространенность остеопороза в России среди женщин в возрасте 50 лет и старше составляет от 25% до 33%, среди мужчин – 22,8-24,1% (5). Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы (19).*

**К**ачество жизни таких больных, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом, из-за возникающих переломов. Как показали эпидемиологические исследования, в России ежегодная частота остеопоротических переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин) (5).

В нормальной костной ткани на протяжении всей жизни человека

постоянно протекают процессы костного ремоделирования, которые включают два взаимосвязанных, взаимообусловленных, но по своей сути противоположных процесса: разрушение старой костной ткани (костная резорбция) и образование новой (костное формирование). Благодаря этим процессам костная ткань постоянно обновляется. С возрастом интенсивность костного обмена снижается, приводя к возрастной атрофии костной ткани. Развитие остеопороза обусловлено дисбалансом костной резорбции и костного формирования (14).

Известно, что уменьшение массы кости или минеральной плотности костной ткани (МПК) является важным фактором риска переломов (18). С разработкой метода остеоденситометрии и созданием остеоденситометров, позволяющих с большой точностью измерять массу (и/или плотность) костной ткани в различных отделах скелета, появилась возможность использовать этот показатель для оценки результатов лечения. Было установлено, что имеется прямая связь между прочностью кости и массой содержащейся в ней костной ткани. Однако, поскольку вклад МПК в суммарную прочность кости не превышает 70%, немаловажное значение в развитии остеопоротических переломов играют другие факторы. К ним относят нарушение качества костной ткани (нарушение микроархитектоники, микротравмы, дефекты минерализации и т.д.), а также «нескелетные» факторы, например, механизм падения.

В реальной клинической практике значение остеопороза в первую очередь определяется увеличением риска переломов костей, связанных с минимальной травмой: переломы позвонков, проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья. Более того, у пациентов с остеопорозом чаще, чем у лиц без остеопороза, развиваются переломы и других участков скелета: костей таза, проксимального отдела плечевой кости, дистального отдела бедренной кости, ребра. Наиболее тяжелые последствия связаны с переломами шейки бедра, после которых треть пациентов становятся инвалидами, а каждый пятый умирает в течение года после травмы (7).

В связи с этим, поиск путей рациональной фармакотерапии больных остеопорозом по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и находится в центре внимания практических врачей. Однако, несмотря на понимание важности проблемы, профилактикой и лечением этого заболевания до сих пор занимается достаточно узкий круг специалистов.

Известно, что остеопоротические переломы позвоночника сопровождаются хронической болью, приводящей к значительному снижению качества жизни больных. Наряду с этим остро возникающие переломы предплечья и бедра также сопровождаются, хотя и временным, интенсивным болевым синдромом. Именно боль в пояснице и костях является основным поводом для обраще-

ния пациентов с остеопорозом за медицинской помощью к врачу амбулаторно-поликлинического звена.

К сожалению, на первоначальном этапе наблюдения врачи часто при постановке диагноза испытывают затруднения, и наиболее популярным диагнозом является остеохондроз позвоночника. В связи с этим, учитывая распространенность заболевания, современные возможности диагностики и наличие эффективных и безопасных способов профилактики и лечения остеопороза, существует необходимость более широкого привлечения к своевременной диагностике и ведению таких больных врачей амбулаторно-поликлинического звена: терапевтов и врачей общей практики. Именно на приеме у терапевта необходимо обучать пациентов правилам первичной профилактики остеопороза.

Первичная профилактика остеопороза заключается в воздействии на модифицируемые факторы риска, важнейшими из которых является недостаточное поступление кальция с пищей и дефицит витамина D на протяжении жизни. Потребность в кальции у мужчин и женщин в предменопаузальном периоде в возрасте до 50 лет составляет 1000 мг в сутки, у мужчин старше 50 лет и женщин в постменопаузе – 1500 мг. У больных необходимо выяснять их пищевые предпочтения. Поскольку наилучшим образом кальций усваивается из молочных продуктов, необходимо рекомендовать пациентам корректировать дневной рацион в пользу увеличения в нем молочных и кисло-молочных продуктов. Истинная лактозная недостаточность у лиц белой расы встречается в 5-30% случаев, что может приводить к непереносимости цельного молока. Однако даже пациенты с подобной патологией обычно хорошо переносят продукты с частичной или полной ферментацией лактозы (сыры, творог, кисло-молочные продукты). В случае невозможности обеспечения достаточного поступления кальция с пищей возможно применение лекарственных препара-

тов, предпочтительно содержащих кальций в виде карбоната и цитрата. Прием препаратов кальция должен осуществляться во время еды во второй половине дня. Суточная потребность в витамине D составляет у лиц до 50 лет 400 МЕ, старше 50 лет 800 МЕ. Во избежание дефицита витамина D необходимо рекомендовать прогулки на открытом воздухе, употребление в пищу жирного молока, продуктов, содержащих масло из рыб и рыбий жир. При каждом визите к врачу пациентов с угрозой развития остеопороза, необходимо рекомендовать им отказаться от курения и злоупотребления алкоголем. Следует предостерегать пациенток от чрезмерного снижения массы тела.

Основными задачами фармакотерапии остеопороза являются нормализация процесса костного ремоделирования, в первую очередь, снижение увеличенной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани или, по крайней мере, к ее стабилизации, улучшению качества кости и снижению частоты новых переломов. Клинически это проявляется уменьшением болевого синдрома, расширением двигательной активности, улучшением качества жизни больного.

Для лечения уже развившегося остеопороза и предупреждения возникновения новых переломов в клинической практике используется весь арсенал современных лекарственных средств как в виде моно-, так и комбинированной терапии. Фармакотерапия остеопороза обычно проводится непрерывно длительно. Основным критерием эффективности антирезорбтивного препарата является снижение частоты новых переломов костей при 3-5 летнем наблюдении и увеличение МПК (9).

Остеоденситометрия имеет важное значение также для оценки индивидуального эффекта лечения; в зависимости от динамики МКТ может быть осуществлен подбор препарата и/или его оптимальной дозы. К сожалению, существую-

щие пределы точности измерений не позволяют проводить повторные исследования чаще, чем один раз в 6-12 мес. Поэтому не вполне ясно, как быстро начинают оказывать действие антиостеопорозные средства. Судя по динамике уровня биохимических маркеров костной резорбции, действие алендроната, например, развивается уже в первые недели лечения (15).

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется достаточное количество лекарственных препаратов, обладающих антирезорбтивным действием: селективные модуляторы рецепторов эстрогена, бисфосфонаты, кальцитонины, эстрогены; препараты, преимущественно влияющие на костеобразование (соли фтора, анаболические стероиды, андрогены, паратиреоидный гормон и т.д.) и препараты, обладающие двойным действием, одновременно стимулирующие образование кости и подавляющие резорбцию, в частности стронция ранелат.

Препаратами первой линии для лечения остеопороза признаны бисфосфонаты и стронция ранелат, высокая эффективность и удовлетворительная переносимость которых хорошо доказаны (12, 16). К настоящему времени в реальной клинической практике накоплен большой опыт применения бисфосфонатов при лечении остеопороза.

Бисфосфонаты – синтетические аналоги неорганического пирофосфата, обладающего свойствами эндогенного регулятора костного обмена. Бисфосфонаты отличаются от пирофосфата тем, что атом кислорода у них заменен на атом углерода (P-C-P), благодаря чему они приобретают устойчивость к ферментному гидролизу сывороточными пирофосфатазами. Кроме того, наличие молекулы углерода позволяет, проводя разнообразные замены боковых цепей, синтезировать препараты с различными биологическими характеристиками.

Несмотря на то, что первые исследования воздействия бисфосфонатов на кость были проведены более 40 лет назад, активное их



применение в лечении остеопороза начато только в последние 15-20 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделало этот класс соединений перспективным в лечении остеопороза. В результате фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением болей в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных.

По данным экспериментальных исследований, бисфосфонаты ингибируют костную резорбцию и предотвращают остеолит, индуцированный многими факторами, такими как паратиреоидный гормон, ретиноиды, кальцитриол, цитокины, длительное применение прямых антикоагулянтов, в частности, гепарина, глюкокортикоиды, недостаточность гонадотропной функции, злокачественные новообразования и т.д., имеющими патогенетическое значение в развитии различных форм остеопороза (13).

Результаты плацебо-контролируемых исследований и данные мета-анализа свидетельствуют о том, что лечение бисфосфонатами приводит к дозозависимому увеличению МПК и снижению риска позвоночных и непозвоночных переломов на 30-50% у больных с первичным и глюкокортикоидным остеопорозом (8).

В настоящее время среди бисфосфонатов выделяют препараты алендроновой кислоты, ризедроновой, этидроновой и ибандроновой кислот.

Особого внимания заслуживает препарат отечественного производства Ксидифон, представляющий собой калий-натриевую соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты, которая, также как и этидронат (двунатриевая соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты), является производной этидроновой кислоты. Ксидифон регулирует кальциевый

обмен: предупреждает чрезмерный выход кальция из костей, тем самым, препятствуя развитию остеопороза, предупреждает патологическую кальцификацию мягких тканей (2, 10). Выпускается в виде 20% раствора для приготовления 2% раствора для приема внутрь во флаконах по 50 мл и 100 мл. В отличие от наиболее часто используемого в клинической практике алендроната, Ксидифон применяется в виде 2% раствора (суточная доза 5-7 мг/кг веса тела) прерывистыми курсами.

Ксидифон обладает широким спектром применения в клинической практике. Доказана необходимость применения Ксидифона при кальциевом нефролитиазе, гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D, для лечения и профилактики остеопороза, а также как средство, предупреждающее развитие остеопении и остеопороза при длительной иммобилизации ревматоидного артрита, повышающее массу костной ткани при вторичном остеопорозе (3).

Согласно экспериментальным и клиническим данным, синтетический аналог неорганического пирофосфата Ксидифон восстанавливает нормальный минеральный обмен, предотвращает чрезмерный вывод кальция из костных тканей и отложение его в виде малорастворимых солей в мягких тканях и суставах; снижает количество и активность остеокластов (2).

Эффективность перорального приема Ксидифона на модели остеопороза у крыс была показана в экспериментальных исследованиях. Результаты исследования Ксидифона показали, что подкожное введение препарата в дозе, эквивалентной человеческой 1 и 5 мг/кг, препятствует потере губчатой кости из трубчатых костей туловища и тазовых костей при иммобилизации. Под действием Ксидифона у животного в условиях иммобилизации достоверно предотвращается рост пула остеокластов по сравнению с контрольной группой (В.Н. Швец, А.С. Панкова, О.Е. Кабицкая, 1988 г.).

Результаты открытого сравнительного клинического исследования по применению Ксидифона при системном остеопорозе показали, что применение препарата приводит к увеличению числа остеобластов губчатой и кортикальной кости, восстановлению объема остеоидной ткани и увеличению объема губчатой кости. При этом при монотерапии Ксидифоном положительные результаты лечения были получены у 70% больных, при сочетании Ксидифона с другими антиостеопоротическими препаратами — у 84%.

Опыт применения Ксидифона в Центральном институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова у больных с постменопаузным и вторичным остеопорозом при ревматических заболеваниях также показал, что у таких больных под влиянием приема препарата снижается скорость резорбции и повышается МПК в среднем на 2%. Похожие результаты были получены при лечении Ксидифоном 146 больных остеопорозом при системной красной волчанке. Длительность лечения в данном наблюдении составила 12 месяцев.

Кроме того, было доказано, что Ксидифон достоверно снижает содержание сывороточного и внутриклеточного холестерина, пролиферирующую активность клеток, нормализует энзимотический спектр лизосом адипоцитов и тромбоцитов. Это послужило основанием для рекомендации препарата в качестве антиатеросклеротического средства, что может иметь важное значение в клинической практике при лечении больных остеопорозом с нарушениями липидного обмена (3).

Важным аспектом любой фармакотерапии является переносимость лекарственных препаратов. Известно, что применение бисфосфонатов лимитировано развитием побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются желудочно-кишечные нежелательные лекарственные реакции (6). В связи с этим не менее важными являются преимущества Ксидифона, которые выражаются в его



# КСИДИФОН



Регулирует обмен кальция, препятствует  
остеопорозу  
Эффективен при мочекаменной болезни и  
гиперпаратиреозе  
Применяется для выведения из организма  
тяжёлых металлов  
Средство комплексной терапии  
бронхиальной астмы

Доказанная эффективность  
и безопасность применения

ул. Большие Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172  
Тел. (495) 912-46-24; Факс (495) 912-01-80



МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ  
ИМ. Н. А. СЕМАШКО  
Более 125 лет традиций и инноваций

хорошей переносимости и отсутствии серьезных побочных явлений, что обусловлено курсовым приемом препарата. Из побочных эффектов препарата следует отметить послабление стула в начале лечения. Кроме того, длительный прием больших доз Ксидифона может вызвать недостаточность магния, в связи с этим целесообразно назначение минимальных доз магнийсодержащих препаратов.

Кальцитонин является препаратом второго ряда для лечения остеопороза. Его достоинством служит собственный анальгезирующий эффект, реализующийся через центральные механизмы действия (17). Подавляя костную резорбцию, кальцитонин, как и бисфосфонаты, подавляет и костеобразование, но в меньшей степени, чем резорбцию. Кальцитонин снижает риск преимущественно позвоночных переломов. Наиболее целесообразно его использование при остеопоротических компрессионных переломах позвонков, особенно в раннем периоде при наличии болевого синдрома. Эффективен при остеолитических метастазах, сопровождающихся развитием гиперкальциемического синдрома, так как способствует быстрому снижению уровня кальция в сыворотке крови. При применении парентеральной формы возможны тошнота, рвота, гиперемия лица и верхней половины туловища, при-

ливы жара к лицу. При применении назального спрея эти симптомы выражены в меньшей степени, но возможно присоединение раздражения слизистой оболочки носа.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин в постменопаузе с низкой МПК эффективна для профилактики переломов позвонков и внепозвоночных переломов при проведении ее в течение 5 лет (11). Нецелесообразно назначение ЗГТ женщинам старше 60 лет. Ограничения в применении этой группы препаратов связаны с риском рака молочной железы и эндометрия, венозных тромбозов, ИБС и инсульта (6).

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) обладают эстрогеноподобным действием на кость и антиэстрогенным действием на матку и молочные железы. Через 3 года приема риск переломов позвонков снижается на 50% (6). Ограничением служит высокая вероятность венозных тромбозов. Использование ралоксифена не влияет на риск инсульта в целом, но может усиливать тяжесть инсульта и повышать смертность.

Паратиреоидный гормон повышает активность костного обмена, ускоряет и резорбцию, и костеобразование с положительным балансом в сторону образования кости. Значительно увеличивается прочность как кортикальной, так и

трабекулярной кости. С осторожностью должен применяться у пациентов с мочекаменной болезнью, так как усиливает экскрецию кальция с мочой. Побочные эффекты при его применении: ортостатическая гипотензия, судороги в ногах, тошнота, гипокальциемия. Не применяется в массовых масштабах для лечения остеопороза. Показания к применению – пациенты с тяжелой формой болезни, резистентной к другой терапии остеопороза. При применении фторидов повышается МПК, но не прочность кости. Возможно, это обусловлено нарушением структуры кристаллов гидроксипатита (1).

Таким образом, раннее выявление контингента пациентов врачами амбулаторно-поликлинического звена, нуждающихся в адекватной фармакотерапии остеопороза, позволит контролировать рост числа неизбежных при отсутствии лечения переломов. При выборе адекватной фармакотерапии остеопороза необходимо учитывать не только особенности индивидуального течения заболевания, но и анализировать возможность применения вместо длительного лечения функционально более обоснованной, прерывистой курсовой терапии. С этой целью отечественный препарат Ксидифон может успешно применяться в профилактике и лечении остеопороза. 

## Литература

- Беляева Е.А. Остеопороз в клинической практике: от своевременного диагноза к рациональной терапии. *Consilium Medicum*. т. 11. 2009. № 2. с. 13-16.
- Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Зиганшин А.У. Влияние димефосфона и ксидифона на минеральный обмен и перекисное окисление липидов крыс на модели «пульс-терапии» преднизолоном. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003. № 1. с. 16-20.
- Ершова А.К. О применении препарата Ксидифон при нарушении кальциевого обмена. *Русский медицинский журнал*. 2010. № 14 (378). с. 884-886.
- Михайлов Е.Е., Беневольская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 1997. № 3. с. 20-27.
- Михайлов Е.Е., Беневольская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. *Руководство по остеопорозу*. М.: Бином. 2003. с. 10-53.
- Моисеев С.В. Антирезорбтивные средства и остеопоротические переломы. *Клин. фармакол. и тер.* 2004. 11: 5-7.
- Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2001. 3 (9): 416-21.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. *Клинические рекомендации*. Под редакцией проф. Л.И. Беневольской и проф. О.М. Лесняк. Москва. «Геотар-Медиа». 2006. 171 с.
- Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневольской (серия «Клинические рекомендации»). 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009.
- Родионова С.С., Соловов В.Д., Дорохов В.В., Банаков В.В. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС методом ультразвуковой денситометрии // *Настоящее и будущее костной патологии*. М. 1997. с. 116-118.
- Пасмян Н.М., Белова А.Е. Постменопаузальный остеопороз. *Медико-фармацевтический журнал «Консилиум»*. № 2. 1999. с. 6-8.
- Скрипникова И.А. Эффективность Бивалоса (стронция ранелата) в снижении риска остеопоротических переломов у женщин постменопаузального периода. *Научно-практ. ревматол.* 2006. 2: 31-6.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики). М.: МИА. 2002.
- Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis. Do assepted normal ranges lead too overdiagnosis Osteoporos. *Int.* 1997. Vol. 157. P. 432-438.
- Adami S., Passeri M., Ortolani S., et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1995. 17: 383-90. № 4.
- Ammann P, Barrauld S., Shen V. et al. Strontium ranelat improves bone microarchitecture and intrinsic bone quality. *Bone*. 2005. 36: 138. Abstract P006-TU.
- Azria M. Возможные механизмы анальгетического действия кальцитонина. *Bone*. 2002. 30 (5): 80S-35S.
- Klotsbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. et al. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000. 15: 721-7.
- Low S.L., Goh C.H., DasDe S. et al. Ethnic differences in bone density and hip axis length in Singapore *Ibid*. 2000. Vol. 11. Suppl. 2. P. 75.