

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2012

*эндокринология*

## ОСТЕОПОРОЗ

СПЕЦВЫПУСК

23–25 сентября 2012 г.

в г. Санкт-Петербурге на базе гостиницы  
«Кортъярд Марриотт Санкт-Петербург  
Пушкин Отель»  
(наб. канала Грибоедова, 166)

Российская ассоциация по остеопорозу  
проводит ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА,  
включающий следующие мероприятия  
с международным участием:

- 23 сентября** – Второй Саммит организаций по остеопорозу стран Восточной Европы и Центральной Азии с участием представителей Международного Фонда остеопороза, а также ассоциаций по остеопорозу Российской Федерации, Украины, Белоруссии, Молдовы, Литвы, Армении, Грузии, Казахстана, Азербайджана, Узбекистана, Таджикистана и Киргизии.
- 24 сентября** – научно-практическая конференция «Остеопороз – важнейшая мультидисциплинарная проблема здравоохранения XXI века». Для участия в конференции приглашаются врачи г. Санкт-Петербурга и Ленинградской области.
- 25 сентября** – совещание центров остеопороза, на которое приглашаются по два представителя центров остеопороза России.

Будут изданы материалы Форума остеопороза.  
Вся информация есть на сайте [www.osteoporoz.ru](http://www.osteoporoz.ru)



International Osteoporosis  
Foundation



## ФОРУМ ОСТЕОПОРОЗА

Санкт-Петербург 23–25 сентября 2012 г.



По вопросам участия в мероприятии обращаться:  
[m\\_starostina@mail.ru](mailto:m_starostina@mail.ru), [Nikitinskaya0x@yandex.ru](mailto:Nikitinskaya0x@yandex.ru)

Всероссийский конгресс к 180-летию  
выдающегося русского врача-терапевта С.П. Боткина



*Сергей Боткин*  
(1832-1889)

## Терапевтическая школа С.П. Боткина и ее вклад в развитие отечественной клинической медицины

### Научные направления:

- ◆ Кардиология
- ◆ Ревматология
- ◆ Пульмонология
- ◆ Гастроэнтерология, гепатология, диетология
- ◆ Эндокринология
- ◆ Дерматология
- ◆ Детская ревматология
- ◆ Патология физиологии боли
- ◆ Нефрология
- ◆ Гематология
- ◆ Организация здравоохранения и военно-полевая терапия
- ◆ Клиническая фармакология
- ◆ Организация здравоохранения
- ◆ Сестринское дело
- ◆ Лабораторная диагностика

В рамках конгресса состоится выставка современных образцов медицинской техники и лекарственных препаратов. Приглашаем фирмы к участию!

**Даты:**

18-19 октября 2012 г.

**Место:**

Гостиничный комплекс «Парк Инн Прибалтийская»,  
(Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, ст. м. «Приморская»)

[www.congress-ph.ru](http://www.congress-ph.ru)

Тел./факс: (812) 380 31 52, 380 31 53, 380 31 54



# ЮБИЛЕЙНЫЙ XX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

15–19 апреля 2013 года • Москва

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

□ Новые прогрессивные технологии диагностики, лечения и профилактики основных заболеваний человека □ Результаты изучения генома человека – практическому здравоохранению □ Редкие болезни. Новейшие технологии диагностики и лечения □ Персонализированная медицина □ Рациональная фармакотерапия в педиатрии □ Некоторые аспекты женского здоровья с позиции врачей различных специальностей □ Важные задачи вакцинопрофилактики и иммунодиагностики заболеваний человека □ Депрессивные и болевые расстройства в общемедицинской практике – актуальная междисциплинарная проблема. Пути решения □ Непрерывное образование врача первичного звена как основа повышения качества медицинской помощи

**Организационные формы:** пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

## ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Химиотерапия и антибиотики
- Акушерство и гинекология
- Фтизиатрия
- Клиническая фармакология
- Стоматология
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (неврология и нейрогенетика)

## КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Стоматология
- Клиническая фармакология
- Гастроэнтерология

## КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В РАМКАХ КОНГРЕССА ПРОХОДИТ выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

## К КОНГРЕССУ ГОТОВИТСЯ «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XIV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.12	28.12.12
Тезисы	01.09.12	15.12.12
Конкурсные работы	01.09.12	18.01.13
Регистрационные карты	01.09.12	08.04.13
Заявки на участие в выставке	01.09.12	07.03.13

## КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: [publish@medlife.ru](mailto:publish@medlife.ru) (тезисы)

[reg@medlife.ru](mailto:reg@medlife.ru) (регистрационные карты)

[trud@medlife.ru](mailto:trud@medlife.ru) (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

[stend@medlife.ru](mailto:stend@medlife.ru) (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: [www.medlife.ru](http://www.medlife.ru)

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»

Эффективная фармакотерапия.  
Спецвыпуск  
«Остеопороз».  
Сентябрь. 2012

**Генеральный директор  
издательского дома  
Группы компаний «Медфорум»**  
А. СИНИЧКИН  
(sinmed@mail.ru)

**Руководитель проекта**  
Г. МАНУКЯН  
(pharmprojekt@yandex.ru)

**Редакция журнала:**  
шеф-редактор О. ПАРПАРА  
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА  
корректор Е. САМОЙЛОВА  
дизайнер Т. АФОНЬКИН  
фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО  
подписка и распространение  
Т. КУДРЕШОВА  
(podpiska@webmed.ru)

**Редакционный совет:**  
**А.М. МКРТУМЯН,**  
**научный редактор журнала (Москва)**  
М.Б. АНЦИФЕРОВ (Москва)  
И.А. БОНДАРЬ (Новосибирск)  
Г.Р. ГАЛСТЯН (Москва)  
С.В. ДОГАДИН (Красноярск)  
В.С. ЗАДИОНЧЕНКО (Москва)  
О.М. ЛЕСНЯК (Екатеринбург)  
Е.Л. НАСОНОВ (Москва)  
А.А. НЕЛАЕВА (Тюмень)  
В.А. ПЕТЕРКОВА (Москва)  
Н.А. ПЕТУНИНА (Москва)  
О.М. СМЕРНОВА (Москва)  
В.П. СМЕТНИК (Москва)  
В.А. ТЕРЕЩЕНКО (Москва)  
М.В. ШЕСТАКОВА (Москва)  
Ю.Ш. ХАЛИМОВ (Санкт-Петербург)

**Издательский дом  
Группы компаний «Медфорум»:**  
127422, Москва,  
ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3  
Тел. (495) 234-07-34, www.webmed.ru

Издание зарегистрировано  
Федеральной службой по надзору  
за соблюдением законодательства  
в сфере массовых коммуникаций  
и охране культурного наследия  
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Тираж: 17 500 экз.

Редакция не несет ответственности за содержание  
рекламных материалов. Любое воспроизведение  
материалов и их фрагментов возможно только  
с письменного разрешения редакции журнала.  
Мнение редакции может не совпадать  
с мнением авторов.

# Содержание

## Лекции для врачей

А.М. МКРТУМЯН, А.Ю. БЫЧКОВ  
Остеопороз недостаточно диагностируется, недостаточно лечится 4

## Клинические исследования

Н.Г. МОКРЫШЕВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ  
Возможности альтернативного консервативного ведения пациентов  
с первичным гиперпаратиреозом на фоне Фосамакса 18

## Обзор литературы

Е.Г. ЗОТКИН, О.Г. ХУРЦИЛАВА, Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА  
Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами 26

## Клиническая практика

Е.В. ДОСКИНА  
Трудности в лечении пациентов с остеопорозом – случай из реальной  
клинической практики 32

А.В. МОТРЕНКО, Н.В. ЯРЫГИН  
Роль хондропротекторов в восстановительном периоде лечения переломов  
шейки бедренной кости, развившегося на фоне остеопороза у лиц пожилого  
и старческого возраста 38

## Клиническая эффективность

Е.Г. ЗОТКИН, Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА  
Проблема использования дженериков при остеопорозе 42

## Медицинский форум

*VI Всероссийский конгресс эндокринологов с международным участием  
«Современные технологии в эндокринологии»*

*Симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» «Новые аспекты принятия  
решения о лечении остеопороза. Возможности таргетной терапии»*

Деносумаб – препарат выбора для оптимизации терапии остеопороза 48

Литература 59



ГБОУ ВПО  
«Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова»,  
Москва

# Остеопороз недостаточно диагностируется, недостаточно лечится

Д. м. н., проф. А.М. МКРТУМЯН, А.Ю. БЫЧКОВ

*В последние годы клиническая медицина добилась серьезных успехов в области диагностики и лечения остеопороза. Хорошо очерчены факторы риска, что позволяет проводить грамотные профилактические мероприятия. Между тем число людей, знающих о возможности такой профилактики и лечебной тактики при выявлении риска заболевания, невелико даже среди медицинских работников, что подтверждено данными проведенного авторами клинического исследования. В этой связи актуальным представляется вопрос информированности практических врачей о современных способах диагностики и лечения остеопороза для предотвращения самого серьезного его осложнения – остеопоротических переломов.*

**О**стеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся снижением массы костей и нарушением микроархитектуры костной ткани, что приводит к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов.

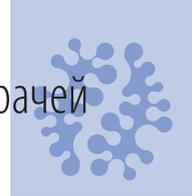
## Введение

Актуальность проблемы ОП в современной медицине вызвана, прежде всего, социальными и экономическими последствиями остеопоротических переломов. При

этом в перспективе проблема ОП станет еще более серьезной и глобальной, поскольку в современном обществе наблюдается увеличение продолжительности жизни и всеобщее старение населения (к 2020 г. прогнозируется удвоение числа жителей старше 50 лет). Большую часть людей, подверженных ОП, составляют женщины. В течение первых 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщины может составить до 1/3 от общей массы костей, утраченной за всю жизнь.

Потеря костной массы, возникающая после менопаузы, повышает у женщин риск развития ОП и связанных с ним переломов. При денситометрическом обследовании лиц в возрасте 50 лет и старше в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ОП в России выявляется у каждой третьей женщины [1]. Аналогичные показатели распространенности ОП у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Европы [2].

Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра – 17,5%, костей запястья – 16,0%, а любого из трех участков скелета – 39,7%. В 1997–2000 гг. проведен ряд эпидемиологических исследований среди женского населения Московской области старше 45 лет [3, 4]. Результаты рентгенологического исследования позвоночника показали: 36% обследованных имели компрессионные переломы позвонков (рис. 1). По данным денситометрии, ОП позвоночника был обна-



ружен у 26% женщин в постменопаузе, ОП шейки бедра – у 12%, остеопения – у каждой второй женщины.

ОП в постменопаузе отмечается почти у 30% женщин, а остеопения – у 54%, что предопределяет уязвимость последних в отношении развития остеопороза и остеопоротических переломов. Так, 50% женщин старше 50 лет в течение своей последующей жизни переносят остеопоротический перелом. Переломы тел позвонков являются наиболее частым осложнением ОП, составляя около половины всех переломов. Такие переломы вызывают острые или хронические боли в спине, приводят к снижению роста, нарушению осанки.

Остеопороз – это основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. У лиц пожилого возраста 90% переломов шейки бедра, как показали международные исследования, происходят на фоне ОП. К сожалению, наметилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов шейки бедра на фоне ОП и в возрастной группе 40–60 лет. Риск переломов данной локализации достигает 15%, что приближается к уровню заболеваемости раком молочной железы, яичников и эндометрия, вместе взятых. Последствия переломов шейки бедра катастрофические – 20% больных погибают в течение полугода, причем еще в стационаре смертность составляет 3% для женщин и 8% для мужчин, у половины выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а треть нуждается в длительном уходе и теряет способность к самообслуживанию. Цена на лечение остеопоротических переломов в развитых странах приблизительно одинакова, но существенно отличается от стоимости лечения в России. Так, стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитации в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов,

в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 рублей в год [5].

По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят ОП на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности. В России смертность при переломах шейки бедренной кости, как показали эпидемиологические исследования, колеблется в зависимости от региона в диапазоне 19,7–55%. Риск переломов в дальнейшем возрастает, если пациент пережил один остеопоротический перелом. Так, если пациент старше 65 лет перенес перелом позвоночника, риск перелома бедра или верхней части бедра в течение пяти лет составляет 6,7% и 13,3% соответственно, после первого перелома позвонка риск другого перелома возрастает в 4–7 раз [6].

### Химический состав кости и клеточное строение

Кость является одной из особых форм соединительной ткани, составляющей вместе с хрящевой тканью скелет организма. Кость состоит из коллагенового матрикса, который минерализован включениями кристаллов фосфата кальция. Такой состав ткани придает скелету прочность и силу, при этом сохраняя свойства эластичности. Скелет человека состоит более чем из двухсот костей. Известно, что масса всех костей скелета составляет около 1/5 массы тела.

Основными функциями костной ткани являются:

- механическая (основа опорно-двигательного аппарата);
- защитная (гемопоэтическая, иммунная, защита внутренних органов);
- метаболическая (депо кальция и фосфора, их гомеостаз в крови).

Существуют два морфологических вида кости: кортикальная, или компактная (80% от общей костной массы), и трабекулярная (губчатая) (20%). Метаболические

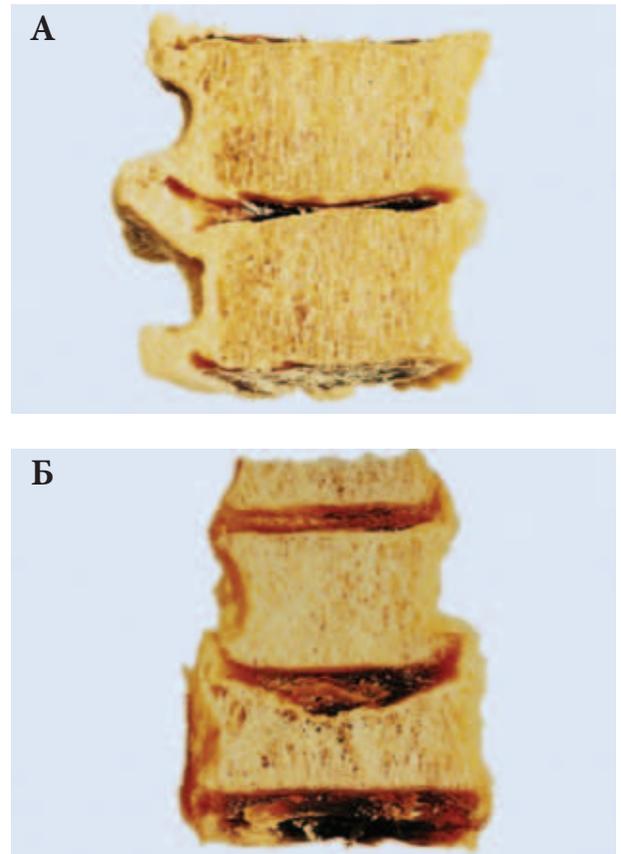


Рис. 1. Остеопороз позвоночника: а) нормальная кость, б) кость при остеопорозе

процессы в этих тканях протекают с разной скоростью – более активны в трабекулярной, нежели кортикальной, костной ткани. Кроме того, масса губчатого вещества в 4 раза меньше, чем компактного, но общая поверхность в 9,4 раза выше. Именно поэтому нарушения минерального обмена обнаруживаются раньше именно в губчатой кости и потеря ее массы происходит в 5 раз быстрее по сравнению с кортикальной. Структурные особенности костной ткани определяют функциональные различия. Так, кортикальная кость выполняет механическую и защитную функцию, а трабекулярная – метаболическую. В таблице представлена структура костной ткани. В состав костной ткани входит костный матрикс (межклеточное вещество), минеральный компонент и клеточные элементы. Костные пластинки компактного



и губчатого вещества образуют матрикс кости.

Основным минеральным компонентом кости является гидроксипатит ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ), образующийся из аморфного фосфата кальция и соединяющийся с молекулами коллагена посредством неколлагеновых протеинов матрикса. Гидроксипатит не единственная форма ассоциации кальция и фосфора в костной ткани. Кость содержит окта-, ди-, трикальций фосфаты, аморфный фосфат кальция. Кроме этого, в состав неорганического матрикса входят бикарбонаты, цитраты, фториды, соли Mg, K, Na и др.

Органический матрикс образуют коллаген 1-го типа и неколлагеновые матриксные протеины. От правильного набора матриксных белков зависит нормальное отложение кристаллов гидроксипатита.

К матриксным белкам, имеющим важное значение в процессах минерализации кости, относятся:

- белки, осуществляющие адгезию клеток (фибронектин, тромбоспондин, остеопонтин, костный сиалопротеин) и способные интенсивно связываться с кальцием и участвовать в минерализации кости;
- гликопротеины (щелочная фосфатаза, остеонектин, BAG-75);
- протеогликаны (кислые полисахариды и гликозаминогликаны);
- белки, содержащие гамма-карбоксиглутаминовую кислоту

(гамма-карбоксилированные (gla)) (остеокальцин, gla-протеин матрикса);

- факторы роста (фактор роста фибробластов, трансформирующие факторы роста, костные морфогенетические белки).

Коллаген 1-го типа – основной белок, составляющий 90–95% органического матрикса кости. Он синтезируется остеобластами в виде предшественника проколлагена 1-го типа, который представляет собой большую молекулу, содержащую с К- и А-концов частично глобулярные фрагменты, отделяющиеся от основной молекулы с помощью специфических пептидаз после выброса проколлагена из клетки. Костный коллаген характеризуется уникальными внутримолекулярными и межмолекулярными соединениями между остатками лизина, которые образуют метаболитически стабильные пиридинолин и деоксипиридинолин. Пиридинолины, особенно деоксипиридинолин, являются специфическими продуктами деградации костной ткани, которые постоянно обеспечивают наилучшие биохимические параметры костной резорбции. Практически все минеральные вещества, присутствующие в костной ткани, концентрируются внутри коллагеновых фибрилл.

Наряду с органическим матриксом костная ткань содержит специфические и неспецифические пулы клеток. Специфическими

клетками кости являются остеобласты, остеокласты и остеоциты. Неспецифические костные клетки представлены моноцитами и фибробластами.

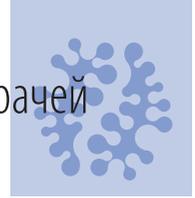
Термин «остеобласт» был предложен в 1864 г. германским анатомом Карлом Гегенбауэром (Karl Gegenbaur). Остеобласты представляют собой крупные клетки с базофильной цитоплазмой и относительно большими расположенными эксцентрично овальными ядрами, имеющими кубическую или призматическую форму. Дифференцировка остеобластов из клеток-предшественников занимает 60 часов и является сложным процессом, который стимулируется паратиреоидным гормоном (ПТГ), гормонами щитовидной железы, соматотропным гормоном (СТГ). Основной функцией остеобластов является продукция костного матрикса и его последующая минерализация. Остеобласты синтезируют подавляющее большинство компонентов органического костного матрикса – коллаген 1-го типа, остеокальцин, костный сиалопротеин, остеопонтин, трансформирующие факторы роста, остеонектин, коллагеназу и др. Для них также характерен синтез щелочной фосфатазы.

Важной функцией остеобластов является регуляция развития, дифференцировки и функционирования остеокластов. Так, остеобласты секретируют фактор дифференцировки остеокластов RANKL (receptor activation of NF-kappa-ligand). RANKL является трансмембранным лигандом, экспрессированным на поверхности остеобластов, связывается с RANK-рецептором, экспрессированным на клетках – предшественниках остеокластов из линии «моноциты – макрофаги». В дальнейшем индуцируется процесс дифференцировки и формирования остеокластов. Остеобластам принадлежит ведущая роль в минерализации органической основы костного матрикса.

Еще один тип специфических костных клеток представлен

Таблица. Структура костной ткани

Органический компонент (30–35%)		Неорганический компонент (65–70%)
Пулы клеток (2%)	Костный матрикс (98%)	
Специфические клетки: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ остеобласты</li> <li>■ остеокласты</li> <li>■ остеоциты</li> </ul> Неспецифические клетки: <ul style="list-style-type: none"> <li>■ моноциты</li> <li>■ фибробласты</li> </ul>	Коллаген 1-го типа (90%) Коллаген 5-го, 6-го типов (5%) Неколлагеновые протеины: белки, содержащие гамма-карбоксиглутаминовую кислоту Протеогликаны Гликопротеины Факторы роста	Гидроксипатит (95%) Апатиты с высокой концентрацией карбонатов Магний Фториды Натрий Хлориды Цитраты Бикарбонаты Микроэлементы



остеокластами, которые резорбируют костную ткань (рис. 2). Osteокласты – это подвижные крупные (20–180 мкм) многоядерные (5–20), до конца дифференцированные клетки гемопоэтической природы. На рисунке показаны следующие структуры: ядра, митохондрии, углеродная ангидраза (гидратация  $\text{CO}_2$ ), кальциевые и хлоридные каналы, секреция лизосомальных ферментов,  $\text{H}^+$ - и  $\text{K}^+$ -АТФазы, рецепторы к кальцитонину, зона прикрепления и так называемый гофрированный край.

Osteокласты могут находиться в активном и неактивном состоянии. В активном состоянии остеокласты поляризуются и характеризуются появлением гофрированного края. Osteокласты растворяют как минеральные, так и органические компоненты матрикса. Костный распад начинается со стороны гофрированного края, который помимо протонов выделяет гидролитические ферменты. Зрелые остеокласты прикрепляются к поверхности кости гофрированным краем. Гофрированный край – это скрученная спирально мембрана с множественными цитоплазматическими складками, являющаяся зоной активной резорбции.

Секретируемые зрелыми остеокластами и накапливаемые в резорбируемом пространстве ферменты в условиях кислой среды и образования свободных радикалов обеспечивают растворение кристаллов костного матрикса. Скорость резорбции костной ткани одним остеокластом колеблется от 103 до 203 мкм<sup>2</sup> в сутки. Один остеокласт разрушает столько кости, сколько создали за то же время 100 остеобластов. Маркерами остеокластов являются карбоангидраза и тартрат-резистентная кислая фосфатаза (ТРКФ), которая находится на костной поверхности, обращенной к гофрированному краю. Важным фенотипическим проявлением остеокластов является экспрессия рецепторов к кальцитонину.

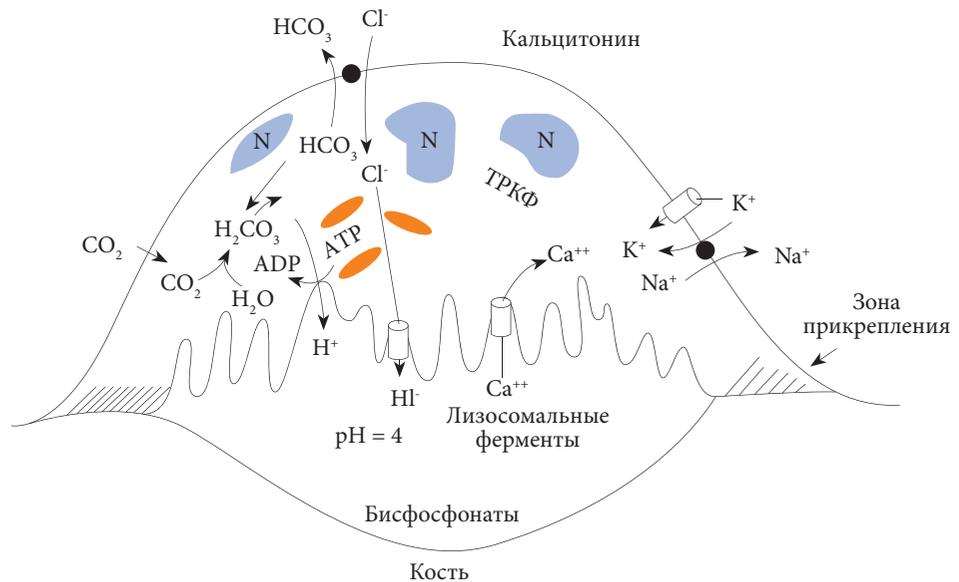


Рис. 2. Модель структуры и активации остеокластов в процессе костной резорбции

Другими клетками – производными остеобластов являются остеоциты. Это клетки, неспособные к делению. По мере старения остеобласт, утративший свою синтетическую активность и окруженный основным веществом кости, превращается в остеоцит, расположенный в костной лакуне. Это звездообразные, многоядерные плоские клетки, которые распределены по всему основному веществу. Остеоциты выполняют несколько функций, включая обеспечение внутрикостного транспорта питательных веществ, регуляцию минерализации кости, остеолитический остеолит, костное формирование и ответ на механические воздействия. Остеоциты поддерживают структурную целостность минерализованного матрикса и участвуют в регуляции кальциевого обмена. Также эти клетки являются посредниками передачи сигналов, регулирующих костную резорбцию, и участвуют в заживлении микропереломов. Зрелые остеоциты играют роль в костно-минеральном транспорте.

Osteоциты расположены оптимально для того, чтобы воспринимать любые изменения упругого напряжения костной ткани и трансформируя механические

стимулы в биохимические сигналы, инициировать процессы ремоделирования в определенном ее локусе.

### Регуляция процесса ремоделирования кости

Костная ткань представляет собой активную динамическую систему, в которой постоянно происходят процессы резорбции старой кости и образования новой. Эти процессы составляют цикл костного ремоделирования, который начинается еще в утробе матери и продолжается в течение всей жизни человека. Известно, что у человека ежегодно обновляется около 25% губчатой и 3% кортикальной кости. Цикл костного ремоделирования представляет собой смену последовательных и взаимосвязанных процессов: активация, резорбция, реверсия, формирование, покой.

**Фаза активации (2–3 недели).** Ремоделирование костной ткани начинается с фазы активации, осуществляемой в процессе остеокластогенеза. В этот период наблюдается пролиферация и активация предшественников остеокластов, формирование зрелых остеокластов и их прикрепление к зонам будущей резорбции.



*Фаза резорбции.* Процесс костной резорбции продолжается около 2 недель. Остеокласт прикрепляется к костной поверхности с помощью адгезивных гликопротеидов-интегринов. В дальнейшем остеокласт формирует гофрированный край и светлую зону, изолируя пространство под собой. В образованное замкнутое пространство поступают протеолитические, лизосомальные ферменты, ионы водорода, и происходит активная резорбция кости. Скорость резорбции кости остеокластами составляет около 20–50 мкм/день.

*Фаза реверсии* (1–2 недели). Во время фазы реверсии в лакуны мигрируют преостеобласты, которые в дальнейшем дифференцируются в остеобласты. Наблюдается активация остеобластов, их усиленное деление, и образуется цементирующая линия, которая в дальнейшем соединит старую и вновь образованную кость.

*Фаза формирования* (3 месяца). Заключительной фазой цикла костного ремоделирования является образование новой кости. Фаза формирования продолжается до полного замещения резорбционной лакуны, пока полностью не сформируется новая костная структурная единица. Остеобласты активно секретируют коллаген, неколлагеновые протеины – компоненты нового костного матрикса со скоростью 2–3 мкм в день. С возрастом снижается количество матрикса, продуцируемого остеобластами. Финальным процессом является минерализация матрикса, которая заканчивается спустя несколько недель. В процессе минерализации часть остеобластов превращается в остециты.

Таким образом, все процессы костеобразования являются результатом тесного клеточного взаимодействия остеобластов и остеокластов. В целом продолжительность цикла костного ремоделирования с формированием минерализованной структурной единицы костной ткани составляет от 3 до 5 месяцев. Постоянные

Причинами возникновения остеопоротических болей в спине как острого, так и хронического характера могут быть компрессионные переломы позвонков. Больные с хронической болью в спине либо не обращаются к врачу, либо нередко в течение длительного времени неэффективно лечатся по поводу остеохондроза, радикулита, спондилеза и других заболеваний.

процессы обновления костной ткани позволяют удалять микротравмы и микротрещины.

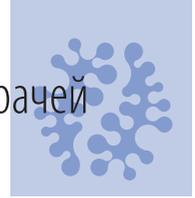
Полагают, что ежегодно перестраивается от 2–4% до 10% костной массы. Следовательно, за 10–20 лет обновляется практически весь скелет.

С возрастом цикл костного ремоделирования характеризуется более высокой скоростью костной резорбции по сравнению с процессом формирования кости, что отражает состояние негативного кальциевого баланса и потерю костной массы. Ежедневно около 330 мг кальция выделяется из костей как результат деятельности остеокластов, в то же самое время 300 мг поступает в кости под влиянием остеобластов. Таким образом, негативный кальциевый баланс составляет 30 мг/сут. Все люди начинают терять костную массу с конца третьего десятилетия жизни. В начале эта потеря незначительна – 0,3–0,5% в год. При наступлении периода постменопаузы у женщин процесс потери костной массы резко ускоряется, достигая 2–3% в год. Так продолжается до возраста 65–70 лет, после чего скорость вновь снижается до 0,3–0,5% в год.

Костное ремоделирование осуществляется под влиянием паратиринина, кальцитонина, D-гормона. Наряду с ними активное влияние на процессы костной резорбции и формирования оказывают половые гормоны, глюкокортикоиды, а также СТГ, инсулин. К активным модуляторам процессов ремоделирования от-

носится большое количество цитокинов и других паракринных факторов, которые секретируются костными и близкими к ним клетками. Интерлейкин (ИЛ) -1 (ИЛ-1), ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11, факторы некроза опухолей альфа и бета, а также макрофагальный колониестимулирующий фактор активируют процессы костной резорбции. Напротив, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, трансформирующий фактор роста бета понижают костную резорбцию.

Ключевую роль в остеокластогенезе играют представители семейства факторов некроза опухоли: RANKL, RANK, остеопротегерин (OPG), являющиеся молекулярными посредниками других медиаторов ремоделирования костной ткани. RANKL представляет собой лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа-B, экспрессируется на различных типах клеток, включая остеобласты, остеокласты, стромальные клетки, а также активированные T-лимфоциты, эндотелиальные клетки, хондроциты и другие клетки. RANK – это функциональный рецептор-активатор ядерного фактора каппа-B. RANKL связывается с RANK на предшественниках остеокластов, стимулирует их дифференцировку и активность, ингибирует апоптоз остеокластов. OPG – «ложный» растворимый рецептор RANKL. Он является растворимым рецептором, который поступает из ряда клеток (стромальные клетки, остеобласты) во внеклеточную среду. Био-



логические эффекты OPG противоположны эффектам RANKL. Он конкурентно тормозит связывание RANKL с его рецептором – RANK, препятствуя его действию на костные клетки. Результатом является угнетение образования остеокластов, подавление активации зрелых остеокластов и ускорение их апоптоза. Система RANKL/RANK/OPG, а точнее баланс между продукцией RANK и OPG, занимает центральное место в регуляции резорбтивной активности остеокластов. Биосинтез указанных цитокинов и рецепторных белков находится под контролем кальцеиновых гормонов, а также эстрогенов, глюкокортикоидов.

### **Влияние образа жизни и вредных привычек на развитие остеопороза**

Известно, что низкая физическая активность на протяжении многих лет способствует развитию ОП в пожилом возрасте. Неподвижный образ жизни, иммобилизация ведут к быстрой потере костной массы, обусловленной ускоренной костной резорбцией и замедленным костеобразованием. Исследования, проведенные в группе добровольцев молодого возраста, свидетельствуют, что при пребывании на постельном режиме в течение 120 суток отмечалось достоверное снижение минеральной плотности костей (МПК) в больших берцовых и бедренных костях на 4–8% в месяц, а в поясничных позвонках – со скоростью 0,9–1,7% в месяц. Негативное влияние на кость оказывает также злоупотребление алкоголем. Алкоголизм сопровождается замедлением процессов формирования новой кости, что объясняется токсическим действием этанола на остеобласты. Определенное значение придается также функциональным и органическим нарушениям: синдрому мальабсорбции, недостаточному питанию, хроническим заболеваниям печени и органов желудочно-кишечного тракта. Известно, что у женщин, злоупот-

ребляющих алкоголем, менопауза наступает в более ранние сроки. Немаловажным фактором риска развития ОП является курение. По данным эпидемиологических исследований, у курящих женщин раньше наступает менопауза, выше частота компрессионных переломов позвоночника и больше потеря массы кортикальной кости в области запястья.

Отрицательное влияние на костный обмен может оказывать кофеин. Изучение метаболического баланса кальция показало, что малые количества кофеина (2 чашки кофе в день) приводят к ежедневной потере 6 мг кальция. Проведенное в 1988–1991 гг. обследование 980 женщин в периоде менопаузы выявило статистически достоверную корреляцию между увеличением потребления кофеинизированного кофе и уменьшением МПК позвоночника и проксимальных отделов бедра. Интересен тот факт, что МПК не уменьшалась, если женщины, постоянно употреблявшие кофе, ежедневно выпивали не менее стакана молока.

### **Патогенез и клинические проявления постменопаузального остеопороза**

В патогенезе постменопаузального ОП пусковым моментом развития является дефицит эстрогенов. Он способствует продукции остеобластами фактора RANK, стимулирующего активность остеокластов и их дифференцировку, что обуславливает повышенную резорбцию кости и снижение выработки OPG – фактора, ингибирующего резорбцию костной ткани. Дефицит эстрогенов отражается на активности 1-альфа-гидроксилазы, что приводит к снижению синтеза кальцитриола и уменьшению всасывания кальция в кишечнике. Дефицит эстрогенов ведет к уменьшению секреции кальцитонина и повышенной чувствительности кости к резорбтивному действию ПТГ, что, в свою очередь, усиливает костную резорбцию. Другой

непрямой механизм развития остеопении связывают с изменением продукции  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ , что обусловлено влиянием гипопаратиреоза на активность альфа-гидроксилазы в почках. В результате снижается синтез активного метаболита витамина D и уменьшается абсорбция кальция в кишечнике. Характерный низкий уровень андрогенов (из-за снижения их продукции в яичниках) с их стимулирующим влиянием на костеобразование может играть роль дополнительного механизма в развитии постменопаузального ОП.

В большинстве случаев ОП протекает бессимптомно, что позволило назвать это заболевание «безмолвной эпидемией». Часто диагноз остеопороза ставят, выявив при рентгенологическом обследовании по поводу другого заболевания костные изменения, снижение высоты тел позвонков или их клиновидную деформацию.

Наиболее яркими клиническими проявлениями ОП оказываются переломы костей без видимой причины или при минимальной физической нагрузке. Вместе с тем некоторым клиническим симптомам неспецифического характера, длительно беспокоящим больных, обычно не придается должного значения. Этими симптомами ОП являются боли в спине острого или хронического характера в грудном, пояснично-крестцовом отделе позвоночника, чувство тяжести в межлопаточной области, усталость спины. Такие боли часто усиливаются после небольшой физической нагрузки или длительного пребывания в одном положении. Наряду с этим в течение дня больным необходим многократный отдых, желательный в положении лежа. Больные с хронической болью в спине либо не обращаются к врачу, либо нередко в течение длительного времени неэффективно лечатся по поводу остеохондроза, радикулита, спондилеза и других заболеваний. Особенностью болевого синдрома при ОП является низкая эффективность современных

эндокринология



нестероидных противовоспалительных средств. Причинами возникновения остеопоротических болей в спине как острого, так и хронического характера могут быть компрессионные переломы позвонков. При этом 2/3 таких переломов могут не вызывать боли. Большинство переломов позвонков происходит в результате компрессионной нагрузки, возникающей при подъеме даже нетяжелого груза, изменении положения тела. Причиной боли являются также микропереломы трабекул позвонков, периостальные кровоизлияния, реактивное мышечное напряжение на уровне перелома и механическое сдавление связок и мышц.

Характерным симптомом ОП является медленное снижение линейного роста и нарушения осанки. Формируется выраженный кифоз, что является причиной боли в результате давления на ребра, гребни подвздошных костей и укорочения параспинальной мускулатуры. Со стороны поясничного отдела позвоночника наблюдается выпрямление лордоза. С течением времени увеличение числа деформированных позвонков вызывает выраженную деформацию скелета.

Снижение высоты позвоночного столба приводит к уменьшению расстояния между ребрами и тазовыми костями, в результате вперед выдается живот, увеличивается внутрибрюшинное давление и нарушается легочная экскурсия. В тяжелых случаях нижние ребра практически опускаются в полость таза. Появляются выраженные кожные складки, расположенные по боковым поверхностям туловища, и исчезает линия талии. Кроме того, прогрессирует ограничение двигательной активности, и нарушается походка. Пациенты с ОП медленно и неуверенно перемещаются и имеют характерную походку – шаркающую с широко расставленными стопами («утиная походка»).

Крайне важным при обследовании больных ОП является тщательный сбор семейного анамне-

за: выяснение наличия переломов различной локализации, кифотической деформации позвоночника у близких родственников.

Переломы являются поздними проявлениями ОП. Нередко переломы бывают спонтанными или обычно связаны с падением с высоты роста (на пол). Вероятность падения увеличивается с возрастом. Большинство падений связано с рядом функциональных нарушений у пациентов (изменения походки, снижение остроты зрения, мышечная слабость, нарушение равновесия и др.). Спотыкание или скольжение являются частыми причинами падений, особенно у менее пожилых пациентов.

По мере нарастания тяжести ОП увеличивается риск развития переломов. При этом заболеваемости наиболее часто наблюдаются переломы проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья и позвонков. Особое внимание, в частности, уделяется переломам бедра. Учитывая всю сложность лечения таких пациентов, высокую смертность (от 13 до 37% в течение 1 года после перелома), инвалидизацию (до 60%), стоймость проводимой терапии, нетрудно представить себе экономические последствия остеопоротических переломов и тяжесть груза социальных проблем, ассоциированных с этим осложнением ОП.

### Диагностика остеопороза

Диагностика ОП, наряду с клинико-анамнестическими данными, включает денситометрическое исследование, а также ряд биохимических исследований.

Определение МПК является одним из основных методов не только диагностики, но и оценки эффективности профилактики и терапии ОП, а также его прогноза. Традиционное рентгенографическое исследование костей для диагностики начальных нарушений при ОП малоинформативно, так как рентгенологические признаки ОП выявляются лишь тогда, когда потеря костной массы значитель-

на и составляет 25–30%. Кроме того, рентгенограммы заведомо не дают возможности количественно охарактеризовать костную массу. Поскольку терапия ОП в первую очередь направлена на сохранение или увеличение МПК, крайне важно знать исходные точные значения МПК до начала клинического обследования и определения тактики лечения.

Наиболее универсальным является применение двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DEXA), позволяющей измерять содержание костного минерала в любом участке скелета, а также определять содержание солей кальция, жира и мышечной массы во всем организме; аксиальная компьютерная томография измеряет МПК поясничных позвонков, разделяя трабекулярные и кортикальные костные структуры, измеряя объемные показатели ( $\text{г}/\text{см}^3$ ). Стандартными программами для DEXA-денситометров являются программы для поясничных позвонков, проксимальных отделов бедра, костей предплечья и программа «всё тело».

Оценка изменений МПК производится с использованием следующих количественных критериев – T и Z. T-критерий определяется в процентах от пика костной массы у лиц соответствующего пола и выражается в величинах стандартного отклонения (СО). Z-критерий выражается в процентах от половозрастной популяционной нормы в величинах СО от среднетeorетической нормы.

В настоящее время мы располагаем разработанными ВОЗ диагностическими критериями ОП. Согласно этим рекомендациям, диагноз ОП ставят в том случае, если МПК по T-критерию снижена более чем на  $-2,5$  СО. Наличие переломов в этой ситуации свидетельствует о тяжелом ОП. Для каждого одного стандартного отклонения от среднего значения пиковой костной массы риск перелома увеличивается в 2–3 раза. Состояние остеопении диагностируется, когда МПК по T-кри-



терию определяется в пределах от -1,0 до -2,5 СО. Значения МПК, отклоняющиеся по Т-критерию менее чем на -1 СО, расцениваются как норма.

Современная диагностика ОП включает также целый ряд лабораторных исследований, позволяющих охарактеризовать состояние минерального обмена, а также концентрации кальций-регулирующих гормонов и основных маркеров костного метаболизма. Последние показатели позволяют установить патогенетические механизмы возникновения ОП, исключить вторичные формы ОП, оценить процессы формирования и резорбции костной ткани и особенности метаболических изменений в ней. Различают биохимические маркеры костеобразования, характеризующие функцию остеобластов, и маркеры костной резорбции, характеризующие функцию остеокластов. Использование современных биохимических маркеров костного ремоделирования позволяет выбрать адекватное лечение и оценить его эффективность в динамике. Повторное определение уровня костных маркеров, позволяющее судить об эффективности проводимой терапии, обычно проводится через 2–3 месяца терапии ОП. Кроме того, биохимические маркеры используются для решения вопроса о необходимости лекарственной терапии у женщин после менопаузы: чем выше значения костного метаболизма и чем ниже величина костной плотности по сравнению с нормальными значениями, тем больше необходимость назначения лекарственной терапии. К костным маркерам, позволяющим оценивать костеобразование, относятся общая и костноспецифическая щелочная фосфатаза, остеокальцин и бета-изомер С-терминального телопептида молекулы коллагена I типа (Стх). Все маркеры костеобразования измеряются в сыворотке крови.

Известно, что поздняя диагностика и несвоевременное начало терапии ОП характерны для 75%

женщин и 90% мужчин. Приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение ОП и его осложнений – остеопоротических переломов, – порой имеющих фатальный характер. Разрешению этой задачи, несомненно, способствует более широкое информирование как врачей различных специальностей, так и населения о проблеме ОП. Активная профилактика ОП является ключевой задачей в проблеме предупреждения переломов и инвалидности. В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения ОП, включающие сочетание нефармакологических методов с современными противоостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение ОП позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента. Вопросы профилактики ОП нами широко освещались ранее, поэтому в рамках данной статьи мы предпочли представить современную терапию ОП с главной целью – предупредить переломы костей.

### Лечение и профилактика остеопороза

Основными целями фармакотерапии остеопороза являются:

- нормализация процессов костного ремоделирования;
- замедление или прекращение потери массы кости (в идеале – ее прирост);
- предотвращение возникновения новых переломов костей;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности.

Существуют разные подходы к медикаментозному лечению пациенток с ОП. Они основаны на применении бисфосфонатов, стронция ранелата (препарат Бивалос) и деносумаба. Длительное и широкое применение антирезорбтивных препаратов показало, что они эффективно уменьшают скорость ремоделирования кост-

Стронция ранелат представляет собой инновационный подход к лечению ОП, когда одновременно стимулируется синтез костной ткани и подавляется костная резорбция. Это приводит к восстановлению баланса костного метаболизма в пользу формирования новой костной ткани.

ной ткани, но при этом не приводят к увеличению костной массы. Это значит, что повышение МПК обусловлено активной вторичной минерализацией низкой костной массы, а не ее увеличением. В исследовании продолжительностью 1 год у 10 пациенток с постменопаузальным ОП были взяты биопсийные образцы костной ткани из области подвздошного гребня на исходном этапе и через 1 год применения стронция ранелата в дозе 2 г/сут. До этого все пациентки принимали бисфосфонаты в течение почти 3 лет. Через 1 год применения стронция ранелата отмечено выраженное увеличение относительного объема трабекулярной кости (реальное увеличение на 30%), а также увеличение толщины трабекул (на 10%). Эти изменения обусловлены образованием новой костной ткани.

Стронция ранелат представляет собой инновационный подход к лечению ОП, когда одновременно стимулируется синтез костной ткани и подавляется костная резорбция. Это приводит к восстановлению баланса костного метаболизма в пользу формирования новой костной ткани.

Молекула стронция ранелата (Бивалос) состоит из двух атомов стабильного, нерадиоактивного стронция и органического основания – ранеловой кислоты.

Именно компоненты стронция, образующиеся в ходе распада Бивалоса в желудочно-кишечном тракте, обладают фармакологической активностью и тем самым



Даже у пациенток, которые продолжают подвергаться высокому риску остеопоротических переломов, несмотря на ранее проводившееся длительное лечение бифосфонатами, стронция ранелат способен перезапустить процесс обновления костной ткани.

влияют на метаболизм костной ткани. Ранеловая кислота не метаболизируется и выводится из организма в неизменном виде. Двойной механизм действия Бивалоса изменяет баланс костного метаболизма в пользу образования костной ткани.

Стронция ранелат оказывает прямое действие на костеобразующие клетки, остеобласты. Показано, что *in vitro* стронция ранелат усиливает репликацию клеток-предшественников остеобластов, что приводит к интенсивному синтезу костного матрикса, стимулируется синтез коллагена в костной ткани. Возможно, что синтез коллагена опосредуется через рецептор чувствительности к кальцию (CaSR).

Стронция ранелат оказывает прямое действие также на остеокласты, подавляя дифференцировку клеток-предшественников, что проявляется угнетением активности костной резорбции.

Особо следует отметить, что Бивалос улучшает в том числе и микроархитектуру костной ткани (трабекулярной и кортикальной), не влияя на физиологические механизмы минерализации кости.

При проведении трехмерной реконструкции костной ткани с помощью метода микрокомпьютерной томографии на 41 биопсийном образце подвздошной кости, полученном у женщин с постменопаузальным ОП, отмечено увеличение числа трабекул на 14% ( $p = 0,05$ ), уменьшение межтрабекулярных пространств на 16% ( $p = 0,04$ ) и улучшение индекса трабекулярной структурной модели на 22% ( $p = 0,01$ ).

Наряду с этим в группе стронция ранелата отмечено достоверное увеличение толщины кортикального слоя кости на 18%. Считается, что стронция ранелат является по сути единственным антиостеопоротическим препаратом, который способствует увеличению толщины кортикального слоя кости (727 против 615 мкм;  $p = 0,008$ ).

Более того, даже у пациенток, которые продолжают подвергаться высокому риску, несмотря на ранее проводившееся длительное лечение бифосфонатами, стронция ранелат способен перезапустить процесс обновления костной ткани.

Эффективность и безопасность стронция ранелата изучалась в течение 10-летнего приема препарата. Кумулятивная частота возникновения новых переломов позвонков и внепозвоночных переломов на протяжении этого периода достоверно не отличалась от эффекта стронция ранелата, наблюдавшегося в первые 3 года терапии в исследованиях SOTI/TROPOS, несмотря на повышение риска вследствие старения наблюдаемых женщин.

Таким образом, большие успехи клинической медицины за пос-

ледние годы в области лечения ОП привели к разработке и широкому внедрению современных принципов диагностики и лечения заболевания. Хорошо очерчены факторы риска, что позволяет проводить грамотные профилактические мероприятия. Между тем число людей, знающих о возможности такой профилактики и лечебной тактики при выявлении риска заболевания, невелико даже среди медицинских работников. Соответственно, если лица с медицинским образованием, осведомленные о проблеме ОП, не занимаются профилактикой перелома у себя, то можно ли предполагать, что они займутся профилактикой ОП и переломов среди населения?

Не вызывает сомнений, что ОП недостаточно диагностируется и недостаточно лечится (рис. 3). Международный фонд остеопороза (International Osteoporosis Foundation, IOF) провел рентгенологическое исследование позвоночника среди 903 женщин старше 60 лет (2000). В заключении локального рентгенолога было указано наличие 65 переломов позвонков, в то время как приглашенным высококвалифицированным рентгенологом выявлено 132 перелома. Вызывает тревогу и то, что лечащие врачи этих пациентов лишь в 23 случаях в выписке из истории болезни указали на наличие перелома позвоночника у пациенток, а лечение, в конечном счете, получали лишь 25 пациенток (19%).

В связи с этим нами было проведено клиническое исследование, цель которого заключалась в уточнении причин невнимательного отношения медицинских работников к такой междисциплинарной проблеме, как остеопороз. В рамках исследования проводилась оценка состояния скелета и скорости костного ремоделирования у женщин в менопаузе, имеющих медицинское образование. Для участия в исследовании были приглашены женщины с медицинским образованием, работающие в ФГЛПУ «Поликлиника

- Переломы, выявленные приглашенными рентгенологами
- Переломы, указанные в заключении рентгенолога
- Переломы, указанные в выписке из истории болезни
- Лечение остеопороза

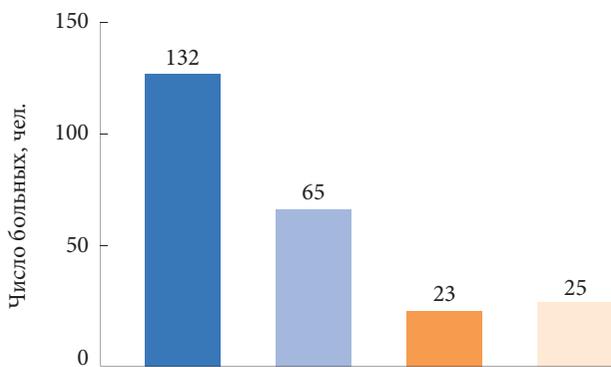
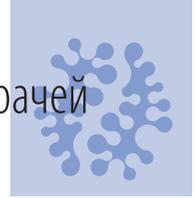


Рис. 3. Результаты рентгенографии позвоночника у женщин старше 60 лет ( $n = 903$ )



Минэкономразвития России» г. Москвы, в ГКБ № 63 Департамента здравоохранения г. Москвы, в Стоматологическом комплексе при ГБОУ ВПО МГМСУ г. Москвы, в Удельнинской поликлинике Раменского района Московской области.

Критериями включения в исследование являлись: женский пол, возраст старше 50 лет, менопауза в течение 5 лет и более, медицинское образование. Критериями не включения в исследование являлись: подозрение на вторичный остеопороз, первичный и вторичный гиперпаратиреоз, остеомалация, подозрение на метастатическое поражение костей, миеломная болезнь, венозные тромбозы (в том числе в анамнезе), почечная недостаточность, повышенная чувствительность к стронция ранелату, гиперкальциемия, нефролитиаз, активный туберкулез, саркоидоз, синдром мальабсорбции. Критериями исключения из исследования являлись: появление побочных эффектов от приема стронция ранелата (тошнота, диарея, головные боли, раздражение кожи), появление побочных эффектов от приема препарата Кальций-Д3 Никомед Форте (запоры, диарея, метеоризм, тошнота, боль в животе, гиперкальциемия), отказ от приема препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> и стронция ранелата.

На этапе скрининга лицам, которые соответствовали критериям включения, предлагалось ответить на вопросы анкеты, чтобы выявить у них факторы риска ОП и переломов. Посредством анкетирования для дальнейшего участия было отобрано 68 человек с высоким риском развития ОП и переломов. Им была выполнена двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и бедра (DEXA).

По результатам DEXA (рис. 4) остеопороз (Т-критерий  $-2,5$  СО и ниже) был выявлен у 20 человек (30%). 22 человека (32%) имели нормальную МПК (Т-критерий от  $+2,5$  до  $-1$  СО от пиковой костной

массы). У 26 человек (38%) была выявлена остеопения (Т-критерий от  $-1$  до  $-2,5$  СО).

Из 68 человек, прошедших денситометрию, 40 человек составляли медицинские сестры, 24 человека – врачи различных специальностей и 4 человека – врачи-стоматологи (рис. 5).

Таким образом, у приблизительно 68% включенных в исследование женщин при проведении денситометрического исследования были выявлены нарушения со стороны МПК в виде остеопении и остеопороза. Лишь 1/3 женщин в возрасте старше 50 лет, находящихся в менопаузе не менее 5 лет, имели нормальную МПК.

Возраст участвовавших в исследовании пациенток составлял в среднем: 61,8 лет (от 52 до 74 лет) в группе с нормальной МПК, 60,7 лет (от 53 до 75 лет) – с остеопенией, 62,5 года (от 55 до 73 лет) – с остеопорозом. Статистического различия по возрасту между группами не обнаружено.

При анализе индекса массы тела (ИМТ) выяснилось, что у женщин с нормальной МПК этот показатель составил  $32,3$  кг/см<sup>2</sup>, у женщин с остеопенией –  $27,3$  кг/см<sup>2</sup>, а у пациенток с ОП –  $26,6$  кг/см<sup>2</sup>. ИМТ женщин с нормальной МПК был статистически достоверно выше ( $p < 0,01$ ) по сравнению как с группой с остеопорозом, так и с группой с остеопенией. Статистически достоверных различий по показателю ИМТ между группами с остеопорозом и остеопенией не обнаружено ( $p > 0,5$ ).

Длительность менопаузы у женщин с нормальной МПК составляла 9,78 лет (от 5 до 18 лет), у женщин с остеопенией – 10,4 лет (от 5 до 22 лет), а у пациенток с остеопорозом – 13,35 лет (от 5 до 26 лет). Таким образом, длительность менопаузы женщин с ОП была достоверно дольше ( $p < 0,05$ ), чем у лиц с нормальной МПК и с остеопенией.

При анализе профилактических антиостеопоротических мер выяснилось, что 11 пациенток до участия в исследовании эпизо-

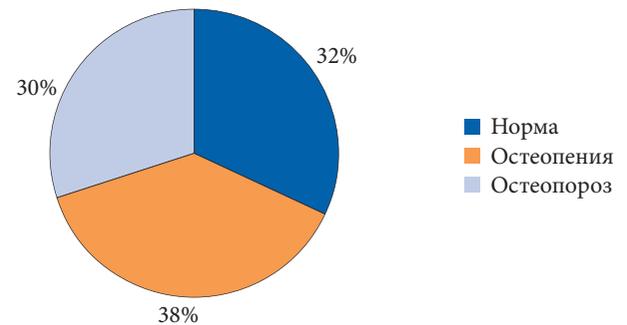


Рис. 4. Частота остеопенического синдрома по результатам DEXA

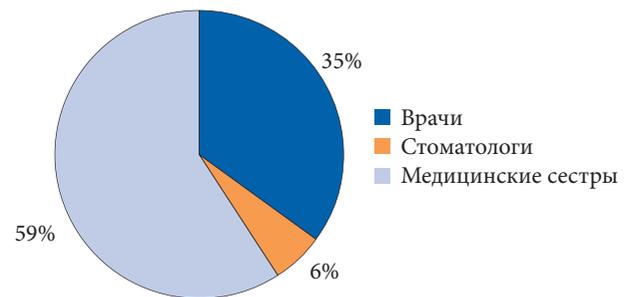


Рис. 5. Уровень медицинского образования включенных в исследование

дически принимали препараты кальция и витамина D<sub>3</sub>. Из них у 1 женщины впоследствии была выявлена нормальная МПК, у 2 – остеопения, у 8 – остеопороз. По результатам анкетирования жалобы, возможно связанные с ОП, такие как боль в спине, ограничение движений из-за болей в спине, уменьшение роста, кифоз, отмечали у себя 10 человек с нормальной МПК, 10 человек с остеопенией и 14 человек, у которых впоследствии был выявлен ОП.

Переломы при минимальной травме в менопаузе имели 7 женщин с ОП, причем 4 из них – более одного перелома. У пациенток с нормальной МПК и остеопенией переломов не выявлено.

Три женщины с ОП, 3 с остеопенией и 1 женщина с нормальной МПК курили. 4 пациентки с ОП и 1 женщина с нормальной МПК плохо переносили молоко и молочные продукты, в связи с чем их использование было ограничено.

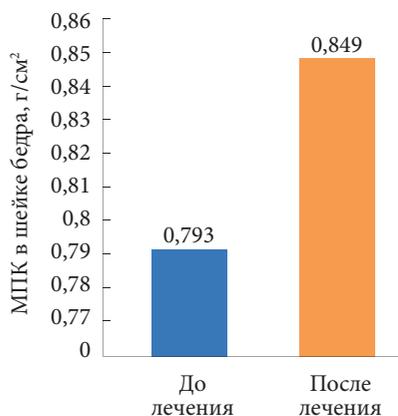


Рис. 6. Динамика минеральной плотности кости (МПК) поясничного отдела позвоночника

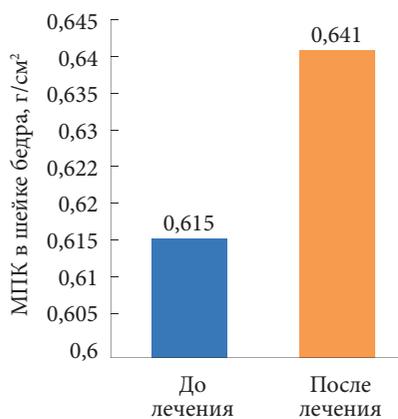


Рис. 7. Динамика минеральной плотности кости (МПК) в шейке бедра

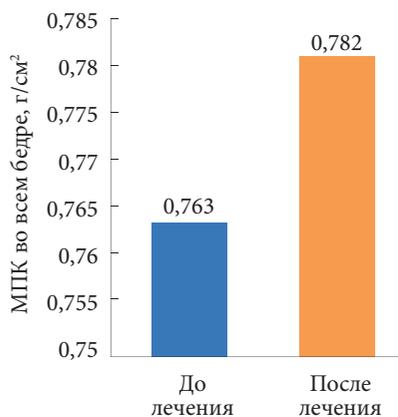


Рис. 8. Динамика минеральной плотности кости (МПК) во всем бедре

Среди сопутствующих заболеваний отмечались: ревматоидный артрит, артрозы, гипертоническая болезнь, ИБС, язвенная болезнь желудка, хронический бронхит, анемия, узловой нетоксический зоб, гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации.

К дальнейшему участию в исследовании были привлечены 20 женщин с ОП (Т-критерий  $-2,5$  СО и ниже). Им проводился стандартный клинический осмотр, общий анализ крови, общий анализ мочи, электрокардиография (ЭКГ), биохимия крови (креатинин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспаратаминотрансфераза (АСТ), МВ-фракция креатинкиназы (КФК-МВ), кальций ионизированный, фосфор, холестерин общий, триглицериды, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), С-пептид), маркеры костного метаболизма (остеокальцин, СТх), гормональное исследование (ПТГ, эстрадиол, лютеинизирующий гормон (ЛГ), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)). Данные первичных исследований не выявили значимых отклонений в состоянии здоровья и противопоказаний к приему антиостеопоротических препаратов. Все женщины находились в постменопаузальном периоде, что было подтверждено исследованием эстрадиола, ЛГ и ФСГ. Показатели фосфорно-кальциевого обмена (кальций ионизированный, фосфор, ПТГ) были в пределах нормы.

У всех 20 женщин был диагностирован постменопаузальный ОП. Они были приглашены к дальнейшему участию в исследовании, а именно к этапу лечения. Из 20 женщин только 16 согласились принимать дальнейшее участие в исследовании. Им был назначен препарат стронция ранелат (Бивалос®) 2 г/сут на ночь в сочетании с препаратом кальция 1000 мг/сут и витамина D<sub>3</sub> 800 МЕ/сут (Кальций-Д3 Никомед Форте®) на 1 год. Из 16 пациенток 3 прекратили прием препаратов до окончания срока клиническо-

го исследования и были исключены из дальнейшего участия, 1 пациентка принимала препарат в течение года, но отказалась проходить контрольное обследование по окончании исследования и была исключена из статистики. Во время годового приема препаратов побочных эффектов не наблюдалось ни у одной из пациенток.

Таким образом, 12 пациенток прошли полный годичный курс приема препаратов и были приглашены на контрольное обследование. Им проводилась двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия поясничного отдела позвоночника и бедра, а также определялись маркеры костного метаболизма: остеокальцин, СТх. По данным DEXA поясничного отдела позвоночника до и после годового лечения было выявлено, что общий прирост Т-критерия у обследованных пациенток в среднем составил 25,5% (от 3,8% до 100%).

При этом у 9 пациенток выявлен прирост Т-критерия на 28,5%, а у одной – снижение на 5%. У 2 пациенток данные Т-критерия и МПК не принимались в расчет из-за выраженной деформации позвоночника.

МПК в области поясничного отдела позвоночника у всех пациенток в среднем выросла с 0,793 до 0,849 г/см<sup>2</sup>. Общий прирост в среднем составил 0,056 г/см<sup>2</sup>, или 7,1% (рис. 6).

При этом у 9 пациенток с улучшением показателей МПК в области поясничного отдела позвоночника в среднем выросла с 0,789 до 0,852 г/см<sup>2</sup>. Общий прирост в среднем составил 0,063 г/см<sup>2</sup>, или 8,0% (от 0,5% до 30,2%).

У 1 пациентки с ухудшением показателей МПК в области поясничного отдела позвоночника снизилась с 0,831 до 0,821 г/см<sup>2</sup>, то есть на 0,01 г/см<sup>2</sup>, или 4,5%. Следует отметить, что изначально данная пациентка имела остеопоротические показатели МПК именно в области позвоночника, а в шейке бедра показатели соответствовали остеопении

# БИВАЛОС®

Стронция ранелат

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости<sup>1</sup>

**ИННОВАЦИЯ**  
в лечении  
постменопаузального  
остеопороза  
и остеопороза у мужчин

**“Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани”<sup>2,3</sup>**

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра<sup>4,5</sup>



**Состав:** Одно саше содержит: *действующее вещество:* Стронция ранелат 2 г. *Вспомогательные вещества:* аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в периоде постменопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра, лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи, прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** *общие:* тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС® должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе у больных с эпизодами и ВТЭ в анамнезе. Наличие в БИВАЛОСЕ® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.



**1 пакетик (саше) в день**

References: 1. Marie P.J., Ammann P., Boivin G. et al. *Calcif Tissue Int.* 2001;69:121-129. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Бивалос. 3. European Summary of Product Characteristics. 4. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. *N Engl J Med.* 2004;350:459-468. 5. Rizzoli R., Reginster J.Y., Diaz-Curiel M. et al. *Osteoporosis Int.* 2004;15:S18. Abstract OC39.

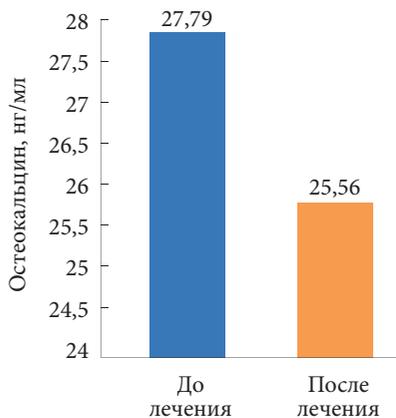


Рис. 9. Динамика уровня остеокальцина

(в результате лечения показатели МПК в области шейки бедра улучшились).

В среднем МПК в области шейки бедра у всех пациенток увеличилась с 0,615 до 0,641 г/см<sup>2</sup>, то есть на 0,026 г/см<sup>2</sup>, или 4,2% (рис. 7).

По данным двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии проксимального отдела бедра выяснилось, что в области шейки бедра улучшение показателей наблюдалось у 8 человек, в то время как ухудшение – у 4.

У 8 пациенток с улучшением показателей средний Т-критерий в области шейки бедра увеличился с -2,39 до -1,95 СО, то есть на 18,3% (от 3,5% до 58,8%), а МПК выросла в среднем с 0,582 до 0,633 г/см<sup>2</sup>. Таким образом, общий прирост МПК в среднем составил 0,051 г/см<sup>2</sup>, или 8,8% (от 2,2% до 16,8%).

У 4 пациенток наблюдалось незначительное снижение показателей среднего Т-критерия в области шейки – от -1,5 до -1,7 СО, что составило 13,3% (от 6,7% до 25%), а МПК – с 0,681 до 0,658 г/см<sup>2</sup>. Таким образом, у этих пациенток общее снижение МПК в среднем составило 0,023 г/см<sup>2</sup>, или 3,4% (от 0,9% до 5,8%).

При этом в результате лечения в целом по группе показатель МПК в общем бедре увеличился с 0,763 до 0,782 г/см<sup>2</sup>, то есть на 0,019 г/см<sup>2</sup>, или 2,5% (рис. 8). Общие показатели в бедре улуч-

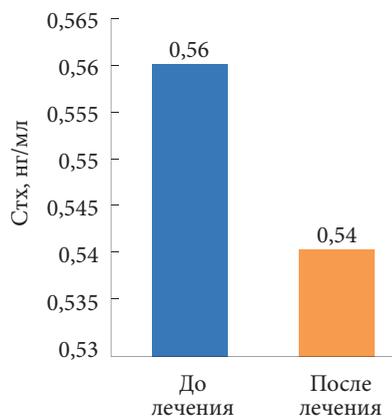


Рис. 10. Динамика уровня С-терминального телопептида (СТх)

шились у 8 пациенток, остались без динамики у 1 и ухудшились у 3 пациенток.

У 8 пациенток с улучшением показателей средний Т-критерий в общем бедре увеличился от -1,6 до -1,4 СО, то есть на 12,5% (от 4,8% до 44%), а МПК выросла в среднем с 0,747 до 0,78 г/см<sup>2</sup>. Таким образом, общий прирост МПК в среднем составил 0,033 г/см<sup>2</sup>, или 4,4% (от 0,5% до 7,0%).

У 3 пациенток наблюдалось незначительное снижение показателей среднего Т-критерия в общем бедре от -1,2 до -1,3 СО, что составило 8,3% (от 6,3% до 9,5%), а МПК – с 0,794 до 0,783 г/см<sup>2</sup>. Таким образом, общее снижение МПК в среднем составило 0,011 г/см<sup>2</sup>, или 1,4% (от 0,7% до 2,0%).

Стоит отметить, что изначально, до лечения, остеопороз в области бедра и его шейки диагностирован у 4 пациенток и именно у них выявлено улучшение показателей МПК. Снижение же показателей МПК отмечено у пациенток, изначально имевших остеопению или нормальные показатели МПК в области бедра, но ни у кого из них показатели не опустились до значения -2,5 и менее СО.

По данным исследований маркеров метаболизма костной ткани (остеокальцин, СТх) выявлено, что значение остеокальцина в среднем до лечения составляло 27,79 нг/мл, после лечения – 25,56

нг/мл (рис. 9). Таким образом, снижение показателя на фоне терапии составило 2,23 нг/мл (8,0%). В ходе исследования у 3 пациенток показатель остеокальцина вырос в среднем с 25,63 до 28,18 нг/мл, то есть на 9,9% (от 5,7% до 12,4%), а у 9 пациенток снизился в среднем с 28,51 до 24,96 нг/мл, или на 13,4% (от 3,8% до 34,1%).

Значение СТх в среднем до лечения составляло 0,56 нг/мл, после лечения – 0,54 нг/мл (рис. 10). Снижение показателя составило 0,02 нг/мл (3,6%).

У 5 пациенток в ходе исследования показатель СТх вырос в среднем с 0,464 до 0,588 нг/мл, то есть на 25,3% (от 6,7% до 74%), а у 7 пациенток снизился в среднем с 0,63 до 0,51 нг/мл, или на 19% (от 11% до 44,4%).

Отметим, что изменения показателей метаболизма костной ткани как в сторону уменьшения, так и в сторону увеличения никак не соотносились с увеличением или уменьшением МПК.

## Заключение

Таким образом, распространенность ОП у женщин в менопаузе, имеющих медицинское образование, соответствует распространенности ОП у женщин в менопаузе в популяции в целом.

Ни одна из женщин-медиков с ОП не получала эффективного лечения. Это говорит о низкой информированности об ОП не только женщин в популяции, но и врачей и медицинских сестер.

Комбинация стронция ранелата (Бивалос) и препаратов кальция и витамина D<sub>3</sub> привела к повышению МПК у пациенток как в области позвоночника, так и в шейке бедра. Отрицательная динамика, наблюдавшаяся у трех пациенток, была обусловлена низкой приверженностью к терапии (периодически забывали принимать препарат). Отмечена безопасность и хорошая переносимость стронция ранелата. Ни у одной из пациенток не отмечено нежелательных явлений на фоне терапии. Наблюдение за пациентами продолжается. ☺

19–21 ноября 2012  
Москва, ГК «Рэдиссон Славянская»

III

Всероссийский форум  
руководителей учреждений  
системы здравоохранения



[www.forum-zdrav.ru](http://www.forum-zdrav.ru)



Этой осенью, с 19 по 21 ноября, в Москве состоится III Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения. Участниками Форума станут более 450 главных врачей и директоров государственных и частных медицинских учреждений, руководители и специалисты региональных и муниципальных органов управления здравоохранением, а также представители органов федеральной власти, общественных и профессиональных объединений, экспертного сообщества, СМИ.

В течение трёх дней участники Форума совместно с ведущими экспертами страны будут рассматривать наиболее важные вопросы модернизации российской системы здравоохранения, касающиеся в том числе законодательства, региональных программ модернизации, реформы бюджетных учреждений, системы медицинского страхования.

В рамках Форума пройдёт Международная специализированная выставка «Индустрия здравоохранения – 2012», на которой ведущие российские и зарубежные компа-

нии представят инновационные продукты, технологии и услуги для медицинских учреждений.

Впервые Всероссийский форум руководителей учреждений системы здравоохранения состоялся осенью 2010 года. Он стал одним из первых в стране масштабных мероприятий, которое объединило делегатов из 60 регионов России. Объединение на одной площадке специалистов со всей страны является уникальной особенностью Форума, которая даёт неограниченные возможности для делового общения.



Организатор Форума: Тел.: (495) 287-88-77; e-mail: [orgcom@od-group.ru](mailto:orgcom@od-group.ru); [www.od-group.ru](http://www.od-group.ru)



# Возможности альтернативного консервативного ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне Фосамакса

Д. м. н. Н.Г. МОКРЫШЕВА, д. м. н., проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ

*Первичный гиперпаратиреоз (ПГПТ) – наиболее частая причина вторичного остеопороза. Единственным методом лечения, приводящим к ремиссии заболевания, является хирургическое удаление образования околощитовидной железы (ОЩЖ). В последнее время, учитывая патогенез гиперпаратиреоидной остеодистрофии, исследуются консервативные возможности лечения костных нарушений с использованием антирезорбтивных средств. Полученные данные свидетельствуют о перспективности данного направления для поддержания отделов, богатых трабекулярной костной тканью. Однако сведений, подтверждающих значимое положительное влияние консервативной терапии на кортикальную кость, наиболее подверженную патологическому действию повышенного уровня паратиреоидного гормона (ПТГ), в зарубежных работах получено не было. Представляем результаты российского открытого проспективного исследования эффективности и безопасности терапии Фосамаксом у женщин в менопаузе с ПГПТ, позволяющей остановить прогрессирование костных потерь всех отделов скелета, а также предотвратить развитие других проявлений основного заболевания.*

чем у 50% больных. В последние годы в связи с более ранней диагностикой заболевания, а также активным выявлением его мягкой формы эти поражения регистрируются значительно реже (в 4–5% случаев), а в большинстве случаев при ПГПТ у пациентов выявляют диффузный остеопороз. Остеопоротический вариант характеризуется диффузным снижением минеральной плотности костной ткани (МПК), которое бывает трудно отличить от возрастных изменений, однако при ПГПТ сильнее поражаются области скелета, богатые кортикальной костной тканью.

Таким образом, учитывая широкую распространенность ПГПТ, особенно его мягкой формы, не удивительно, что в последнее время во всем мире активно поднимается вопрос выбора тактики ведения пациентов. При своевременном выявлении мягкой формы заболевания, а также при отсутствии по различным причинам (включая отказ самого пациента) возможности проведения хирургического лечения манифестной формы актуальным становится применение консервативного ведения ПГПТ.

**П**ервичный гиперпаратиреоз является одной из наиболее частых причин вторичного остеопороза. Костные нарушения развиваются у большинства пациентов с ПГПТ и в большинстве случаев являются единственным проявлением заболевания. Основной патогенетической особенностью дейст-

вия повышенного уровня ПТГ на кость является стимуляция эндостальной резорбции, что приводит к истончению кортикального слоя. По этой причине ранее считалось, что наиболее частым поражением костной системы при гиперпаратиреозе является фиброзно-кистозная остеодистрофия, которую наблюдали более



Таблица 1. Характеристика групп пациентов на момент включения в исследование

Параметр	Норма	Группа 1 (n = 44)	Группа 2 (n = 44)	Группа 3 (n = 43)
Возраст, годы	–	65 ± 8	57 ± 10*	59 ± 8**
Ca <sub>общ</sub> , ммоль/л	2,15–2,55	2,7 [2,6; 2,8]	2,81 [2,6; 2,9]	2,6 [2,5; 2,8]
Ca <sup>2+</sup> , ммоль/л	1,03–1,29	1,29 [1,2; 1,3]	1,3 [1,2; 1,4]	1,2 [1,2; 1,4]
P, ммоль/л	0,87–1,45	0,9 [0,8; 1]	0,8 [0,7; 0,9]	0,9 [0,8; 1]
KP, мкмоль/л	40–80	66 [59; 75]	77 [68; 85]	73 [67; 78]
ПТГ, пг/мл	15–65	183 [130; 217]	186 [115; 306]	122 [107; 205]
ОК, нг/мл	до 41,3	53 [33; 58]	58 [34; 101]	47 [28; 64]
СТх, нг/мл	до 0,60	0,9 [0,7; 1,2]	1,1 [0,7; 1,9]	0,8 [0,7; 1,1]
25(OH) D, нг/мл	15–80	18 [13; 25]	18 [13; 21]	15 [8; 18]
Ca <sub>сут</sub> , ммоль/сут	2,5–7,5	8,4 [5; 10]	7 [5; 10]	7 [5; 10]
СКФ, мл/мин	–	74 [65; 87]	70 [63; 83]	87 [71; 102]*

Ca<sub>общ</sub> – общий кальций, Ca<sup>2+</sup> – ионизированный кальций, P – неорганический фосфат, KP – креатинин, ПТГ – интактный паратиреоидный гормон, ОК – остеокальцин, СТх – С-терминальный телопептид, Ca<sub>сут</sub> – кальций суточной мочи, СКФ – скорость клубочковой фильтрации.

\* p ≤ 0,01 – различия в сравнении с группой 1 статистически значимы.

\*\* p ≤ 0,001 – различия в сравнении с группой 1 статистически значимы.

Основываясь на данных о патогенезе костных нарушений, наиболее целесообразной с точки зрения предотвращения потери костной массы и снижения риска переломов представляется терапия антирезорбтивными препаратами, среди которых лучше всех целям терапии вторичного остеопороза отвечает группа бисфосфонатов. На данный момент самой большой доказательной базой обладает алендронат, изучавшийся в ряде зарубежных клинических исследований [1, 2, 3, 4].

В России первые исследования тактики консервативного ведения пациентов с ПГПТ предприняты несколько лет назад. Полученные к настоящему времени результаты позволяют считать терапию алендронатом обоснованной альтернативой хирургическому лечению мягкой формы заболевания.

Предлагаем результаты исследования, проведенного на базе отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокрино-

логический научный центр» (зав. отд. д. м. н. Л.Я. Рожинская).

### Материалы и методы

Для оценки эффективности и безопасности применения бисфосфонатов у пациентов с ПГПТ и костными нарушениями проведено открытое проспективное двухлетнее исследование, в которое включена 131 пациентка с ПГПТ в менопаузе (уровнем ПТГ не более 500 пг/мл). 44 женщины (основная группа) в течение 24 месяцев получали алендронат (препарат Фосамакс компании Merck Sharp & Dohme) 70 мг 1 раз в неделю (группа 1), 44 женщины проходили обследование до и в течение 24 месяцев после паратиреоидэктомии (ПТЭ) (группа 2). Результаты группы 1 также сравнивались с данными динамического обследования 43 пациенток, не получавших в течение 24 месяцев лечения. Характеристика групп представлена в таблице 1. Применялись следующие крите-

рии исключения: ПГПТ в рамках синдрома множественной эндокринной неоплазии (МЭН); снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин; наличие первичных заболеваний почек, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), остеомалации, тяжелых соматических заболеваний; терапия противосудорожными препаратами, тиазидными диуретиками, препаратами лития, способными привести к развитию вторичного повышения уровня ПТГ; применение препаратов, оказывающих выраженное влияние на костную ткань (заместительной гормональной терапии, бисфосфонатов, кальцитонина, солей стронция и фтора, терипаратида) в течение 5 лет, предшествовавших исследованию.

Исходно в группе 1 у 81% (36/44) пациенток был диагностирован остеопороз хотя бы в одном отделе скелета и у 19% (8/44) пациенток – остеопения. При оценке МПК позвоночника исключались

Эндокринология



пациентки с доказанными компрессионными переломами позвонков или снижением высоты роста более чем на 2 см за год (5 пациенток из группы 1). Оценка состояния лучевой кости по техническим причинам проведена у 37 пациенток.

В группе 2 остеопороз имели 79% (35/44) пациенток и остеопению – 21% (9/44).

В группе наблюдения (группа 3), состоявшей из пациенток, по различным причинам не получавших консервативного или хирургического лечения ПГПТ, в 74% (32/43) случаев наблюдался остеопороз и в 26% (11/43) – начальные костные изменения или нормальная МПК. При необходимости эти пациентки придерживались гипокальциемической

диеты и увеличивали объем потребляемой жидкости.

На момент начала исследования значимых различий между группами по параметру индекс массы тела (ИМТ) и показателям, характеризующим ПГПТ (уровень ПТГ, кальция (Ca), неорганического фосфата (P), остеокальцина (ОК), бета-изомера С-терминального телопептида молекулы коллагена I типа (СТх), витамина D, состояние фильтрационной функции почек и экскреции кальция с мочой), не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 1). При этом пациенты основной группы были статистически достоверно старше других ( $p < 0,01$ ). Пациентки, подверженные впоследствии хирургическому лечению (ПТЭ) (группа 2), имели достоверно большие размеры

объемного образования ОЩЖ, а группа динамического наблюдения (группа 3) состояла из женщин со значимо большим ИМТ, лучшей фильтрационной функцией почек и значимо большей МПК всех отделов (табл. 1 и 2).

Статистический анализ проводился при помощи пакета STATISTICA 6,0 (Stat-Soft, 2001). Числовые данные приведены в виде средних значений со стандартным квадратичным отклонением ( $M \pm SD$ ) и, при необходимости, доверительного интервала (ДИ) при нормальном распределении и в виде медианы и значений 25-го и 75-го квартилей при отсутствии нормального распределения ( $Me [25; 75]$ ). Достоверность различий для параметрических показателей определялась

Таблица 2. Характеристика МПК групп на момент включения в исследование

Параметр	Группа 1 (n = 44)	Группа 2 (n = 44)	Группа 3 (n = 43)
МПК L2–L4, г/см <sup>2</sup>	0,899 ± 0,14	0,974 ± 0,16 (n = 39)	1,034 ± 0,19*
L2–L4, Т-критерий (SD)	-2,5 ± 1,1	-1,8 ± 1,3 (n = 39)	-1,2 ± 1,5
МПК Neck, г/см <sup>2</sup>	0,755 ± 0,11	0,771 ± 0,13	0,849 ± 0,15*
Neck, Т-критерий (SD)	-1,8 ± 0,9	-1,7 ± 1	-1,1 ± 1,2
МПК Troch, г/см <sup>2</sup>	0,651 ± 0,12	0,656 ± 0,13	0,736 ± 0,13*
Troch, Т-критерий (SD)	-1,3 ± 1	-1,28 ± 1,1	-0,5 ± 1,2
МПК TH, г/см <sup>2</sup>	0,818 ± 0,12	0,814 ± 0,12	0,913 ± 0,15*
TH, Т-критерий (SD)	-1,5 ± 1,02	-1,5 ± 1,0	-0,7 ± 1,3
МПК R <sub>уд</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,268 [0,23; 0,32] (n = 37)	0,298 [0,23; 0,33]	0,342 [0,29; 0,38]*
R <sub>уд</sub> , Т-критерий (SD)	-2,77 ± 1,4 (n = 37)	-2,27 ± 1,98	-1,1 ± 2,2
МПК R <sub>33%</sub> , г/см <sup>2</sup>	0,488 [0,42; 0,56] (n = 37)	0,518 [0,44; 0,56]	0,599 [0,497; 0,66]*
R <sub>33%</sub> , Т-критерий (SD)	-3,1 ± 1,2 (n = 37)	-2,8 ± 1,1	-1,9 ± 1,5
МПК RT, г/см <sup>2</sup>	0,397 [0,346; 0,45] (n = 37)	0,421 [0,36; 0,49]	0,484 [0,4; 0,548]*
RT, Т-критерий (SD)	-2,9 ± 1, (n = 37)	-2,6 ± 1,4	-1,6 ± 1,9*

МПК L2–L4 – МПК в поясничных позвонках, МПК Neck – в шейке бедра, МПК Troch – в большом вертеле, МПК TH – во всем бедре, МПК R<sub>уд</sub> – в ультрадистальном отделе лучевой кости, МПК R<sub>33%</sub> – в средней трети лучевой кости, МПК RT – во всей лучевой кости; SD – standard deviation – стандартное отклонение.

Количество измерений параметра (n) указано, если параметр оценен не у всех пациенток.

\*  $p \leq 0,01$  – различия в сравнении с группой 1 статистически значимы.

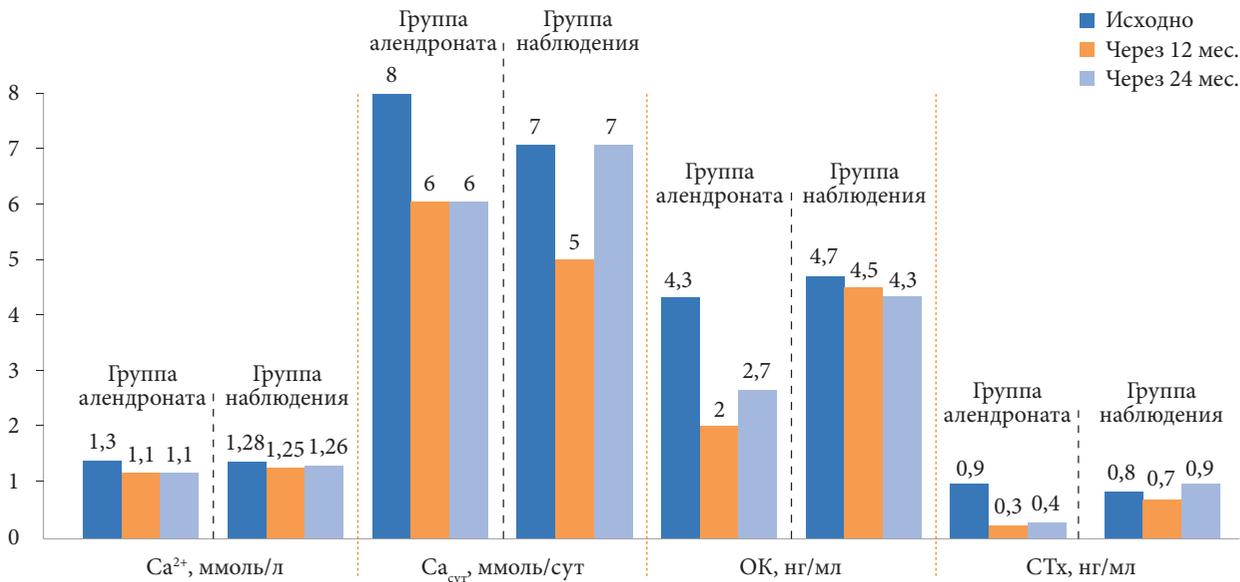


Рис. 1. Динамика гормонально-биохимических показателей на фоне различных видов консервативного ведения пациентов

с помощью критерия t Стьюдента, для непараметрических – критерия  $\chi^2$ . Для сравнения независимых выборок использован критерий Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса, а также расчет ранговой корреляции Спирмена (r). Для оценки влияния одного или нескольких признаков на другой использовались однофакторный (коэффициент регрессии R) и многофакторный регрессионные методы (коэффициент beta). Сравнение исследуемых параметров до и после лечения осуществлялось при помощи критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

### Результаты исследования и их обсуждение

По результатам проведенного исследования подтверждено достижение ремиссии гиперпаратиреоза у 100% пациенток после хирургического лечения (группа 2), что привело к достоверному снижению уровня ПТГ и показателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма ( $p < 0,001$ ) (рис. 1). В результате наблюдалось значительное улучшение самочувствия пациенток,

восстановление к концу второго года после операции имеющихся костных потерь у пациенток с исходно диагностированным остеопорозом до степени остеопении в 47% (16/35) случаев. Среди них ремиссия нефролитиаза наблюдалась в 80% случаев, а в 50% через 24 месяца у пациентов с исходным нефролитиазом конкрементов не обнаружено.

Прием Фосамакса не приводит к ремиссии гиперпаратиреоза, но сопровождается статистически достоверным снижением уровня кальция крови (за 1 год –  $-4,3 \pm 5,4\%$ ,  $p = 0,00005$ ; за 2 года –  $-2,7 \pm 6,4\%$ ,  $p = 0,04$ ) и кальциурии (за 1 год – от 8,5 [6,0; 11,7] ммоль/сут до 6,3 [3,7; 7,6] ммоль/сут,  $p = 0,007$ ; за 2 года – до 6,5 [4,6; 9,0] ммоль/сут,  $p = 0,15$ ) без ответного повышения ПТГ (исходно 157,6 [124; 200] пг/мл, через 1 год – 158 [113; 205] пг/мл, через 2 года – 136 [103; 174] пг/мл) (рис. 1).

Уровень маркеров костного обмена также достоверно снизился (СТх – на 66% [37%; 77%] за 1 год и на 60% [5%; 75%] за 2 года, ОК – на 39% [29%; 55%] и 27% [7%; 56%] соответственно,  $p < 0,01$ ) (рис. 1). В группе наблюдения на фоне сохранявшегося гиперпаратиреоза за первый год уровень ОК и СТх

статистически значимо не изменился, а за второй год отмечено достоверное повышение активности резорбтивных процессов (СТх повысился на 53% [13%; 160%],  $p = 0,01$ ) (рис. 1). Таким образом, достоверного изменения уровня кальциемии и ПТГ не произошло, но выявлено прогрессирование экскреции кальция с мочой за сутки (исходно 7,0 [4,9; 10,2] ммоль/сут; через 2 года – 7,7 [5,7; 12,9] ммоль/сут,  $p = 0,003$ ),

При высоком хирургическом риске, связанном с сопутствующей патологией, при рецидиве ПГПТ, а также при отказе пациента от операции целесообразно назначать антирезорбтивную терапию уже на стадии остеопении. Это связано с тенденцией к снижению МПК в отсутствие лечения, а также с необходимостью длительного, не менее двух лет, лечения для получения клинически значимого результата.



что может быть расценено как признак прогрессирования заболевания.

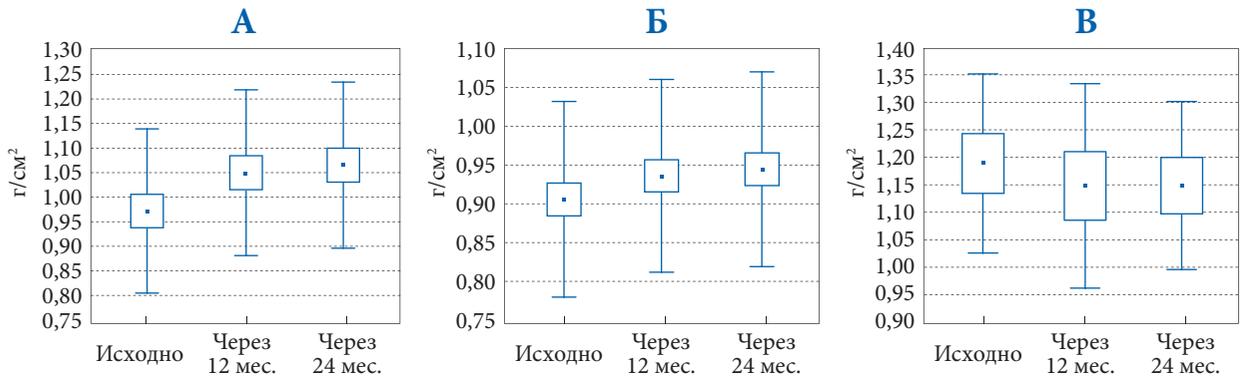
Меньшая частота повышения кальциемии и кальциурии в группе алендроната явилась причиной того, что в целом частота прогрессирования ПГПТ в группе лечения была ниже, чем в группе наблюдения. Прогрессирование заболевания в группе Фосамакса наблюдалось менее чем у 10% пациентов и характеризовалось повышением уровня общего кальция более чем на 0,25 ммоль/л у 5% (2/44) пациентов, увеличением суточной экскреции кальция более 10 ммоль/сут (при исходной нормокальциурии) у 5% (2/44), появлением или

усугублением нефролитиаза у 9% (4/44) пациенток.

В 95% случаев на фоне проводимого лечения удалось предотвратить прогрессирование потери костной массы. Среди пациенток с исходной остеопенией развитие остеопороза наблюдалось всего в 5% случаев (2/44), низкоэнергетический перелом возник только у одной пациентки (2%).

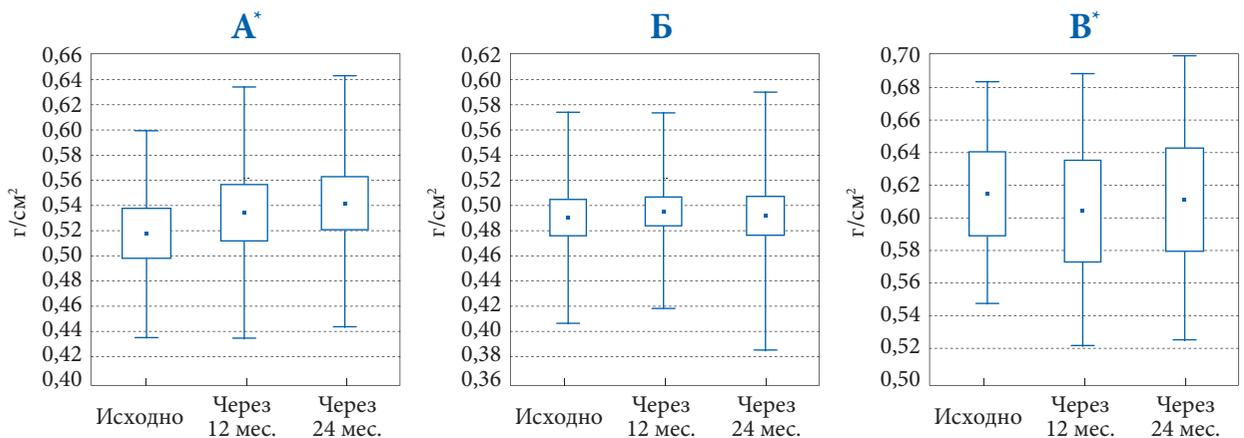
При этом в группе наблюдения (группа 3) повышение уровня общего кальция крови наблюдалось у 9% (4/43) пациенток, суточной экскреции кальция – у 5% (2/43), развитие остеопении или остеопороза среди пациенток, исходно имевших нормальную МПК или

osteopenию, – у 12% (5/43), низкоэнергетический перелом – у 2% (1/43), снижение роста более чем на 2 см за 1 год – у 5% (2/43), появление или усугубление нефролитиаза – у 12% (5/43), обострение язвенной болезни желудка – у 2% (1/43), снижение СКФ от 63 до 50 мл/мин – у 2% (1/43) пациенток. Отсутствие разницы в снижении частоты переломов может быть связано с более выраженным остеопорозом в группе алендроната на момент начала лечения и недостаточной продолжительностью лечения. Одна пациентка через 9 месяцев приема алендроната получила перелом шейки бедра, однако тяжесть приложенной на-



Во всех группах достоверность различий по сравнению с исходным значением –  $p < 0,05$ .

Рис. 2. Динамика МПК L2-L4 при ПГПТ за 24 месяца на фоне различных методов ведения: а) хирургическое лечение; б) алендронат; в) динамическое наблюдение ( $M \pm SD$ )



\* Достоверность различий по сравнению с исходным значением –  $p < 0,05$ .

Рис. 3. Динамика R<sub>33%</sub> при ПГПТ за 24 месяца на фоне различных методов ведения: а) хирургическое лечение; б) алендронат; в) динамическое наблюдение ( $M \pm SD$ )

эндокринология



Таблица 3. Сравнительная характеристика состояния костной ткани в области  $R_{33\%}$  в группах с положительной динамикой МПК на фоне консервативного и хирургического лечения в первый год

Параметр	Консервативное лечение (n = 19)			Хирургическое лечение (n = 21)		
	Исходно	Через 12 мес.	Через 24 мес.	Исходно	Через 12 мес.	Через 24 мес.
МПК $R_{33\%}$	0,463 ± 0,069	0,491 ± 0,065*	0,484 ± 0,087**	0,504 ± 0,07	0,550 ± 0,1*	0,539 ± 0,115**
SD	-3,5 ± 0,9	-3,1 ± 0,9	-3,1 ± 1	-2,9 ± 1	-2,3 ± 1,4	-2,8 ± 1,2
Δ%	-	+6 ± 6 [0,7; 20]	+4 ± 12 [-23; 32]	-	+9 ± 10 [2; 16]	+6 ± 8 [-0,3; 13]

Данные по достоверности различий между подгруппами консервативного и хирургического лечения отсутствуют.

\*  $p \leq 0,01$  – различия в сравнении с исходными значениями статистически значимы.

\*\*  $p \leq 0,05$  – различия в сравнении с исходными значениями статистически значимы.

грузки не позволяет расценить его как малотравматичный.

Из нежелательных явлений, возникших на фоне приема алендроната, можно отметить только возникновение головных болей через 9 месяцев после начала лечения у одной пациентки, имеющей энцефалопатию смешанного генеза, в связи с чем она прервала курс лечения. Одна пациентка, имевшая язвенную болезнь желудка в анамнезе, вечером накануне приема алендроната приняла омега-3, что позволило избежать обострений. В дальнейшем алендронат у нее был заменен на золедроновую кислоту. Значимого изменения среднего уровня СКФ ни в одной группе не наблюдалось.

В ходе большинства проведенных исследований алендроната показана эффективность одно-двухгодичного лечения в отношении повышения МПК поясничного отдела позвоночника и, в меньшей степени, проксимального отдела бедра [1, 2, 3, 4]. Но при этом прирост МПК во всех отделах скелета был меньше, чем в первые годы после хирургического лечения (величина прироста МПК после ПТЭ достигает 15%). На фоне консервативного лечения достоверной положительной динамики в лучевой кости, для которой типично наибольшее снижение МПК при ППТ, ранее выявлено не было. Согласно полученным в ходе нашего исследования результатам, в группе женщин в постменопаузе

после ПТЭ в среднем наблюдается достоверная положительная динамика МПК во всех отделах скелета (рис. 2а и 3а). При этом через 12 месяцев после операции в 57% случаев (21/37) в области средней трети лучевой кости ( $R_{33\%}$ ) отмечена выраженная положительная динамика, составившая в среднем  $+7,5 \pm 8\%$  [95% ДИ 4; 11].

Отметим, что в первый год после ПТЭ восстановительные процессы не имеют генерализованного характера; в области лучевой кости у 43% (16/37) пациенток выявлена отрицательная динамика МПК, несколько превышающая границы погрешности метода ( $-2,3 \pm 3\%$  [95% ДИ -5; -1]), что сопровождалось активным приростом МПК в других отделах скелета. К концу второго года после хирургического лечения отрицательная динамика в области лучевой кости была компенсирована в половине случаев.

В области позвоночника, наиболее уязвимого отдела скелета в постменопаузальном периоде, положительная динамика к концу первого года после операции наблюдалась значительно чаще – в 88% (34/39) случаев – и в среднем составила  $+10 \pm 7\%$ . Отрицательная динамика наблюдалась только в 12% (5/39) случаев ( $-3 \pm 2\%$ ), при этом никаких статистически достоверных отличий между группами с различной динамикой выявить не удалось ни по одному параметру, характеризующему заболевание, исходному уровню по-

казателей фосфорно-кальциевого обмена и костного метаболизма ( $p > 0,05$ ). В течение последующего года все пациентки, имевшие за первый год отрицательную динамику МПК в области позвоночника, продемонстрировали ее прирост, при этом в половине случаев он превысил предыдущую потерю. Таким образом, несмотря на наличие риска развития постменопаузального остеопороза, нормализация уровня ПТГ, фосфорно-кальциевого обмена, снижение активности маркеров костного метаболизма являются положительным фактором, влияющим на МПК постменопаузальных женщин после хирургического лечения ППТ.

Терапия алендронатом, как и ожидалось, уже через 1 год привела к статистически достоверному приросту МПК в областях, богатых трабекулярной костной тканью (полученные результаты сопоставимы с данными зарубежных работ). Максимальное увеличение параметра наблюдалось в области поясничных позвонков (L2–L4) –  $+3 \pm 4,9\%$  [95% ДИ 1; 5] ( $p = 0,0001$ ) (рис. 2б и 3б). По показателю бедра в целом (ТН) он был равен  $2,5 \pm 5\%$  [95% ДИ 0; 4] ( $p = 0,006$ ), а в области большого вертела –  $+2 \pm 4\%$  [95% ДИ 0; 3] ( $p = 0,009$ ). В течение следующего года лечения отмеченная динамика сохранялась ( $p < 0,05$ ). В области шейки бедра (Neck) прирост также имел место ( $+1 \pm 4\%$  [95% ДИ 0; 3] ( $p = 0,06$ )), но, по полученным в общем по-

эндокринология



группе данным, достигал уровня достоверности только к концу второго года лечения –  $+2,3 \pm 5,7\%$  [95% ДИ 0; 4] ( $p < 0,05$ ).

Наилучший результат наблюдался у пациенток, характеризовавшихся наиболее выраженным и стойким снижением показателей активности костной резорбции (СТх  $r = -0,76$ ,  $p = 0,004$ ), что, скорее всего, связано с регулярностью применения терапии и комплаентностью пациенток. Это позволяет использовать исследование СТх для прогнозирования эффективности терапии.

Одним из основных вопросов эффективности применения бисфосфонатов является возможность снижения костных потерь в области кортикальной костной ткани. Согласно полученным в ходе исследования результатам, на фоне лечения алендронатом динамика МПК  $R_{33\%}$  в общем по группе была положительной, но изменения не достигали уровня достоверности даже к концу второго года ( $p = 0,6$ ;  $n = 37$ ) (рис. 3б) и в последующем – к концу третьего года лечения ( $p = 0,2$ ;  $n = 28$ ), в отличие от достоверного улучшения этого параметра у пациенток после ПТЭ (рис. 3а). При этом отметим, что после операции положительная динамика наблюдалась только в 57% случаев (21/37) ( $+7,5 \pm 8\%$  [95% ДИ 4; 11]). В 51% случаев на фоне лечения алендронатом динамика была также достоверно положительной уже к концу первого года лечения. К концу второго года динамика МПК  $R_{33\%}$  в группе алендроната сохранилась, хотя и не достигла уровня достоверности ( $+4 \pm 12\%$  [-23; 32],  $p = 0,08$ ), а при попарном сравнении с группой после хирургического лечения оказалась сопоставимой ( $p = 0,7$ ) с динамикой МПК за 24 месяца после ПТЭ ( $+6 \pm 8\%$  [-0,3; 13],  $p = 0,03$ ), что свидетельствует об эффективности консервативной терапии (табл. 3).

Проведенный корреляционный анализ показал, что динамика МПК на фоне терапии Фосамаксом в области лучевой кости в наибольшей мере ограничивается

Проведенное исследование показало эффективность и безопасность применения Фосамакса у пациенток в менопаузе с ПГПТ и остеопорозом. Лечение сопровождается приростом МПК, более быстрым и выраженным в трабекулярных отделах и меньшим и более медленным – в кортикальных.

уровнем ПТГ (через 12 мес.  $r = -0,6$ ,  $p = 0,00007$ ; через 24 мес.  $r = -0,56$ ,  $p = 0,00001$ ), его динамикой на фоне лечения ( $r = -0,49$ ,  $p = 0,01$ ), а также исходной активностью показателей костной резорбции (СТх  $r = -0,44$ ,  $p = 0,01$ ) и способности компенсации их нарушений на фоне терапии (ОК  $r = -0,39$ ,  $p = 0,03$ ).

Таким образом, прогрессирование заболевания (повышение уровня ПТГ) приводит к снижению эффективности Фосамакса у пациенток с ПГПТ. Значимое влияние на состояние МПК  $R_{33\%}$  на фоне лечения оказывает также срок менопаузы на момент начала лечения ( $r = -0,52$ ,  $p = 0,001$ ), который обуславливает исходную потерю МПК. В группе наблюдения в течение первого года отмечалась тенденция к снижению МПК лучевой кости при сравнительно стабильном состоянии остальных отделов. Однако двухгодичное наблюдение выявило достоверное снижение МПК L2–L4 –  $-4,2 \pm 4,0\%$  [95% ДИ -7,5; -0,8], ТН –  $-3,5 \pm 3,8\%$  [95% ДИ -5,4; -1,5],  $R_{33\%}$  –  $-4,0 \pm 6,5\%$  [95% ДИ -7,6; -0,4], то есть как кортикальных, так и трабекулярных отделов скелета (рис. 2в и 3в). Сравнительный дисперсионный анализ динамики изменения костной плотности показал, что, несмотря на отсутствие ремиссии первичного заболевания (ПГПТ), терапия Фосамаксом приводит к статистически достоверному улучшению качества кости по сравнению с пациентами без лечения в отделах, богатых как трабекулярной, так и кортикальной костной тканью, – различия между группами 3 и 1 достовер-

ны в отделах L2–L4 ( $p = 0,00004$ ), Neck ( $p = 0,005$ ), ТН ( $p = 0,001$ ),  $R_{33\%}$  ( $p = 0,006$ ).

В целом проведенное исследование показало эффективность и безопасность применения Фосамакса у пациенток в менопаузе с ПГПТ и остеопорозом. Лечение сопровождается приростом МПК, более быстрым и выраженным в трабекулярных отделах и меньшим и более медленным – в кортикальных. По полученным результатам, наибольшей эффективности удастся достичь у пациенток с относительно мягким течением ПГПТ, а у большинства более тяжелых больных – при невозможности применения хирургического лечения – прием алендроната позволяет предотвратить прогрессирующее снижение МПК, наблюдающееся при естественном течении болезни. При этом, несмотря на патогенетическую обоснованность, терапия антирезорбтивными средствами не устраняет причину заболевания, не препятствует его дальнейшему прогрессированию и по эффективности набора МПК не является альтернативой хирургическому вмешательству при ПГПТ.

При высоком хирургическом риске, связанном с сопутствующей патологией, при рецидиве ПГПТ, а также при отказе пациента от операции целесообразно назначать антирезорбтивную терапию уже на стадии остеопении. Это связано с тенденцией к снижению МПК в отсутствие лечения, а также с необходимостью длительного, не менее двух лет, лечения для получения клинически значимого результата. ❁

Предотвращение  
остеопоретических  
переломов

2800 МЕ  
Витамина D



## Единственный способ лечения остеопороза, который обеспечивает:

- доказанное предотвращение переломов бедра и позвоночника плюс 2800 МЕ витамина D
- в 1 таблетке для приема 1 раз в неделю



Реальный  
размер  
таблетки

### Фосаванс® показания к применению:

- лечение остеопороза у женщин в постменопаузе для предупреждения развития переломов (в том числе переломов бедра и компрессионных переломов позвоночника) и обеспечения адекватного поступления витамина D.
- Лечение остеопороза у мужчин для предотвращения возникновения переломов и обеспечения адекватного поступления витамина D. <sup>(1)</sup>

### Противопоказания:

Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение, неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут; гиперчувствительность к любому компоненту препарата; гипокальциемия; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин); беременность и грудное вскармливание; детский возраст (до 18 лет); тяжелый гипопаратиреоз; тяжелый дефицит витамина D; мальабсорбция кальция.<sup>(1)</sup> В постмаркетинговой клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и/или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение симптомов после прекращения лечения.<sup>(2)</sup>

Описаны случаи остеонекроза челюсти, обычно связанного с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, часто с замедленным заживлением, у пациентов, принимающих бисфосфонаты.<sup>(1)</sup>

В клинической практике у пациентов, принимающих бисфосфонаты для лечения остеопороза, в некоторых случаях отмечались боли в костях и/или мышечные боли. Симптомы наблюдались от одного дня до нескольких месяцев от начала лечения. В случае усиления боли лечение следует прекратить. После отмены препарата боли проходят.<sup>(2)</sup>

Известны случаи локального остеонекроза челюсти, ассоциированного главным образом с предшествующей экстракцией зуба и/или локальной инфекцией, из-за несвоевременного лечения, у пациентов, принимающих бисфосфонаты.<sup>(1)</sup>

### Литература:

1. Инструкция по применению препарата Фосаванс®
2. Worldwide Product Circular for FOSAVANCE, 2007.

Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

Информация для специалистов здравоохранения.

Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по применению.

ФОСАВАНС® — зарегистрированная торговая марка компании «Мерк и Ко., Инк.»

Рег. уд. № ЛСР-002619/07  
от 07.09.2007

Реклама



Адрес:  
Россия, 115093, г. Москва,  
ул. Павловская, д. 7, стр. 1  
Тел.: +7 (495) 916-71-00  
Факс: +7 (495) 916-70-94  
www.merck.com, www.msd.ru

03-2013-FSV-03-2011-RUS-001-JA



ГБОУ ДПО  
«Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.И. Мечникова»,  
Санкт-Петербург

# Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами

Д. м. н. Е.Г. ЗОТКИН, д. м. н. О.Г. ХУРЦИЛАВА,  
к. м. н. Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА

*Представлен анализ литературы, посвященной проблеме фармакоэкономики остеопороза. Данные большинства исследований свидетельствуют: низкая приверженность пациентов лечению является главной причиной снижения терапевтического эффекта антирезорбтивной терапии, что существенно повышает вероятность развития остеопоротических переломов. Это приводит к снижению качества жизни больных и повышению затрат на лечение. На примере бисфосфонатов детально разбираются факторы, влияющие на приверженность пациентов. К основным причинам низкой приверженности при длительной терапии бисфосфонатами относят возраст пациентов, стоимость препарата, сложность дозирования лекарственного средства, развитие нежелательных явлений, низкую информированность пациентов. В связи с появлением на фармацевтическом рынке дженериков алендроната поднимается вопрос о необходимости исследования показателя «стоимость/эффективность» в отношении воспроизведенных препаратов.*

## Введение

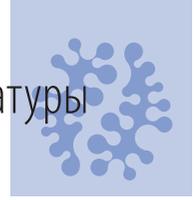
Фармакоэкономическая оценка продолжительной терапии хронических неинфекционных заболеваний становится неотъемлемой частью многих исследований. В последние годы показатель «стоимость/эффективность» обязательно учитывается при разработке клинических рекомендаций, а также используется органами здравоохранения при формировании перечня лекарственных препаратов, подлежащих частичной или полной компенсации. Как правило, при расчете затрат

на медикаментозную терапию используются данные об эффективности терапии, полученные в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ). Однако приверженность пациентов терапии на всем протяжении РКИ постоянно мониторируется и, соответственно, сохраняется высокой, а в реальной клинической практике приверженность назначенному лечению не достигает уровня, продемонстрированного в РКИ. В связи с этим на результатах фармакоэкономических исследований могут сказаться различия в при-

верженности пациентов лечению, что следует учитывать при их проведении.

С одной стороны, недостаточная приверженность медикаментозной терапии в целом снижает стоимость лечения. Также теоретически можно предположить, что вследствие применения более низкой дозы лекарственного средства и общего количества таблеток уменьшается частота развития нежелательных явлений (НЯ). С другой стороны, в таких условиях терапевтический потенциал медикаментозной терапии не будет оптимальным и провести расчет показателя «стоимость/эффективность» методологически правильно не всегда представляется возможным [1].

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), неадекватная приверженность лечению больных хроническими заболеваниями признается глобальной проблемой. Особенно это актуально для заболеваний/состояний, которые на определенном этапе своего развития протекают асимптомно (например, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, ВИЧ и др.). Низкая приверженность терапии характерна и для остеопороза. Приблизительно 75% женщин, которым впервые были назначены бисфосфонаты внутрь (наиболее распространен-



ный способ лечения остеопороза), можно отнести к разряду пациентов с низкой степенью приверженности терапии, а 50% пациентов самостоятельно прекратили прием препарата в течение 1 года наблюдения [2, 3].

### **Определение терминов «приверженность» и «комплаентность»**

Интерес к проблеме приверженности лечению возник в 70-х годах XX века, когда стали формироваться понятия конечного результата лечения в ответ на различного рода вмешательства. В литературе для обозначения полноты приема лекарственного средства используются термины «комплаентность» и «приверженность» [4].

Под термином «приверженность» (англ. adherence) понимают, как долго и насколько правильно пациент выполняет рекомендации врача по приему лекарственных средств, соблюдению диеты и изменению стиля жизни, направленному на коррекцию модифицируемых факторов риска болезни. Терапевтическая приверженность включает в себя такие понятия, как «упорство» и «комплаентность». Упорство (англ. persistence) определяется временем, в течение которого пациент получает медикаментозную терапию. В качестве меры оценки упорства используют количество дней (месяцев, лет), в течение которых пациент принимает препарат. COMPLIANCE (англ. compliance) определяется следованием инструкции по приему медикаментов (соблюдение дозы, кратности и режима приема).

### **Методы оценки приверженности**

Приверженность медикаментозной терапии может быть измерена с помощью прямых и непрямых методов. Прямые методы являются более точными, но при этом более дорогими, а поэтому в клинической практике используются крайне редко. Чаще всего их включают в протокол проспективных исследований. К прямым методам относят измерение concentra-

ции препарата в сыворотке крови или в моче (для бисфосфонатов), определение некоторых биохимических параметров (например, маркеров костной резорбции), непосредственное наблюдение за приемом лекарственного препарата пациентом. Непрямые методы оценки приверженности терапии позволяют ретроспективно судить о количестве принятых доз препарата, например, по выписанному больному рецептам. Однако в данном случае нельзя быть уверенным в том, что приобретенный препарат будет принят вообще или будет принят в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата.

В качестве оценки приверженности пациентов лечению используется показатель «индекс использования препарата» (англ. medication possession ratio – MPR), который высчитывается делением количества дней приема полной дозы препарата (или выданного больному) на количество дней всего исследования (наблюдения) и выражается в процентах. Индекс MPR является важным показателем во всех РКИ, определяющих эффективность лекарственной терапии. С помощью этого показателя оценивается степень приверженности лечению. Если индекс MPR достигает 80% и более, можно говорить о высокой приверженности лечению, при MPR меньше 60% приверженность терапии низкая [5]. Пациентов с низкой приверженностью следует считать «нелечеными». В действительности «хорошая приверженность» – достаточно условный термин. Так, F.E. Cotte и соавт. (2008) эмпирически рассчитали оптимальный уровень MPR для снижения риска переломов, и он составил 68% [6].

### **Влияние низкой приверженности на эффективность антиостеопоротических препаратов**

Известно, что низкая приверженность снижает эффективность фармакотерапии остеопороза, что выражается в том, что ожидаемое повышение минеральной плот-

ности костной ткани на фоне применения антиостеопоротических средств не столь выражено, а риск переломов снижается не столь значительно [7].

Недавно были выполнены два метаанализа, целью которых было определение в сравнительном аспекте риска переломов среди приверженных и неприверженных лечению пациентов с остеопорозом. Для более чем 171 тыс. пациентов, включенных в первый метаанализ по 6 публикациям, был рассчитан риск переломов, который для приверженных бисфосфонатам пациентов оказался на 46% ниже, чем для неприверженных (при MPR < 80%) [8]. У последних отмечалось более значимое повышение риска клинически выраженных вертебральных переломов (на 43%), чем невертебральных переломов (на 16%) и переломов бедра (на 28%). Во второй метаанализ вошли 113 367 пациентов из 8 исследований, большинство из которых были ретроспективными. Все пациенты получали один из препаратов группы бисфосфонатов. Суммарный риск переломов у пациентов с низким индексом использования препарата оказался выше на 30% [9].

В большинстве проведенных исследований, вошедших в оба метаанализа, была показана нелинейная зависимость между MPR и риском переломов [5]. E.S. Siris и соавт. (2006) на американской популяции показали следующее: если пациенты принимали < 50% назначенной дозы бисфосфонатов, то какой-либо клинически значимый эффект от лечения отсутствовал, а затем экспоненциально возрастал при повышении приверженности, что выражалось в снижении риска переломов [10]. Аналогичные результаты были получены в наблюдательном исследовании, проведенном в Германии, в котором порог эффективности бисфосфонатов отмечался при MPR, равном 60% и выше [11]. Вместе с тем в исследовании V. Rabenda и соавт. (2008) была выявлена линейная зависимость между MPR и риском перелома

эндокринология



бедра. Снижение приверженности на каждый 1% приводило к повышению риска перелома данной локализации на 0,4% [12].

Безусловно, продолжительность фармакотерапии бисфосфонатами, то есть упорство, также оказывает влияние на ее эффективность. Метаанализ, объединивший 5 исследований с участием 57 334 пациентов, показал, что риск всех переломов возрастал на 30–40% при несоблюдении сроков приема препаратов [8]. Опираясь на результаты РКИ, можно сделать вывод, что уже через 6 месяцев от начала приема бисфосфонатов внутрь регистрируется достоверно значимое снижение риска вертебральных переломов [13, 14].

#### **Факторы, влияющие на приверженность бисфосфонатам**

В настоящее время выявлен ряд причин низкой приверженности пациентов медикаментозной терапии. Ведущими факторами оказались возраст пациентов, стоимость препарата и сложность дозирования лекарственного средства. Существенное влияние на регулярный прием препаратов оказывает возраст пациента. Однако данная тенденция не наблюдалась в исследовании «Приверженность российских пациентов лечению остеопороза» (далее – Российское исследование), где возраст пациентов не влиял на приверженность лечению [15]. По результатам многочисленных исследований показано, что наименьшая приверженность наблюдалась в возрастных группах моложе 60 лет и старше 75 лет [16, 17]. Объяснить этот факт можно следующим образом. Низкая приверженность пациентов моложе 60 лет связана с тем, что в этом возрасте они еще продолжают трудовую деятельность и не пользуются социальными льготами. При этом риск развития переломов, обусловленных остеопорозом, невысокий. У людей в возрасте старше 75 лет приверженность напрямую зависит от количества сопутствующих заболеваний и низкого социально-го статуса [18].

Результаты большинства исследований показали, что причинами низкой приверженности являлись стоимость препаратов и сложность их дозирования. Так, в исследовании D.H. Solomon и соавт. (2005) и J.D. Piette и соавт. (2004) при сравнении терапии препаратами кальция и витамина D, кальцитонином, ралоксифеном с бисфосфонатами главной причиной низкой приверженности антирезорбтивным препаратам являлся экономический фактор [19]. В публикации M. Brod и соавт. (2008), посвященной анализу 569 исследований, указывается на то, что строгое соблюдение режима приема препаратов приводило к повышению приверженности [20]. Аналогичные результаты были получены в Российском исследовании [15].

Анализ данных немногочисленных исследований выявил различия в приверженности к разным способам дозирования препаратов. Так, J.A. Cramer и соавт. (2007) продемонстрировали, что при еженедельном приеме бисфосфонатов приверженность пациентов выше, по сравнению с ежедневным приемом [21]. В ходе исследований BALTO I и BALTO II (Bonviva Alendronate Trial in Osteoporosis) было показано: 74,6% пациентов отдавали предпочтение ибандронату, назначаемому по 1 таблетке 1 раз в месяц, и лишь 25,4% пациентов указали на то, что им удобнее принимать алендронат еженедельно [22]. По результатам исследования F.E. Cotté и соавт. (2010), приверженность терапии ибандронату через 12 месяцев составляла 47,5%, а алендронату – только 30,4% (ОР 0,77; 95% ДИ 0,69–0,86,  $p < 0,0001$ ) [23]. Однако нет ни одного исследования, в котором бы проводился сравнительный анализ приверженности пациентов ко всем группам антирезорбтивных препаратов.

Существенное влияние на приверженность антирезорбтивным препаратам оказывает полипрагмазия. Наличие в анамнезе заболеваний, требующих соответствующей лекарственной терапии, приводило к снижению приверженности

лечению остеопороза. Данные R.M. Leipzig и соавт. (1999) показали, что одновременное применение 3–4 лекарственных препаратов ассоциировалось с увеличением риска внезапных падений, что, в свою очередь, приводило к повышенному риску переломов [24]. Известно, что информированность пациента о своем заболевании сказывается в целом на приверженности длительной терапии [25]. В литературе описаны такие факторы низкой приверженности, как отсутствие эффекта от проводимой терапии, нежелание продолжать лечение, длительность лечения [18, 22, 26]. Если провести анализ этих факторов, то, вероятнее всего, их можно интерпретировать как причину, связанную с недостаточным уровнем знаний об остеопорозе.

В формировании приверженности лечению имеют значение опасения пациентов, связанные с возможным развитием НЯ при длительной терапии заболевания. В результате исследования R.A. Yood и соавт. (2008) было показано, что страх НЯ от приема бисфосфонатов наблюдался у 30,5% приверженных и 49,5% неприверженных пациентов [27]. В исследованиях также отмечалось, что мужчины были в большей степени привержены терапии, чем женщины [17]. Такая же тенденция наблюдалась в Российском исследовании [15].

Побочные эффекты являются независимым фактором низкой приверженности лечению [25]. По результатам РКИ, наиболее частыми НЯ, развивавшимися на фоне приема бисфосфонатов, являлись поражения желудочно-кишечного тракта в виде эзофагита, эрозий, рефлюкса, гастрита, язвенной болезни в 40,0–42,8% случаев [28]. Мышечные боли наблюдались у 4,8% пациентов [29]. Частота НЯ при приеме алендроната колебалась в пределах 10–16%, в единичных исследованиях достигала 47,6% [30, 31]. В ходе исследований подтверждено, что пероральный прием ибандроната не ассоциировался с повышенным риском

# Остерепар®

Современное доступно!

**Факт №3.**

**Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза**

**Факт №2.**

**Последствия переломов шейки бедренной кости: летальность в течение года – 30%**

**Факт №1.**

**«Остеопороз – безмолвная эпидемия»: вовлечена каждая третья женщина после 50 лет, первый признак – переломы**

**Факт №4.**

**Доказанная эффективность алендроновой кислоты в повышении плотности кости и предупреждении переломов**

**5**

**Факт №5.**

**«Остерепар» – европейский алендронат теперь в России по феноменально доступной цене**

# 5

## ФАКТОВ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ



- Увеличивает МПК и предупреждает переломы
- Удобен в применении — приём 1 раз в неделю
- Биоэквивалентен оригинальному алендронату

За дополнительной информацией следует обращаться:  
ОАО «АКРИХИН», тел. +7 (495) 721 36 97, [www.akrikhin.ru](http://www.akrikhin.ru)





Последним из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств группы алендроната является Остерепар («Польфарма С.А.», Польша) для приема внутрь по 70 мг в неделю.

развития побочных эффектов и обладал профилем безопасности, эквивалентным таковому при приеме плацебо [32]. Частота НЯ на фоне приема золедроната была сопоставима с алендронатом (86,7% при лечении золедронатом и 80,4% – алендронатом) [33].

S.H. Simpson и соавт. (2006) показали, что при проведении опроса среди лечащих врачей о причинах прекращения пациентами лечения 71% не смогли однозначно указать на истинную причину низкой приверженности.

Как известно, бисфосфонаты являются препаратами первой линии в лечении первичного остеопороза. Но не все пациенты начинают принимать лекарственные средства после назначений лечащего врача. В исследовании E.C. Segal и соавт. (2003) показано, что 14,6% пациентов не начинали прием бисфосфонатов вообще [29]. В 50,8% случаев ведущей причиной отказа пациентов от лечения явилась слишком высокая цена препарата. Вторая по частоте причина связана с низкой информированностью пациентов и, соответственно, плохой мотивацией. В нее включены отсутствие должной информации со стороны врача (в 27,5% случаев) и нежелание самого пациента начинать лечение (в 17,6% случаев) [15].

В настоящее время считается, что низкая приверженность является главной причиной снижения терапевтического эффекта, что существенно повышает вероятность развития осложнений основного заболевания, то есть переломов. Это приводит к снижению качества жизни больных и к повышению

затрат на лечение, от чего страдает не только сам пациент, но и общество в целом [34].

## Дженерики алендроната в РФ

Появление на фармацевтическом рынке многих стран Европы и Российской Федерации дженериков алендроната обусловлено несколькими причинами. Во-первых, алендронат является наиболее изученным препаратом для лечения первичного остеопороза у женщин и мужчин, а также вторичного глюкокортикоид-индуцированного остеопороза. Во-вторых, при длительном применении алендронат способен снижать риски всех остеопоротических переломов, как вертебральных, так и невертебральных, включая перелом бедренной кости. Панъевропейское исследование, проведенное в 9 странах, показало, что применение оригинального алендроната у пациентов с осложненным и неосложненным остеопорозом оказалось экономически выгодным по сравнению с отсутствием какой-либо антиостеопоротической терапии у таких пациентов [35]. В-третьих, у фирмы-разработчика истек срок действия патента на оригинальный алендронат. Следует также учитывать, что практикующие врачи хорошо осведомлены о проблеме остеопороза и уже имеют собственный опыт применения алендроната.

Анализ представленной литературы, посвященной проблеме фармакоэкономики остеопороза, свидетельствует о том, что именно благодаря более доступной цене для пациента дженерики алендроната становятся более популярными и востребованными на фармацевтическом рынке, чем оригинальный препарат. Поскольку в Российской Федерации ни один из бисфосфонатов не включен в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств, пациенты вынуждены их приобретать за свой счет. В подавляющем большинстве случаев женщины с диагностированным остеопорозом пенсионного воз-

раста делают самостоятельный выбор в пользу более дешевых препаратов. Такая тенденция может быть оправдана тем, что стоимость оригинального бисфосфоната достигает 1/6–1/5 части пенсии. Снижение стоимости на лекарственное обеспечение будет способствовать повышению приверженности лечению пациентов с остеопорозом.

В настоящее время в Российской Федерации зарегистрированы 4 дженерика алендроната, стоимость которых варьирует от 300–400 рублей до 1000–1200 рублей в месяц. В соответствии с законодательством Российской Федерации при регистрации воспроизведенных бисфосфонатов учитывались результаты исследований по определению биоэквивалентности, проведенные на когорте здоровых добровольцев. Препаратом сравнения во всех исследованиях был оригинальный алендронат – Фосамакс («Мерк Шарп и Доум»). Последним из зарегистрированных в Российской Федерации лекарственных средств группы алендроната является Остерепар («Польфарма С.А.», Польша) для приема внутрь по 70 мг в неделю.

## Заключение

В настоящее время в Российской Федерации для лечения остеопороза используются 3 оригинальных бисфосфоната: алендронат, ибандронат, золедронат. Также имеют широкое применение 4 дженерика алендроната и 1 дженерик ризедроната. В связи с наличием на фармацевтическом рынке достаточного количества дженериков бисфосфонатов целесообразно провести наблюдательное исследование, целью которого может быть определение их безопасности (по регистрации НЯ) и эффективности (по суррогатным маркерам) для оценки показателя «стоимость/эффективность». Результаты подобного исследования могли бы лечь в основу предложений для включения бисфосфонатов в список лекарственных средств для льготных категорий граждан. 🌐



## РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**3–5 октября 2012 г.**  
**г. Москва**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 3–5 октября 2012 года в г. Москве в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при Президенте Российской Федерации по адресу: пр. Вернадского, д. 84, проезд до ст. метро «Юго-Западная».

### Тематика конгресса

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Геронтологические аспекты диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 2 месяца до начала конгресса.

### КОНТАКТЫ

Общероссийская общественная организация  
"Российское кардиологическое общество"  
Адрес: 121019, Москва,  
Гоголевский бульвар, дом 15  
Тел./факс: (495) 697 76 65  
Мобильный телефон: +7 926 461 55 80  
Юсупова Миляуша Мунировна  
(Исполнительный директор ООО «РКО»)  
E-mail: [vnok.info@gmail.com](mailto:vnok.info@gmail.com)  
[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

Оргкомитет конгресса:  
Россия, 197341, Санкт-Петербург,  
ул. Аккуратова, д. 2  
Тел./факс: +7 (812) 702 37 16  
Телефон: +7 (812) 702 37 17  
E-mail: [vnok.congress@gmail.com](mailto:vnok.congress@gmail.com)  
[www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)



ГБОУ ДПО  
«Российская  
медицинская  
академия  
последипломного  
образования»,  
Москва

# Трудности в лечении пациентов с остеопорозом – случай из реальной клинической практики

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

*По причине отсутствия разработанных алгоритмов и схем терапии для практического врача представляют определенные трудности вопросы выбора метода антирезорбтивной терапии у пациентов с остеопорозом мужского пола с сочетанными заболеваниями. На примере клинического случая автор рекомендует раннее начало противоостеопоротической терапии у таких пациентов, применение комплексного подхода с учетом сопутствующих заболеваний. Выбор метода лечения остеопороза должен быть не только патогенетически обоснованным, но и минимизировать негативное влияние на образ и качество жизни пациента.*

Остеопороз – заболевание, характеризующееся снижением плотности и качества костной ткани и приводящее к повышенному риску переломов. Во всем мире остеопороз (ОП) и ассоциированные с ним переломы представляют серьезную проблему как для здравоохранения в целом, так и для пациента и его семьи. В первую очередь это обусловлено последствиями остеопоротических переломов (ОПП), приводящих к повышенному уровню смертности и инвалидизации. Кроме того, медико-социальная значимость ОП связана с высокой распространенностью его осложнения. Так, в мире каждые три секунды происходит ОПП. У каждой второй женщины и у каждого пятого мужчины после достижения возраста

50 лет в течение жизни произойдет хотя бы один ОПП. Проблема усугубляется еще и тем, что ОП протекает бессимптомно, а ОПП могут быть не только травматическими, но и атравматическими. Последние часто не диагностируются своевременно. В результате большое количество больных ОП, а в ряде случаев и осложненным ОПП, длительное время остаются без квалифицированной помощи и современного лечения.

Согласно данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF) [1], в Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, 34 млн наших соотечественников имеют высокий риск переломов. Каждую минуту в

возрастной группе старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом шейки бедра.

В настоящее время в арсенале врача есть современные средства для ранней диагностики ОП [2]:

- двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-Energy X-ray Absorptiometry – DEXA);
- лабораторная оценка активности резорбции и костеобразования, а также минерального и костного обмена;
- рентгенологическая диагностика.

Разработан алгоритм оценки вероятности развития переломов у пациентов с ОП (рис. 1) [3]. Тем не менее неутешительная тенденция сохраняется – все еще практикуется позднее начало лечения, отсутствует адекватная профилактическая работа в группах потенциального риска. На наш взгляд, это связано с тем, что большинство алгоритмов ведения пациентов с ОП имеют узкую направленность. Так, разработан алгоритм начала терапии пациенток с ОП [3] (рис. 2), схемы терапии у женщин с постменопаузальным или сенильным ОП. Однако вопросы ведения пациентов мужского пола, а также более молодого возраста с диагнозом ювенильного,

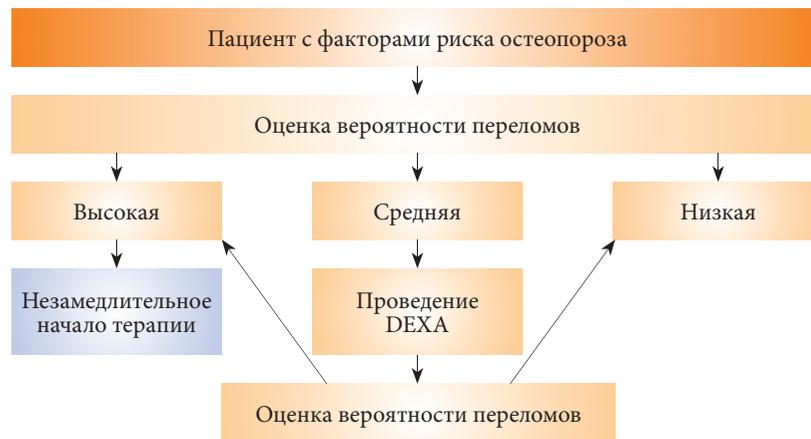


идиопатического или вторичного остеопороза представляют серьезные трудности для практического врача.

На современном этапе развития медицины для профилактики и лечения ОП используются различные лекарственные средства, которые можно условно разделить на следующие группы:

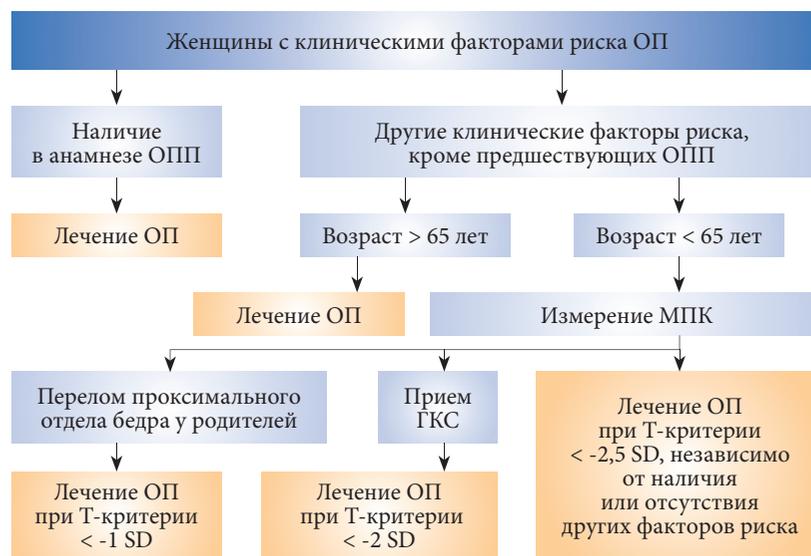
- обеспечивающие положительный кальциевый баланс (препараты кальция, витамина D, активных метаболитов витамина D, тиазиды);
- преимущественно подавляющие резорбцию костной ткани (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, бисфосфонаты);
- преимущественно стимулирующие образование костной ткани (препараты солей фтора, анаболические стероиды, препараты паратиреоидного гормона);
- препараты, улучшающие «качество» костной ткани (бисфосфонаты, метаболиты витамина D);
- другие (иприфлафон, оссеин-гидроксиапатит) [4].

Таким образом, в нашем распоряжении имеются различные по механизму действия, активности, химической структуре и другим показателям препараты, среди которых лидирующие позиции занимают бисфосфонаты (БФ). Хотя по данным DEXA и/или других диагностических методов на фоне терапии большинством рекомендованных препаратов отмечается увеличение минеральной плотности костной ткани (МПК) различной локализации, более важным аспектом представляется эффективность препарата в отно-



DEXA – Dual-Energy X-ray Absorptiometry – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия.

Рис. 1. Алгоритм оценки вероятности остеопоротических переломов (согласно европейским рекомендациям)



ОПП – остеопоротический перелом, МПК – минеральная плотность кости, ГКС – глюкокортикостероиды, SD – standard deviation – стандартное отклонение.

Рис. 2. Тактика назначения лечения остеопороза (ОП) у пациенток с клиническими факторами риска (согласно европейским и российским рекомендациям)

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых антиостеопоротических препаратов

Область воздействия	Кальций и витамин D	ЗГТ	БФ	Фториды	Альфакальцидол	Иприфлафон	Оссеин-гидроксиапатитный комплекс
Переломы шейки бедра	↓	↓	↓	↓	?	?	?
Переломы позвонков	?	↓	↓	↓	↓	↓	↓

ЗГТ – заместительная гормональная терапия, БФ – бисфосфонаты, ↓ – снижают риск, ? – воздействие не изучено.

Эндокринология



Таблица 2. Доступность лечения различными группами антиостеопоротических препаратов в странах Восточной Европы и Центральной Азии

Страна	Группа антиостеопоротических препаратов					
	БФ	СМЭР	Стронция ранелат	Аналоги ПТГ	Кальцитонин	Деносумаб
Азербайджан	+					
Армения	+		+	+	+	
Беларусь	+	+	+		+	
Болгария	+	+	+		+	
Венгрия	+	+	+	+	+	
Грузия	+		+		+	
Казахстан	+		+		+	
Киргизия	+					
Латвия	+		+	+		
Литва	+	+	+	+		+
Молдова	+				+	
Польша	+	+	+			
Россия	+	*	+	*	+	
Румыния	+	+	+	+		
Словакия	+	+	+	+	+	+
Словения	+	+	+	+	+	+
Таджикистан	+					
Узбекистан	+				+	
Украина	+	+	+	+	+	
Чешская республика	+		+	+	+	
Эстония	+	+		+		

БФ – бисфосфонаты, СМЭР – селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, ПТГ – паратиреоидный гормон.

\* Препараты зарегистрированы, но не импортируются.

шении снижения частоты ОПП (табл. 1). Препараты группы БФ – средства с наиболее доказанной эффективностью. Этот факт стал основанием для включения БФ в первую линию терапии во всех международных и национальных рекомендациях и руководствах [2, 3]. За последние 10–15 лет группа разрешенных для лечения ОП бисфосфонатов существенно расширилась. Суммированные данные аудита «Состояние проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010» демонстрируют и доказывают доступность применения БФ у пациентов с ОП в различных странах региона (табл. 2) [1].

Тем не менее для практического врача выбор метода антирезорбтивного воздействия представляет определенные трудности, особенно у пациентов с сочетанными па-

тологиями, мужского пола, детей и т.д. В качестве примера приведем историю болезни пациента В., 1945 года рождения. Он обратился с жалобами на боли в костях и суставах различной локализации, нарушение походки, чувство неустойчивости при ходьбе, снижение роста (со 175 до 173 см). При первичном осмотре отмечены изменение осанки, наличие кожных складок на боковой поверхности грудной клетки более выражено слева, расстояние между реберной дугой и краем подвздошной кости составляло 3,7 см. На рисунке 3 представлены основные анамнестические данные пациента В.

Подчеркнем, что в предоперационном периоде (эндопротезирование тазобедренного сустава) пациенту не проводилось исследование МПК, хотя у него присутствовали факторы риска развития ОП. Про-

филактика ОП не проводилась и в период применения глюкокортикоидной терапии, несмотря на то что пациент получал довольно высокие дозы препаратов. В постоперационном периоде пациенту было проведено DEXA-исследование, результаты которого представлены в таблице 3. Важно отметить, что исследовался лишь один участок – правая бедренная кость (эндопротезирование тазобедренного сустава проведено слева), область поясничных позвонков не исследовалась. Принимая во внимание полученные результаты, пациенту был рекомендован прием препаратов кальция и витамина D в физиологической дозе, а также расширение двигательной активности. При обследовании (табл. 4) выявлено, что, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию,

эндокринология



пациент находится в состоянии декомпенсации сахарного диабета 2 типа. Также обращает на себя внимание снижение уровня витамина D на фоне приема комплексного препарата кальция и витамина D, однако в этой связи следует учесть, что длительность терапии составила всего 2,5 месяца. Анализ мочи – без выраженных изменений. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) брюшной полости и почек выявлены признаки калькулезного холецистита, по результатам электрокардиографии (ЭКГ) – синусовый ритм, признаки гипертрофии левого желудочка. С учетом данных лабораторных исследований пациенту проведена коррекция сахароснижающей терапии – отменен Манинил (глибенкламид) 15 мг/сут. Пациент переведен на комбинированную терапию препаратом Глимекомб (метформин 500 мг и гликлазид 40 мг) – 2 таб. утром + 1 таб. вечером. Пациенту В. проводится лечение диабетической полинейропатии и профилактика ее прогрессирования 2 раза в год препаратом Мильгамма композитум (бенфотиамин 100 мг и пиридоксин 100 мг) по 1 драже 3 раза в сутки (курсами по 4 недели). При выборе антирезорбтивной терапии мы исходили из того, что препарат должен отвечать следующим условиям:

- являться средством патогенетической терапии ОП;
  - обладать большой доказательной базой;
  - обеспечивать доступность лечения;
  - быть удобным в применении.
- При анализе всех представленных на российском рынке антиостеопоротических препаратов с точки зрения соответствия перечисленным выше критериям выбор сузился до бисфосфонатов и стронция ранелата, сравнительная характеристика которых представлена в таблице 5 [2, 5, 6, 7].

Далее при выборе метода лечения учитывались следующие факторы:

- минимальная кратность приема (особенно имея в виду, что пациент получает ежедневно

- 7–10 препаратов). Этому критерию лучше всего соответствует пролонгированный бисфосфонат – применение 1 раз в год;
- наличие доброкачественной гиперплазии предстательной железы (3–5 позывов к мочеиспусканию в течение ночи);
- активный образ жизни, трудовая деятельность пациента;
- пациент дисциплинирован и готов ежедневно принимать комплексный препарат, содержащий кальций и витамин D в физиологической дозе;
- приемлемая цена (дженерик).

Основываясь на данных лабораторных исследований (уровень ионизированного, общего кальция, кальциурия – в пределах референсных значений на фоне приема препарата Кальций-Д3 Никомед Форте (с апреля 2011 г.)), а также ЭКГ (без выраженных изменений), 26 мая 2011 г. пациенту В. проведена инфузия российского дженерика золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг). Учитывая выраженный болевой синдром, добавлен российский дженерик из группы кальцитонинов (Вепрена 200 ЕД) интраназально 1–2 раза в сутки до исчезновения болевого синдрома. Через 3 месяца отмечено исчезновение болевого син-



ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертония.

\* Падение.

# Ремиссия 15 лет.

† С нарушением атриовентрикулярного проведения и приступами Морганьи – Эдемса – Стокса. 01.03.2001 проведена постоянная эндокардиальная электрокардиостимуляция (ПЭКС) на аппарате Pacemaker Affinity DR.

‡ Получал симптоматическую терапию, в том числе глюкокортикостероидами (максимально до 15 мг дексаметазона).

^ Данные анамнеза на апрель 2011 г.

Рис. 3. Основные анамнестические данные пациента В.

дрома (препарат Вепрена 200 ЕД отменен), а также положительная динамика показателей маркеров костного ремоделирования, улучшение показателей углеводного

Таблица 3. Результаты исследования DEXA у пациента В.

Область исследования	Результаты DEXA		
	После эндопротезирования левого тазобедренного сустава	При обращении*	Через год после инфузии Резокластина ФС 5 мг
Т-критерий области проксимального отдела бедренной кости справа, SD	Neck – -2,0 Upper Neck – -2,1 Wards triangle – -2,7 Troch – -0,9 Total – -1,5	–	Upper Neck – -1,9 Wards triangle – -2,5 Troch – -0,8 Total – -1,1
Т-критерий поясничного отдела позвоночника, SD	–	L1 – -1,5 L2 – -1,7 L3 – -1,5 L4 – -2,3 L1–L2 – -1,6 L1–L3 – -1,5 L1–L4 – -1,8	L1 – -1,1 L2 – -1,3 L3 – -1,1 L4 – -2,0 L1–L2 – -1,2 L1–L3 – -1,3 L1–L4 – -1,4

Neck – шейка бедренной кости, Upper Neck – верхняя часть шейки бедренной кости, Wards triangle – треугольник Уорда, Troch – большой вертел бедренной кости, Total – среднее значение для проксимальных отделов бедренной кости.

\* Поскольку с момента первого DEXA-исследования прошло менее 8 месяцев и не проводилось адекватной противоостеопоротической терапии, принято решение об исследовании лишь одного отдела – позвоночника.



Таблица 4. Данные лабораторных исследований пациента В.

Показатель	До начала лечения	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
		после инфузии Резокластина ФС 5 мг		
<i>Показатели углеводного обмена</i>				
Гликемия натощак, ммоль/л	8,6 (↑)	7,5 (↑)	6,9 (↑)	6,7 (↑)
HbA1c, %	9,6 (↑)	7,3	7,1 (↑)	6,5 (↑)
ИРИ	9,5 (↑)	–	–	9,1
<i>Липидный спектр крови</i>				
Холестерин общ.	7,9 (↑)	7,6 (↑)	7,3 (↑)	6,4
Триглицериды	2,4 (↑)	2,1 (↑)	2,1 (↑)	1,9
<i>Показатели костно-минерального обмена</i>				
Са ионизированный, ммоль/л	1,2	1,5	1,4	1,7
Паратгормон, пмоль/л	3,5	–	–	–
Витамин D, нг/мл	10 (↓)	15	16	15
N-терминальный пропептид проколлагена I-го типа, нг/мл	100 (↑)	93 (↑)	–	90
Остеокальцин, нг/мл	67 (↑)	61 (↑)	–	60
Креатинин, мкмоль/л	79	78	–	–

Таблица 5. Основные механизмы действия бисфосфонатов и стронция ранелата

Клеточные механизмы действия бисфосфонатов	Двойной механизм действия стронция ранелата
Взаимодействие с цитоскелетом остеокластов	Стимуляция образования кости в культуре костной ткани путем активизации репликации предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток
Блокирование синтеза мевалоната	Уменьшение резорбции костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов
Подавление активности тирозинфосфатазы	Подавление резорбтивной активности остеокластов
Стимуляция апоптоза остеокластов	
Подавление связывания остеокластов с костной тканью	
Подавление секреции матриксных металлопротеаз	
Подавление активности протонного насоса остеокластов	
Подавление образования, дифференцировки из предшественников и созревания остеокластов	
Подавление секреции остеобластами остеокласт-стимулирующего фактора	
Помимо антирезорбтивного действия БФ обладают рядом анаболических эффектов, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов и стимулируют образование новой кости	

обмена (табл. 4). По данным ЭКГ отрицательной динамики не зарегистрировано. Через 6 месяцев с момента введения российского дженерика золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг) отмечено:

- боли в костях отсутствуют;
- новых переломов не зарегистрировано;
- нарушение походки сохраняется;
- чувство неустойчивости при ходьбе сохраняется;
- снижения роста нет;
- объем двигательной активности увеличился.

В плановом порядке 01.03.2012 проведено оперативное вмешательство по замене постоянного электрокардиостимулятора (ПЭКС) Affinity DR. Постоперационный период – без осложнений. Через 12 месяцев после инфузии Резокластина ФС 5 мг проведено комплексное обследование пациента, результаты которого показали положительную динамику как субъективных показателей (отсутствие жалоб у пациента), так и объективных (данные DEXA- и лабораторных исследований (табл. 3, 4)). Тем не менее принято решение о продолжении терапии, и 30.05.2012 проведена повторная инфузия российского дженерика золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг), продолжена терапия препаратами кальция, витамина D и др.

Анализ описанного клинического примера позволяет сделать следующие выводы:

- необходимо тщательное обследование пациентов, имеющих факторы риска ОП и ОПП;
- необходимо раннее начало антирезорбтивной терапии;
- следует применять комплексный подход, с учетом коррекции сопутствующих заболеваний;
- выбор метода лечения ОП должен быть не только патогенетически обоснованным, но и минимизировать негативное влияние на образ и качество жизни пациента, что повысит приверженность пациента к лечению (особенно это важно при длительной терапии). ☺

Литература  
→ С. 60



**Ф-СИНТЕЗ**  
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

*... время разрушает всё...  
Мы не можем остановить время,  
но мы можем остановить разрушение...*

# РЕЗОКЛАСТИН

- *Препарат первой линии лечения остеопороза*
- *Одна внутривенная 15-минутная инфузия в год*

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Постменопаузальный остеопороз
- Сенильный остеопороз
- Вторичный остеопороз
- Костная болезнь Педжета



ЗАО "Ф-СИНТЕЗ"  
Россия, 143422, Московская область,  
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее  
тел.: (495) 608-33-80, факс: (495) 608-13-80  
e-mail: info@f-sintez, www: f-sintez.ru



ГБОУ ВПО  
«Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова»,  
Москва

# Роль хондропротекторов в восстановительном периоде лечения переломов шейки бедренной кости, развившегося на фоне остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста

К. м. н. А.В. МОТРЕНКО, д. м. н., проф. Н.В. ЯРЫГИН

*В статье описана роль хондропротекторов на примере препарата Терафлекс в период восстановительного лечения переломов шейки бедренной кости на фоне развившегося остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста.*

**П**ереломы анатомической шейки бедренной кости являются одним из наиболее часто встречающихся повреждений опорно-двигательного аппарата человека. Особенно часто эти переломы наблюдаются у пациентов пожилого и старческого возраста, что связано с развитием остеопороза (ОП).

Методом выбора лечения указанной патологии является оперативный, который включает в себя различные виды остеосинтеза, а при невозможности выполнения последних (субцervикальные переломы, асептический некроз головки бедренной кости и т.п.) врачи прибегают к эндопротезированию тазобедренного сустава.

Однако выполнение оперативного вмешательства – это всего лишь часть лечения такого рода пациентов. Одним из важных периодов лечения больных с переломами шейки бедренной кости является послеоперационный, или восстановительный, этап. Ясно, что для

больных, которым было проведено эндопротезирование сустава, основой реабилитации является механотерапия, включающая различного рода упражнения, в том числе ходьбу. В то же время после проведенного остеосинтеза помимо выполнения лечебной физкультуры необходимо применение фармакологической терапии, направленной на снижение болевого симптома, сохранение суставного хряща и восстановление параартикулярной костной структуры в зоне перелома.

Кафедрой медицины катастроф МГМСУ совместно с травматологами Московской городской клинической больницы № 14 была разработана и успешно внедрена в клиническую практику следующая схема восстановительного лечения пациентов с переломами анатомической шейки бедренной кости после проведенного остеосинтеза. На вторые сутки после операции, когда общее состояние пациента позволяет начать выполнять фи-

зическую нагрузку, врач обязан объяснить пациенту, что теперь он должен присесть на кровати со спущенными вниз ногами и как можно дольше находиться в вертикальном положении. Врач должен показать пациенту, как правильно выполнять эту процедуру, выполняемую регулярно обычно в течение трех дней. По окончании этого периода, только после того, как у больного перестанет кружиться голова, его необходимо поднять на здоровую нижнюю конечность. Сперва (2–3 дня) пациенту вставать помогают медицинский персонал и родственники, а затем он выполняет эту процедуру самостоятельно, поддерживая прооперированную нижнюю конечность здоровой. Когда здоровая нога окрепнет, что обычно происходит через 5–7 дней, то есть на 7–10-й день после операции, больной обязан начать учиться ходить при помощи ходунков или стула, постепенно увеличивая проходимое расстояние. Как и при выполнении прошлых упражнений, в течение 2–3 дней медицинский персонал или родственники пострадавшего подстраховывают его во время ходьбы, а затем (в зависимости от успехов) ему позволяет ходить самостоятельно. С начала ходь-



# ТЕРАФЛЕКС®

**КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО: ТЕРАФЛЕКС® ЗАМЕДЛЯЕТ  
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ОСТЕОАРТРОЗА\***

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАНО  
ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ  
БОЛЕВОГО СИНДРОМА  
И ОБОСТРЕНИЙ

**Терафлекс Адванс**

- глюкозамина сульфат - 250 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 200 мг.
- ибупрофен - 100 мг.

Рег. уд. № ЛС-002678 от 13.08.2010, П № 015287/01 от 05.06.2009



ДЛЯ  
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО  
ПРИМЕНЕНИЯ

**Терафлекс**

- глюкозамина гидрохлорид - 500 мг.
- хондроитина сульфат натрия - 400 мг.

\*Профессор Светлова М.С. «Влияние длительной терапии Терафлексом на симптомы и качество жизни у больных с ранними стадиями гонартроза», Современная ревматология №2, 2010

**ТЕРАФЛЕКС. ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!**

ЗАО Байер, 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2., Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02





бы больной начинает ставить поврежденную конечность на пол, затем постепенно увеличивает на нее нагрузку. Когда руки пациента окрепнут, ему разрешается начать ходить при помощи костылей, а через несколько месяцев больной сможет ходить с полной нагрузкой на больную конечность, опираясь на один костыль или трость, в некоторых случаях и без дополнительной опоры.

Как уже упоминалось выше, помимо лечебной физкультуры и механотерапии важное место в восстановительный период играет фармакотерапия, которая должна быть направлена на лечение болевого синдрома, возникающего вследствие активации ноцицептивных рецепторов при травме, асептическом воспалении, отеке и растяжении тканей, на поддержание и восстановление суставного хряща, а также оптимизацию костной регенерации в зоне перелома. Поскольку лица пожилого и старческого возраста часто страдают большим количеством сопутствующих заболеваний, для лечения которых пациенты принимают большое количество различного рода препаратов, проведение послеоперационной терапии требует применения наименьшего количества медикаментов.

Традиционно используемые нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) оказывают симптоматическое действие, уменьшая болевой синдром и воспаление в суставах. Основным их недостатком является наличие выраженных побочных реакций, особенно в отношении желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы; более того, некоторые из них отрицательно влияют на метаболизм суставного хряща [1, 2].

Применение препаратов, потенциально способных модифицировать обменные процессы в хряще и костной ткани, привлекает к себе внимание, прежде всего, по причине высокого профиля безопасности. Они характеризуются, с одной стороны, сопоставимым с НПВП (хотя и более медленным) действи-

ем на боль и функцию суставов, что очень важно в процессе восстановительного комплекса лечения пациентов после остеосинтеза шейки бедренной кости, с другой – способностью повлиять на течение разрушения хрящевой ткани.

Проведено много исследований эффективности глюкозамина (ГА) и хондроитин сульфата (ХС) в лечении дегенеративных заболеваний суставов. Так, в метаанализе показано, что ГА оказывает структурно-модифицирующее и симптоматическое действие, а ХС – симптоматическое. Основываясь на данных литературы [3], можно утверждать, что помимо общих механизмов имеются и различия во влиянии ГА и ХС на ткани сустава. ГА, образующийся в организме в виде глюкозамин-6-фосфата, является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды и гликопротеины, гликозаминогликаны (ГАГ), гиалуронат и протеогликаны. ХС является важным классом ГАГ, необходимых для формирования протеогликанов, найденных в суставном хряще [4]. Первичная биологическая роль ГА в прекращении или предупреждении дегенерации сустава непосредственно обусловлена его способностью действовать как эссенциальный субстрат для стимулирования биосинтеза ГАГ и гиалуроновой кислоты, необходимых для формирования протеогликанов, находящихся в структурной матрице сустава. ХС абсорбируется неповрежденным или в виде компонентов, обеспечивает дополнительный субстрат для формирования здоровой суставной матрицы, так как ХС является компонентом протеогликанов (макромолекул, содержащих много молекул ГАГ), прикрепленных к длинной цепи гиалуроновой кислоты (гиалуронат). Как ГА, так и ХС способны повышать синтез простагландинов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и аггрекназы, подавлять провоспалительный цитокин интерлейкин 1 – стимулированный синтез простагландинов фибро-

бластами [5]. Однако имеются некоторые принципиальные различия, в первую очередь касающиеся воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Считается, что ХС способен нормализовать не только костный обмен, но и имеет возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов. Данный факт послужил предпосылкой для создания комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и ГА, а также реализации всего спектра механизмов их действия.

В разработанную нами схему восстановительного лечения в послеоперационном периоде при переломах шейки бедренной кости, развившихся на фоне ОП, у больных пожилого и старческого возраста, помимо ранее описанной схемы для снижения болевого симптома и улучшения метаболизма хрящевой и костной ткани, мы включили препарат Терафлекс, который представляет собой комбинацию двух солей – ХС (400 мг) и ГА гидрохлорида (500 мг) в одной капсуле. Так, применение такого препарата позволяло нам уже на 2-е и 3-и сутки после операции отменить больным НПВП, а активизация больных на фоне приема препарата Терафлекс была более эффективной. У больных, принимающих Терафлекс, процесс реабилитации протекал практически более безболезненно, а максимально возможный эффект достигался к 6–7-му месяцу, в то время как больные, не использующие в послеоперационном периоде Терафлекс, достигали того же эффекта лишь к 9–10-му месяцу после операции. Таким образом, комбинированный хондропротектор Терафлекс благодаря синергическому действию компонентов продемонстрировал клиническую эффективность в комплексном восстановительном лечении больных пожилого и старческого возраста, перенесших перелом шейки бедренной кости. ❁

Литература  
→ С. 60

эндокринология

**Министерство здравоохранения РФ**  
**Российский кардиологический**  
**научно-производственный комплекс**  
**Министерства здравоохранения РФ**

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

- Вопросы для обсуждения
- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

**ОРГКОМИТЕТ:**

**В г. Москве: Российский кардиологический**  
**научно-производственный комплекс МЗ РФ**

**Адрес: 121552, Москва,**  
**3-я Черепковская, 15а.**

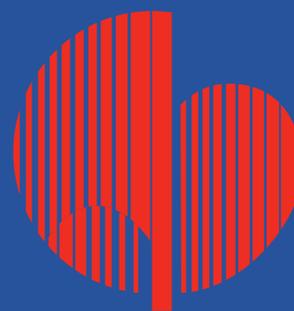
**Телефоны для справок: (495) 414-62-70,**  
**тел. / факс: (495) 414-62-14, (499) 149-08-51**

**Вся информация на сайте:**

**WWW.CARDIOWEB.RU**

**E-MAIL: CONGRESS@CARDIOWEB.RU**

**Тезисы принимаются до 01.10.2012 г.**



**«Неотложная**  
**кардиология –**  
**2012»**

***V Всероссийская конференция***

**28 – 29 ноября 2012 года**  
**г. Москва**





ГБОУ ДПО  
«Северо-Западный  
государственный  
медицинский  
университет им.  
И.И. Мечникова»,  
Санкт-Петербург

# Проблема использования дженериков при остеопорозе

Д. м. н. Е.Г. ЗОТКИН, к. м. н. Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА

*Основным проявлением остеопороза (ОП) являются переломы различной локализации, возникающие при низкоэнергетической травме. Фармакотерапия ОП нацелена на снижение риска переломов, которые ассоциируются с временной утратой трудоспособности, инвалидностью и, в некоторых случаях, увеличением смертности. В связи с неуклонным ростом числа переломов, связанных с ОП, возрастают затраты на их лечение. Одним из возможных способов снижения затрат на фармакотерапию ОП является использование воспроизведенных препаратов (дженериков), цена которых ниже по сравнению с оригинальными (брендовыми) лекарственными средствами. В статье обсуждается проблема терапевтической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных противоостеопоротических препаратов. На примере препаратов группы бисфосфонатов показано, что к настоящему времени завершены продленные исследования, доказавшие возможность безопасного длительного применения оригинальных бисфосфонатов (вне зависимости от способа назначения) при ОП. Авторы подчеркивают, что широкому внедрению в клиническую практику дженериковых аналогов должны предшествовать исследования, подтверждающие их терапевтическую эффективность и хорошую переносимость, сопоставимую с брендовыми препаратами.*

## **Организация помощи пациентам с остеопорозом**

Остеопороз относится к наиболее распространенным заболеваниям людей старшего возраста. В связи с этим перед органами здравоохранения

стоит важная задача по организации медицинской помощи пациентам с данной патологией. В большинстве стран Европы и Северной Америки основную нагрузку по диагностике, профилак-

тике и лечению ОП берут на себя врачи общей практики первичного звена здравоохранения. Действительно, трудно представить, что оказывать адекватную и всеобъемлющую помощь пациентам с ОП смогут врачи-специалисты, однако именно они (эндокринологи, ревматологи, травматологи, гинекологи и др.) должны проводить консультативно-диагностическую работу на высоком качественном уровне, помогая врачу общей практики (а в России и участковому терапевту) в сложных клинических ситуациях. Например, врач-специалист может выступать в качестве эксперта в случаях, когда: 1) отсутствует клинический эффект при длительном применении антиостеопоротических препаратов (нет нарастания минеральной плотности кости (МПК), на фоне лекарственной терапии развиваются новые переломы); 2) на первый план выходят тяжелые побочные реакции при последовательном применении нескольких антиостеопоротических препаратов; 3) остеопороз диагностирован на фоне со-



путствующей патологии, которая может ограничивать применение лекарственных средств, и др.

В настоящее время в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации № 239 от 11.08.1997 «Об организации центров профилактики остеопороза» успешно осуществляют свою деятельность более 40 региональных консультативно-диагностических центров, которые рассматриваются в качестве специализированных подразделений, отвечающих за внедрение современных методов профилактики, диагностики и лечения ОП на основе национальных клинических рекомендаций и разрабатываемых методических указаний.

### Эпидемиология остеопороза и переломов

Эпидемиологические исследования показали, что нет страны, расы или нации, свободной от остеопороза. ОП диагностируется примерно у 30% людей старше 50 лет, с некоторым преобладанием среди женщин. При этом медико-социальное значение болезни определяется числом и риском переломов различной локализации. Так, суммарный риск переломов бедра, предплечья и позвоночника после 50 лет составляет около 50%, что сравнимо с рисками сердечно-сосудистых событий (инфарктов и инсультов) [1].

Эпидемиологические исследования, проводимые в различных странах, позволили подсчитать количество случаев переломов бедра в мире. В 1990 г., например, было зарегистрировано 1,66 млн переломов данной локализации. Согласно прогнозам экспертов, к 2050 г. число переломов бедра должно увеличиться в несколько раз и составить 6,26 млн случаев с учетом только фактора старения населения. Наиболее высокая частота переломов бедра в Северной Америке и скандинавских странах. В Европе число переломов бедра с поправкой на возраст варьирует в диапазоне от 50 случаев на 10 тыс. населения на Мальте и в Польше до 500 случаев в Шве-

Таблица. Перечень бисфосфонатов и способ их применения

Препарат	Доза	Способ применения
Алендронат (Фосамакс/Фосаванс)	70 мг	1 раз в неделю (внутри)
Ризедронат (Ризендрос)	35 мг	1 раз в неделю (внутри)
Ибандронат (Бонвива)	150 мг	1 раз в месяц (внутри)
	3 мг	1 раз в квартал (внутривенно болюсно)
Золедронат (Аклоста)	5 мг	1 раз в год (внутривенно капельно)

ции. При этом в разных государствах Европы наблюдаются существенные расхождения в значении такого показателя, как соотношение числа переломов бедра между женщинами и мужчинами: от 1,6 в Польше до 4,2 в Ирландии [2].

### Затраты на лечение остеопороза

Прямые расходы на лечение переломов в Европе составили 31,7 млрд евро в 2000 г. Ожидается, что к 2050 г. они могут удвоиться, что будет обусловлено демографическими изменениями в структуре населения [3]. В России анализ экономических затрат на лечение переломов представлен единичными работами. Так, по данным, полученным в Екатеринбурге (население 1,4 млн человек), общие затраты на лечение только переломов шейки бедра и дистального отдела предплечья у лиц в возрасте 50 лет и старше составили 10 млн рублей в год, что значительно ниже, чем в зарубежных странах [4]. Исследование, проведенное в Санкт-Петербурге, показало, что прямые затраты на лечение одного случая перелома дистального отдела предплечья составили около 18 тыс. рублей [5].

### Фармакотерапия остеопороза

Разработка и внедрение в клиническую практику эффективных и безопасных способов лечения потенциально могут сократить затраты. В настоящее время на рынке представлен широкий спектр лекарственных средств, которые при длительном применении способны снижать относительный риск вертебральных переломов на 40–75%, невертебральных переломов – при-

мерно на 20%, а переломов бедра – на 40%. Как и для большинства хронических неинфекционных заболеваний, фармакотерапия ОП должна основываться на балансе между эффективностью и переносимостью, быть направленной на снижение риска осложнений. Применительно к ОП это означает снижение риска вертебральных и невертебральных переломов, включая переломы бедра, что ассоциируется со снижением смертности и инвалидности [6, 7]. Ответственность за выбор тактики ведения пациента с ОП в полной мере ложится на лечащего врача, который должен руководствоваться принятыми клиническими рекомендациями.

Основными фармакологическими средствами для профилактики и лечения постменопаузального ОП с доказанной клинической эффективностью на основании проведенных рандомизированных контролируемых исследований являются бисфосфонаты, стронция ранелат, деносумаб, селективные блокаторы эстрогеновых рецепторов, пептиды паратиреоидного гормона (последние две группы в России не зарегистрированы). Бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии в лечении постменопаузального ОП. В России зарегистрированы препараты алендроната (Фосамакс, Фосаванс – оригинальные препараты; Осталон, Теванат, Фороза – воспроизведенные препараты), ибандроната (Бонвива – оригинальный препарат), золедроновой кислоты (Аклоста – оригинальный препарат), ризедроната (Ризендрос – воспроизведенный препарат).

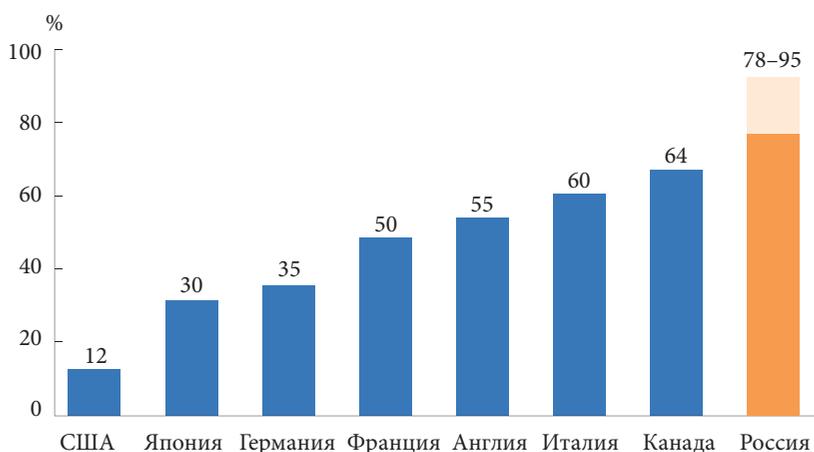


Рис. Доля дженериков на фармацевтическом рынке различных стран

Следует отметить, что бисфосфонаты производятся как для приема внутрь, так и для внутривенного введения (Бонвива 3 мг 1 раз в квартал, Акласта 5 мг 1 раз в год) (табл.). Некоторые бисфосфонаты (алендронат, ризедронат и золедроновая кислота) также могут применяться и для профилактики, и для лечения глюкокортикоидного ОП. Доказано, что бисфосфонаты, стронция ранелат и терипаратид эффективны при лечении ОП у мужчин. Все перечисленные препараты снижают риски вертебральных и невертебральных переломов в комбинации с препаратами кальция и витамина D.

Несмотря на некоторые различия в антипереломном эффекте этих препаратов, все они могут использоваться для предотвращения переломов. Достижение этой цели крайне важно, поскольку при возникновении низкоэнергетического перелома риск новых переломов возрастает независимо от МПК. Поскольку прямых сравнительных исследований антиостеопоротических препаратов, в которых конечной точкой являлись бы переломы, не проводилось, невозможно решить, какой из указанных препаратов обладает более мощным антипереломным эффектом.

#### Воспроизведенные препараты (дженерики) в лечении остеопороза

Появление на фармацевтическом рынке дженериков обусловлено

значительным ростом расходов со стороны государства и страховых медицинских компаний на лекарственное обеспечение граждан. Известно, что рост заболеваемости, прежде всего, связан с постарением населения практически во всех странах мира. Люди старшего возраста страдают различными хроническими заболеваниями, среди которых преобладают сердечно-сосудистые, ревматические, метаболические и эндокринные болезни. Вместе с тем создание инновационных лекарственных средств на основе современных технологий, их экспериментальное и клиническое исследование требуют огромных затрат со стороны фармацевтических компаний. Таким образом, существуют две противоположные тенденции – увеличение стоимости новых высокоэффективных лекарств и стремление снизить затраты на лекарственное обеспечение.

Безусловно, определенным выходом из существующей ситуации является создание дженериков и замена брендовых препаратов на воспроизведенные в широкой клинической практике. В России требования к регистрации дженериков регламентируются следующими документами: 1) Федеральным законом «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ; 2) Национальным стандартом РФ «Надлежащая клиническая практика» (ГОСТ Р 52379-2005); 3) Мето-

дическими указаниями МЗСР «Оценка биоэквивалентности лекарственных средств» (2008). Проведение исследований биоэквивалентности считается обязательным для препаратов, назначаемых внутрь.

Оценка биоэквивалентности («фармакокинетической эквивалентности») лекарственных средств является основным видом медико-биологического контроля воспроизведенных (дженерических) лекарственных средств, не отличающихся лекарственной формой и содержанием действующих веществ от соответствующих оригинальных лекарственных средств. Исследования биоэквивалентности позволяют сделать обоснованные заключения о качестве сравниваемых препаратов по отношению меньшему объему первичной информации и в более сжатые сроки, чем при проведении клинических исследований, однако эти исследования не оценивают эффективность препарата при его длительном применении. Имеются также сведения о большем числе побочных эффектов среди дженериков по сравнению с оригинальными препаратами.

В ряде публикаций приводятся данные о том, что при замене оригинальных препаратов на дженерики можно сократить бюджет на лекарственное обеспечение примерно на 11%. Вместе с тем крупные фармацевтические компании, занимающиеся разработками новых препаратов, косвенно несут убытки, соответственно, это может сдерживать новые разработки [8].

В настоящее время на мировом фармацевтическом рынке наблюдается следующая тенденция – дженерики используются все шире, причем как врачами, так и при возмещении расходов на лекарственное обеспечение со стороны государства в лице страховых медицинских компаний. В некоторых исследованиях было показано, что два из трех рецептов, выписанных врачами общей практики, включали дженерики. Тем не менее



довольно широко распространено мнение о том, что практикующие врачи по разным причинам предпочитают применять оригинальные лекарственные средства. Так, согласно данным литературных источников, большая часть врачей считают, что дженерики уступают по эффективности оригинальным препаратам. Это было подтверждено еще одним исследованием, в котором только 40% врачей, принявших участие в опросе, верили, что по своей терапевтической эффективности дженерики эквивалентны оригинальным препаратам. 36% врачей первичного звена здравоохранения согласились с утверждением о том, что отсутствие терапевтического эффекта является серьезной проблемой воспроизведенных препаратов [9]. Одной из причин этих сомнений может быть то, что фармацевтическая индустрия затрачивает около 7 млрд долларов США в год на продвижение брендов.

На импортируемые в Россию дженерики приходится около половины продающихся в стране лекарств и до 90% новых регистрируемых наименований препаратов [10]. Таким образом, доля дженерических препаратов на российском фармацевтическом рынке, по различным данным, может составлять от 78 до 95% (рис.). Вместе с тем рынок стран большой семерки сформировался следующим образом: в США – 12% дженериков, в Японии – 30%, в Германии – 35%, во Франции – 50%, в Англии – 55%, в Италии – 60%, в Канаде – 64% [11]. Подчеркнем: система здравоохранения требует замены дорогостоящих препаратов на более дешевые, при этом предполагается, что эффективность дженериков соответствует брендовым препаратам.

### **Различия между оригинальными и дженериковыми бисфосфонатами**

В последние годы ситуация в сегменте средств для лечения остеопороза существенно изменилась. Во многом это связано с появлением дженериков алендроната, что

повлияло на соотношение «стоимость – эффективность лечения», поскольку произошло снижение цены на препарат. В 2004 г. было проведено исследование, в котором изучалось соотношение «стоимость – эффективность» алендроната в 9 европейских странах [12]. Применение оригинального алендроната у пациенток с постменопаузальным ОП оказалось выгодным по сравнению с группой больных, не получавших лечения вообще. Причем анализ проводился как среди пациенток, имевших в анамнезе вертебральные переломы (группа высокого риска остеопоротических переломов), так и в группе без предшествующих переломов. Поскольку стоимость дженерика алендроната стала значительно ниже, то расчет параметра «стоимость – эффективность» следует провести по-новому. Однако при проведении подобных расчетов требуются данные не только о стоимости лечения, но и эффективности и переносимости того или иного препарата при его длительном применении.

Реалии сегодняшнего дня заключаются в том, что на фармацевтическом рынке многих стран Европы, а также России стали доминировать дженерики алендроната. Как только дженерики алендроната оказались доступны для применения (с 2006 г.), в литературе начали появляться сообщения о том, что приверженность этим препаратам хуже в сравнении с оригинальными средствами. При этом нужно учитывать, что, по данным применения оригинальных препаратов, в целом приверженность пациентов с ОП к антиостеопоротическим препаратам снижается в течение первого года терапии, достигая лишь 50–66%. В настоящее время выявлен ряд причин низкой приверженности пациентов с ОП медикаментозной терапии. К ведущим факторам относят возраст пациентов, стоимость препарата, сложность дозирования и плохую переносимость. Побочные эффекты являются независимым фактором низкой приверженности лечению [13]. По результатам

исследований, наиболее частым побочным эффектом антирезорбтивных препаратов являлось поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в виде эзофагита, эрозий, гастрита, язвенной болезни (в 40,0–42,8% случаев) [14]. Мышечные боли наблюдались у 4,8% пациентов. Частота побочных эффектов при приеме алендроната колебалась в пределах 10–16%, в единичных исследованиях достигала 47,6% [15].

Таким образом, низкая приверженность пациентов лечению приводит к тому, что в реальной клинической практике эффективность лекарственных препаратов не достигает уровня, продемонстрированного в клинических исследованиях. Так, у пациентов с ОП, не соблюдавших рекомендации по приему лекарственного препарата, отмечался более высокий риск переломов, что сопровождалось большими затратами на их лечение.

Аналогичные результаты были получены в канадском исследовании на основании анализа большой базы данных. Пациенты, которые начали принимать дженерик алендроната в еженедельном режиме, в 2 раза чаще отказывались от его использования в связи с развитием побочных явлений по сравнению с пациентами, получавшими оригинальный препарат [16].

В другой работе из Канады, представленной D.T. Grima и соавт. (2008), анализировалась ситуация, когда примерно 80% пациентов в июле 2005 г. без их оповещения были автоматически переведены с оригинального на воспроизведенный алендронат. В результате оказалось, что число пациентов/месяцев, получавших терапию оригинальным алендронатом 70 мг в неделю в 2003–2005 гг., было значительно выше, чем в 2006–2007 гг., когда пациенты стали получать в основном дженерики алендроната (20 492 против 9929). Всего был зарегистрирован 301 случай прекращения лечения из-за развития побочных реакций. Основной причиной прекращения антиостеопоротической

эндокринология



терапии было развитие побочных эффектов со стороны ЖКТ. Чаще всего встречались гастралгии, расстройство пищеварения, тошнота, рефлюкс, изжога, вздутие живота, запоры. Вместе с тем были обнаружены различия в эффективности оригинального и воспроизведенного алендроната по показателю МПК. 7% пациентов (23 из 301) прекратили прием дженерика алендроната вследствие значительного снижения МПК, хотя во время приема оригинального препарата показатели МПК были стабильными [17].

В исследовании, выполненном J. Ringe и G. Moller (2009), показано, что при применении дженериков алендроната в течение 12 месяцев регистрировалась более низкая приверженность пациентов, темпы нарастания МПК были меньше, а частота побочных эффектов выше, чем при применении оригинальных препаратов алендроната и ризедроната [18].

Еще одним аргументом в пользу более высокой эффективности и лучшей переносимости оригинальных антиостеопоротических препаратов по сравнению с дженериками являются клинические исследования с продленной фазой. Длительные наблюдения за пациентами с ОП, получавшими алендронат внутрь в течение 10 лет [19], ризедронат в течение 7 лет [20], золедроновую кислоту внутривенно в течение 6 лет [21], показали, что оригинальные бисфосфонаты сохраняли свой антипереломный эффект при хорошей переносимости.

Аналогичные результаты были получены при оценке эффективности и безопасности длительного приема ибандроната в дозе 150 мг один раз в месяц. Основное двухлетнее исследование MOBILE (Monthly Oral iBAndronate In LadiEs – Ежемесячный пероральный прием ибандроната у женщин) было продлено на 3 года – MOBILE LTE (long-term extension – долгосрочное продление) [22]. В исследование было включено 719 женщин (358 пациенток получали препарат в дозе 100 мг в месяц, 361 пациент-

ка – 150 мг в месяц). В результате проведенного анализа динамики параметра МПК на фоне лечения были получены следующие данные: через 60 месяцев терапии отмечено достоверное повышение массы кости в поясничных позвонках (при использовании дозы 100 мг – на 8,2% (95% ДИ 7,2–9,2), 150 мг – на 8,4% (95% ДИ 7,5–9,4)). Повышение МПК в общем показателе бедренной кости наблюдалось через 12, 24 и 36 месяцев, после чего достигнуто плато, и показатели устойчиво сохранялись до 5-го года наблюдения. Через 60 месяцев повышение МПК составило соответственно 3,0% (95% ДИ 2,3–3,7) и 3,5% (95% ДИ 2,8–4,1). В обеих группах терапии динамика МПК в шейке бедра и большом вертеле имела те же тенденции, что и в общем показателе бедренной кости.

В текущем году опубликованы данные исследования DIVA LTE (Dosing IntraVenous Administration – long-term extension – Применение различных доз внутривенного введения ибандроната – продленная фаза) [23]. DIVA LTE является открытой фазой 2-летнего рандомизированного двойного слепого исследования III фазы. В него включались пациентки в постменопаузе, завершившие участие в исследовании DIVA, в котором проводилась сравнительная оценка эффективности ежедневного таблетированного и внутривенного ибандроната в дозе 2 и 3 мг (приверженность лечению ибандронатом в дозе 3 мг 1 раз в 3 месяца, вводимом внутривенно, за первые два года составила 75% и выше). Объединенный 5-летний анализ включил 497 пациенток. Анализ данных МПК позвоночника выявил продолжающееся увеличение показателей при использовании обеих доз ибандроната. К концу исследования было выявлено увеличение МПК данной локализации на 8,4% (95% ДИ 7,5–9,3) и 8,1% (95% ДИ 7,2–8,9) в группах лечения внутривенным ибандронатом с дозированием 2 и 3 мг соответственно. Увеличение общего показателя МПК

в бедренной кости составило 3,0% (95% ДИ 2,4–3,5) и 2,8% (95% ДИ 2,1–3,5) по сравнению с исходным уровнем исследования DIVA.

Таким образом, по всем оригинальным бисфосфонатам вне зависимости от способа назначения были завершены продленные исследования, доказавшие возможность их безопасного длительного применения при ОП.

## Заключение

В связи с тем что внедрение дженериков в клиническую практику является объективным процессом, обусловленным желанием сократить государственные расходы на лекарственное обеспечение больных, требуется проведение проспективных сравнительных исследований, которые могли бы ответить на вопрос об их терапевтической эквивалентности оригинальным препаратам. Если по всем представленным на фармацевтическом рынке оригинальным бисфосфонатам проведены клинические исследования, показавшие их эффективность и безопасность при длительном применении, то аналогичные данные по дженерикам бисфосфонатов отсутствуют и вряд ли в ближайшие годы появятся. Руководствуясь статьей 74 Федерального закона Российской Федерации от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ», «медицинские работники и руководители медицинских организаций не вправе предоставлять при назначении курса лечения пациенту недостоверную, неполную или искаженную информацию об используемых лекарственных препаратах, о медицинских изделиях, в том числе скрывать сведения о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов, медицинских изделий». Иными словами, данное положение обязывает лечащих врачей давать объективную информацию о назначаемом лекарственном препарате, основанную на результатах клинических исследований, которые легли в основу национальных клинических рекомендаций. Ⓢ

Эндокринология

# Конференции с международным участием ОТ ОБРАЗОВАНИЯ К ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

Москва, ВЦ «ИнфоПространство», 1-й Зачатьевский пер., 4

При поддержке

amee



## ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ и I Съезд Российского общества симуляционного обучения в медицине

27-28 сентября 2012 г.



### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Национальная медицинская палата (НМП)
- Ассоциация медицинских обществ по качеству (АСМОК)
- Российское общество симуляционного обучения в медицине (РОСОМЕД)

Впервые в России - конференция, посвященная медицинскому образованию международного масштаба.

Спикеры - лучшие эксперты мирового уровня.

В программе 12 мастер-классов по методикам преподавания с использованием симуляционных и электронных технологий

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Профессиональное развитие преподавателей
- Внедрение электронных технологий в образование
- Безопасность пациентов – применение симуляционных технологий в обучении врачей
- Генерация и использование инновационных идей: общемировые тренды
- Создание и финансирование инновационных проектов
- Оценка знаний в медицинском образовании и требования к образовательным мероприятиям
- Электронные библиотечные системы — разработка и внедрение
- Симуляционные и электронные технологии в НМО
- Организация, управление и эффективная деятельность симуляционных центров
- Инновационная инфраструктура в медицинских НИИ и вузах

### МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

- World Federation for Medical Education – WFME
- Association for Medical Education in Europe – AMEE
- International Association of Medical Science Educators – IAMSE
- European Union of Medical Specialists – UEMS
- SESAM – Society in Europe for Simulation Applied to Medicine

## НЕПРЕРЫВНОЕ МЕДИЦИНСКОЕ ОБРАЗОВАНИЕ И КАЧЕСТВО МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

29 октября 2012 г.



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



СОВЕТ РЕКТОРОВ  
МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ  
ВУЗОВ РОССИИ

### ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения РФ
- Национальная медицинская палата (НМП)
- Совет ректоров медицинских и фармацевтических вузов
- Ассоциация медицинских обществ по качеству (АСМОК)
- При поддержке UEMS и WHO

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Международный опыт НМО
- Обсуждение методологии и порядка проведения НМО в РФ, эффективность НМО
- Демонстрация лучших примеров работы российских профессиональных медицинских обществ по НМО
- Региональный опыт проведения НМО в РФ (пилотные регионы)
- Участие медицинских производителей в НМО
- Управление хроническими заболеваниями – обучение врачей первичного звена
- Обучение врачей рациональному назначению лекарственных средств
- Этические принципы взаимодействия медицинской промышленности с врачами
- Аккредитация медицинских организаций
- Стандарты и показатели качества медицинской помощи
- Симуляционные и электронные технологии в НМО

Конференцию «Медицинское образование – 2011» посетили 1400 участников из России, Украины, Армении, Молдовы, Казахстана, США, Великобритании, Финляндии, Нидерландов.

Информационная  
поддержка





# Деносумаб – препарат выбора для оптимизации терапии остеопороза

29 мая 2012 г. в рамках VI Всероссийского конгресса эндокринологов состоялся симпозиум «Новые аспекты принятия решения о лечении остеопороза. Возможности таргетной терапии» при поддержке компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн». В ходе симпозиума были рассмотрены вопросы патогенетической обоснованности, эффективности и безопасности применения деносумаба (препарат Пролиа) в терапии постменопаузального остеопороза на основании доклинических и клинических исследований, в том числе в сравнении с другими противоостеопоротическими препаратами.

## Алгоритмы диагностики и показания к лечению остеопороза

**О**стеопороз (ОП) относится к системным заболеваниям скелета, для которых характерны снижение прочности кости и повышение риска переломов. Снижение прочности кости при ОП происходит за счет уменьшения минеральной плотности кости (МПК) и ухудшения качества кости.

Как отметила в начале своего выступления старший научный

сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», член президиума Российской ассоциации по остеопорозу, к. м. н. Л.А. МАРЧЕНКОВА, заболевание развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после переломов, что послужило основанием назвать ОП «безмолвной эпидемией»<sup>1</sup>. У большинства больных первым симпто-

мом ОП является низкоэнергетический перелом, а именно: перелом шейки бедра, компрессионные переломы позвонков, перелом лучевой кости в типичном месте, переломы другой локализации (шейки плеча, ребер, костей голени, дистального отдела бедра, тазовых костей). Перенесенный перелом является значимым фактором риска развития новых переломов. «Доказано, что у женщин, перенесших низкоэнергетический перелом, риск последующих переломов выше на 86%, у одной из пяти жен-

Симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» «Новые аспекты принятия решения о лечении остеопороза. Возможности таргетной терапии»

щин с одним или множественными компрессионными переломами позвонков развивается новый перелом позвонка в течение уже следующего года, у женщины с переломом предплечья в анамнезе риск перелома шейки бедра повышается на 50%. Несмотря на это, половина женщин после перенесенного остеопоротического перелома не получают антиостеопоротическую терапию», – констатировала Лариса Александровна.

Исследования показали, что снижение МПК при ОП повышает риск переломов примерно на 60–80%<sup>2</sup>. Именно поэтому важным методом диагностики этого заболевания является костная денситометрия. К методам количественной оценки МПК относятся двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (аксиальная и периферическая) и количественная компьютерная томография. Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДРА) считается «золотым стандартом» диагностики ОП. Это в настоящее время единственный стандартизированный метод диагностики, позволяющий проводить сравнительную оценку результатов исследования на разных приборах. Традиционными зонами измерения МПК, по которым ставится диагноз, являются поясничный отдел позвоночника (L1–L4) и проксимальный отдел бедра. Определены критерии оценки уровня МПК по данным ДРА: нормальная МПК – при Т-критерии от -1 до +2,5 стандартных отклонений (СО), диагноз остеопении ставится при Т-критерии от -1 до -2,4 СО, остеопороза – при Т-критерии < 2,5 СО, тяжелого остеопороза – при Т-критерии < 2,5 СО + перелом. Т-критерий используется для диагностики ОП у женщин в постменопаузе и перименопаузе, а также у мужчин в возрасте 50 лет и старше. Z-критерий, как правило, применяется для оценки состояния МПК у более молодой популяции – у женщин в пременопаузе и мужчин моложе 50 лет, детей и подростков.

По мнению Л.А. Марченковой, диагноз ОП не может основываться исключительно на данных о МПК, необходимо учитывать клиническую картину и наличие переломов. Так, например, результаты Роттердамского исследования показали, что у значительной части мужчин и женщин в возрасте старше 50 лет, перенесших

низкоэнергетические переломы, данные переломы возникали на фоне остеопении и ОП (61,3% и 20,7%; 43,2% и 44,1% соответственно). Таким образом, если раньше в профилактике и лечении ОП ключевая роль отводилась таким диагностическим мероприятиям, как оценка МПК и проведение костной денситометрии, то сегодня фокус смещен на идентификацию риска переломов, связанных с хрупкостью костной ткани<sup>3</sup>.

Выявлено несколько факторов, повышающих риск переломов вне зависимости от МПК, главным из которых является возраст. В этой связи экспертами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработан универсальный метод



К. м. н.  
Л.А. Марченкова

В России в качестве терапии остеопороза первого выбора применяются бисфосфонаты (алендронат, ризедронат, золедронат, ибандронат), стронция ранелат, деносумаб, аналоги паратиреоидного гормона (не импортируются). Деносумаб зарегистрирован в нашей стране как препарат для лечения постменопаузального остеопороза.

расчета 10-летнего абсолютного риска остеопоротических переломов у человека – инструмент FRAX ([www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm](http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm)). Он основан на индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска и МПК в шейке бедра. Алгоритм FRAX применяется у женщин в постменопаузе и мужчин в возрасте 50 лет и старше. Результатом подсчета являются 10-летняя вероятность перелома проксимального отдела бедра и 10-летняя вероятность основных остеопоротических переломов. С 1 января с.г. появилась возможность рассчитывать абсолютный риск переломов у пациентов на основании российских популяци-

<sup>1</sup> Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд.. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

<sup>2</sup> Faulkner K.G. Bone matters: are density increases necessary to reduce fracture risk? // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 2. P. 183–187.

<sup>3</sup> Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // CMAJ. 2010. Vol. 182. № 17. P. 1864–1873.

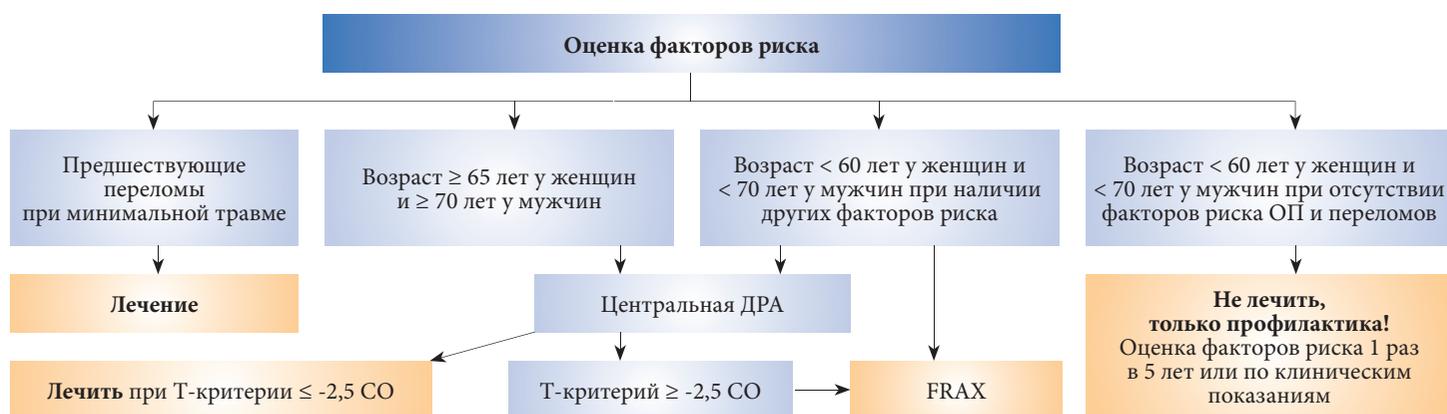


Рис. 1. Тактика назначения терапии больным остеопорозом в России (женщины и мужчины старше 50 лет)

онных исследований. Ресурс доступен любому врачу, имеющему выход в Интернет.

«Все клинические рекомендации в мире делятся на два типа, – комментирует Л.А. Марченкова. – В одних клинических рекомендациях оценка риска перелома ставится на первое место, а оценка МПК – на второе, в других, наоборот, используют традиционные методы и показания для назначения лечения, а FRAX рассматривается как дополнительный метод. Согласно Европейским клиническим рекомендациям (2008), а также рекомендациям, предложенным ВОЗ, исходно необходимо рассчитывать риск перелома. Если он высокий, пациенту назначается лечение, если низкий – только профилактические мероприятия». В случае когда нельзя принять однозначное клиническое решение, проводится костная денситометрия, после чего определяется тактика ведения больного. Согласно последним российским клиническим рекомендациям, у женщин в постменопаузальном периоде и мужчин в возрасте старше 50 лет исходно оцениваются факторы риска, терапия назначается сразу, если в анамнезе имеются переломы, перенесенные при минимальной травме. В случае если костная денситометрия недоступна, например, из-за отсутствия денситометров в медицинских учреж-

дениях, FRAX поможет принять клиническое решение (рис. 1).

Однако алгоритм FRAX имеет и свои ограничения. Он не использует многие известные факторы риска переломов (падения, уровень биохимических маркеров и др.), не учитывает детали некоторых факторов риска (дозу глюкокортикостероидов, интенсивность курения, количество перенесенных переломов). Результат, полученный при расчете, зависит от адекватности предоставленной эпидемиологической информации, при этом используются лишь показатели МПК шейки бедра и проксимального отдела бедра. Модель работает только у нелеченых пациентов. «Диагностика ОП и оценка риска переломов – разные понятия, – подчеркнула Л.А. Марченкова. – Остеопороз остается денситометрическим диагнозом. К тому же исследование МПК является важнейшим фактором для мотивации пациента на инициацию терапии и хорошим индикатором при динамическом наблюдении за проводимой терапией».

Тактика лечения ОП предполагает использование трех основных групп препаратов: бисфосфонатов (алендронат, ризедронат, золедронат, ибандронат), стронция ранелата и деносумаба. В качестве профилактики используются препараты витамина D, кальция

и эстроген-гестагенная терапия. Активные метаболиты витамина D рекомендуются только пациентам с недостаточностью функции почек различной степени тяжести.

Деносумаб зарегистрирован в нашей стране как препарат для лечения постменопаузального ОП. Несмотря на большую линейку доступных препаратов для лечения ОП, 37% врачей до сих пор в качестве терапевтических средств назначают пациентам только препараты кальция и витамина D, которые являются основой профилактики и не играют самостоятельной роли в лечении установленного заболевания.

«Таким образом, практикующему врачу следует учитывать следующие основные моменты: выявление больных с высоким риском переломов, нуждающихся в терапии; проведение дифференциального диагноза с другими заболеваниями, сопровождающимися остеопеническим синдромом; определение причины ОП и факторов, повлиявших на развитие заболевания; подбор адекватной терапии с учетом особенностей действия препарата, показаний и противопоказаний к назначению терапии, предпочтений пациента в отношении режима лечения; предоставление пациенту информации о заболевании», – сказала Л.А. Марченкова.



Симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» «Новые аспекты принятия решения о лечении остеопороза. Возможности таргетной терапии»

**Современные представления о патогенезе остеопороза. Механизм действия деносумаба, результаты доклинических исследований**

**К**остное ремоделирование обеспечивают два основных вида клеток – остеокласты, которые разрушают кальцинированный костный матрикс, и остеобласты, которые синтезируют новое основное вещество кости. Как уточнила старший научный сотрудник отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», к. м. н. Ж.Е. БЕЛАЯ, связанные друг с другом отростками костные клетки – остеоциты – постоянно секретируют склеростин. Склеростин подавляет wnt/betacatenin-сигнал мезенхимальной стволовой клетки, что препятствует костеобразованию. «Вследствие какого-либо воздействия происходит микро-травма, при которой погибают костные клетки, – комментирует Жанна Евгеньевна. – Потеряв связь друг с другом, соседние остеоциты начинают секретировать факторы роста и оксид азота (NO). NO “привлекает” сосуд, клетки эндотелия сосуда объединяются со стромальной клеткой кости, образуя полог». Стромальная клетка начинает делиться, она дифференцируется в направленный остеобласт. Преостеобласт несет на своей поверхности лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Последний соединяется со своим рецептором на предшественнике остеокласта, который имеет макрофагальное происхождение. RANKL, соединяясь с RANK, запускает процесс дифференцировки активного остеокласта. Активный остеокласт создает кислую среду, выделяет катепсин К. Образующаяся уникальная клетка может разрушить самую прочную ткань в нашем организме. В процессе разрушения костной ткани выделяются продукты деградации коллагена – маркеры

костного разрушения. Остеокласты подвергаются апоптозу, а тем временем остеобласты выходят на свою следующую ступеньку дифференцировки и начинают намного активнее экспрессировать остеопротегерин (OPG), связывающий RANKL и таким образом останавливающий привлечение остеокластов. Запускается процесс синтеза костного матрикса. В процессе синтеза



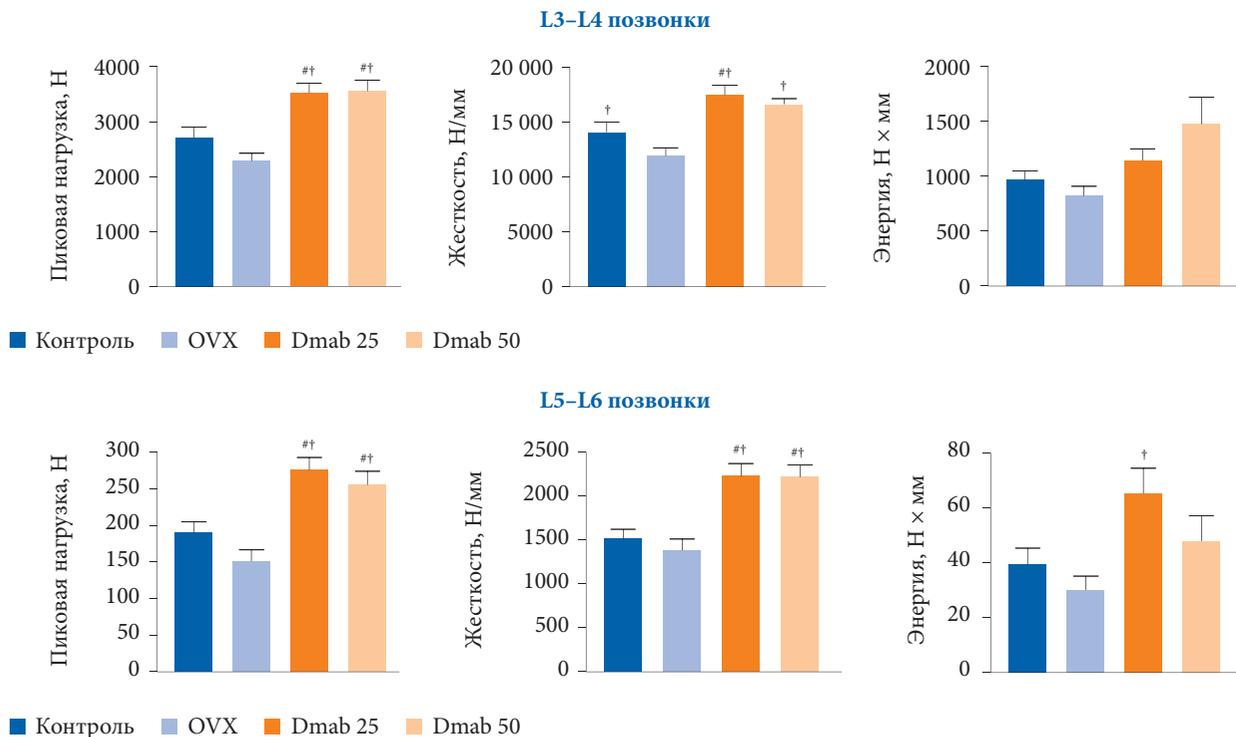
К. м. н. Ж.Е. Белая

Фармакологическая индустрия создала антитело к RANKL, которое по своей функции является аналогом остеопротегерина. Но антитело к RANKL имеет значительно больший период жизни, соответственно, в отличие от быстро разрушающегося остеопротегерина, оно реже дозируется, а значит, инъекцию деносумаба можно делать один раз в полгода.

костного матрикса выделяются маркеры костеобразования, часть клеток превращается в зрелые остеоциты, часть гибнет, часть становится спящими клетками. Остеоциты восстанавливают связь друг с другом и спящими клетками, начинается минерализация костного матрикса. Доказано, что уровень маркеров костного обмена у женщин в постменопаузе повышается на 50–150% по сравнению с уровнем у женщин в пременопаузе. В ранней менопаузе экспрессия RANKL предшественниками остеобластов и лимфоцитами увеличивается, изменяется соотношение RANKL/OPG. Это связано с ускоренной потерей костной массы. «Фармакологическая индустрия создала антитело к RANKL, которое, по сути, является аналогом остеопротегерина. Но антитело к RANKL имеет значительно боль-

ший период жизни, соответственно, в отличие от быстро разрушающегося остеопротегерина, оно реже дозируется, а значит, инъекцию деносумаба можно делать один раз в полгода», – отметила Ж.Е. Белая.

Деносумаб является первым полностью человеческим моноклональным антителом к лиганду RANK. По фармакологическим свойствам это изотип иммуноглобулина IgG2, обладающий высоким аффинитетом и высокой специфичностью к лиганду RANK (не связывается с факторами некроза опухоли (TNF) TNF-альфа, TNF-бета, TRAIL или CD40L). Будучи биологическим препаратом, деносумаб не накапливается в костной ткани и характеризуется полным обратным развитием эффекта после отмены лечения. Докладчик привела данные исследования воздействия деносу-



Контроль – контрольная группа без овариэктомии; OVX – группа обезьян после овариэктомии, получавших плацебо; Dmab 25 – группа обезьян после овариэктомии, получавших деносуаб 25 мг/кг; Dmab 50 – группа обезьян после овариэктомии, получавших деносуаб 50 мг/кг.

<sup>†</sup>  $p < 0,05$  – различия в сравнении с группой обезьян после овариэктомии (OVX), получавших плацебо, статистически значимы.

<sup>#</sup>  $p < 0,05$  – различия в сравнении с контрольной группой обезьян (без овариэктомии) статистически значимы.

**Рис. 2. Увеличение прочности позвонков у OVX-обезьян после 16 месяцев лечения деносуабом\***

\* Адаптировано по [4].

В исследовании на животных подавление RANKL с помощью деносуаба улучшало плотность костной ткани, геометрию и прочность трабекулярной и кортикальной кости.

маба на качество костной ткани, проведенного на обезьянах рода *Сynomolgus* после овариэктомии (OVX). Продолжительность исследования составила 16 месяцев. Взрослых самок (9–15 лет) разделили на 4 группы, одну из которых составили обезьяны без OVX. Животным трех групп после OVX один раз в месяц вводили подкожно инъекции плацебо ( $n = 20$ ) или деносуаба в дозе 25 мг/кг ( $n = 14$ ) или 50 мг/кг ( $n = 17$ ). Результаты исследования

продемонстрировали статистически значимое увеличение МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости у OVX-обезьян, получавших деносуаб, по сравнению с группой плацебо и даже с группой контроля без овариэктомии. Деносуаб также увеличил прочность позвонков у OVX-обезьян после 16 месяцев лечения (рис. 2)<sup>4</sup>.

Таким образом, при постменопаузальном ОП наблюдается ускорение костного обмена с пре-

имущественным увеличением костного разрушения вследствие преобладания экспрессии RANKL над остеопротегерином. Деносуаб – человеческое антитело к RANKL – по своей функции является аналогом остеопротегерина. В исследовании на животных подавление RANKL с помощью деносуаба улучшало плотность костной ткани, геометрию и прочность трабекулярной и кортикальной кости, констатировала Ж.Е. Белая в заключение.

<sup>4</sup> *Ominsky M.S., Schroeder J., Smith S.Y. et al. Denosumab (AMG 162), a fully human RANKL antibody, improves cortical and cancellous bone mass and bone strength in ovariectomized cynomolgus monkeys // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. Suppl. 1. P. S23.*



Симпозиум компаний «Амджен» и «ГлаксоСмитКляйн» «Новые аспекты принятия решения о лечении остеопороза. Возможности таргетной терапии»

**Применение деносумаба для лечения постменопаузального остеопороза. Результаты проспективных клинических исследований**

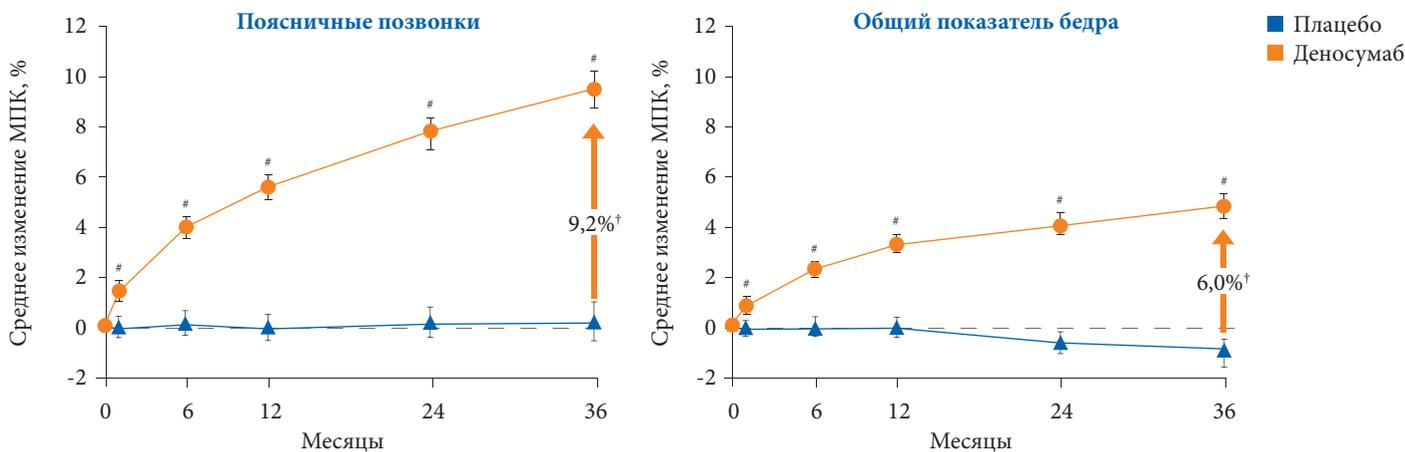
Заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий ФГБУ «Эндокринологический научный центр», д. м. н., профессор Л.Я. РОЖИНСКАЯ привела данные об эффективности действия таргетной терапии деносумабом (препарат Пролиа) при лечении пациенток с постменопаузальным ОП с позиций доказательной медицины. В начале выступления Людмила Яковлевна охарактеризовала фармакокинетические свойства деносумаба. Препарат вводится подкожно, обеспечивая значительное снижение концентрации маркеров метаболизма костной ткани через 12–72 часа с сохранением эффекта в течение 6 месяцев. Средний период полувыведения дозировки 60 мг п/к составляет 30 дней, оптимальная периодичность введения – один раз в 6 месяцев. На сегодняшний день существуют три группы исследований

деносумаба, в которых подтверждается эффективность этого препарата прежде всего в отношении снижения частоты риска переломов. В корневом международном плацебоконтролируемом исследовании FREEDOM приняли участие 7808 женщин в постменопаузе (средний возраст составил 72,3 лет) со снижением МПК в диапазоне от -2 до -4 СО. Пациентки были разделены на 2 равные группы, сопоставимые по возрасту и исходному уровню витамина D: 1-я группа получала плацебо, 2-я группа – деносумаб в течение 3 лет<sup>5</sup>. Деносумаб доказал свою эффективность на протяжении всех трех лет исследования: после первого года лечения снижение относительного риска перелома на фоне терапии деносумабом по сравнению с плацебо составило 61%, через 2 года – 71%, через 3 года – 68%. Благодаря терапии деносумабом была до-



Профессор Л.Я. Рожинская

стигнута значительная степень снижения риска перелома бедра (-40%) и других периферических переломов (-20%). За три года лечения прирост МПК поясничных позвонков составил 9,2%, а общего показателя бедра – 6% (рис. 3). В ходе исследования FREEDOM также изучалась безопасность терапии деносумабом (анализировалось развитие возможных нежелательных явлений: инфекций, злокачественных новообра-



# p < 0,001 – различия между группами терапии деносумабом и плацебо статистически значимы.

† Относительный прирост МПК в группе терапии деносумабом по сравнению с группой плацебо-контроля после 36 месяцев от начала лечения.

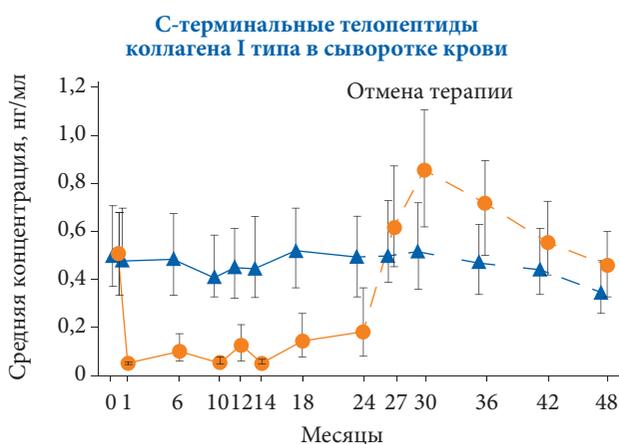
Рис. 3. Влияние деносумаба на минеральную плотность кости (МПК) в исследовании FREEDOM (n = 441)\*

\* Адаптировано по [5].

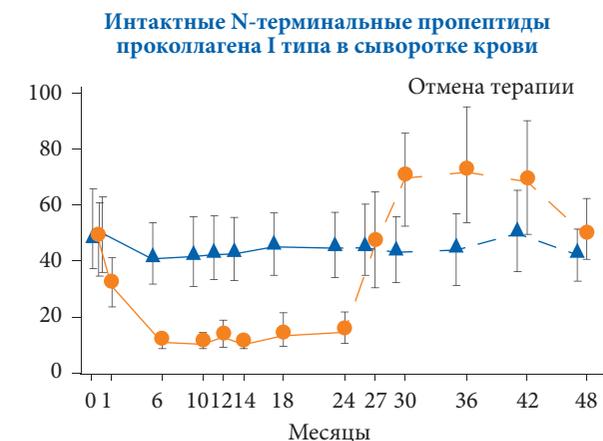
<sup>5</sup> Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. № 8. P. 756–765.



Деносумаб эффективен для предупреждения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. Деносумаб значительно улучшает качественные характеристики прочности кости. Его безопасность доказана при шестилетнем лечении.



▲ Плацебо (n = 128) ● Деносумаб 60 мг (n = 128)



▲ Плацебо (n = 128) ● Деносумаб 60 мг (n = 128)

Рис. 4. Влияние прекращения лечения деносумабом на костные маркеры в продленной фазе исследования DEFEND\*

\* Адаптировано по [6].

зований, реакций в месте инъекции, гипокальциемии, задержки сращения перелома и пр.). «Анализ показал отсутствие статистически достоверных различий между группами в отношении большинства предполагаемых побочных эффектов. На фоне терапии деносумабом по сравнению с группой плацебо отмечена более высокая частота кожных воспалительных проявлений и метеоризма», – уточнила докладчик. В корневом исследовании приняли участие 55 пациентов с выраженной почечной недостаточностью. При анализе данных пациентов с различной степенью повреждения почечной функции, включая диализных пациентов, не выявлено влияния снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фармакокинетику деносумаба. Концентрация деносумаба в крови у больных с выраженной почечной недостаточностью не отличалась от концентрации в крови других пациентов. То же можно сказать и о показателе снижения относительного риска переломов (-68%). Было доказано, что деносумаб эффективен при снижении СКФ, что позволило рекомендовать деносумаб в качестве терапии постменопаузального ОП пациентам с почечной недостаточностью. «Однако при наличии у таких пациентов гипокальциемии ее следует корректировать препаратами кальция и витамина D еще до начала лечения», – уточнила профессор Л.Я. Рожинская. В настоящее время опубликованы данные по эффективности и безопасности длительного непрерывного применения препарата в течение 6 лет (продолжение исследования FREEDOM). В рамках исследования DEFEND изучали влияние прекращения терапии деносумабом после непрерывного двухлетнего использования препарата. В отличие от бисфосфона-

тов и стронция ранелата, деносумаб не накапливается в костной ткани и имеет обратимый эффект после отмены лечения, что подтвердили данные изучения влияния прекращения лечения на костные маркеры и МПК (рис. 4)<sup>6</sup>. В двойном слепом исследовании DECIDE проводилось сравнение эффективности безопасности деносумаба и алендроната у женщин со снижением МПК, ранее не получавших антирезорбтивной терапии. Изучалось влияние длительного лечения деносумабом и алендронатом на МПК бедра. Результаты показали более значимое повышение МПК бедра на фоне деносумаба по сравнению с алендронатом, а также хороший профиль безопасности деносумаба. В клиническом исследовании STAND изучались возможности назначения деносумаба после лечения бисфосфонатами<sup>7</sup>. В нем приняли участие 504 пациентки с остеопорозом (средний возраст составил 68 лет), которые до основной фазы исследования ранее уже получали алендронат сроком не менее 6 месяцев. Затем пациенток разделили на 2 сопоставимые группы: 251 пациентка продолжала принимать алендронат в дозе 70 мг, 253 пациенткам назначался деносумаб в дозе 60 мг п/к. Результаты 12-месячного исследования продемонстрировали более значимый прирост МПК поясничных позвонков и МПК бедренной кости на фоне деносумаба по сравнению с алендронатом (3,03%, 1,90% и 1,85%, 1,05% соответственно). Было показано положительное влияние деносумаба на повышение МПК средней трети лучевой кости (рис. 5). Оценка действия деносумаба на динамику МПК в зависимости от длительности предварительного лечения алендронатом показала, что назначение деносумаба после терапии алендронатом приводит

<sup>6</sup> Bone H. et al. // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. Suppl. 1 // www.asbmr.org. Abstract A09001485 and oral presentation.

<sup>7</sup> Kendler D.L., Roux C., Benhamou C.L. et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy // J. Bone Miner. Res. 2010. Vol. 25. № 1. P. 72–81.

РЕВОЛЮЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ  
ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОГО  
ОСТЕОПОРОЗА

## НОВАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ НЕ ПОЗВОЛЯЕТ ОСТЕОКЛАСТАМ ДОСТИГАТЬ КОСТНОЙ ТКАНИ

Первый и единственный ингибитор лиганда RANK, действующий во всех отделах скелета, защищая от переломов женщин с постменопаузальным остеопорозом

 **Пролия**  
деносумаб

МОЩНАЯ ЗАЩИТА ОТ ПЕРЕЛОМОВ

### Краткая информация о препарате Пролия (деносумаб)

#### Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850  
от 14 октября 2011 года

#### Фармакологические свойства

Деносумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносумаб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и трабекулярного слоев кости.

#### Показания к применению

Лечение постменопаузального остеопороза. Лечение потери костной массы у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы, и у мужчин с раком предстательной железы, получающих гормон-депривационную терапию.

**Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Гипокальциемия.

**Применение в период беременности и грудного вскармливания:** С осторожностью при назначении в период беременности. Не следует назначать в период грудного вскармливания. При наличии абсолютных показаний для применения Пролия грудное вскармливание должно быть прекращено.

#### Способ применения и доза

##### Введение

Проведение инъекции препарата требует предварительного обучения – см. рекомендации по введению препарата, приведенные в одобренной инструкции по применению препарата.

##### Доза

Рекомендуемая доза препарата Пролия – одна подкожная инъекция 60 мг каждые 6 месяцев.

В течение курса лечения рекомендуется дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

##### Побочное действие

Частота возникновения определена как: очень часто – < 1 из 10; часто – > 1 из 100 и < 1 из 10; нечасто – > 1 из 1000 и < 1 из 100; редко – > 1 из 10 000 и < 1 из 1000; очень редко – < 1 из 10 000. *Часто:* боль в конечностях, катаракта (у мужчин, получающих андроген-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы); *нечасто:* воспаление подкожной клетчатки; экзема (включая дерматиты, аллергические дерматиты, атопический дерматит, контактный дерматит); *редко:* остеонекроз челюсти; *очень редко:* гипокальциемия.

**Особые указания:** Рекомендуется прием препаратов кальция и витамина D во время применения препарата

Пролия. Гипокальциемия может быть скорректирована приемом препаратов кальция и витамина D в адекватных дозах перед началом терапии деносумабом. Рекомендуется контроль концентрации кальция у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии. У пациентов, получающих препарат Пролия, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подкожной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать о том, что необходимо незамедлительно обратиться за врачебной помощью в случае развития симптомов воспаления подкожной клетчатки.

Колпачок иглы предварительно заполненного шприца состоит из натуральной обезвоженной резины (производное латекса), что может явиться причиной аллергической реакции.

За дополнительной информацией по препарату Пролия обращайтесь:  
ООО «Амджэн»,  
123317, Москва, Пресненская набережная,  
д. 8, блок 1, 7-й этаж  
Тел.: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ЕГО ПРИМЕНЕНИЮ

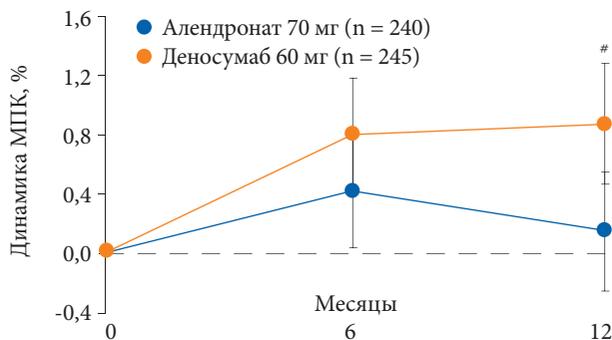


ООО «Амджэн»:  
123317, Москва,  
Пресненская набережная, д. 8/1, эт. 7  
Тел.: +7 (495) 745 04 78  
Факс: +7 (499) 995 19 65

 GlaxoSmithKline

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»:  
121614, Москва, Крылатская ул., д. 17/3, эт. 5  
Тел.: +7 (495) 777 89 00  
Факс: +7 (495) 777 89 01  
www.glaxosmithkline.ru

RUS-PR-AMG-002-2011



\*  $p < 0,025$  – различия между группами терапии статистически значимы.

Рис. 5. Динамика минеральной плотности кости (МПК) средней трети лучевой кости на фоне терапии деносуабом и алендронатом в исследовании STAND\*

\* Адаптировано по [7].

к дальнейшему приросту МПК. В многоцентровом двойном слепо-м активно контролируемом исследовании сравнивалось влияние деносуаба и алендроната на микроархитектуру костной ткани. Было доказано, что лечение деносуабом приводит к большей прибавке МПК, измеренной методами двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии, коли-

чественной компьютерной томографии и высокоразрешающей количественной компьютерной томографии, по сравнению с алендронатом. Результаты многочисленных исследований доказывают, что деносуаб и бисфосфонаты имеют разные механизмы влияния на кость: деносуаб постоянно циркулирует в крови и внеклеточной жидкости и достигает как трабекулярных, так и кортикальных костей, ингибируя RANKL, а бисфосфонаты быстро абсорбируются на костной поверхности в местах активного костного ремоделирования, преимущественно аккумулируясь в трабекулярной костной ткани. У пациентов, предварительно лечившихся алендронатом, перевод на деносуаб ассоциировался с большим приростом МПК, чем при продолжении терапии алендронатом. Этот эффект был более выражен в местах с преобладанием кортикальной кости – такой, как дистальный отдел лучевой кости. По словам профессора Л.Я. Рожинской, уникальное действие деносуаба связано с улучшением

минеральной плотности в кортикальной кости, снижением кортикальной порозности, что приводит к улучшению прочности кости. Прочность кости как в трабекулярных, так и в кортикальных отделах достоверно увеличивается в сравнении с базальными данными уже через 12 месяцев терапии деносуабом. «Влияние деносуаба на трабекулярные и кортикальные кости может объяснить его эффективность в приросте МПК как в позвонках, так и в бедренной и лучевой костях. Таким образом, деносуаб эффективен для предупреждения как позвоночных, так и внепозвоночных переломов. Деносуаб значительно улучшает качественные характеристики прочности кости. Его безопасность доказана при шестилетнем лечении. На сегодняшний день это единственный противоостеопоротический препарат, который может применяться при снижении СКФ менее 30 миллилитров в минуту», – подчеркнула профессор Л.Я. Рожинская, завершая выступление.

### Заключение

Деносуаб (препарат Пролиа) – первое полностью человеческое моноклональное антитело к лиганду RANK – обладает высоким сродством к RANKL и высокой специфичностью. Препарат вводится в дозе 60 мг подкожно, обеспечивая значительное снижение концентрации маркеров метаболизма костной ткани через 12–72 часа с сохранением эффекта в течение 6 месяцев. Деносуаб подавляет биохимические маркеры костного обмена, повышает МПК и эффективен для предупреждения переломов позвонков, бедра и внепозвоночных переломов в течение трех лет терапии у женщин с постменопаузальным ОП. Лечение деносуабом приводит к более значимому повышению МПК, измеренному двухэнергетической рентге-

новской остеоденситометрией, количественной компьютерной томографией и высокоразрешающей количественной компьютерной томографией, по сравнению с алендронатом. Назначение деносуаба после терапии алендронатом приводит к дальнейшей прибавке МПК. Деносуаб имеет хороший профиль безопасности, доказанный в течение 6 лет его непрерывного применения. На сегодняшний день деносуаб является единственным противоостеопоротическим препаратом, который может назначаться пациенткам с хронической почечной недостаточностью. Уникальные свойства деносуаба (препарат Пролиа) позволили включить его в линейку препаратов первого выбора в лечении постменопаузального ОП. ❁



# Заболевания щитовидной железы. Руководство для врачей

Руководство посвящено рассмотрению актуальных вопросов тиреологии.



В книге представлены анатомо-топографические и патофизиологические особенности развития и становления функциональной активности щитовидной железы. Подробно освещены вопросы патогенеза и особенностей клинического течения заболеваний щитовидной железы, в том числе при беременности. Представлены неотложные состояния при тиреоидной патологии и даны рекомендации по проведению оптимальных методов лечения.

## Авторский состав:

**Мкртумян Ашот Мусаелович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

**Подачина Светлана Васильевна** – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет».

**Петунина Нина Александровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии ФПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

*Уже в продаже*

000 «Медфорум» тел. (495) 234-07-34,  
[www.webmed.ru](http://www.webmed.ru)

2012

30 октября  
– 2 ноября



г. Москва,  
ул. Академика Опарина, д. 4,  
ФГБУ «Научный центр  
акушерства гинекологии  
и перинатологии имени  
академика В.И. Кулакова»  
Минздрава России



НАУЧНО - ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

## НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:

➤ социальная проблема, медицинские решения

### НА КОНФЕРЕНЦИЮ ПРИГЛАШАЮТСЯ

ВРАЧИ АКУШЕРЫ-ГИНЕКОЛОГИ,  
РАБОТАЮЩИЕ В АМБУЛАТОРНЫХ  
УСЛОВИЯХ И В СТАЦИОНАРАХ,  
ГЕМОСТАЗИОЛОГИ,  
ЗАВЕДУЮЩИЕ ОТДЕЛЕНИЯМИ  
И РУКОВОДИТЕЛИ УЧРЕЖДЕНИЙ  
РОДОВСПОМОЖЕНИЯ,  
ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ.

В рамках конференции будут проведены школы специалистов с демонстрацией клинических наблюдений: школы клинического гемостазиолога, школы по иммунотерапии при привычном выкидыше, школы предгестационной подготовки супружеской пары с неудачами беременности. С привлечением наших коллег генетиков, терапевтов, нефрологов, эндокринологов, психоневрологов будет разобран целый ряд соматических и стрессорных проблем, сопряженных с невынашиванием беременности.

Во время Конференции будет проводиться распространение медицинской литературы и видеоинформации, традиционно будет работать выставка ведущих фирм, производящих лекарственные препараты и вспомогательные материалы, используемые в акушерской практике.

[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)  
[www.ncagip.ru](http://www.ncagip.ru)

 **МЕДИ Экспо**



Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: [expo@mediexpo.ru](mailto:expo@mediexpo.ru)



# Литература

## А.М. МКРТУМЯН, А.Ю. БЫЧКОВ Остеопороз недостаточно диагностируется, недостаточно лечится

1. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова. 1997. № 3. С. 20–27.
2. Ahmed A.I., Blake G.M., Rymer J.M. et al. Screening for osteopenia and osteoporosis: do the accepted normal ranges lead to overdiagnosis? // Osteoporos. Int. 1997. Vol. 7. № 5. P. 432–438.
3. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И., Баркова Т.В. Эпидемиологическая характеристика переломов конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 2–6.
4. Меньшикова Л.В., Храмова Н.А., Ершова О.Б. и др. Ближайшие и отдаленные исходы переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого возраста и их медико-социальные последствия (по данным многоцентрового исследования) // Остеопороз и остеопатии. 2002. № 1. С. 8–11.
5. Лесняк О.М. Фармакоэкономика средств профилактики и лечения остеопороза // Руководство по остеопорозу. М.: Бином, 2003. С. 469–481.
6. Ершова О.Б., Семенова О.В., Дегтярев А.А. Результаты проспективного изучения исходов переломов проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. 2000. № 1. С. 9–10.

## Н.Г. МОКРЫШЕВА, Л.Я. РОЖИНСКАЯ Возможности альтернативного консервативного ведения пациентов с первичным гиперпаратиреозом на фоне Фосамакса

1. Chow C.C., Chan W.B., Li J.K. et al. Oral alendronate increases bone mineral density in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 2. P. 581–587.
2. Khan A.A., Bilezikian J.P., Kung A.W. et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004. Vol. 89. № 7. P. 3319–3325.
3. Parker C.R., Blackwell P.J., Fairbairn K.J. et al. Alendronate in the treatment of primary hyperparathyroid-related osteoporosis: a 2-year study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. № 10. P. 4482–4489.
4. Rossini M., Gatti D., Isaia G. et al. Effects of oral alendronate in elderly patients with osteoporosis and mild primary hyperparathyroidism // J. Bone Miner. Res. 2001. Vol. 16. № 1. P. 113–119.

## Е.Г. ЗОТКИН, О.Г. ХУРЦИЛАВА, Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами

1. Hughes D., Cowell W., Koncz T. et al. Methods for integrating medication compliance and persistence in pharmacoeconomic evaluations // Value Health. 2007. Vol. 10. № 6. P. 498–509.
2. Weycker D., Macario D., Edelsberg J. et al. Compliance with drug therapy for postmenopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2006. Vol. 17. № 11. P. 1645–1652.
3. Kothawala P., Badamgarav E., Ryu S. et al. Systematic review and meta-analysis of real-world adherence to drug therapy for osteoporosis //

- Mayo Clin. Proc. 2007. Vol. 82. № 12. P. 1493–1501.
4. Cramer J.A., Roy A., Burrell A. et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions // Value Health. 2008. Vol. 11. № 1. P. 44–47.
5. Siris E.S., Selby P.L., Saag K.G. et al. Impact of osteoporosis treatment adherence on fracture rates in North America and Europe // Am. J. Med. 2009. Vol. 122. № 2. Suppl. P. S3–S13.
6. Cotté F.E., Mercier F., De Pouvoirville G. Relationship between compliance and persistence with osteoporosis medications and fracture risk in primary health care in France: a retrospective case-control analysis // Clin. Ther. 2008. Vol. 30. № 12. P. 2410–2422.
7. Rabenda V., Reginster J.Y. Overcoming problems with adherence to osteoporosis medication // Expert. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. 2010. Vol. 10. № 6. P. 677–689.
8. Imaz I., Zegarra P., González-Enríquez J. et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 11. P. 1943–1951.
9. Ross S., Samuels E., Gairy K. et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication nonadherence // Value Health. 2011. Vol. 14. № 4. P. 571–581.
10. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.J. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // Mayo Clin. Proc. 2006. Vol. 81. № 8. P. 1013–1022.
11. Briesacher B.A., Andrade S.E., Yood R.A. et al. Consequences of poor compliance with bisphosphonates // Bone. 2007. Vol. 41. № 5. P. 882–887.
12. Rabenda V., Mertens R., Fabri V. et al. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 6. P. 811–818.
13. Landfeldt E., Ström O., Robbins S. et al. Adherence to treatment of primary osteoporosis and its association to fractures – the Swedish Adherence Register Analysis (SARA) // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 2. P. 433–443.
14. Gallagher A.M., Rietbrock S., Olson M. et al. Fracture outcomes related to persistence and compliance with oral bisphosphonates // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 10. P. 1569–1575.
15. Лесняк О.М., Евстигнеева Л.П., Коваль А.М. и др. Приверженность российских пациентов лечению остеопороза (национальный проект «Сила в постоянстве») // Фарматека. 2008. № 3 (157). С. 73–79.
16. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H. et al. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // J. Bone Miner. Res. 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
17. Briesacher B.A., Andrade S.E., Fouayzi H. et al. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions // Pharmacotherapy. 2008. Vol. 28. № 4. P. 437–443.
18. Sambrook P. Compliance with treatment in osteoporosis patients – an ongoing problem // Aust. Fam. Physician. 2006. Vol. 35. № 3. P. 135–137.
19. Solomon D.H., Avorn J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165. № 20. P. 2414–2419.
20. Brod M., Rousculp M., Cameron A. Understanding compliance issues for daily self-injectable treatment in ambulatory care settings // Patient. Prefer. Adherence. 2008. Vol. 2. P. 129–136.
21. Cramer J.A., Gold D.T., Silverman S.L. et al. A systematic review of persistence and compliance with bisphosphonates for osteoporosis // Osteoporos. Int. 2007. Vol. 18. № 8. P. 1023–1031.



# Литература

22. *Reginster J.Y., Rabenda V.* Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates // *Clin. Interv. Aging.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 415–423.
23. *Cotté F.E., Fardellone P., Mercier F. et al.* Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 1. P. 145–155.
24. *Leipzig R.M., Cumming R.G., Tinetti M.E.* Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs // *J. Am. Geriatr. Soc.* 1999. Vol. 47. № 1. P. 40–50.
25. *Badamgarav E., Fitzpatrick L.A.* A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 8. P. 1009–1012.
26. *Penning-van Beest F.J., Erkens J.A., Olson M. et al.* Loss of treatment benefit due to low compliance with bisphosphonate therapy // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 511–517.
27. *Yood R.A., Mazor K.M., Andrade S.E. et al.* Patient decision to initiate therapy for osteoporosis: the influence of knowledge and beliefs // *J. Gen. Intern. Med.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1815–1821.
28. *Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al.* The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. № 1. P. 58–64.
29. *Segal E., Tamir A., Ish-Shalom S.* Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens // *Isr. Med. Assoc. J.* 2003. Vol. 5. № 12. P. 859–862.
30. *Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group // *Lancet.* 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.
31. *Pazianas M., Cooper C., Ebetino F.H. et al.* Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2010. Vol. 6. P. 325–343.
32. *Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P. et al.* Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 5. P. 654–661.
33. *McClung M., Recker R., Miller P. et al.* Intravenous zoledronic acid 5 mg in the treatment of postmenopausal women with low bone density previously treated with alendronate // *Bone.* 2007. Vol. 41. № 1. P. 122–128.
34. *Caro J.J., Ishak K.J., Huybrechts K.F. et al.* The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 12. P. 1003–1008.
35. *Ström O., Borgström F., Sen S.S. et al.* Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries – an economic evaluation based on the fracture intervention trial // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 8. P. 1047–1061.
3. *Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al.* European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
4. *Рожинская Л.Я.* Современная стратегия профилактики и лечения остеопороза // *РМЖ.* 2005. Т. 13. № 6. С. 344–352.
5. *Доскина Е.В., Кочергина И.И., Аметов А.С.* Динамика показателей минерального обмена у мужчин, перенесших эндопротезирование, на фоне современной антирезорбтивной терапии // *Материалы 9-го Российского научно-образовательного форума «Мужское здоровье и долголетие».* Москва, 16–17 февраля 2011. С. 35.
6. *Доскина Е.В.* Остеопороз – сложности лечения болезни и пути их преодоления // *РМЖ.* 2011. № 27. С. 1685–1689.
7. *Аметов А.С., Доскина Е.В.* Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза // *РМЖ.* 2011. № 27. С. 1700–1706.

## А.В. МОТРЕНКО, Н.В. ЯРЫГИН

### Роль хондропротекторов в восстановительном периоде лечения переломов шейки бедренной кости, развившегося на фоне остеопороза у лиц пожилого и старческого возраста

1. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Беленков Ю.Н. и др.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. 88 с.
2. *Blot L., Marcelis A., Devogelaer J.P. et al.* Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage // *Br. J. Pharmacol.* 2000. Vol. 131. № 7. P. 1413–1421.
3. *Чичасова Н.В.* Клиническое обоснование применения различных форм препарата Терафлекс при остеоартрозе // *Современная ревматология.* 2010. № 4. С. 59–64.
4. *Поворозник В.В.* Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований // *РМЖ.* 2006. Т. 14. № 4. С. 290–294.
5. *Baici A., Bradamante P.* Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate // *Chem. Biol. Interact.* 1984. Vol. 51. № 1. P. 1–11.

## Е.Г. ЗОТКИН, Ю.А. САФОНОВА, И.И. ЗУБКОВА

### Проблема использования дженериков при остеопорозе

1. *Melton L.J. 3rd.* Who has osteoporosis? A conflict between clinical and public health perspectives // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 12. P. 2309–2314.
2. *Lips P.* Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103. № 2A. P. 3S–8S.
3. *Kanis J.A., Johnell O.* Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 3. P. 229–238.
4. *Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. 524 с.*
5. *Зубкова И.И.* Медико-социальные последствия остеопоротических переломов лучевой кости в типичном месте // *Актуальные проблемы ревматологии: Материалы IX Северо-Западной научно-практической конференции по ревматологии.* СПб., 2009. С. 37.
6. *Delmas P.D.* Treatment of postmenopausal osteoporosis // *Lancet.* 2002. Vol. 359. № 9322. P. 2018–2026.
7. *Compston J., Cooper A., Cooper C. et al.* Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK // *Maturitas.* 2009. Vol. 62. № 2. P. 105–108.

## Е.В. ДОСКИНА

### Трудности в лечении пациентов с остеопорозом – случай из реальной клинической практики

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010. International Osteoporosis foundation, 2011 // [http://osteoporosis.belmapo.by/downloads/2011/global\\_problem\\_osteoporoz.pdf](http://osteoporosis.belmapo.by/downloads/2011/global_problem_osteoporoz.pdf).
2. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение: Клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.

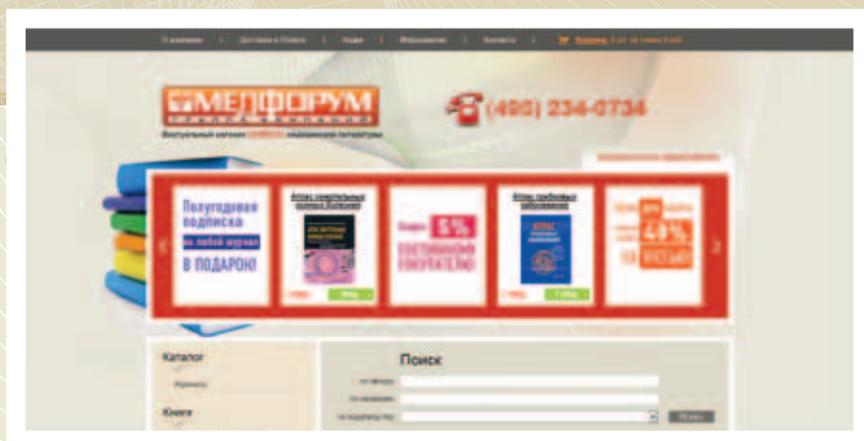


# Литература

8. Haas J.S., Phillips K.A., Gerstenberger E.P. et al. Potential savings from substituting generic drugs for brand-name drugs: medical expenditure panel survey, 1997–2000 // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. № 11. P. 891–897.
9. Barrett L. Physicians' attitudes and practices regarding generic drugs // *AARP Knowledge Management*, 2005. www.aarp.org/research.
10. Щербаков В. ВОЗ вмешивается в производство дженериков // *Ремедиум*. 2000. № 3. С. 57–60.
11. Perry G. The European generic pharmaceutical market review: 2006 and beyond // *J. Generic Med.* 2006. Vol. 4. P. 4–14.
12. Ström O., Borgström F., Sen S.S. et al. Cost-effectiveness of alendronate in the treatment of postmenopausal women in 9 European countries – an economic evaluation based on the fracture intervention trial // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 8. P. 1047–1061.
13. Badamgarav E., Fitzpatrick L.A. A new look at osteoporosis outcomes: the influence of treatment, compliance, persistence, and adherence // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 8. P. 1009–1012.
14. Lanza F., Sahba B., Schwartz H. et al. The upper GI safety and tolerability of oral alendronate at a dose of 70 milligrams once weekly: a placebo-controlled endoscopy study // *Am. J. Gastroenterol.* 2002. Vol. 97. № 1. P. 58–64.
15. Liberman U.A., Weiss S.R., Bröll J. et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 22. P. 1437–1443.
16. Halkin H., Dushenat M., Silverman B. et al. Brand versus generic alendronate: gastrointestinal effects measured by resource utilization // *Ann. Pharmacother.* 2007. Vol. 41. № 1. P. 29–34.
17. Grima D.T., Papaioannou A., Thompson M.F. et al. Greater first year effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risedronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 687–697.
18. Ringe J.D., Möller G. Differences in persistence, safety and efficacy of generic and original branded once weekly bisphosphonates in patients with postmenopausal osteoporosis: 1-year results of a retrospective patient chart review analysis // *Rheumatol. Int.* 2009. Vol. 30. № 2. P. 213–221.
19. Bone H.G., Hosking D., Devogelaer J.P. et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 12. P. 1189–1199.
20. Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S. et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2004. Vol. 75. № 6. P. 462–468.
21. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
22. Miller P.D., Recker R.R., Reginster J.Y. et al. Efficacy of monthly oral ibandronate is sustained over 5 years: the MOBILE long-term extension study // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 6. P. 1747–1756.
23. Bianchi G., Czerwinski E., Kenwright A. et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 6. P. 1769–1778.

## Интернет-магазин медицинской книги

[www.mbookshop.ru](http://www.mbookshop.ru)



- ~ Только **НОВИНКИ**
- ~ Книги **ЛУЧШИХ** медицинских издательств

- ~ Ежедневное обновление
- ~ Без регистрации
- ~ **ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ** подход к расчету доставки
- ~ Подарки и **СКИДКИ** покупателям
- ~ Приятный интерфейс и **УДОБНЫЙ** поиск

Не тратьте время на поиск книг в магазинах вашего города.  
**Зайдите к нам!**



Цена 650 рублей  
(без учета доставки)

### Диабетическая нейропатия. 2-е издание

Издательский дом «МИА»

Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.  
2011 год, 440 страниц, переплет

Книга посвящена диагностике, лечению и профилактике неврологических осложнений наиболее распространенного из эндокринных заболеваний – сахарного диабета. Освещены общие физиологические механизмы углеводного обмена нервной ткани, представлены наиболее значимые механизмы патогенеза неврологических осложнений диабета. Описаны клиническая картина различных проявлений диабетической нейропатии, методы диагностики, лечения и профилактики. Особое внимание уделено современным методам лекарственной и немедикаментозной терапии, высокая эффективность которых авторами проверена на практике.



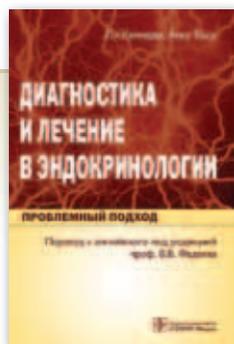
Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

### Эндокринология в таблицах и схемах

Издательский дом «МИА»

Шустов С.Б.  
2009 год, 656 страниц, переплет

В настоящей книге в схематичном виде на современном уровне рассматриваются вопросы, касающиеся классификации, клиники, диагностики, дифференциальной диагностики и лечения наиболее распространенных форм эндокринной патологии. Подробно описаны клинические аспекты применения лекарственных препаратов, направленного на коррекцию нарушенной эндокринной функции и на лечение осложнений заболеваний желез внутренней секреции. Представлены данные по диагностике и лечению неотложных состояний в эндокринологии.



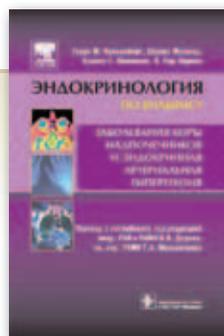
Цена 500 рублей  
(без учета доставки)

### Диагностика и лечение в эндокринологии. Проблемный подход

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кеннеди Ли, Басу А. Перевод с англ. /  
Под ред. Фадеева  
2010 год, 304 страницы, обложка

Руководство содержит основные сведения о диагностике и лечении 46 распространенных эндокринологических заболеваний, с которыми чаще всего сталкивается клиницист. В начале каждой главы приведен наиболее характерный случай из практики, к нему приведено несколько вопросов, которые служат для проверки знаний читателя. Иллюстрированные алгоритмы и краткие объяснения помогают рассмотреть ключевые вопросы и принять эффективные клинические решения. В книге содержится информация по всем основным заболеваниям щитовидной железы, надпочечников, гипофиза, репродуктивной системы, нарушению роста, обмена кальция, воды, электролитов, глюкозы, а также по эндокринной гипертензии.



Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

### Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,  
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.  
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 208 страниц, переплет

В книге представлены две главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям коры надпочечников и эндокринной гипертензии. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы функционирования коры надпочечников и этиология эндокринной гипертензии, нарушения функции надпочечников, влекущие за собой развитие сопутствующих заболеваний.



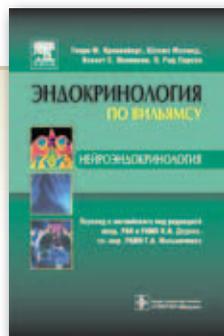
Цена 550 рублей  
(без учета доставки)

### Клинические рекомендации. Эндокринология

Издательский дом «ГЭОТАР»

Галстян Г.Р., Зилов А.В., Лесникова С.В.  
и др. / Под ред. И.И. Дедова,  
Г.А. Мельниченко  
2009 год, 304 страницы, обложка

Издание содержит клинические рекомендации по наиболее распространенным эндокринным заболеваниям, подготовленные ведущими специалистами Российской ассоциации эндокринологов. Клинические рекомендации описывают действия врача при профилактике, диагностике, лечении и дальнейшем ведении пациентов.



Цена 1550 рублей  
(без учета доставки)

### Нейроэндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С.,  
Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред.  
И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 472 страницы, переплет

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные нейроэндокринологии, заболеваниям гипофиза и гипоталамуса. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены проблемы физиологии гипофиза и гипоталамуса, их функции, роль в жизнедеятельности организма, а также всевозможные заболевания и методы их лечения.



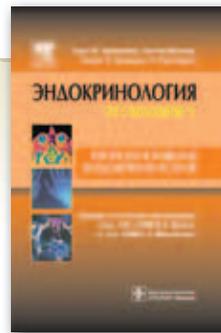
Цена 850 рублей  
(без учета доставки)

## Ожирение и нарушения липидного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 264 страницы, обложка

В книге представлены три главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные ожирению и нарушению обмена липидов. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых полностью освещены биохимические процессы, происходящие в организме в норме и при патологии, результаты последних генетических и эпидемиологических исследований, и современные представления о патогенезе, этиологии и клинических проявлениях нарушения липидного обмена, используемые и перспективные методы лечения и их возможные осложнения.



Цена 1700 рублей  
(без учета доставки)

## Репродуктивная эндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2011 год, 416 страниц, переплет

В книге представлены разделы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные заболеваниям репродуктивной системы. Затронуты вопросы особенностей физиологии, гормональной регуляции, биохимических процессов репродуктивной системы мужчин и женщин. Отдельно рассмотрены вопросы контрацепции, заболевания мужских половых желез, включая заболевания яичек, бесплодие и снижение фертильности, новообразования яичек. Также обсуждается вопрос незаконного использования андрогенов спортсменами. Отдельная глава посвящена сексуальной дисфункции у мужчин и женщин.



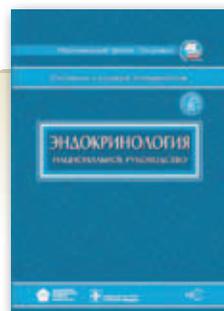
Цена 900 рублей  
(без учета доставки)

## Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. и др. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2011 год, 752 страницы, обложка

Издание представляет собой сокращенную версию книги «Эндокринология. Национальное руководство», вышедшей в 2008 г. под эгидой Российской ассоциации эндокринологов и Ассоциации медицинских обществ по качеству. В переработке руководства приняли участие ведущие российские специалисты. Редакционный совет составили главные специалисты-эксперты Минздравсоцразвития России, руководители профессиональных медицинских обществ, академики РАН и РАМН, руководители научно-исследовательских учреждений и медицинских вузов.



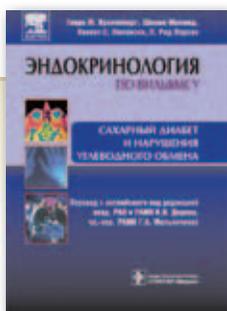
Цена 2100 рублей  
(без учета доставки)

## Эндокринология. Национальное руководство (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2008 год, 1073 страницы, переплет

В книгу вошли рекомендации по диагностике, лечению и профилактике эндокринных заболеваний, разработанные ведущими специалистами. В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов участвовали ведущие специалисты-эндокринологи – сотрудники Эндокринологического научного центра Росмедтехнологий, кафедры эндокринологии ММА им. И.М. Сеченова, кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии лечебного факультета СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедры эндокринологии и диабетологии ИГМСУ, Медицинского радиологического научного центра РАМН (г. Обнинск).



Цена 1400 рублей  
(без учета доставки)

## Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Перевод с англ. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко  
2010 год, 448 страниц, переплет

В книге представлены четыре главы из руководства «Эндокринология по Вильямсу», посвященные сахарному диабету и нарушению углеводного обмена. Вниманию читателей предлагаются обзорные статьи, в которых освещены проблемы сахарного диабета 1 и 2 типа, диабетические осложнения. Приведены также последние методы лечения сахарного диабета и его осложнений.



Цена 1800 рублей  
(без учета доставки)

## Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика

Издательский дом «МИА»

Дедов И.И., Шестакова М.В.  
2011 год, 808 страниц, переплет

В руководстве обобщены наиболее современные представления об этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении, а также возможностях медико-генетического прогнозирования развития сахарного диабета 1 и 2 типа. Описаны особенности диагностики и лечения нарушения углеводного обмена у отдельных категорий больных: в детском и пожилом возрасте, при беременности, при метаболическом синдроме.

Для юридических лиц

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7723809029	КПП 772301001	Сч. №	40702810700000000536
Получатель ООО «Медфорум-Альфа»		БИК	044525555
Банк получателя ОАО «Промсвязьбанк» Москва		Сч. №	30101810400000000555

СЧЕТ № 10/П от «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология»	шт.	6	200-00	1200-00
Итого:					1200-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					1200-00

НДС не облагается.

Всего к оплате: Одна тысяча двести рублей 00 копеек.

Руководитель предприятия  
Главный бухгалтер



Романенко А.Е.  
Макарова О.М.

Для физических лиц

Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	
Кассир	Извещение	<p style="text-align: right;">Форма №ПД-4</p> <p style="text-align: center;">ООО «Медфорум-Альфа» (наименование получателя платежа) 7723809029 (ИНН получателя платежа) № 40702810700000000536 (номер счета получателя платежа) ОАО «Промсвязьбанк» Москва (наименование банка и банковские реквизиты) к/с 30101810400000000555 БИК 044525555</p> <p>Оплата подписки на журнал «ЭФТ. Эндокринология» (6 номеров) (наименование платежа)</p> <p>Дата _____ Сумма платежа: 1200 руб. 00 коп.</p> <p>Информация о плательщике: _____ Адрес доставки: _____ (ФИО, адрес, телефон) Плательщик (подпись) _____</p>
	Кассир	

# ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

Группа компаний  
**«Медфорум»**  
работает  
на фармацевтическом  
рынке России  
**с 1997 года**  
и является  
**экспертом**  
в области  
образовательных  
программ  
(конференций, лекций,  
тренингов),  
освещения спутниковых  
симпозиумов  
на конгрессах,  
консалтинга  
и промоакций  
**для врачей**  
основных  
специализаций.

- ◆ В рамках национального проекта «Здоровье» Группой компаний «Медфорум» совместно с Министерством здравоохранения и социального развития России, ведущими медицинскими научно-исследовательскими институтами и вузами страны создан постоянно действующий оргкомитет по проведению профессиональных образовательных программ.
- ◆ К сфере реализации данного проекта относится организация профессиональных медицинских форумов с международным участием в Москве, Санкт-Петербурге и регионах России.
- ◆ Издательский дом «Медфорум» с 2005 года выпускает журналы «Вестник семейной медицины» для практикующих врачей, «Аптечный бизнес» для провизоров и фармацевтов, а также линию журналов «Эффективная фармакотерапия», которые выходят по всем направлениям медицины. В 2010 году запущен новый проект «Hi+Med. Высокие технологии в медицине».
- ◆ Солидный научный уровень изданий, актуальная тематика, доступность изложения, современная форма подачи материала помогают практикующему врачу всегда находиться на высоком профессиональном уровне.

# БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная защита от переломов костей<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год<sup>1-3</sup>
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема<sup>1-3</sup>
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца<sup>4</sup>



Программа  
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!



[www.osteoporozu.net](http://www.osteoporozu.net)

## ИНСТРУКЦИЯ ПО МДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОСЛУЖИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).

Регистрационный номер: ЛС-001348

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.

Регистрационный номер: ЛС-001108/08

Лекарственная форма. Раствор для внутривенного введения по 3 мг/3 мл в шприц-тюбик.

Фармакологическая группа. Ортофосфонатные бисфосфонаты.

Показания. Постменопаузальный остеопороз с целью предупреждения переломов.

Способ применения и дозы. Таблетированная форма: внутрь, 150 мг (1 таблетка) один раз в месяц, за 60 мин до первого приема пищи, жидкости (кроме воды) или других лекарственных средств и пищевых добавок (включая кальций). Таблетки следует проглатывать це-

ликом, запивая стаканом (180-240 мл) чистой воды в положении сидя или стоя и не ложиться в течение 60 мин после приема Бонвивы®. Раствор для в/в введения: 3 мг внутривенно болюсно (в течение 15-30 секунд) 1 раз в 3 месяца.

**Побочное действие.** Ибандроновая кислота обычно слабо или умеренно вызывает желудочно-кишечный синдром, отмечается после приема первой дозы и исчезает самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное повышение уровня кальция в крови. При применении таблеток, овальной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

**Особые указания.** До начала применения ибандроновой кислоты следует исключить гипокальциемию. Пациентам

следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти. На фоне длительного приема бисфосфонатов отмечены атипичные подвздошные и диспластичные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует избегать остеомиелита при применении НПВП одновременно с ибандроновой кислотой. Однократные дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов и диуретиками не вызывают увеличения концентрации ионов натрия в моче. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует опустошать катетер и сыроватки крови. Использованные иглы и шприцы следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями в аннотации.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к

ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата, гипокальциемия, беременность и период кормления грудью. Тяжелое нарушение функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Детский возраст (безопасность и эффективность у лиц моложе 18 лет не установлена). Только для таблетированной формы: поражение пищевода, приводящее к задержке его опорожнения. Неспособность находиться в положении сидя или стоя в течение 60 мин. Наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

**Условия отпуска из аптеки.** По рецепту.

**Форма выпуска.** Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистере. В/в форма: 1 шприц-тюбик вместе с контейнером с иглой для инъекций.

**Перед применением следует обязательно ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению соответствующей формы препарата БОНВИВА®.**

Литература: 1. Chestnut CH et al. J Bone Miner Res 2004; 19:1241-1249. 2. Felsenberg D et al. Osteoporosis Int. 2009;44:423-427. 3. Harris ST et al. Bone 2009;44:758-765. 4. Бонвива, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

**Бонвива**<sup>®</sup>  
ибандроновая кислота

ЗАО «Рош-Москва»  
Официальный дистрибьютор  
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)  
Россия, 107031, Москва, Трубная площадь, дом 2  
Бизнес-Центр «Неглинная Плаза»  
Тел.: +7 (495) 229-29-99  
Факс: +7 (495) 229-79-99  
[www.roche.ru](http://www.roche.ru)

