

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

46
2015

эндокринология



ОСТЕОПОРОЗ – ЭПИДЕМИЯ 21 ВЕКА

С П Е Ц Ы П У С К



Альфа D₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ОМОЛОЖЕНИЯ* КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ

Важно понимать, что остеопороз — это заболевание, которое нужно лечить. Профилактического пополнения запасов витамина D уже явно недостаточно. Активный витамин D₃, содержащийся в лекарственном препарате Альфа D₃ — Тева®, способен бороться с остеопорозом и избавлять от его последствий. Если исполнилось 45, не медлите — запустите процесс омоложения костей и мышц уже сегодня!



реклама

Отпускается по рецепту врача. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией.

* Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости тканей, усиленной утренней мишенной активности, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата. Альфа D₃ — Тева® (альфакальцитрол) капсулы имеют следующие формы выпуска: 0,25 мгт №30 и №60, 0,5 мгт №30 и №60, 1 мгт №30.

Рег. Номер: ЛСР-007813/10 от 18.01.2010 г.

Претензии направлять: ООО «Тева», 115054, Москва, ул. Валуевская, д. 35, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36
FRE -ALD3-ART23-HS-MEDIA-1479-220416

20 лет в России.
Улучшая здоровье людей,
мы делаем их счастливыми

TEVA

www.teva.ru

Эффективная
фармакотерапия. 46/2015.
Эндокринология. Спецвыпуск
«Остеопороз — эпидемия 21 века»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЯЕВ

Ответственный секретарь

докт. мед. наук И.С. БАЗИН

Редакционная коллегия

докт. мед. наук, проф. В.Б. БЕЛОБОРОДОВ

докт. мед. наук, проф. В.А. ГОРБУНОВА

докт. мед. наук, проф. В.В. ЗАХАРОВ

докт. мед. наук, проф. И.Н. ЗАХАРОВА

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

докт. мед. наук, проф. Л.В. ЛУСС

докт. мед. наук, проф. О.Н. МИНУШКИН

докт. мед. наук, проф. А.М. МКРТУМЯН

докт. мед. наук, проф. А.Ю. ОВЧИННИКОВ

докт. мед. наук, проф. О.Д. ОСТРОУМОВА

докт. мед. наук, проф. В.Н. ПРИЛЕПСКАЯ

докт. мед. наук В.Р. ХАЙРУТДИНОВ

докт. мед. наук, проф. Д.Ф. ХРИТИНИН

докт. мед. наук, проф. Е.И. ШМЕЛЕВ

Научный редактор направления «Эндокринология»

А.М. МКРТУМЯН

Редакционный совет направления «Эндокринология»

М.Б. АНЦИФЕРОВ, И.А. БОНДАРЬ,

Г.Р. ГАЛСТЯН, С.В. ДОГАДИН,

В.С. ЗАДИОНЧЕНКО, О.М. ЛЕСНЯК,

Е.Л. НАСОНОВ, А.А. НЕЛАЕВА,

В.А. ПЕТЕРКОВА, Н.А. ПЕТУНИНА,

О.М. СМИРНОВА, В.П. СМЕТНИК,

В.А. ТЕРЕЩЕНКО, М.В. ШЕСТАКОВА,

Ю.Ш. ХАЛИМОВ

© Агентство медицинской информации «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (g.manukyan@medforum-agency.ru)

Выпускающий редактор Н. ФРОЛОВА

Журналисты А. ГОРЧАКОВА, С. ЕВСТАФЬЕВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Отпечатано в ГК «Полиграфикс»

Тираж 17 500 экз.

Выходит 8 раз в год

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» (НТИ) 57946

Бесплатная подписка на электронную версию журнала

на сайте www.umedp.ru

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

Авторы, присылающие статьи для публикации,

должны быть ознакомлены с инструкциями

для авторов и публичным авторским договором.

Информация размещена на сайте www.umedp.ru

Журнал «Эффективная фармакотерапия» включен

в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ)

Содержание

Люди. События. Даты

- Ж.Е. БЕЛАЯ: «Профилактика остеопороза должна начинаться в период набора пика костной массы, то есть в детском и подростковом возрасте» 4
- Каждая третья женщина в России после 50 лет страдает остеопорозом 6

Клинические исследования

- О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ТОРОПЦОВА
Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов 8

Клиническая эффективность

- О.М. ЛЕСНЯК
Эффективность и безопасность деносумаба при остеопорозе 14
- Л.А. МАРЧЕНКОВА
Патогенетическое обоснование применения альфакальцидола для лечения остеопороза при некоторых эндокринных заболеваниях 20
- Е.Г. ЗОТКИН
Золедроновая кислота в лечении остеопороза 28

Лекции для врачей

- Е.А. ПИГАРОВА
Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза 34
- И.А. СКРИПНИКОВА
Перспективы применения алендроната для лечения постменопаузального остеопороза 40

Effective Pharmacotherapy. 2015.
Issue 46. Endocrinology.
Special Issue 'Osteoporosis –
a 21st Century Epidemic'

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RASci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

L.V. LUSS, MD, DMSci, Prof.

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor for Endocrinology

A.M. MKRTUMYAN

Editorial Council

M.B. ANTSIFEROV, I.A. BONDAR,

S.V. DOGADIN, G.R. GALSTYAN,

Yu.Sh. KHALIMOV, O.M. LESNYAK,

Ye.L. NASONOV, A.A. NELAYEVA,

V.A. PETERKOVA, N.A. PETUNINA,

M.V. SHESTAKOVA, V.P. SMETNIK,

O.M. SMIRNOVA, V.A. TERESCHENKO,

V.S. ZADIONCHENKO

© **Medforum Medical Information Agency**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.medforum-agency.ru

General Manager

A. SINICHKIN

Advertising Manager

G. MANUKYAN

g.manukyan@medforum-agency.ru

Contents

People. Events. Date

- Zh.Ye. BELAYA: 'Prophylaxis of osteoporosis must be started while approaching a peak bone mass, i.e. during childhood and adolescence' 4
- In Russia Every Third Woman over 50 Suffers from Osteoporosis 6

Clinical Studies

- O.V. DOBROVOLSKAYA, N.V. TOROPTSOVA
Postmenopausal Osteoporosis: Post-Fracture Quality of Female Patients' Life 8

Clinical Efficacy

- O.M. LESNYAK
Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis 14
- L.A. MARCHENKOVA
Pathogenetic Justification of Administering Alfacalcidol for Treatment of Osteoporosis in Some Endocrine Diseases 20
- Ye.G. ZOTKIN
Zoledronic Acid in Treatment of Osteoporosis 28

Clinical Lectures

- E.A. PIGAROVA
The Role of Calcium in Preventing and Treating Osteoporosis 34
- I.A. SKRIPNIKOVA
Perspectives of Using Alendronate for Treatment of Post-Menopause Osteoporosis 40



VII

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ЭНДОКРИНОЛОГОВ

**Достижения персонализированной медицины
сегодня – результаты практического
здравоохранения завтра**

ДАТА ПРОВЕДЕНИЯ:

2–5 МАРТА 2016 Г.

ПРИОРИТЕТНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

1. Эпидемиология эндокринных заболеваний
2. Государственные регистры больных с эндокринопатиями в науке и практике
3. Эндокринология будущего – персонализированная медицина в XXI веке
4. Геномный анализ – новая парадигма для решения медико-генетических задач
Технологии интеграции достижений молекулярной медицины в клиническую практику
5. Орфанные заболевания в России
6. Современная стратегия диагностики, лечения, профилактики сахарного диабета и его осложнений
7. Ожирение и метаболический синдром – междисциплинарная проблема
8. Инновационные достижения в диагностике, лечении и профилактике нейроэндокринных заболеваний
9. Фундаментальная наука и современные подходы к диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы
10. Остеопороз и остеопении: причины и механизмы развития, оценка эффективности лечения
и профилактики, новые мишени терапии
11. Высокотехнологическая медицинская помощь в детской эндокринологии
12. Полиэндокринопатии: аутоиммунный полигландулярный синдром, сочетанная эндокринная патология
13. Репродуктивная медицина: передовые технологии в гинекологии и андрологии
14. Актуальные проблемы эндокринной хирургии
15. Новая модель непрерывного медицинского образования, современные информационные технологии
дистанционного обучения

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

Здание президиума Российской академии наук,
Москва, Ленинский пр-т, 32А

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ МЕРОПРИЯТИЯ:

WWW.RUSENDO.COM



Ж.Е. БЕЛАЯ: «Профилактика остеопороза должна начинаться в период набора пика костной массы, то есть в детском и подростковом возрасте»

В настоящее время остеопороз признан эпидемией XXI в., что обусловлено старением населения и не только... Какова ситуация в России, кто находится в группе риска, какие меры необходимо принимать для профилактики остеопоротических переломов, какой станет терапия остеопороза в будущем? На эти и другие вопросы отвечает заведующая отделением нейроэндокринологии и остеопатий, главный научный сотрудник Эндокринологического научного центра, д.м.н. Жанна Евгеньевна БЕЛАЯ.



– Жанна Евгеньевна, каковы современные данные о заболеваемости остеопорозом в России и как они коррелируют с общемировыми?

– К сожалению, у нас нет точных данных по заболеваемости остеопорозом в РФ. Согласно последнему аудиту Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF), в России около 14 млн человек страдают данным заболеванием и еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, в зоне риска низкотравматичных переломов находится около 34 млн человек. Если сравнивать российские показатели с мировыми, нужно отметить, что наша страна относится к странам со средним риском развития низкотравматичных переломов, то есть не сильно отличается от стран Европы.

– Кто находится в группе риска?

– К группе риска остеопоротических переломов прежде всего необходимо отнести женщин в постменопаузе, а также мужчин старше 50 лет. О потенциальной возможности развития таких переломов в течение десяти лет все желающие могут узнать благодаря калькулятору FRAX, размещенному в Интернете (www.shef.ac.uk/FRAX/). Параметры, внесенные в этот инструмент, одобрены Всемирной организацией здравооо-

рания. Это наиболее значимые факторы риска низкотравматичных переломов как основного клинического осложнения остеопороза.

– Существует ли клиническая взаимосвязь остеопороза и эндокринных патологий?

– Несомненно. Есть заболевания, приводящие к вторичному остеопорозу. Таковыми считаются гиперкортицизм и сахарный диабет наряду с тиреотоксикозом, серьезной патологией печени, ревматоидным артритом и т.д. Отличительной особенностью и гиперкортицизма, и сахарного диабета является высокий риск развития переломов при небольшом снижении минеральной плотности кости. У этих пациентов низкотравматичные переломы тел позвонков наблюдаются даже при нормальных значениях указанного показателя.

– С помощью каких современных диагностических методов можно установить наличие заболевания?

– В некоторых случаях я бы начала с боковой рентгенографии позвоночника в грудном и поясничном отделах с целью выявления низкотравматичных переломов тел позвонков – классических клиновидных деформаций. Это исследование актуально у пациен-



Актуальное интервью

Эндокринология

тов с болевым синдромом в спине, снижением роста на 2 см за год или 3 см за жизнь, а также у пациентов, получающих глюкокортикостероиды, больных сахарным диабетом, которые не очень хорошо помнят динамику роста.

Наличие низкотравматического перелома тела позвонка позволяет установить диагноз «остеопороз» вне зависимости от степени снижения минеральной плотности кости.

Важной составляющей диагностики заболевания является выяснение анамнеза относительно низкотравматических переломов.

Кроме того, оценка индивидуальной десятилетней вероятности переломов – FRAX позволяет быстро выделить группы риска.

И конечно, рентгеновская денситометрия. Снижение минеральной плотности кости до -2,5 стандартного отклонения и более (поясничные позвонки, шейка бедра и общий показатель бедра) позволяет диагностировать остеопороз.

Вместе с тем следует помнить, что есть и другие заболевания, которые сопровождаются повышенной хрупкостью костной ткани, однако имеют другую первопричину (например, миеломная болезнь, метастатическое поражение скелета, гиперпаратиреоз, остеомалация, болезнь Педжета и т.д.). Именно поэтому необходимо проводить дифференциальную диагностику, как правило лабораторными методами.

– Каковы основные формы остеопороза? Есть ли различия в подходе к их терапии?

– Классически выделяют первичный остеопороз, который является самостоятельным заболеванием, и вторичный остеопороз, который развивается вследствие других заболеваний. К первичному остеопорозу относят постменопаузальный остеопороз, сенильный остеопороз у мужчин, ювенильный (у детей) и идиопатический (у взрослых – до менопаузы или моложе 50 лет). При первичном остеопорозе сразу можно начинать лечение. При вторичном в первую очередь необходимо

лечение основного заболевания, а далее решается вопрос о дополнительной терапии развившегося остеопороза.

– Какие подходы к лечению остеопатии и остеопороза считаются наиболее эффективными? Какие из них применяются в вашем отделении?

– Меня часто спрашивают о значении слова «остеопатии» в названии нашего отделения. В Международной классификации болезней десятого пересмотра есть подраздел М80-М94 «Остеопатии и хондропатии». Данный подраздел включает в себя «Нарушение плотности и структуры кости» М80-М85. Это как раз остеопороз и остеомалация. Кроме того, «Другие остеопатии» (подраздел М86-М90) включает в себя болезнь Педжета и ряд других метаболических заболеваний скелета, с которыми мы в большей степени проводим дифференциальную диагностику. Естественно, выбор лечения в каждом случае индивидуален – обязательной схемы терапии для всех пациентов не существует. При этом учитываются выраженность заболевания, особенности его течения, а также, в ряде случаев, возможность и желание пациента.

– По вашему мнению, какие инновационные методы лечения на сегодняшний день являются наиболее перспективными?

– Инновационные методы лечения предполагают что-то новое и высокотехнологичное. В этом смысле мне, конечно, импонирует таргетная терапия остеопороза, когда препарат разрабатывается на основании данных о тонких механизмах регуляции костного обмена. Сейчас почти все новые препараты создаются по этому принципу. Особенно перспективным представляется развитие анаболической терапии.

– Какие профилактические меры помогут предупредить развитие заболевания и, как следствие, снизить риск переломов?

– Профилактика остеопороза должна начинаться в период набора пика костной массы, то есть в детском и подростковом возрасте. Важно употреблять достаточное количество кальция, белка, обеспечивать оптимальное содержание витамина D, умеренные физические нагрузки, например танцы, подвижные игры. Этим рекомендациям следует придерживаться в течение всей жизни, важно также избегать вредных привычек. Особенно негативно на костную ткань влияет курение. Не так давно я прочитала интересные исследования с участием детей подросткового возраста. Доказано, что увеличение потребления кальция в период набора пика костной массы с 600–800 до 1000–1200 мг в сутки позволяет набрать на 5–10% больше костной массы, что в будущем (когда потери костной ткани составят порядка 20%) позволит на 50% сократить вероятность перелома. Или, например, ежедневная физическая активность подростков в течение 40 минут позволяет мальчикам набирать на 12%, а девочкам на 7% больше пика костной массы по сравнению с теми, чья физическая активность снижена. Может быть, не стоит переносить эти данные буквально, все-таки исследования не очень большие, однако рациональное зерно в этих рекомендациях есть.

– Каковы последние тенденции в лечении остеопороза?

– На мировых конгрессах сейчас активно говорят о «терапии будущего». Новые анаболические препараты позволят вмешиваться в метаболизм костной ткани на уровне мезенхимальной стволовой клетки, усиливая образование остеобластов – клеток, синтезирующих костный матрикс. Это, конечно, большой прорыв в терапии остеопороза и, возможно, начало успеха в регенеративной медицине. Кроме того, новые антирезорбтивные препараты становятся более таргетными и, кажется, реализуют идею преимущественного подавления костного разрушения с минимальными эффектами на костеобразование. ☼



В России каждая третья женщина после 50 лет страдает остеопорозом

Пятилетняя диагностическая программа «Остеоскрининг Россия», реализованная при поддержке компании «Такеда», позволила собрать уникальные эпидемиологические данные о распространенности остеопороза и факторах риска. В рамках нового этапа программы 30 денситометров будут переданы в лечебно-профилактические учреждения России.

В преддверии Всемирного дня борьбы с остеопорозом, который отмечался 20 октября, Российская ассоциация по остеопорозу и компания «Такеда» подвели итоги совместной программы «Остеоскрининг Россия». Программа реализуется с 2010 г. при непосредственной поддержке компании «Такеда» (ранее «Никомед»). В рамках проекта, нацеленного на раннюю диагностику остеопороза, было организовано бесплатное денситометрическое обследование для жителей более 50 городов страны. Исследование предполагает определение содержания кальция в костях (минеральной плотности костной ткани). Для этого использовались мобильные диагностические станции. Денситометрическое исследование позволяет диагностировать остеопороз или выявить склонность к его развитию. Параллельно проводилось анкетирование для установления факторов риска развития остеопороза и количества ежедневно потребляемого кальция. Благодаря реализации программы «Остеоскрининг Россия» собраны уникальные эпидемиологические данные относительно распространенности заболевания в России и факторов риска. В рамках проекта было организовано свыше 250 образовательных

мероприятий и школ для врачей, фармацевтов и пациентов. Остеопороз – широко распространенное заболевание, характеризующееся снижением плотности и изменением структуры костной ткани, что повышает риск переломов. Оно может привести к инвалидизации, а порой и к смерти пациента. Установлено, что в отдельных российских городах смертность в течение первого года после перелома составляет 45–52%. Из выживших 33% остаются прикованными к постели, 42% – ограниченно активными. Только 15% самостоятельно выходят из дома. И лишь 9% возвращаются к прежнему уровню активности. Согласно данным Российской ассоциации по остеопорозу (РАОП)¹, заболеванием страдает 14 млн человек (10% населения страны), у 20 млн выявлена остеопения. Таким образом, у 34 млн человек повышен риск переломов. В связи со старением населения распространенность остеопороза будет увеличиваться, поскольку это заболевание развивается преимущественно у людей старшего возраста. Ожидается, что к 2020 г. численность россиян старше 50 лет достигнет 48 млн, количество больных остеопорозом вырастет примерно на треть.

Вот как это прокомментировала Ольга ЛЕСНЯК, президент РАОП, д.м.н., профессор: «Остеопороз – социально значимая проблема, которая заслуживает особого внимания. По данным Всемирной организации здравоохранения, в структуре неинфекционных заболеваний он занимает четвертое место по распространенности после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных новообразований и сахарного диабета. Опасность остеопороза заключается в том, что заболевание протекает практически бессимптомно, а пациент узнает о нем лишь после серьезных инвалидизирующих и даже смертельно опасных переломов. Благодаря проекту «Остеоскрининг Россия» в течение пяти лет мы совместно с компанией «Такеда» вели работу, которая помогла пациентам в различных регионах страны пройти бесплатное обследование. Количество обследованных позволяет экстраполировать результаты на все население России. Очень важно, что все обследованные получили своевременную информацию об имеющихся проблемах со здоровьем, а значит, благодаря профилактике и своевременному лечению они смогут избежать тяжелых последствий».

¹ Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 3–6.



Медицинские новости

Андрей ПОТАПОВ, генеральный директор «Такеда Россия», отметил: «Наш совместный с Российской ассоциацией по остеопорозу проект позволил более полумиллиона человек пройти бесплатную диагностику остеопороза и получить консультацию врача. Помимо этого мы смогли собрать уникальные статистические данные о распространенности заболевания в России. Однако компания не планирует останавливать социальную активность в этой области. Сегодня мы анонсируем второй этап проекта – „Остеоскрининг. Перезагрузка“. В его рамках 30 современных денситометров будут переданы в лечебные учреждения страны. Это позволит повысить доступность своевременной диагностической помощи, благодаря чему станет проще выявлять остеопороз на ранних стадиях, а зна-

чит, лечить его более эффективно и с меньшими затратами для системы здравоохранения».

Лариса МАРЧЕНКОВА, заведующая отделом эндокринологии Российского научного центра медицинской реабилитации и курортологии, член президиума РАОП, подчеркнула: «О профилактике остеопороза необходимо помнить каждому человеку после 50 лет, особенно женщинам, которые более подвержены развитию данного заболевания. Важнейшей ее составляющей является употребление продуктов, содержащих кальций, а также витамин D₃. Необходимо также регулярно посещать специалистов и проводить диагностические исследования минеральной плотности костной ткани».

Согласно рекомендациям специалистов, всем женщинам старше

65 лет и мужчинам старше 70 лет следует пройти денситометрическое исследование. При наличии факторов риска развития остеопороза, таких как низкое потребление кальция с пищей, низкая физическая активность, вредные привычки (курение, чрезмерное употребление алкоголя и др.), исследование должно быть проведено гораздо раньше. С целью профилактики остеопороза необходимо соблюдение диеты, способствующей укреплению костной ткани, в первую очередь важно употреблять в пищу продукты, богатые кальцием. Учитывая, что очень сложно получить суточную дозу кальция с пищей, в ежедневный рацион необходимо добавлять препараты, содержащие кальций, – например, Кальций-D₃ Никомед®. ☼

Источник: www.takeda.com.ru

Интернет-магазин медицинской книги

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!



Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой

Постменопаузальный остеопороз: качество жизни пациенток после переломов

О.В. Добровольская, Н.В. Торопцова

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Торопцова, toroptsovan@mail.ru

Остеопороз значительно снижает качество жизни (КЖ) пациенток. Ситуация усугубляется после малотравматичных переломов. Целью данной работы стала оценка динамики КЖ в течение трех лет у пациенток в период постменопаузы, перенесших остеопоротические переломы пяти основных локализаций. Показано, что КЖ пациенток с остеопоротическими переломами любой локализации после перелома статистически достоверно ниже, чем до перелома ($p < 0,001$).

При остеопоротических переломах проксимального отдела бедра, шейки плечевой кости и позвоночника КЖ восстанавливается через 24 месяца, дистального отдела предплечья и лодыжки – через 12. В большинстве случаев улучшению КЖ больных способствует противоостеопоротическая терапия.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, качество жизни, противоостеопоротическая терапия, ибандронат

Качество жизни (КЖ) – интегральная характеристика физического, психологического, социального и эмоционального состояния пациента, оцениваемая исходя из его субъективного восприятия. Практически во всех отраслях медицины КЖ рассматривается как отражение воздействия патологического процесса на человека. Динамика данного показателя свидетельствует об эффективности лечения.

Остеопороз (ОП), как и многие другие хронические заболевания, снижает КЖ пациенток. Ситуация усугубляется после малотравматичных переломов.

Степень снижения КЖ зависит не только от времени, прошедшего с мо-

мента перелома, но и от его локализации. Установлено, что максимальное снижение показателя происходит после переломов проксимального отдела бедра [1–4]. Необходимо отметить, что и темп восстановления КЖ при различных локализациях остеопоротического перелома различен. Медленнее всего восстановление происходит после переломов проксимального отдела бедра и позвоночника.

Результаты шведского исследования КОFOR, в котором оценивалось КЖ пациенток после остеопоротических переломов трех локализаций: позвоночника, предплечья и проксимального отдела бедра, продемонстрировали резкое его снижение после перелома любой локализации. При

этом восстановление изучаемого показателя до уровня, предшествующего перелому, через 12 месяцев отмечено только у пациенток с переломом предплечья. Медленнее всего этот процесс происходил у больных, перенесших перелом позвоночника [3, 5]. Российские исследования также подтверждают значительное снижение КЖ после остеопоротических переломов. О.М. Лесняк и соавт. анализировали влияние на КЖ переломов проксимального отдела бедра и острого инфаркта миокарда. Через три года наблюдения показатели «физическое функционирование» и «общее здоровье» по опроснику SF-36 (Short Form – 36) в обеих группах оставались низкими. Однако пациентки после остеопоротических переломов имели худшие показатели жизнеспособности и психического здоровья по сравнению с пациентками, перенесшими инфаркт миокарда ($p < 0,05$) [6]. Л.В. Меньшикова и Ю.О. Варавко изучали КЖ пациенток с остеопоротическими переломами позвоночника. Для оценки его динамики использовали опросник EQ-5D (European Quality Life Questionnaire). Авторы сделали вывод: для восстановления КЖ пациенток требуется не менее года; уровень КЖ после перелома ниже, чем до перелома [7].

Целью данного исследования стала оценка динамики КЖ в течение трех лет у пациенток в период постменопаузы, перенесших остеопоротические переломы пяти основных локализаций.



Материал и методы

В исследование включено 196 пациенток, средний возраст – 65,8 ± 9,1 года. Все участницы перенесли остеопоротические переломы следующих локализаций: проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, шейки плечевой кости, позвоночника и лодыжки. Для объективной оценки КЖ пациенток основной группы до перелома была сформирована группа контроля. В нее вошли 60 женщин без ОП и малотравматичных переломов в анамнезе, средний возраст – 65,4 ± 9,2 года. Различия по возрасту и количеству сопутствующих заболеваний между группами были недостоверными. Включенные в исследование дали информированное согласие на участие в исследовании и обработку их персональных данных.

Оценка КЖ проводилась по опроснику EQ-5D. Статистическая обработка данных – с использованием пакета программ для статистического анализа Statistica for Windows (версия 10.0).

Результаты и их обсуждение

Сравнение среднего показателя КЖ в основной группе до перелома, оцениваемого ретроспективно, и КЖ в контрольной группе не выявило достоверных различий. Это позволило сделать вывод об адекватной ретроспективной оценке пациентками своего состояния до перелома и возможности использования этих данных в сравнительном анализе.

Динамика КЖ в основной группе представлена в табл. 1.

КЖ на момент включения в исследование (оценивалось в течение двух недель после перелома) у пациенток с остеопоротическими переломами любой локализации было статистически достоверно ниже, чем до перелома ($p < 0,001$). У больных, перенесших переломы проксимального отдела бедра, шейки плечевой кости и позвоночника, достоверно более низкие показатели КЖ сохранялись через 12, 24 и 36 месяцев. Однако в двух последних случаях различия были незначимыми.

При переломе лодыжки и дистального отдела предплечья КЖ восстановилось быстрее: уже к 12-му месяцу достоверных различий в значениях

Таблица 1. Динамика индекса EQ-5D у пациенток в зависимости от локализации остеопоротических переломов ($M \pm SD$)

Локализация перелома	Индекс EQ-5D				
	до перелома	после перелома	через 12 месяцев	через 24 месяца	через 36 месяцев
Проксимальный отдел бедра	0,66 ± 0,22	-0,30 ± 0,32*	0,48 ± 0,31**	0,59 ± 0,31	0,61 ± 0,25
Дистальный отдел предплечья	0,76 ± 0,21	0,22 ± 0,34*	0,70 ± 0,16	0,74 ± 0,17	0,75 ± 0,08
Шейка плечевой кости	0,79 ± 0,22	0,01 ± 0,29*	0,66 ± 0,20**	0,69 ± 0,13	0,76 ± 0,12
Позвоночник	0,70 ± 0,22	-0,01 ± 0,44*	0,52 ± 0,31*	0,62 ± 0,20	0,61 ± 0,26
Лодыжка	0,72 ± 0,25	-0,14 ± 0,23*	0,57 ± 0,32	0,76 ± 0,12	0,83 ± 0,04

* $p < 0,001$.

** $p < 0,01$.

Таблица 2. Динамика КЖ пациенток после остеопоротических переломов различной локализации по доменам опросника EQ-5D ($M \pm SD$)

Домен EQ-5D	До перелома	После перелома	Через 12 месяцев	Через 24 месяца	Через 36 месяцев
<i>Проксимальный отдел бедра</i>					
Подвижность	1,62 ± 0,49	2,85 ± 0,42	1,97 ± 0,4	1,91 ± 0,30*	1,92 ± 0,32
Уход за собой	1,24 ± 0,43	2,88 ± 0,33	1,78 ± 0,55	1,55 ± 0,52*	1,49 ± 0,53*
Повседневная деятельность	1,52 ± 0,51	2,93 ± 0,26	1,97 ± 0,54	1,73 ± 0,65	1,80 ± 0,42
Боль/дискомфорт	1,74 ± 0,5	2,48 ± 0,51	1,91 ± 0,39	1,91 ± 0,30	1,6 ± 0,52
Тревога/депрессия	1,62 ± 0,66	2,36 ± 0,74	1,88 ± 0,66	1,82 ± 0,87	1,6 ± 0,71
<i>Дистальный отдел предплечья</i>					
Подвижность	1,33 ± 0,48	1,69 ± 0,52	1,37 ± 0,51	1,29 ± 0,47	1,25 ± 0,45
Уход за собой	1,08 ± 0,28	2,19 ± 0,40	1,11 ± 0,32	1,0	1,0
Повседневная деятельность	1,25 ± 0,44	2,36 ± 0,46	1,67 ± 0,48*	1,14 ± 0,36	1,25 ± 0,45
Боль/дискомфорт	1,69 ± 0,52	2,39 ± 0,49	1,81 ± 0,40	1,71 ± 0,47	1,77 ± 0,43
Тревога/депрессия	1,44 ± 0,56	2,03 ± 0,70	1,70 ± 0,54	1,57 ± 0,65	1,58 ± 0,51
<i>Шейка плечевой кости</i>					
Подвижность	1,31 ± 0,47	1,57 ± 0,51	1,31 ± 0,47	1,60 ± 0,55	1,33 ± 0,58
Уход за собой	1,07 ± 0,26	2,64 ± 0,48	1,43 ± 0,49	1,20 ± 0,45*	1,0
Повседневная деятельность	1,19 ± 0,40	2,71 ± 0,46	1,57 ± 0,51	1,42 ± 0,57	1,31 ± 0,49
Боль/дискомфорт	1,55 ± 0,59	2,48 ± 0,55	1,80 ± 0,47	1,78 ± 0,43	1,67 ± 0,52
Тревога/депрессия	1,43 ± 0,50	2,12 ± 0,63	1,63 ± 0,65	1,82 ± 0,44	1,71 ± 0,57
<i>Позвоночник</i>					
Подвижность	1,50 ± 0,51	2,24 ± 0,73	1,65 ± 0,54	1,64 ± 0,51	1,70 ± 0,48
Уход за собой	1,36 ± 0,48	2,36 ± 0,66	1,53 ± 0,56	1,36 ± 0,49	1,40 ± 0,52
Повседневная деятельность	1,48 ± 0,51	2,43 ± 0,59	1,97 ± 0,30	1,64 ± 1,53	1,63 ± 0,56
Боль/дискомфорт	1,76 ± 0,46	2,55 ± 0,55	2,03 ± 0,39	1,93 ± 0,27*	1,81 ± 0,42
Тревога/депрессия	1,50 ± 0,55	2,10 ± 0,66	1,91 ± 0,62	1,86 ± 0,53*	2,0 ± 0,47*
<i>Лодыжка</i>					
Подвижность	1,64 ± 0,49	2,85 ± 0,36	1,81 ± 0,48	1,54 ± 0,58	1,33 ± 0,56
Уход за собой	1,24 ± 0,44	2,67 ± 0,48	1,45 ± 0,57	1,0	1,0
Повседневная деятельность	1,21 ± 0,42	2,85 ± 0,36	1,61 ± 0,56*	1,49 ± 0,52	1,29 ± 0,52
Боль/дискомфорт	1,48 ± 0,51	2,15 ± 0,51	1,74 ± 0,51*	1,76 ± 0,51	1,67 ± 0,61
Тревога/депрессия	1,64 ± 0,70	1,91 ± 0,72	1,71 ± 0,74	1,71 ± 0,48	1,71 ± 0,62

* $p < 0,05$ (для доменов, в которых различия сохранялись дольше, чем для интегрального показателя КЖ).



показателя до перелома и после не выявлено.

Опросник EQ-5D состоит из пяти доменов. Интегральный показатель КЖ складывается из оценки каждого домена. В связи с этим было интересно проанализировать, какая из составляющих КЖ восстанавливается наиболее долго (табл. 2).

Так, после перелома проксимального отдела бедра домен «подвижность» был снижен до 24-го месяца, а «уход за собой» – до 36-го. При переломе дистального отдела предплечья домен «повседневная деятельность» стал соответствовать исходному уровню только к 24-му месяцу. У пациенток с переломом лодыжки домены «повседневная деятельность» и «боль/дискомфорт» достигли исходных значений только к 24-му месяцу. В случае перелома шейки плечевой кости достоверные различия с исходным уровнем по домену «уход за собой» сохранялись до 24-го месяца. У пациенток с переломами позвоночника достоверные различия по доменам «боль/дискомфорт» и «тревога/депрессия» сохранялись до 24-го и 36-го месяца.

Длительное снижение КЖ отмечалось при остеопоротических переломах проксимального отдела бедра, шейки плечевой кости и позвоночника – в течение 24 месяцев. Более быстрое восстановление КЖ зафиксировано при переломах дистального отдела предплечья и лодыжки – к 12-му месяцу. При этом при всех локализациях переломов выделялись домены, восстановление которых происходило медленнее, чем интегрального показателя КЖ.

Полученные нами результаты коррелировали с результатами некоторых зарубежных исследований [8–10].

Так, работа M.L. Bianchi и соавт. показала, что через 12 месяцев КЖ пациентов после перелома проксимального отдела бедра не восстановилось до исходного уровня [8]. H.P. Dimai и соавт. отметили, что у пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра и шейки плечевой кости, через год наблюдения КЖ сохранялось на более низком уровне по сравнению с уровнем до перелома [9]. M. Tamulaitiene и соавт. зафиксировали снижение КЖ через 24 месяца не только после перелома позвоночника,

но и после перелома дистального отдела предплечья [10].

Способы воздействия на КЖ пациентов с остеопоротическими переломами ограничены. По мнению некоторых исследователей, его улучшению способствует своевременное и адекватное лечение после переломов, в первую очередь хирургическое, позволяющее быстро восстановить подвижность пациентов [6, 11, 12]. Однако проведенное нами исследование показало, что хирургическое лечение достоверно улучшало КЖ только пациенток с переломами проксимального отдела бедра: средний индекс EQ-5D через 12 месяцев после перелома составил $0,57 \pm 0,25$ у прооперированных и $0,23 \pm 0,33$ у непрооперированных ($p=0,005$). При другой локализации остеопоротических переломов различий между указанными группами не обнаружено.

На КЖ пациентов большое влияние оказывают повторные переломы. В ряде клинических исследований установлено, что улучшению КЖ пациентов, перенесших малотравматичные переломы, способствует противоопоротическая терапия [13, 14]. Нами выявлено, что большинство пациенток, у которых происходили новые переломы, не получали терапии по поводу ОП. В то же время среди пациенток, получавших патогенетическое лечение (бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин, альфакальцидол), переломы происходили почти в семь раз реже. Наиболее часто пациентам назначались бисфосфонаты (в 83% случаев), что связано с удобным режимом применения – один раз в неделю и реже. Установлено, что сокращение частоты приема препарата увеличивает приверженность больных терапии.

Среди бисфосфонатов единственный препарат – ибандронат может применяться как перорально (150 мг один раз в месяц), так и парентерально (3 мг один раз в три месяца). Рандомизированные клинические исследования, продолжавшиеся пять лет, показали практически одинаковый прирост минеральной плотности кости (МПК) при использовании двух форм ибандроната – на 8,4 и 8,1% соответственно в поясничном отделе позвоночника, на 3,5 и 2,8% в общем показателе бедра. Небольшое увеличение МПК наблюда-

лось в проксимальных отделах бедра – шейке и большом вертеле [15, 16].

Метаанализ объединенных данных исследований MOBILE и DIVA показал достоверное снижение риска всех видов переломов на фоне пятилетней терапии двумя формами ибандроната (по сравнению с плацебо). Эффект был зафиксирован уже через год лечения и сохранялся в течение всего периода наблюдения [17].

В основных рандомизированных клинических исследованиях эффективности ибандроната указывается на девять атипичных переломов: шесть произошли в группе плацебо ($n=1924$), три – в группе ибандроната ($n=6830$). Причина переломов – травматическое воздействие. При этом пятилетний анализ приема ибандроната в режиме 150 мг один раз в месяц ($n=1279$) или 3 мг один раз в три месяца ($n=469$) не выявил случаев атипичных переломов [15, 16].

Исследование по изучению приверженности больных ОП терапии показало, что 65% пациентов выбирают более редкий прием препаратов. Предпочтений в отношении способа их введения не выявлено: 47% выбрали парентеральный, 53% – пероральный. При этом через три года количество больных, получавших бисфосфонаты внутривенно, снизилось в три раза. Треть больных перешла на пероральный прием препаратов [18]. Это, возможно, связано с острофазовыми реакциями на фоне внутривенного введения бисфосфонатов, которые наблюдаются у 33–68% больных после первой инъекции [19].

Преимуществом наличия двух форм ибандроната является возможность переходить с одной на другую без снижения эффективности терапии.

Вывод

Остеопоротические переломы независимо от их локализации длительно снижают КЖ пациентов. Хирургическое лечение после всех переломов, за исключением перелома проксимального отдела бедра, не ускоряет восстановление КЖ. Поэтому необходимо проводить профилактику новых переломов как немедикаментозными, так и медикаментозными способами. Включение в схемы лечения патогенетических препаратов обязательно. ❁



- Доказанная защита от переломов костей¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, демонстрирующий неизменно высокую эффективность из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости и особый комфорт приема¹⁻³
- Единственный бисфосфонат, предоставляющий возможность выбора режима терапии: 1 таблетка в месяц или короткая внутривенная инъекция 1 раз в 3 месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

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/3мл в шприц-тюбик.

Фармакотерапевтическая группа. Костной резорпции ингибитор – бисфосфонат.

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-

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

Побочное действие препарата обычно слабо или умеренно выражено. Преходящий гриппоподобный синдром отмечается после приема первой дозы и разрешается самостоятельно без коррекции терапии. При внутривенном введении возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной 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 Бонвива® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать 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 диафизарные переломы бедра. При применении таблетированной формы следует проявлять осторожность при применении НГПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Корректирующие дозы ибандроновой кислоты при одновременном применении с блокаторами H2-гистаминовых рецепторов или другими препаратами, увеличивающими pH в желудке, не требуется. При применении раствора для в/в введения Бонвива® несовместимо с кальцийсодержащими и другими растворами для в/в введения. Ибандроновая кислота не влияет на активность основных изоферментов системы цитохрома P450. Перед каждой инъекцией препарата следует определять креатинин сыворотки крови. Использование иглы и шприца следует утилизировать согласно местным требованиям или в соответствии с указаниями врача.

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 аптек. По рецепту.
Форма выпуска. Таблетированная форма: 1 или 3 таблетки в блистер. 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, инструкция по применению [таблетированная и инъекционная формы].



Литература

1. Roux C., Wyman A., Hooven F.H. et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW) // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 12. P. 2863–2871.
2. Adachi J.D., Adami S., Gehlbach S. et al. Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women // *Mayo Clin. Proc.* 2010. Vol. 85. № 9. P. 806–813.
3. Borgström F., Zethraeus N., Johnell O. et al. Costs and quality of life associated with osteoporosis-related fractures in Sweden // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 637–650.
4. Hagino H., Nakamura T., Fujiwara S. et al. Sequential change in quality of life for patients with incident clinical fractures: a prospective study // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 5. P. 695–702.
5. Ström O., Borgstrom F., Zethraeus N. et al. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden // *Acta Orthop.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 269–280.
6. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н., Кузнецова Н.Л. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра // *Остеопороз и остеопатии.* 2007. Т. 3. № 3. С. 4–8.
7. Меньшикова Л.В., Варавко Ю.О. Качество жизни больных с остеопоротическим переломом позвоночника // *Сибирский медицинский журнал (г. Иркутск).* 2011. Т. 105. № 6. С. 220–222.
8. Bianchi M.L., Vai S., Lecander I. et al. Quality of life reduction one year after an osteoporotic hip fracture in Italy // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. Suppl. 1. P. 109.
9. Dimai H.P., Jakob-Pelikan C., Thaler H. et al. Quality of life reduction one year after an osteoporotic fracture in Austria // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. Suppl. 1. P. 277.
10. Tamulaitiene M., Sinkeviciene V., Alekna V. et al. Health related quality of life 24 months after vertebral and distal forearm fracture in Lithuania // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. Suppl. 1. P. 324.
11. Farrokhi M.R., Alibai E., Maghami Z. Randomized controlled trial of percutaneous vertebroplasty versus optimal medical management for the relief of pain and disability in acute osteoporotic vertebral compression fractures // *J. Neurosurg. Spine.* 2011. Vol. 14. № 5. P. 561–569.
12. Blasco J., Martinez-Ferrer A., Macho J. et al. Effect of vertebroplasty on pain relief, quality of life, and the incidence of new vertebral fractures: a 12-month randomized follow-up, controlled trial // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 5. P. 1159–1166.
13. Hadji P., Ziller V., Gamberdinger D. et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate – a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 7. P. 2043–2051.
14. Sambrook P.N., Silverman S.L., Cauley J.A. et al. Health-related quality of life and treatment of postmenopausal osteoporosis: results from the HORIZON-PFT // *Bone.* 2011. Vol. 48. № 6. P. 1298–1304.
15. 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.
16. 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.
17. Miller P.D., Recker R.R., Harris S. et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies // *Osteoporos. Int.* 2014. Vol. 25. № 1. P. 349–357.
18. Торопцова Н.В., Никитинская О.А. Приверженность лечению остеопороза у больных ревматоидным артритом // *Русский медицинский журнал.* 2014. Т. 22. № 7. С. 491–494.
19. Sieber P., Lardelli P., Kraenzlin C.A. Intravenous bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: safety profiles of zoledronic acid and ibandronate in clinical practice // *Clin. Drug Investig.* 2013. Vol. 33. № 2. P. 117–122.

Postmenopausal Osteoporosis: Post-Fracture Quality of Female Patients' Life

O.V. Dobrovolskaya, N.V. Toropectsova

Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova

Contact person: Natalya Vladimirovna Toropectsova, toroptsovan@mail.ru

Osteoporosis profoundly lowers patients' quality of life (QL). This condition is aggravated after low-trauma fractures. Current study was aimed at evaluating dynamics of QL within the three years in postmenopausal women recovered after osteoporotic fractures of the five main locations. It was shown that QL was significantly lower in post-fracture vs. pre-fracture females suffering from osteoporotic fractures of any location ($p < 0.001$). In particular, QL was found to restore 24 months later in females with osteoporotic fractures in proximal femur, humeral neck and spine, and 12 months later in those who had it in distal forearm and ankle. In most cases improved QL was contributed by anti-osteoporotic therapy.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, quality of life, anti-osteoporotic therapy, ibandronate

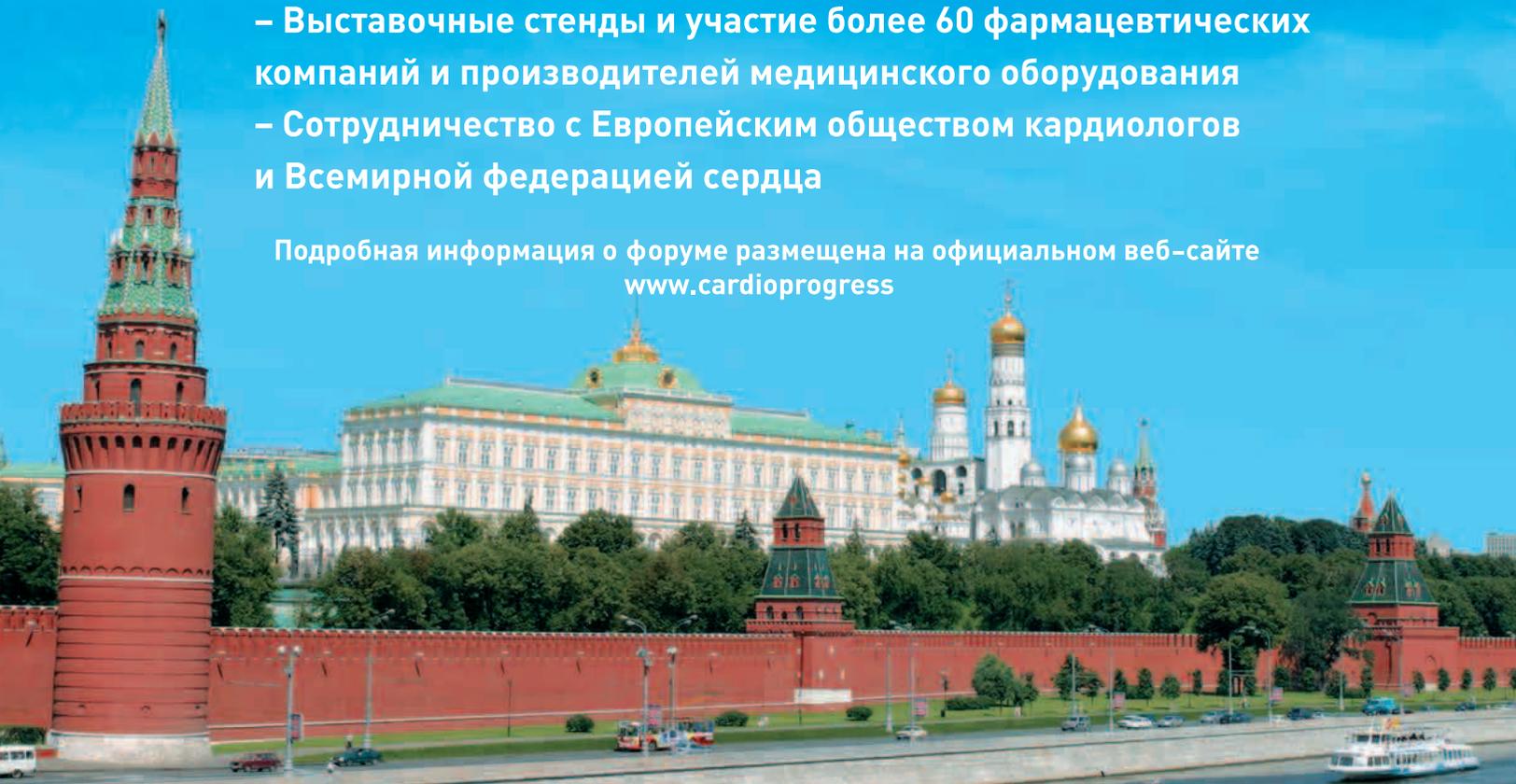
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РФ
ВСЕМИРНАЯ ФЕДЕРАЦИЯ СЕРДЦА
РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ МОСКОВСКОЙ ОБЛАСТИ
РОССИЙСКОЕ КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО
ФОНД СОДЕЙСТВИЯ РАЗВИТИЮ КАРДИОЛОГИИ «КАРДИОПРОГРЕСС»

V МЕЖДУНАРОДНЫЙ ФОРУМ КАРДИОЛОГОВ И ТЕРАПЕВТОВ

29–31 марта 2016 г.
г. Москва

- Участие – около 3000 делегатов из Москвы, других регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья
- Научная программа включает пленарные заседания, круглые столы, лекции, симпозиумы, разбор клинических случаев и мастер-классы
- Выступления ведущих экспертов России, Европы и США
- Культурная программа включает достопримечательности, театры и музеи Москвы
- Выставочные стенды и участие более 60 фармацевтических компаний и производителей медицинского оборудования
- Сотрудничество с Европейским обществом кардиологов и Всемирной федерацией сердца

Подробная информация о форуме размещена на официальном веб-сайте
www.cardioproggress





Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Уральский
государственный
медицинский
университет

Эффективность и безопасность деносумаба при остеопорозе

О.М. Лесняк

Адрес для переписки: Ольга Михайловна Лесняк, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL – цитокину, играющему ключевую роль в активации остеокластов. Блокируя RANKL, деносумаб подавляет образование, функционирование и выживаемость остеокластов и тем самым снижает интенсивность резорбции кости. Таким образом, деносумаб обладает антирезорбтивным действием. Это приводит к быстрому увеличению костной массы во всех отделах скелета и снижению риска позвоночных и непозвоночных переломов, в частности переломов проксимального отдела бедренной кости. Моделирование с помощью метода конечных элементов продемонстрировало увеличение прочности кости в бедре на 14,3%, позвоночнике – на 22,4%. Препарат оказывает влияние как на трабекулярную, так и на кортикальную кость. Результаты длительного лечения деносумабом свидетельствуют, с одной стороны, об обратимости эффекта в случае отмены препарата, с другой стороны, о сохраняющейся эффективности и безопасности в течение всего периода лечения. Сравнительные исследования доказали более высокую эффективность деносумаба по сравнению с бисфосфонатами. Последние исследования демонстрируют возможность его комбинации с терипаратидом.

Ключевые слова: остеопороз, лечение, деносумаб

Остеопороз – одно из самых распространенных хронических заболеваний, характеризующееся прогрессирующим бессимптомным течением. Единственным клиническим проявлением остеопороза являются низкоэнергетические переломы. Причина повышенной хрупкости костей – снижение костной массы и нарушение микроархитектоники костей.

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, остеопороз диагностируется при

снижении минеральной плотности кости (МПК) более -2,5 стандартного отклонения от среднего показателя для молодых женщин (Т-критерий). Такие показатели в России имеют каждая третья женщина и каждый четвертый мужчина старше 50 лет. Кроме низкой МПК факторами риска остеопоротических переломов считаются возраст, низкий индекс массы тела, отягощенный семейный анамнез, предшествующие переломы, прием глюкокортикостероидов.

Наиболее типичные для остеопороза переломы – перелом проксимального отдела бедренной кости, компрессионные переломы позвонков, а также переломы дистального отдела предплечья и проксимального отдела плечевой кости. Из-за увеличения продолжительности жизни в России прогнозируется увеличение числа пациентов с переломом проксимального отдела бедра – на 40% к 2035 г. [1].

Предупредить переломы при остеопорозе возможно, в том числе у пациентов, их уже перенесших. Так, медикаментозное лечение позволяет предотвратить дальнейшую потерю костной массы, улучшает микроархитектонику костей, увеличивает их прочность. При остеопорозе используют антирезорбтивные препараты, ведущее место среди которых занимают бисфосфонаты, эстрогены и деносумаб, а также костно-анаболические средства (аналог паратормона, терипаратид). Медикаментозные методы лечения должны быть дополнены немедикаментозными [2].

Деносумаб – моноклональное антитело к RANKL

Деносумаб – полностью человеческое рекомбинантное моноклональное IgG2-антитело к RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand). RANKL представляет собой мощный цитокин семейства фактора некроза опухоли. Это основной белок костной резорбции, который продуцируется



остеобластами. В результате его связывания с RANK на остеоклассах индуцируются их дифференцировка и активация, повышается выживаемость. Помимо RANKL остеобласты секретируют другой белок – остеопротегерин. Последний является естественным ингибитором RANKL. Благодаря остеопротегерину поддерживается баланс ремоделирования костной ткани.

Эстрогены косвенно ингибируют экспрессию RANKL и стимулируют экспрессию остеопротегерина. В период постменопаузы уровень эстрогенов снижается. Это приводит к увеличению экспрессии RANKL и снижению экспрессии остеопротегерина. Как следствие, усиливается костная резорбция. Она запускает механизмы потери костной массы и изменения микроархитектоники. В результате хрупкость костей повышается.

Связывание деносуаба (препарат Пролиа) с RANKL характеризуется высокой специфичностью и аффинностью. Физиологический эффект препарата на RANKL аналогичен действию эндогенного остеопротегерина – препятствует взаимодействию RANKL с RANK. Таким образом, деносуаб подавляет образование, снижает функционирование и выживаемость остеокластов. Уменьшается интенсивность костной резорбции. Это приводит к увеличению костной массы и прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости.

Несмотря на то что деносуаб и бисфосфонаты относятся к одной и той же группе препаратов, механизмы их действия существенно различаются.

После подкожного введения деносуаб очень быстро попадает в сыворотку крови, достигая максимальной концентрации в течение десяти дней. В течение шести месяцев концентрация постепенно снижается. Это определило режим введения препарата – один раз в шесть месяцев.

Уровень маркера костной резорбции С-телопептида коллагена I-го типа в сыворотке крови в течение трех дней после введения

препарата снижается на 85%, далее эффект ослабевает. Такая динамика отражает обратимость действия деносуаба.

Метаболизм и элиминация деносуаба аналогичны таковым у других иммуноглобулинов: деградация до мелких пептидов и аминокислот. Длительное лечение деносуабом не сопровождается его аккумуляцией. При этом нейтрализующие антитела у пациентов не выявляются.

Возраст пациента, вес, раса, а также снижение функции почек, включая лечение гемодиализом, не оказывают влияния на фармакокинетику препарата [3].

Эффективность

Эффективность деносуаба в лечении остеопороза была доказана в ряде исследований фаз I, II и III. В исследованиях фазы II деносуаб уже в первые 12 месяцев применения способствовал повышению МПК в позвоночнике на 3–6,7% (против +4,6% для алендроната и -0,8% для плацебо), общего показателя бедра на 1,9–3,6% (против +2,1 и -0,6% для алендроната и плацебо соответственно) и дистальной части предплечья на 0,4–1,3% (против -0,5 и -2,0% соответственно).

Клинически значимые результаты эффективности деносуаба при постменопаузальном остеопорозе были получены в ходе фазы III исследования FREEDOM. Первичная конечная точка – переломы позвонков, вторичные – время до первого непозвоночного перелома и до перелома проксимального отдела бедренной кости. В исследование включались женщины в возрасте 60–91 года с Т-критерием менее либо равным -2,5, но не менее -4,0 в поясничных позвонках или в общем показателе бедра. У 23% пациенток в анамнезе зарегистрированы переломы позвонков. Всего в исследование было включено 7868 женщин. Участницам подкожно вводили один раз в шесть месяцев 60 мг деносуаба либо плацебо.

Первая часть исследования FREEDOM, продолжавшаяся

три года, показала, что на фоне лечения МПК в позвоночнике увеличилась на 8,8%, в общем показателе бедра – на 6,4%, в шейке бедра – на 5,2%. Кроме того, отмечено снижение относительного риска развития новых переломов позвонков на 68%, проксимального отдела бедренной кости – на 40%, непозвоночных переломов – на 20%. Моделирование с помощью метода конечных элементов, проведенное у части пациенток, продемонстрировало увеличение прочности кости в бедре на 14,3%, в позвоночнике – на 22,4% [3, 4].

На фоне терапии деносуабом по сравнению с терапией другими антирезорбентами (бисфосфонатами) наблюдался значительный прирост МПК в лучевой кости и шейке бедра. Результаты количественной компьютерной томографии подтвердили, что увеличение кортикальной МПК обусловлено нарастанием толщины кортикального слоя, увеличением содержания в нем минеральных веществ, снижением порозности кортикальной кости и улучшением ее расчетной прочности [3].

Таким образом, в ходе лечения деносуабом происходит увеличение МПК не только в трабекулярной, но и в кортикальной кости. Положительная динамика отмечалась рано и увеличивалась с течением времени.

Деносуаб подавляет маркеры костной резорбции. Данный эффект был отмечен уже в первые три дня после введения препарата. Через месяц уровень С-телопептида оставался ниже нормы. И сохранялся низким на протяжении шести месяцев. Необходимо отметить, что между пятым и шестым месяцами наметилась тенденция к его повышению. Сразу после введения следующей дозы деносуаба уровень С-телопептида снизился, что свидетельствовало о подавлении костной резорбции. Уровни маркеров костного метаболизма сохраняются низкими на протяжении всего периода лечения – как минимум в течение десяти лет [3, 4].

Эндокринология



Интерес представляет реакция организма на прекращение введения препарата. Поскольку деносумаб не взаимодействует непосредственно с костной тканью и не аккумулируется в ней, можно предположить, что его эффект сохраняется так долго, как долго он циркулирует в крови. Так, в группе пациентов, прекративших лечение деносумабом, концентрация С-телопептида в сыворотке крови превысила исходный уровень на 40–60% [3]. Это сопровождалось снижением МПК (за 12 месяцев – на 6,6% в позвоночнике и 5,3% в бедре). Через два года и МПК, и биохимические маркеры находились на уровне, предшествовавшем лечению. Был сделан вывод: эффект деносумаба на костную ткань и костный метаболизм полностью обратим.

Возникает вопрос: как быстро повышается риск переломов после отмены деносумаба?

Ретроспективный анализ показал, что за 24 месяца у 797 пациентов, ранее получавших две-три дозы деносумаба или плацебо, риск переломов не увеличился. При возобновлении лечения наблюдались снижение маркеров костной резорбции и повышение МПК, аналогичные таковым при инициации лечения [3]. Следовательно, прерывать лечение деносумабом необходимо лишь в крайних случаях (например, стоматологическое вмешательство), после чего его применение должно быть возобновлено.

Остеопороз, как и другие хронические заболевания, требует длительного лечения. Чтобы дать рекомендации по длительности терапии, необходимо иметь данные о сохранении клинического эффекта в течение длительного времени, а также о безопасности препарата.

К настоящему времени опубликованы результаты шести-, восьми- и десятилетних наблюдений за пациентами, принимавшими деносумаб. Уже во время исследований фазы II при ее продлении до четырех – восьми лет было показано, что увеличение МПК про-

должается. Так, общий прирост МПК позвоночника за четыре года лечения составил 9,4–11,8%, за восемь лет – 16,5%. МПК в общем показателе бедра за четыре года выросла на 4,0–6,1%, за восемь лет – на 6,8%. Наблюдалось также увеличение МПК в дистальном отделе предплечья – за восемь лет на 1,5%.

За время наблюдения маркеры костного ремоделирования сохранялись на более низком уровне от исходного. Так, через восемь лет значение С-телопептида снизилось на 65%, костной щелочной фосфатазы – на 44% [3].

В продленную фазу исследования FREEDOM (extension) вошли 4550 женщин, завершившие исследование: 2343 из них продолжили прием деносумаба (данные за десять лет терапии), 2207 были переведены с плацебо на деносумаб (данные за семь лет терапии). Ее результаты продемонстрировали дальнейшее увеличение МПК во всех отделах скелета у пациенток первой группы [5]. При этом через шесть лет частота переломов позвонков в первой группе была ниже, чем во второй. Интересно также, что в течение трех лет продленной фазы частота позвоночных переломов у пациенток первой группы была ниже, чем во время проведения основного исследования, и существенно ниже, чем во второй группе (3,8, 6,5 и 8% соответственно). Авторы высказали мнение, что для получения полной информации об эффективности препарата при остеопорозе трех лет недостаточно, поскольку наиболее интересные результаты отмечены гораздо позднее [4].

Результаты продленной фазы исследования FREEDOM показали, что средний прирост МПК за десять лет составил 21,6% в позвоночнике и 9,1% в бедре. Эффект препарата на маркеры костного метаболизма был аналогичным отмеченному ранее – подавление костной резорбции в течение шести месяцев с небольшим ослаблением к концу указанного периода. Ежегодная частота позвоночных и позвоночных переломов ос-

тавалась низкой в течение всего периода наблюдения [6].

В связи с положительным влиянием деносумаба на состояние кортикальной кости интересно проанализировать динамику МПК в области предплечья и частоту переломов этого отдела скелета на фоне длительной терапии препаратом. Установлено, что в течение первых трех лет лечения темп потери костной массы замедлялся. Следующие два года терапии способствовали клинически значимому снижению риска переломов предплечья – на 43% ($p = 0,03$) [7]. Применение только препаратов кальция и витамина D не привело к указанному эффекту.

Из сказанного можно сделать вывод: препарат можно принимать длительно.

Деносумаб и бисфосфонаты

Результаты сравнительных исследований демонстрируют, что деносумаб приводит к значительному повышению МПК во всех отделах скелета и снижению маркеров костного метаболизма по сравнению с пероральными бисфосфонатами (алендронатом, ибандронатом, ризедронатом) [3]. Так, через три месяца после введения первой дозы у пациентов, ранее не получавших антирезорбтивную терапию, снижение маркеров костного метаболизма зарегистрировано в 95–98% случаев при использовании деносумаба и 49–65% случаев при использовании алендроната. Указанная тенденция сохранялась и к девятому месяцу лечения. В отношении больных, ранее получавших бисфосфонаты, отмечено дальнейшее снижение маркеров костного метаболизма: у пациентов, перешедших на деносумаб, – в 97–100% случаев, у пациентов, оставшихся на алендронате, – в 19–50% [8].

В исследовании STAND с участием пациенток с постменопаузальным остеопорозом и низким показателем МПК (Т-критерий в среднем -2,6 в позвоночнике), несмотря на применение алендроната в среднем в течение трех лет, зафиксирован статистически значимо более высокий прирост МПК



в группе, переведенной на деносуаб, по сравнению с группой, продолжавшей терапию алендронатом. Следовательно, в случае неэффективности бисфосфонатов пациент может быть переведен на деносуаб.

Очень часто в случае неэффективности пероральных бисфосфонатов пациентов переводят на один из внутривенных бисфосфонатов, поскольку считается, что они имеют более высокую эффективность. На конференции Американской коллегии ревматологов (2015 г.) представлены результаты двойного слепого рандомизированного исследования, в которое были включены пациентки с постменопаузальным остеопорозом, не менее двух лет получавшие пероральные бисфосфонаты. Количество участниц – 643. Средний возраст – 69 лет. Продолжительность приема пероральных бисфосфонатов – 6,3 года. Т-критерий в любом участке скелета менее или равен -2,5.

Участницы были рандомизированы на две группы. Первая получала деносуаб подкожно в дозе 60 мг один раз в шесть месяцев, вторая – золедроновую кислоту внутривенно в дозе 5 мг один раз в год. Через 12 месяцев прирост МПК был существенно выше у пациенток, получавших деносуаб (в позвоночнике 3,2 против 1,1%, $p < 0,0001$). Снижение уровня С-телопептида в сыворотке крови и N-терминального пропептида проколлагена I-го типа также было значительным (-63 против -22% ($p < 0,01$) и -50 против -4% ($p < 0,01$) соответственно). По числу побочных эффектов группы не различались. Случаи остеонекроза нижней челюсти, гипокальциемии и задержки консолидации переломов зарегистрированы не были. Зафиксировано три атипичных перелома бедра: два в группе деносуаба и один в группе золедроновой кислоты [9]. Представленные результаты были подтверждены результатами когортного исследования, включившего 107 пациентов. Больные получали либо деносуаб, либо золедроновую кислоту. На фоне терапии деносуабом отмечен

более существенный прирост МПК в позвоночнике за год лечения при меньшем числе побочных эффектов. Терапия золедроновой кислотой ассоциировалась с высокой частотой гриппоподобных симптомов – 29% [10].

Деносуаб и терипаратид

В открытом одноцентровом исследовании DATA фазы II у 94 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, ранее не получавших лечения, сравнивалась эффективность деносуаба, терипаратида, а также комбинации этих двух препаратов. Длительность лечения – 24 месяца [11]. Установлено, что, несмотря на противоположный механизм действия препаратов, наиболее эффективной была комбинированная терапия: через год прирост МПК в позвоночнике на фоне комбинированной терапии составил 9,1% (против 5,5 и 6,2% на фоне монотерапии деносуабом и терипаратидом соответственно, $p < 0,001$), в шейке бедра – 4,2% (против 2,1 и 0,8%, $p < 0,02$). При этом увеличение МПК в общем показателе бедра было выше на монотерапии деносуабом по сравнению с монотерапией терипаратидом ($p = 0,0097$). Если применение комбинации препаратов и деносуаба способствовало значимому повышению МПК во всех исследуемых участках скелета, включая дистальную треть лучевой кости, то монотерапия терипаратидом статистически значимо повышала МПК только в поясничном отделе позвоночника, в лучевой кости отмечено ее снижение.

Важно и то, что через год лечения комбинацией деносуаба и терипаратида, а также деносуабом существенно увеличилась толщина кортикального слоя в лучевой и большеберцовой костях. Однако прекращение лечения любым препаратом или их комбинацией приводило к быстрому снижению показателя.

Во второй части исследования DATA (DATA-Switch study) приняли участие пациентки, завершившие исследование DATA. Получавшие деносуаб были переведены на те-

рипаратид, получавшие терипаратид – на деносуаб. Пациентам, ранее находившимся на комбинированной терапии, был назначен деносуаб. За 48 месяцев терапии (24 месяца – основная часть исследования и 24 месяца – продленная) МПК в позвоночнике увеличилась на 18,3% в группе, перешедшей с терипаратида на деносуаб, на 14% в группе, перешедшей с деносуаба на терипаратид, и на 16,0% в группе, перешедшей с комбинации препаратов на деносуаб. Более эффективным оказалось лечение в первой и третьей группах [12]. Таким образом, исследование DATA подтвердило эффективность монотерапии деносуабом и последовательного лечения «терипаратид – деносуаб». Впервые в этом исследовании была продемонстрирована высокая эффективность одновременного применения терипаратида и деносуаба.

Деносуаб в лечении остеопороза у мужчин

Эффективность деносуаба была исследована у 242 мужчин с низкой МПК (исследование ADAMO фазы III). Сравнивалась терапия деносуабом в течение 12 месяцев в стандартной дозе 60 мг подкожно один раз в шесть месяцев и плацебо. По окончании лечения отмечен прирост МПК в позвоночнике (первичная конечная точка) на 5,7% в группе деносуаба и на 0,9% в группе плацебо. В других участках скелета также зарегистрирована статистически значимая разница с исходными данными и данными между группами. В частности, в дистальной трети предплечья МПК увеличилась на 0,9% (-0,3% в группе плацебо). Повышение МПК не зависело от уровня тестостерона, величины Т-критерия или десятилетнего абсолютного риска перелома, возраста и перенесенных ранее переломов. Лечение способствовало существенному и стойкому снижению уровня С-телопептида. Достигнутый результат сохранялся к шестому и 12-му месяцу лечения. Переносимость препарата была хорошей [13].

Эндокринология



Безопасность деносумаба

Поскольку RANK и RANKL экспрессируются не только клетками костной ткани, но и клетками иммунной системы, включая активированные Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, можно предположить, что на фоне лечения деносумабом изменятся их функции. Именно поэтому исследователи уделяют большое внимание анализу частоты возникновения различных инфекций на фоне терапии.

При лечении деносумабом женщин с постменопаузальным остеопорозом не обнаружено значимых отклонений показателей Т- и В-лимфоцитов. Несмотря на то что в исследовании FREEDOM серьезные инфекции брюшной полости, мочевыводящих путей и уха наблюдались чаще у получавших Пролиа, повышения риска сепсиса или смерти не отмечено. Более детальный клинический анализ всех случаев инфекций показал их гетерогенную этиологию и отсутствие четкой связи с введением препарата или продолжительностью его применения [14]. Интересно также, что с увеличением длительности терапии количество побочных эффектов снижалось. Так, в течение первых трех лет исследования FREEDOM панкреатит в группе деносумаба наблюдался чаще, чем в группе плацебо (0,18 против 0,08%). Однако в течение следующих трех лет терапии частота развития панкреатита сократилась до 0,09%.

Аналогичная тенденция отмечена и в отношении целлюлита. Среди получавших деносумаб три года распространенность заболевания составила 0,31% случаев, шесть лет – 0,05% (против 0,03% случаев в группе плацебо) [15]. Эпидермальные и кожные явления, такие как дерматит, экзема, сыпь (10,8%), в месте введения препарата не зафиксированы.

В единичных случаях на фоне терапии деносумабом развивается гипокальциемия. Для ее профилактики все больные должны получать препараты кальция с ви-

тамином D. Необходимо отметить, что наличие гипокальциемии является противопоказанием к приему препарата.

На этапе постмаркетинговых исследований деносумаба описаны лишь восемь случаев тяжелой симптомной гипокальциемии, в том числе с судорогами и припадками, которые быстро купировались после назначения препаратов кальция с витамином D. Все они наблюдались в течение 30 дней после введения препарата. При этом семь из восьми пациентов страдали хронической болезнью почек (фактор риска гипокальциемии). Деносумаб не выводится через почки, поэтому коррекции дозы при хронической болезни почек не требуется. Риск гипокальциемии возрастает, если клиренс креатинина ниже 30 мл/мин или пациент находится на гемодиализе [4].

Деносумаб не замедляет консолидацию переломов, не оказывает влияния на кальцификацию аорты и не увеличивает риск онкологических заболеваний [3].

Наблюдения за пациентами показали, что частота нежелательных явлений в случае длительной терапии не увеличивается.

Поскольку нижняя челюсть является участком активного ремоделирования костной ткани, а при лечении бисфосфонатами отмечены случаи остеонекроза этой области, особое внимание уделяется частоте данного осложнения при проведении антирезорбтивной терапии. Как и при применении бисфосфонатов, остеонекроз нижней челюсти чаще регистрируется у пациентов, получавших более высокие дозы препаратов. В большинстве случаев – у пациентов с костными метастазами рака.

В настоящее время в клинических исследованиях зарегистрировано лишь восемь случаев остеонекроза нижней челюсти, шесть из которых развились после четырех лет лечения [4]. Последний обзор 35 исследований продемонстрировал, что факторами риска развития остеонекроза нижней челюсти при лечении деносумабом явля-

ются экстракция зуба, низкая гигиена полости рта, использование съемных протезов и химиотерапия [16].

Атипичные переломы бедра также являются осложнениями длительной терапии бисфосфонатами. До сих пор остается неясным, насколько терапия деносумабом ассоциирована с этим осложнением. Среди пациентов, получавших деносумаб, описаны единичные случаи. Так, в продленной фазе исследования FREEDOM указаны два случая атипичных переломов бедра.

В проспективном наблюдательном исследовании, проведенном в США и Канаде, с участием 935 женщин с постменопаузальным остеопорозом отмечена хорошая приверженность лечению деносумабом: через 12 месяцев после первой инъекции 82% пациенток продолжали его применение. При этом серьезные нежелательные явления зафиксированы у 7% больных, переломы – у 2% [17].

Взаимодействие деносумаба с другими лекарственными препаратами изучено плохо. Однако предполагают, что одновременное применение иммунодепрессантов (глюкокортикостероиды, химиотерапия, иммуномодуляторы) может увеличить риск инфекции [3].

Заключение

Деносумаб, представляющий собой моноклональное IgG2-антитело к RANKL, является мощным антирезорбтивным препаратом, ингибирующее действие которого на костную резорбцию приводит к повышению МПК во всех отделах скелета и снижению риска переломов. Обратимость механизма действия деносумаба обуславливает необходимость длительного, а возможно, и постоянного его применения при остеопорозе. Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что эффективность деносумаба сохраняется высокой в течение всего периода лечения, каким бы длительным он ни был. При этом препарат обладает хорошим профилем безопасности. ❁

эндокринология



Литература

1. Lesnyak O., Ershova O., Belova K. et al. Epidemiology of fracture in the Russian Federation and the development of a FRAX model // Arch. Osteoporos. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 67–73.
2. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011.
3. Scott L. Denosumab: a review of its use in postmenopausal women // Drugs Aging. 2014. Vol. 31. № 7. P. 555–576.
4. Costa A.G., Bilezikian J.P. How long to treat with denosumab // Curr. Osteoporos. Rep. 2015. Epub ahead of print.
5. Papapoulos S., Lippuner K., Roux C. et al. The effect of 8 or 5 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 12. P. 2773–2783.
6. Bone H.G., Brandi M.-L., Brown J.P. et al. Ten years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the FREEDOM extension trial // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2015. Abstr. LB-1157.
7. Bilezikian J.P., Benhamou C.L., Lin C.J.F. et al. Denosumab restores cortical bone loss at the distal radius associated with aging and reduces wrist fracture risk: analyses from the FREEDOM extension cross-over group // American Society of Bone and Mineral Research Meeting, 2014. Abstr. 1047.
8. Brown J., Dakin P., Hadji P. et al. Can we use bone turnover markers as targets for antiresorptive treatment in postmenopausal osteoporosis? An analysis from two phase 3 clinical trials // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 515. Abstr. 365.
9. Miller P., Pannacciulli N., Brown J. et al. A randomized double-blind study of denosumab compared with zoledronic acid in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with oral bisphosphonate // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 1181. Abstr. 898.
10. Sheedy K.C., Camara M.I., Camaco P.M. Comparison of the efficacy, adverse effects, and cost of zoledronic acid and denosumab in the treatment of osteoporosis // Endocr. Prac. 2015. Vol. 21. № 3. P. 275–279.
11. Tsai J.N., Uihlein A.V., Lee H. et al. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial // Lancet. 2013. Vol. 382. № 9886. P. 50–56.
12. Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V. et al. Denosumab and teriparatide transitions in postmenopausal osteoporosis (the DATA-Switch study): extension of a randomised controlled trial // Lancet. 2015. Vol. 386. № 9999. P. 1147–1155.
13. Orwoll E., Teglbjaerg C.S., Langdahl B.L. et al. A randomised placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density // J. Clin. Endocrin. Metab. 2012. Vol. 97. № 9. P. 3161–3169.
14. Watts N.B., Roux C., Modlin J.F. et al. Infections in postmenopausal women treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 1. P. 327–337.
15. Watts N., Brown J., Papapoulos S. et al. Safety observations with 3 years of denosumab exposure: comparison between subjects who received denosumab during the pivotal 3-year trial and subjects who crossed over to denosumab during the extension // Arthritis Rheumatol. 2015. Vol. 67. Suppl. 10. P. 491. Abstr. 347.
16. Boquete-Castro A., Gomez-Moreno G., Calvo-Guirado J.L. et al. Denosumab and osteonecrosis of the jaw. A systematic analysis of events reported in clinical trials // Clin. Oral. Implants. Res. 2015. Epub ahead of print.
17. Silverman S.L., Siris E., Kendler D.L. et al. Persistence at 12 months with denosumab in postmenopausal women with osteoporosis: interim results from a prospective observational study // Osteoporos. Int. 2015. Vol. 26. № 1. P. 361–372.

Efficacy and Safety of Denosumab in Osteoporosis

O.M. Lesnyak

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov
Ural State Medical University

Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Denosumab is a fully human recombinant monoclonal IgG2 antibody against RANKL, which plays a crucial role in activating osteoclasts. By blocking RANKL, denosumab suppresses development, functioning and survival of osteoclasts, thereby lowering intensity of bone resorption. Thus, denosumab exhibits antiresorptive activity resulting in rapid increase in bone mass in all parts of skeleton and decrease of vertebral and non-vertebral fractures, particularly in the proximal femur. Modelling with finite element method demonstrated that it increased bone strength in femur by 14.3%, back bone – by 22.4%. The drug influenced both trabecular and cortical bone. The results of treatment with denosumab evidence, on one hand, about reversal effect it is withdrawn and, on the other hand, about sustained efficacy and safety within entire period of treatment. Comparative examination proved higher efficacy of denosumab vs. bisphosphonates. Recent studies demonstrate an opportunity of its combination with teriparatide.

Key words: osteoporosis, treatment, denosumab

Эндокринология



Патогенетическое обоснование применения альфакальцидола для лечения остеопороза при некоторых эндокринных заболеваниях

Л.А. Марченкова

Адрес для переписки: Лариса Александровна Марченкова, MarchenkovaLA@rncmriik.com

В статье рассмотрены преимущества активного метаболита витамина D (альфакальцидола) перед нативным витамином D, его биологические и клинические эффекты, реализующиеся через действие $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и определяющие целесообразность использования для лечения остеопороза при различных эндокринных заболеваниях. Показано, что применение альфакальцидола (Альфа ДЗ-Тева®) является важным звеном в профилактике падений и переломов у таких пациентов.

Ключевые слова: глюкокортикоидный остеопороз, диабетическая остеопатия, почечная остеодистрофия, вторичный гиперпаратиреоз, переломы, падения, альфакальцидол

Введение

Остеопороз, возникающий на фоне эндокринных заболеваний, относится к вторичным остеопорозам и рассматривается как осложнение основной патологии. Именно поэтому вопросами диагностики и лечения таких пациентов нередко занимаются эндокринологи. Остеопороз и остеопатии, возникающие на фоне различных эндокринных заболеваний, характеризуются патогенетическими и клиническими особенностями,

знание которых играет важную роль при определении тактики лечения.

Глюкокортикоидный остеопороз

По распространенности и медико-социальной значимости первое место среди разных видов вторичного остеопороза занимает глюкокортикоидный остеопороз, который развивается вследствие длительного приема глюкокортикоидов (ГК) либо эндогенной гиперсекреции ГК надпочечниками.

Эндогенный гиперкортицизм встречается очень редко. Остеопороз отмечают у 60–90% пациентов с болезнью Иценко – Кушинга или синдромом Кушинга, а переломы позвонков – у 76% [1].

В настоящее время основной причиной развития вторичного остеопороза как у женщин, так и у мужчин считается прием системных ГК. Так, ятрогенный глюкокортикоидный остеопороз развивается в среднем у 30–50% пациентов [1]. ГК широко применяются для лечения различных заболеваний, в первую очередь obstructивных заболеваний легких и болезней костно-мышечной системы. В мире в среднем 2,7–4,6% женщин 55 лет и старше принимают пероральные ГК постоянно [2], среди жительниц Великобритании данного возраста – 1,4–1,7% [3]. Прием ГК приводит к быстрому снижению минеральной плотности кости (МПК), наиболее выраженному в первый год лечения. Уже в первые три – шесть месяцев терапии повышается риск переломов [4]. Кроме того, ГК нега-



тивно влияют на мышечную силу, что увеличивает риск падений [5–7]. Метаанализ исследований (порядка 42 000 пациентов) показал, что на фоне предшествующего или текущего приема ГК риск переломов у мужчин и женщин в возрасте 50 лет и старше повышается в равной степени: относительный риск (ОР) для любого перелома варьирует от 1,98 (в 50 лет) до 1,66 (в 85 лет), для любого остеопоротического перелома и перелома проксимального отдела бедра – 2,63–1,71 и 2,48–4,42 соответственно [8]. Получены данные, что на фоне приема пероральных ГК в период постменопаузы переломы происходят при более высоких значениях МПК, чем при постменопаузальном остеопорозе [8].

При этом установлен дозозависимый эффект ГК на риск переломов: у больных, принимавших ГК в дозе $\geq 7,5$ мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, ОР компрессионных переломов позвонков составил 5,18 при 95%-ном доверительном интервале (ДИ) 4,25–6,31, для непозвоночных переломов – 2,27 (95% ДИ 2,16–3,10) [6]. В период постменопаузы на фоне терапии ГК при снижении МПК

на одно стандартное отклонение риск деформации позвонков возрастает на 85%, а в случае увеличения суточной дозы на каждые 10 мг – на 62% [4].

Основное влияние ГК на костное ремоделирование – подавление костеобразования в результате снижения показателей активности остеобластов, а также повышение апоптоза остеобластов и остеоцитов, что считается основной причиной развития остеопороза [5–7]. Кроме того, ГК способствуют активации каспазы 3 – важного триггера апоптоза остеобластов и остеоцитов [9]. Снижение функции остеобластов может быть связано и с активацией гликоген-синтазы-киназы-3 β – протеина, вовлеченного в сигнальный путь Wnt и играющего ключевую роль в остеобластогенезе [10]. ГК активируют выработку сигнальных молекул Dickkopf-1 (Dkk-1) и склеростина – ингибиторов сигнального пути Wnt. Как следствие, повышается активность β -катепсина и замедляется продукция коллагена 1 за счет блокирования транскрипции соответствующих генов [5, 7, 10]. ГК могут также смещать направление дифференцировки

стромальных клеток костного мозга (предшественниц остеобластов) в сторону образования адипоцитов путем угнетения AP-1 (Activator Protein 1 – активирующий протеин 1), повышения активности PPAR γ 2 (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors – рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами) и угнетения Ranx2 (рис. 1) [7, 10]. Механизм, усиливающий костную резорбцию в результате воздействия ГК, до конца не изучен. Однако известно, что ГК стимулируют созревание и активность остеокластов через повышение уровня RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand – лиганд рецептора активатора ядерного фактора каппа-B) к OPG (osteoprotegerin – остеопротегерин) [5, 7]. Отмечается также снижение продукции половых гормонов, сопровождающееся активацией процессов костного ремоделирования [5, 6]. ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике и его тубулярную реабсорбцию, что приводит к повышению секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) (рис. 1). Избыточное содержание ГК приводит к подавлению экспрессии VDR (Vitamin D

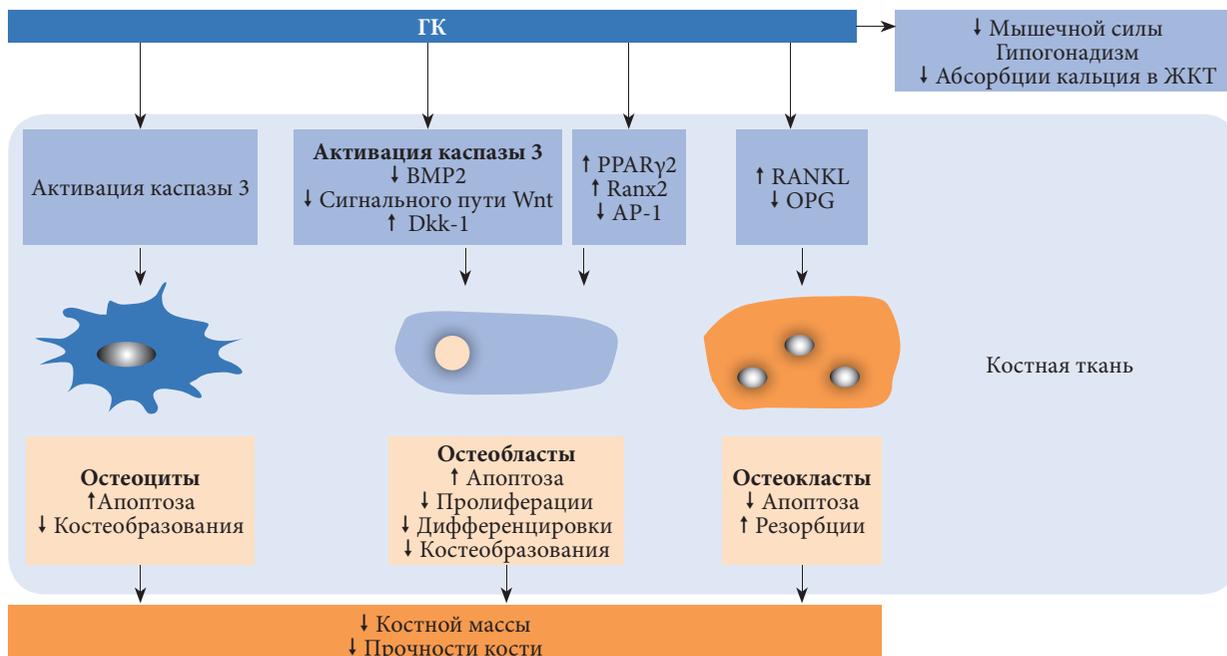


Рис. 1. Молекулярные механизмы воздействия ГК на костный метаболизм

Эндокринология



Receptor – рецептор витамина D) и опосредованно негативно влияет на мышечную силу (следствие воздействия на клетки скелетных мышц повышенного уровня ПТГ, сниженного уровня IGF-1 (Insulinlike Growth Factor 1 – инсулиноподобный фактор роста 1) и дефицита VDR) [11].

Диабетическая остеопатия

Сахарный диабет (СД) – одна из важнейших проблем современного здравоохранения. За последние 20 лет численность больных СД в мире выросла более чем в два раза и достигла 366 млн (7% населения). При этом около 50% случаев приходится на возрастную категорию от 50 до 69 лет [12]. Медико-социальное значение СД обусловлено развитием системных сосудистых осложнений, которые являются основной причиной инвалидизации и смерти пациентов. Каждые 5 секунд в мире умирает один больной, за год эта цифра составляет 4,6 млн, в России – 66 тыс. [12]. Сегодня все больший интерес вызывает малоизученное осложнение СД – остеопороз, или диабетическая остеопатия, ассоциирующийся с повышенным риском переломов, и в первую очередь перелома проксимального отдела бедра.

Причина развития диабетической остеопатии – нарушение баланса процессов костного ремоделирования: скорость костной резорбции повышается, а костеобразования снижается. Увеличение количества остеокластов и усиление резорбции костной ткани происходят в результате повышения экспрессии RANK, синтеза RANKL – основного медиатора дифференцировки, созревания и функции остеокластов, фактора некроза опухоли α и колониестимулирующего фактора макрофагов [13].

Снижение активности костеобразования связано в первую очередь с хронической гипергликемией. Высокий уровень глюкозы в крови тормозит созревание остеокластов и процесс минерализации, что проявляется в снижении

биохимических показателей костеобразования – остеокальцина и коллагена 1 [14]. Прочность костной ткани снижается также в результате деградации коллагена 1 AGE (Assay of Advanced Glycation Endproducts – конечные продукты гликирования) [15]. Помимо прямого угнетающего воздействия на функцию остеобластов гипергликемия стимулирует накопление адипоцитов в костном мозге длинных трубчатых костей, что приводит к уменьшению количества остеобластов и, как следствие, истончению кортикального слоя [16]. Важным механизмом замедления костеобразования при СД типа 1 является снижение эндогенной секреции инсулина и IGF-1 [17].

Необходимо отметить, что при СД типа 2 снижение прочности костной ткани и повышение риска переломов не всегда ассоциируются с уменьшением МПК и остеопеническим синдромом [18, 19]. В то же время при СД типа 1, особенно в случае раннего дебюта заболевания, дефицит МПК и остеопороз встречаются чаще [20–22]. Причина – нарушение формирования адекватного пика костной массы в подростковом периоде [23]. У женщин с СД типа 1 риск перелома проксимального отдела бедра увеличивается в 12 раз по сравнению с женщинами без диабета [24]. При СД типа 2 таковой повышается в два раза [24, 25], а также несколько увеличивается риск переломов позвонков, дистального отдела предплечья, плечевой кости и костей стоп [26].

Повышение риска переломов у пациентов с СД объясняется не только снижением костной массы и прочности костей, но и возрастанием риска падений вследствие гипогликемий и осложнений заболевания: диабетической ретинопатии, катаракты и т.д., из-за чего может снижаться периферическое сумеречное зрение [27]. Периферическая нейропатия также является значимым фактором риска падений [28]. На ее фоне отмечается повышение

частоты периферических низкоэнергетических переломов у больных СД [29]. Следует отметить, что периферическая нейропатия при СД является самостоятельным фактором уменьшения МПК периферического скелета [30].

По сравнению со здоровой популяцией у больных СД часто наблюдается дефицит витамина D [31]. Кроме того, метаболизм витамина D до активного D-гормона нарушается вследствие развития диабетической нефропатии. Дефицит витамина D ассоциируется с мышечной слабостью, замедлением скорости и качества ходьбы, уменьшением массы и атрофией мышечной ткани [32]. Поэтому восполнение дефицита витамина D и дальнейшее применение его активных метаболитов являются важным звеном в профилактике падений и переломов у таких больных.

Почечная остеодистрофия

Почки, так же как и кишечник, паращитовидные железы и скелет, активно участвуют в регуляции минерального гомеостаза. Для регуляции кальций-фосфорного обмена важны как экскреторная, так и метаболическая функции почек. Основная причина развития почечной остеодистрофии – тяжелая хроническая почечная недостаточность, тубулопатии, канальцевый ацидоз и другие заболевания, сопровождающиеся нарушением функции почечных канальцев. Особое место среди причин почечной остеодистрофии занимает диабетическая нефропатия. Ежегодно в мире 500 тыс. больных СД начинают получать заместительную почечную терапию вследствие развития почечной недостаточности до терминальной стадии [12].

На терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) наблюдается комплекс метаболических нарушений, приводящих к повышению уровня ПТГ, изменению качества и прочности костной ткани. К ним относятся гипокальциемия, гиперфосфатемия, дефицит активного мета-



болита витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, нарушение обратной регуляции функции VDR, чувствительности и экспрессии CaR (кальций-чувствительных рецепторов) [13]. Главный патогенетический фактор почечной остеодистрофии – нарушение почечного синтеза и изменение концентрации в сыворотке крови активных метаболитов витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из-за выраженного дефицита ферментов почек – 1α -гидроксилазы и 24 -гидроксилазы.

Хронический дефицит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ приводит к повышению секреции ПТГ и формированию симптомокомплекса вторичного гиперпаратиреоза. При уремии в паращитовидных железах может также происходить клональная экспансия клеток – носителей генных мутаций, способствующих росту этих желез и формированию в них узелковой гиперплазии [34]. Кроме того, при вторичном гиперпаратиреозе отмечаются снижение уровня кальций-связывающего протеина в сыворотке крови и экспрессия CaR, что ослабляет ингибирующее воздействие кальция на пролиферацию клеток паращитовидных желез [34]. Важным патогенетическим звеном изменений, происходящих в кост-

ной ткани у пациентов с терминальной стадией ХБП, является формирование фиброзно-кистозного остеоита в результате избытка ПТГ, развитие остеомалации на фоне выраженного дефицита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и интоксикация алюминием при длительном нахождении на гемодиализе (рис. 2).

Вторичный гиперпаратиреоз

Вторичный гиперпаратиреоз характеризуется гиперфункцией паращитовидных желез в ответ на хроническую гипокальциемию. Наиболее частая причина его развития – терминальная стадия ХБП. Вторичный гиперпаратиреоз также наблюдается при D-дефицитных и D-резистентных состояниях [33]:

- ✓ остеомалации;
- ✓ дефиците витамина D, возникающем из-за его нехватки в пище или недостаточной инсоляции, синдрома мальабсорбции и др.;
- ✓ приеме антирезорбтивных препаратов – бисфосфонатов, деносумаба;
- ✓ нарушении метаболизма витамина D на фоне лечения антиконвульсантами, цитостатиками;
- ✓ первичном дефиците 1α -гидроксилазы;
- ✓ первичном билиарном циррозе и другой хронической патологии печени;

- ✓ заболеваниях, сопровождающихся нарушением всасывания кальция в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), – резекция желудка или кишечника, снижение желудочной секреции и др.;
- ✓ приеме алюминийсодержащих антацидов;
- ✓ гиперфосфатемии;
- ✓ первичной гиперкальциурии;
- ✓ массивных гемотрансфузиях за счет добавления цитрата.

Все эти заболевания и состояния сопровождаются длительным хроническим дефицитом активного метаболита $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, снижением абсорбции кальция в кишечнике и уровня кальция в крови. На уменьшение уровня ионизированного кальция реагируют рецепторы CaR паращитовидных желез, что в комплексе приводит к стойкому повышению секреции ПТГ, влияющего на три основные мишени – почки, кишечник и костную ткань. В почках ПТГ активирует 1α -гидроксилазу и выработку $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. В результате повышается абсорбция кальция и фосфата в кишечнике. Кроме того, в почках ПТГ увеличивает реабсорбцию кальция и повышает экскрецию фосфата с мочой. В костной ткани он стимулирует функцию остеокластов и активность костной резорбции, благодаря чему кальций и фосфат костного гидроксиапа-



Рис. 2. Развитие почечной остеодистрофии

эндокринология



тита попадают в кровь. Все эффекты ПТГ направлены на повышение поступления кальция во внеклеточную жидкость и поддержание его нормальной концентрации в крови [33, 34].

Длительная гиперстимуляция функции паращитовидных желез и повышенный уровень ПТГ способствуют формированию симптомокомплекса вторичного гиперпаратиреоза. Он характеризуется быстрой потерей костной массы, развитием остеопороза и переломов, остеомалацией, проявляющейся мышечной слабостью, болями в костях, слабостью проксимальных мышечных групп, трудностями при подъеме по лестнице или вставании со стула, в тяжелых случаях – формированием внекостных кальцификатов [34].

Лечение остеопороза при эндокринных заболеваниях: роль альфакальцидола

В настоящее время для лечения остеопороза используется широкий арсенал препаратов, основной целью назначения которых является снижение риска переломов. В качестве самостоятельной терапии системного остеопороза применяются бисфосфонаты, деносумаб, терипаратид и стронция ранелат (вторая линия лечения). Все антиостеопоротические препараты назначаются на фоне базовой терапии солями кальция (в случае его недостаточного пищевого потребления), витамином D или его активным метаболитом – альфакальцидолом.

Альфакальцидол $1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$ (Альфа ДЗ-Тева®) – синтетический аналог естественных активных метаболитов витамина D. В отличие от нативного витамина D он превращается в D-гормон $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ за одну метаболическую стадию (минуя почки) при помощи печеночного фермента 25-гидроксилазы. Скорость образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ из альфакальцидола намного выше, чем из нативного витамина D, поэтому биологические эффекты первого проявляются быстрее и интенсивнее.

К основным биологическим и клиническим эффектам альфакальцидола относятся [35]:

- 1) усиление абсорбции кальция в ЖКТ и повышение кальциемии;
- 2) подавление гиперпродукции ПТГ паращитовидными железами и снижение благодаря этому активности костной резорбции;
- 3) стимуляция костного ремоделирования и синтеза костного матрикса путем прямого воздействия на VDR остеобластов, повышения их дифференцировки и функциональной активности (важный эффект при подавлении костеобразования у больных СД и принимающих ГК);
- 4) улучшение качества кости вследствие подавления перфорации трабекулярных пластин, усиления репарации костей, повышения синтеза костного матрикса и местных ростовых факторов;
- 5) снижение риска падений в результате повышения мышечной силы.

Необходимо отметить, что клинически значимые эффекты нативного витамина D проявляются только у лиц с его исходным дефицитом при нормальной функции почек, в то время как альфакальцидол активно превращается в D-гормон вне зависимости от уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ и функции почек [36]. Однако при лабораторно подтвержденном снижении уровня $25(\text{OH})\text{D}_3$ назначать альфакальцидол для его восполнения нецелесообразно, так как он лишь незначительно повышает уровень $25(\text{OH})\text{D}_3$ в сыворотке крови за счет пассивного снижения расхода его запасов в жировой ткани для синтеза D-гормона. Несмотря на то что $25(\text{OH})\text{D}_3$ сам по себе не оказывает выраженных клинических эффектов, сначала следует нормализовать его концентрацию в крови (выше 30 нг/мл), а потом лечить пациента активным метаболитом витамина D – альфакальцидолом.

Альфакальцидол успешно применяется для лечения и профилактики глюкокортикоидного остеопороза. Патогенетическая

основа – формирование отрицательного баланса кальция и повышение продукции ПТГ, уменьшение экспрессии VDR и развитие мышечной слабости на фоне приема ГК. В перечисленных ситуациях альфакальцидол оказывает более выраженный эффект на МПК и риск перелома позвонков, чем нативный витамин D. В исследовании J.D. Ringe и соавт. (2004) участвовало 204 больных, которые постоянно получали ГК и которым был поставлен диагноз «глюкокортикоидный остеопороз». В течение трех лет пациенты получали альфакальцидол в дозе 1 мкг/сут или витамин D₃ в дозе 1000 МЕ/сут. Результаты исследования продемонстрировали более выраженное повышение МПК в группе альфакальцидола по сравнению с группой витамина D₃: в позвоночнике – на 3,2% ($p < 0,0001$), в шейке бедра – на 1,8% ($p < 0,01$). Кроме того, у больных, получавших альфакальцидол, отмечено статистически более значимое снижение риска переломов позвонков – на 39% ($p = 0,005$) и риска всех типов переломов – на 48% ($p = 0,001$) [37].

В другом исследовании показано снижение риска переломов позвонков при глюкокортикоидном остеопорозе в 1,8 раза при лечении активными метаболитами витамина D по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием (ОР 0,56 (95% ДИ 0,34–0,92)) [38].

Еще один важный аспект лечения остеопороза при различных эндокринных заболеваниях – снижение риска падений, который, как указывалось ранее, значительно повышается на фоне СД, выраженной почечной недостаточности и при применении больших доз ГК. В ряде исследований продемонстрировано положительное влияние альфакальцидола на мышечную силу, равновесие и координацию тела и функциональные возможности пациентов [39]. Так, лечение альфакальцидолом значительно снижало риск падений у пожи-



лых пациентов (ОР 0,45 (95% ДИ 0,21–0,97), $p = 0,042$) [40].

Для пациентов с вторичным гиперпаратиреозом или почечной остеодистрофией альфакальцидол является препаратом выбора вследствие целого ряда клинических эффектов: способности значительно повышать кишечную абсорбцию кальция, подавлять гиперпродукцию ПТГ и стимулировать активность костного ремоделирования. У пациентов с почечной недостаточностью, в том числе терминальной стадией ХБП на гемодиализе, тера-

пия альфакальцидолом в дозах от 0,5 мкг в сутки до 4 мкг два-три раза в неделю повышает уровень сывороточного кальция, снижает уровень ПТГ и способствует увеличению МПК, уменьшая таким образом проявления остеопении и остеопении [41–43]. Самый существенный эффект альфакальцидола в профилактике падений – снижение риска последних на 71% при приеме препарата 1 мкг/сут – наблюдался также у пожилых больных со сниженной фильтрационной способностью почек [44]. При этом аль-

факальцидол продемонстрировал хороший профиль безопасности: частота гиперкальциемии – 1,1%, риск развития нефролитиаза отсутствовал [45].

Заключение

Остеопороз и остеопатии, возникающие на фоне ряда эндокринных заболеваний, характеризуются патогенетическими и клиническими особенностями, которые открывают широкие возможности и перспективы для назначения терапии активным метаболитом витамина D – альфакальцидолом. ☼

Литература

1. Болезнь Иценко – Кушинга / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2011.
2. Díez-Pérez A., Hooven F.H., Adachi J.D. et al. Regional differences in treatment for osteoporosis. The Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW) // *Bone*. 2011. Vol. 49. № 3. P. 493–498.
3. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L. et al. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // *QJM*. 2000. Vol. 93. № 2. P. 105–111.
4. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P. et al. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum*. 2003. Vol. 48. № 11. P. 3224–3229.
5. Hofbauer L.C., Rauner M. Minireview: live and let die: molecular effects of glucocorticoids on bone cells // *Mol. Endocrinol*. 2009. Vol. 23. № 10. P. 1525–1531.
6. Lekamwasam S., Adachi J.D., Agnusdei D. et al. A framework for the development of guidelines for the management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Osteoporos. Int*. 2012. Vol. 23. № 9. P. 2257–2276.
7. Rizzoli R., Adachi J.D., Cooper C. et al. Management of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Calcif. Tissue Int*. 2012. Vol. 91. № 4. P. 225–243.
8. Kanis J.A., Johansson H., Oden A. et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk // *J. Bone Miner. Res*. 2004. Vol. 19. № 6. P. 893–899.
9. Rochefort G.Y., Pallu S., Benhamou C.L. Osteocyte: the unrecognized side of bone tissue // *Osteoporos. Int*. 2010. Vol. 21. № 9. P. 1457–1469.
10. Den Uyl D., Bultink I.E., Lems W.F. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis // *Curr. Rheumatol. Rep*. 2011. Vol. 13. № 3. P. 233–240.
11. Schacht E., *Strategic Business Unit Bone, Byk Gulden*. Обоснование назначения альфакальцидола (Альфа Д3-Тева) для лечения инволютивного остеопороза у женщин, а также для профилактики и лечения кортикоидиндуцированного остеопороза // *Международный эндокринологический журнал*. 2010. Т. 6. № 30 // www.mif-ua.com/archive/article_print/14128.
12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Сунцов Ю.И. и др. Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» Федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально-значимыми заболеваниями 2007–2012 годы» // *Сахарный диабет*. 2013. S2. С. 2–48.
13. De Amorim F.P., Ornelas S.S., Diniz S.F. et al. Imbalance of RANK, RANKL and OPG expression during tibial fracture repair in diabetic rats // *J. Mol. Histol*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 401–408.
14. Wang W., Zhang X., Zheng J., Yang J. High glucose stimulates adipogenic and inhibits osteogenic differentiation in MG-63 cells through cAMP/protein kinase A/extracellular signal-regulated kinase pathway // *Mol. Cell. Biochem*. 2010. Vol. 338. № 1–2. P. 115–122.
15. Saito M., Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus // *Osteoporos. Int*. 2010. Vol. 21. № 2. P. 195–214.
16. Молитвослова Н.А., Галстян Г.Р. Остеопороз и сахарный диабет: современный взгляд на проблему // *Сахарный диабет*. 2013. № 1. С. 57–62.
17. Yang J., Zhang X., Wang W., Liu J. Insulin stimulates osteoblast proliferation and differentiation through ERK and PI3K in MG-63 cells // *Cell Biochem. Funct*. 2010. Vol. 28. № 4. P. 334–341.
18. Yamaguchi T., Kanazawa I., Yamamoto M. et al. Associations between components of the metabolic syndrome versus bone mineral density and vertebral fractures in patients with type 2 diabetes // *Bone*. 2009. Vol. 45. № 2. P. 174–179.
19. Hirano Y., Kishimoto H., Hagino H., Teshima R. The change of bone mineral density in secondary osteoporosis and vertebral fracture incidence // *J. Bone Miner. Metab*. 1999. Vol. 17. № 2. P. 119–124.
20. Hamilton E.J., Rakic V., Davis W.A. et al. Prevalence and predictors of osteopenia and osteoporosis in adults with type 1 diabetes // *Diabet. Med*. 2009. Vol. 26. № 1. P. 45–52.
21. Mastrandrea L.D., Wactawski-Wende J., Donahue R.P. et al. Young women with type 1 diabetes have lower bone mineral density that persists over time // *Diabetes Care*. 2008. Vol. 31. № 9. P. 1729–1735.
22. Tuominen J.T., Impivaara O., Puukka P., Ronnema T. Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 1999. Vol. 22. № 7. P. 1196–1200.

Эндокринология



23. *Adami S.* Bone health in diabetes: considerations for clinical management // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 5. P. 1057–1072.
24. *Nicodemus K.K., Folsom A.R.* Iowa Women's Health Study. Type 1 and type 2 diabetes and incident hip fractures in postmenopausal women // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 7. P. 1192–1197.
25. *Lipscombe L.L., Jamal S.A., Booth G.L., Hawker G.A.* The risk of hip fractures in older individuals with diabetes: a population-based study // *Diabetes Care.* 2007. Vol. 30. № 4. P. 835–841.
26. *Schwartz A.V., Sellmeyer D.E., Ensrud K.E. et al.* Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 32–38.
27. *Ivers R.Q., Cumming R.G., Mitchell P. et al.* Diabetes and risk of fracture: The Blue Mountains Eye Study // *Diabetes Care.* 2001. Vol. 24. № 7. P. 1198–1203.
28. *Patel S., Hyer S., Tweed K. et al.* Risk factors for fractures and falls in older women with type 2 diabetes mellitus // *Calcif. Tissue Int.* 2008. Vol. 82. № 2. P. 87–91.
29. *Kim J.H., Jung M.H., Lee J.M. et al.* Diabetic peripheral neuropathy is highly associated with nontraumatic fractures in Korean patients with type 2 diabetes mellitus // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2012. Vol. 77. № 1. P. 51–55.
30. *Strotmeyer E.S., Cauley J.A., Schwartz A.V. et al.* Reduced peripheral nerve function is related to lower hip BMD and calcaneal QUS in older white and black adults: the Health, Aging, and Body Composition Study // *J. Bone Miner. Res.* 2006. Vol. 21. № 11. P. 1803–1810.
31. *Svoren B.M., Volkening L.K., Wood J.R., Laffel L.M.* Significant vitamin D deficiency in youth with type 1 diabetes mellitus // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154. № 1. P. 132–134.
32. *Ceglia L.* Vitamin D and its role in skeletal muscle // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12. № 6. P. 628–633.
33. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism / ed. M.J. Favus.* 4th ed. USA, 1999.
34. *Гарднер Д., Шобек Д.* Базисная и клиническая эндокринология. Т. 2. М.: Бином, 2011.
35. *Дамбахер М.А., Шахт Е.* Остеопороз и активные метаболиты витамина D: мысли, которые приходят в голову // *EULAR. Switzerland*, 1996.
36. *Ринг Дж.Д.* Кальций, витамин D и его метаболиты в лечении остеопороза, связанного с длительным применением глюкокортикоидов // *Русский медицинский журнал.* 2002. Т. 10. № 22. С. 1022.
37. *Ringe J.D., Dorst A., Faber H. et al.* Superiority of alfacalcidol over plain vitamin D in the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2004. Vol. 24. № 2. P. 63–70.
38. *De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A. et al.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D₃ analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
39. *Dukas L., Schacht E., Bischoff H.A.* Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone and a minimal calcium intake of more than 512 mg/day // *Osteoporos. Int.* 2003. Vol. 14. P. S34.
40. *Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S. et al.* Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2004. Vol. 52. № 2. P. 230–236.
41. *Brandi L., Dagaard H., Egsmose C. et al.* Intermittent intravenous followed by intermittent oral 1 alpha(OH)D₃ treatment of secondary hyperparathyroidism in uraemia // *J. Intern. Med.* 1996. Vol. 239. № 4. P. 353–360.
42. *Hamdy N.A., Kanis J.A., Beneton M.N. et al.* Effect of alfacalcidol on natural course of renal bone disease in mild to moderate renal failure // *BMJ.* 1995. Vol. 310. № 6976. P. 358–363.
43. *Rapoport J., Mostoslavski M., Ben-David A. et al.* Successful treatment of secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients with oral pulse 1-alpha-hydroxy-cholecalciferol therapy // *Nephron.* 1996. Vol. 72. № 2. P. 150–154.
44. *Dukas L., Schacht E., Mazon Z., Stähelin H.B.* Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min // *Osteoporos. Int.* 2005. Vol. 16. № 2. P. 198–203.
45. *Orimo H.* Clinical application of 1α(OH) D₃ in Japan // *Akt. Rheumatol.* 1994. Suppl. 19. P. 27–30.

Pathogenetic Justification of Administering Alfacalcidol for Treatment of Osteoporosis in Some Endocrine Diseases

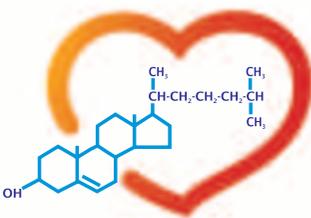
L.A. Marchenkova

Russian Scientific Center of Medical Rehabilitation and Balneology

Contact person: Larisa Aleksandrovna Marchenkova, MarchenkovaLA@rncmrik.com

Benefits of active metabolite of vitamin D (alfacalcidol) over native vitamin D as well as its biological and clinical effects mediated via activity of 1,25(OH)₂D₃ and discussed, which determine a rationale for its use in treatment of osteoporosis under various endocrine diseases. It is demonstrated that use of alfacalcidol (Alpha D3-Teva®) is among important links in prophylaxis of falls and fractures in such patients.

Key words: glucocorticoid osteoporosis, diabetic osteopathy, renal osteodystrophy, secondary hyperparathyroidism, fractures, falls, alfacalcidol



ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в работе

6-й Санкт-Петербургской школы (с международным участием) по диагностике и лечению атеросклероза,

которая будет проходить **с 25 по 26 февраля 2016 года** в Санкт-Петербурге по адресу: **Батайский пер., д. 3а, гостиница «СокоС Олимпия Гарден»**, станция метро «Технологический институт».

25–26/02/2016

Санкт-Петербург

АДРЕС
СЕКРЕТАРИАТА
ШКОЛЫ:

ООО «Семинары,
Конференции
и Форумы»

Телефоны:
+7-812-943-36-62;
+7-812-339-89-70;

e-mail:
conference@scaf-spb.ru

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Национальное общество по изучению атеросклероза
- Российское кардиологическое общество
- Комитет по здравоохранению правительства Санкт-Петербурга
- Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет
- Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
- Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины
- Санкт-Петербургское отделение Национального общества по изучению атеросклероза

ТЕМАТИКА ШКОЛЫ:

< РАЗДЕЛ 1

Новые фармакологические возможности лечения коронарного атеросклероза с позиций обновленной концепции сердечно-сосудистого риска. Терапевтические мишени первичной и вторичной профилактики коронарной болезни сердца. Атеросклероз и нарушения сердечного ритма. Атеротромбоз и антитромботическая терапия

< РАЗДЕЛ 2

Гипертоническая болезнь и атеросклероз. Атеросклероз и сопутствующие заболевания печени, почек и эндокринной системы. Метаболический синдром — рациональное соотношение медикаментозной терапии и здорового образа жизни

< РАЗДЕЛ 3

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Гиполипидемические лекарственные средства последнего поколения. Комбинированная антиатерогенная и гиполипидемическая терапия. Семейные гиперхолестеринемии

< РАЗДЕЛ 4

Последние достижения инструментальных инвазивных и неинвазивных методов исследования атеросклеротического поражения сосудов. Новейшие данные о липидных и нелипидных маркерах атерогенеза. Современная лабораторная и генетическая диагностика нарушений липидного обмена. Принципы организации и функционирования Липидного центра

< РАЗДЕЛ 5

Новые направления научных и клинических исследований в области атеросклероза. Инструментальное структурно-функциональное тестирование прогрессирующего атеросклероза (УЗИ брахиоцефальных артерий, анализ поток-зависимой вазодилатации, определение коронарного кальциевого индекса с помощью мультисрезовой компьютерной томографии, магнитно-резонансная ангиография в оценке стабильности атеросклеротической бляшки)

< ТЕМЫ ДЛЯ ДИСКУССИИ:

- Атеросклероз и остеопороз: есть ли точки соприкосновения? Влияние антигипертензивной и липидснижающей терапии на развитие остеопороза
- Гендерные и возрастные особенности первичной и вторичной профилактики клинических осложнений атеросклероза
- Атеросклероз периферических артерий. Согласованные и несогласованные позиции
- Атеросклероз, психоэмоциональный стресс и поведенческие факторы риска

Подробная информация об условиях участия в школе размещена на сайте:

www.scaf-spb.ru



Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова

Золедроновая кислота в лечении остеопороза

Е.Г. Зоткин

Адрес для переписки: Евгений Германович Зоткин, ezotkin@mail.ru

Остеопороз – одно из самых распространенных хронических заболеваний костно-мышечной системы, поражающее как женщин, так и мужчин старшего возраста. С целью минимизации нежелательных явлений, связанных с пероральным приемом бисфосфонатов, были синтезированы бисфосфонаты для парентерального введения (золедроновая кислота). Клинические исследования показали ее эффективность при постменопаузальном, глюкокортикоидном остеопорозе и остеопорозе у мужчин. В нашей стране несколько лет назад был зарегистрирован дженерик золедроновой кислоты – Резокластин ФС. Клинический опыт свидетельствует о том, что Резокластин ФС в дозе 5 мг по своим основным эффектам на костную ткань не уступает оригинальному препарату.

Ключевые слова: остеопороз, золедроновая кислота, дженерики

Остеопороз (ОП) считается одним из самых распространенных хронических заболеваний костно-мышечной системы, поражающим как женщин, так и мужчин старшего возраста.

Эпидемиология остеопороза

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах и регионах, свидетельствуют о высокой заболеваемости ОП. Реальную картину распространенности ОП в популяции удалось установить благодаря внедрению в клиническую практику денситометрии.

Так, в США около 55% лиц старше 50 лет имеют низкие показатели минеральной плотности костной ткани (МПК). При этом согласно прогнозу количество больных ОП к 2020 г. вырастет примерно в 1,5 раза [1], что обусловлено старением населения.

ОП в России выявляется в среднем у 30,5–33,1% женщин и у 22,8–24,1% мужчин старше 50 лет, что составляет более 10 млн человек [2].

Эпидемиология остеопоротических переломов

Низкоэнергетические переломы рассматриваются не только как

основное проявление ОП, но и как его осложнение.

Частота переломов в популяции достаточно хорошо изучена. Крупное эпидемиологическое исследование EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) показало, что распространенность вертебральных переломов среди жителей Европы составляет 11,5% у женщин в возрасте 50–54 лет и достигает 34,8% в возрастной категории 75–79 лет [3]. Установлено, что частота вертебральных переломов у мужчин и женщин в возрасте 65–69 лет примерно одинаковая – 12–13%. Однако среди лиц более старшего возраста таковые преобладали у женщин. Этот факт может быть обусловлен более высокой продолжительностью жизни женщин по сравнению с мужчинами.

По данным литературы, около 40% женщин в возрасте старше 50 лет в будущем будут иметь хотя бы один вертебральный перелом [4]. При этом потенциальный риск перелома бедра у женщин старше 50 лет составляет 17,5%, а перелома костей предплечья – 16%. Среди мужчин расчетные показатели составили 6 и 2,5% соответственно.

Анализ эпидемиологических исследований свидетельствует о том, что частота вертебраль-



ных переломов зависит не только от пола и возраста, но и этнической принадлежности и места проживания. Так, распространенность позвоночных переломов выше у белых американцев, немцев, шведов. Самая низкая частота переломов отмечена среди финнов и испанцев.

Единственное проспективное популяционное исследование, проведенное в России, показало, что частота новых случаев вертебральных переломов в год составляет 5,9% у мужчин и 9,9% у женщин 50 лет и старше [5].

Факторы риска снижения МПК

Факторы риска снижения МПК представлены в таблице. Именно на основании выявления факторов риска ОП следует направлять пациентов на денситометрию. Необходимо отметить, что МПК в отсутствие низкоэнергетических переломов в анамнезе является лучшим предиктором переломов.

Факторы риска переломов

Низкая МПК не единственный фактор риска переломов. В настоящее время для расчета абсолютного риска переломов во многих странах принята модель FRAX, позволяющая оценить вероятность развития переломов (перелома бедра и всех основных остеопоротических переломов) в течение последующих десяти лет жизни.

Стратегия лечения

Учитывая высокую медико-социальную значимость ОП, несколько десятков лет назад стали разрабатывать лекарственные методы лечения, направленные на укреп-

ление костной ткани и повышение ее качества.

Опыт клинического применения антиостеопоротических лекарственных средств антирезорбтивного (антикатаболического) или анаболического действия позволяет утверждать, что ОП – курабельное заболевание. Это означает, что в подавляющем большинстве случаев на фоне применения антиостеопоротических препаратов наблюдается увеличение МПК. Повышение МПК ассоциируется со снижением риска переломов.

Однако переносить результаты, полученные в ходе клинических исследований, на практику достаточно сложно: снижение риска переломов не всегда приводит к достижению основной цели лечения – отсутствию переломов. Снижение относительного риска остеопоротических переломов не тождественно излечению или выздоровлению.

В то же время благодаря арсеналу доступных методов лечения ОП в большинстве случаев удается достичь значений МПК, соответствующих возрастной норме. Иными словами, Z-критерий, указывающий на разницу между значением МПК у конкретного пациента и возрастным референтным показателем, стремится к нулю (в стандартном отклонении) или к 100%.

Одним из первых методов лечения ОП стала заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрогенами. Крупномасштабные исследования подтвердили эффективность такого подхода: в первые несколько лет происходило повышение МПК. Полу-

чены также данные о снижении относительного риска переломов позвоночника и некоторых периферических переломов, включая перелом бедра [6]. Однако после прекращения терапии эстрогенами МПК вновь снижалась. Кроме того, продолжительность ЗГТ имеет возрастные ограничения. Необходимо отметить, что эффективность ЗГТ доказать достаточно сложно, поскольку пик остеопоротических переломов приходится на 65–75 лет, когда ЗГТ уже не применяется.

Существуют также опасения в отношении использования эстрогенов из-за повышения риска развития некоторых онкологических заболеваний у женщин (инвазивный рак молочной железы, рак яичников).

Поскольку в ранний период менопаузы значительно ускоряется костная резорбция, осуществлялся поиск лекарственных средств, способных ее затормозить. В конце 1960-х гг. появился первый специфический препарат для лечения остеопороза – кальцитонин лосося. Однако впоследствии выяснилось, что он уступает по эффективности новому классу препаратов – бисфосфонатам.

На фармацевтический рынок для лечения ОП были одновременно выведены два препарата: алендронат и ризедронат. Ранее бисфосфонаты применялись при метастазах в кость и миеломной болезни.

Преимущества бисфосфонатов оказались неоспоримы. Во-первых, клинические исследования подтвердили их высокую эффективность. Результаты многочисленных метаанализов,

Таблица. Факторы риска для определения показаний к проведению денситометрии

Возраст < 50 лет	Возраст 50–64 года	Возраст ≥ 65 лет
Низкоэнергетические переломы Длительный прием глюкокортикостероидов Гипогонадизм или ранняя менопауза (≤ 45 лет) Синдром мальабсорбции Хронические воспалительные заболевания Первичный гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз	Низкоэнергетические переломы после 40 лет Длительный прием глюкокортикостероидов Перелом бедра у родителей Злоупотребление алкоголем Низкий вес (< 60 кг) или потеря веса > 10 кг по сравнению с весом в возрасте 25 лет Ранняя менопауза	Все мужчины и женщины



систематических обзоров, рандомизированных клинических исследований свидетельствовали о том, что длительное применение антиостеопоротических препаратов у пациентов с диагнозом ОП приводит к снижению риска переломов проксимального отдела бедренной кости в среднем на 30–40%, вертебральных переломов – на 40–75%, основных остеопоротических переломов – на 20–30%. Относительный риск переломов снижался достаточно быстро. Уже через год от начала терапии достоверно уменьшался риск компрессионных переломов позвонков. К третьему году непрерывного использования антиостеопоротических препаратов достоверно снижался риск переломов бедра и других невертебральных переломов. Во-вторых, пероральные бисфосфонаты обладали хорошей переносимостью. Частота нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта была низкой. В-третьих, удобство применения (один раз в неделю) способствовало сохранению высокой приверженности пациентов лечению. В-четвертых, стоимость лечения ОП бисфосфонатами оказалась невысокой, особенно в последние два десятилетия, когда на фармацевтическом рынке появились дженерики алендроната и ризедроната. Продленные клинические исследования по алендронату и ризедронату подтвердили правильность выбора такой тактики лечения. Их основной эффект (снижение

риска перелома) сохранялся в течение шести, восьми, десяти лет, что было крайне важно при лечении пациентов с тяжелым ОП, протекавшим с «каскадами» переломов.

Трудности в лечении постменопаузального ОП появились тогда, когда была зафиксирована плохая переносимость пероральных бисфосфонатов. На фоне проводимой терапии на первый план вышли такие нежелательные явления, как эзофагит и гастрит, сопровождающиеся болями в эпигастральной области, изжогой, горечью во рту, эндоскопически проявляющиеся дефектом слизистой оболочки пищевода и желудка. Для их предотвращения были синтезированы бисфосфонаты для парентерального (внутривенного) введения.

Золедроновая кислота

В 2007 г. опубликованы результаты большого по своей статистической мощности международного многоцентрового рандомизированного плацебоконтролируемого двойного слепого исследования HORIZON-PFT (Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly – Pivotal Fracture Trial) [7]. Пациентки с ОП были рандомизированы на две группы: одна группа получала внутривенно золедроновую кислоту в дозе 5 мг, которая вводилась в течение 15 минут (день 0, месяц 12 и 24), вторая группа получала плацебо. Обе группы дополнительно получали терапию кальцием (1000–1500 мг/день

в пересчете на элементарный кальций) и нативными формами витамина D₃ (400–1200 МЕ/день). Больные наблюдались в течение трех лет.

В исследование включались женщины в возрасте 65–89 лет, у которых МПК шейки бедренной кости составила -2,5 стандартного отклонения по Т-критерию при наличии или отсутствии компрессионных переломов, установленных с помощью рентгеноморфометрии, или ≤ -1,5 стандартного отклонения при наличии двух компрессионных переломов легкой степени или одного средней степени тяжести.

Пациентки были разделены на две страты. В первую вошли те, кто не получал специфической антиостеопоротической терапии до рандомизации, во вторую – принимавшие ранее антиостеопоротические препараты (ЗГТ, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин лосося). Критериями исключения служили выявленная в период скрининга гипо- или гиперкальциемия, а также низкая скорость клубочковой фильтрации (< 30 мл/мин/1,73 м²) или протеинурия. Основная конечная точка – новые вертебральные переломы в первой страте и переломы проксимального отдела бедренной кости в обеих стратах. Вторичные конечные точки – любые невертебральные переломы, клинические вертебральные переломы. Кроме того, изменение МПК в шейке бедра и поясничном отделе позвоночника, а также изменения маркеров костного обмена (сывороточного С-телопептида коллагена 1-го типа, костно-специфичной щелочной фосфатазы и N-терминального пропептида коллагена 1-го типа).

Три инфузии золедроновой кислоты в дозе 5 мг способствовали снижению риска всех основных остеопоротических переломов, включая вертебральные и переломы шейки бедра. Относительный риск вертебральных переломов уменьшился на 70% (рис. 1), что оказалось значительно выше

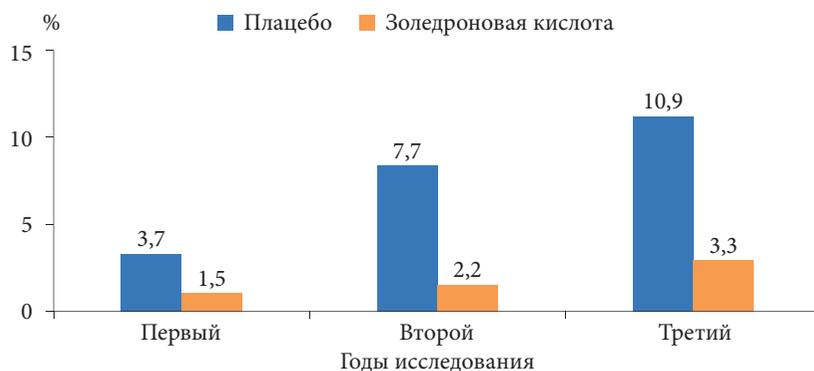


Рис. 1. Снижение риска и частоты вертебральных переломов



по сравнению с бисфосфонатами, которые принимались внутрь (от 40 до 59%). Достоверно уменьшалась частота переломов шейки бедра – относительный риск через три года снизился на 41% (рис. 2). Отмечено также сокращение риска всех невертебральных переломов, клинических переломов, включая клинические вертебральные переломы, – на 25, 33 и 77% соответственно ($p < 0,001$).

В группе пациентов, получавших золедроновую кислоту, отмечено статистически значимое повышение МПК в общем показателе бедра на 6,02%, в шейке бедра – на 5,06%, поясничных позвонках – на 6,7%. Все три маркера костного обмена снизились к 12-му месяцу более чем на 50% и оставались на этом уровне в течение всего периода наблюдения.

В 2012 г. были опубликованы результаты продленной фазы исследования HORIZON-PFT. Был сделан вывод: длительное применение золедроновой кислоты (в течение шести лет) возможно лишь в случае тяжелого ОП с высоким риском вертебральных переломов.

Параллельно с HORIZON-PFT стартовало исследование HORIZON-RFT, целью которого стало изучение риска повторных переломов после перелома бедренной кости. В HORIZON-RFT было включено 2126 пациентов с низкоэнергетическим переломом бедра. Одна группа получала золедроновую кислоту, другая – плацебо. Медиана наблюдения – 1,9 года. Применение золедроновой кислоты привело к статистически значимому снижению относительного риска вертебральных переломов (на 46%), других новых остеопоротических переломов (на 39%) и невертебральных переломов (на 27%).

Один из наиболее важных вопросов клинической практики – влияние возраста пациента на эффективность и переносимость медикаментозной терапии.

Поскольку остеопению правомерно можно отнести к гериатрическим синдромам, результаты

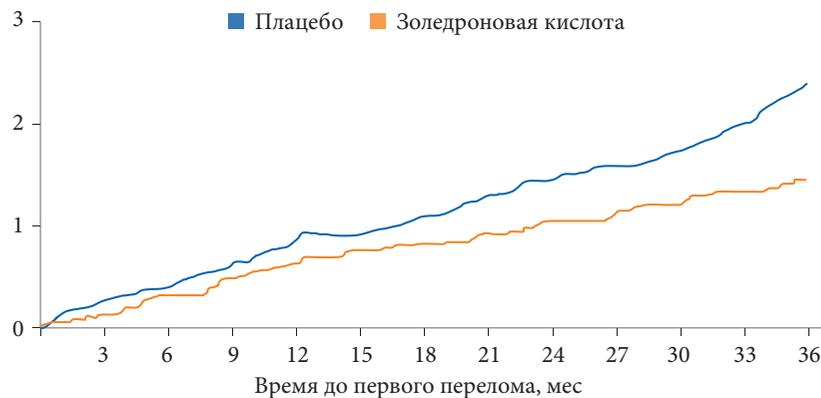


Рис. 2. Снижение относительного риска переломов шейки бедра

завершившихся исследований были пересмотрены с точки зрения оценки дополнительных факторов риска на конечные точки. Так, общее количество пациентов исследований HORIZON-PFT и HORIZON-RFT составило 4761 пациент старше 65 лет и 2083 пациента старше 75 лет. При проведении post hoc теста не было выявлено каких-либо различий в эффективности и переносимости золедроновой кислоты как среди мужчин, так и среди женщин. Однако отмечено, что антипереломный эффект в отношении вертебральных переломов был более выраженным среди женщин более молодого возраста. Следующий этап клинических исследований был посвящен доказательству эффективности золедроновой кислоты для лечения ОП у мужчин [8], глюкокортикостероидного ОП [9]. Результаты, полученные в ходе сравнительных клинических исследований (с другими пероральными бисфосфонатами), позволили авторам утверждать, что эффект золедроновой кислоты на показатели МПК и маркеры костного обмена был не хуже, чем эффект алендроната и ризедроната соответственно. Продолжительность наблюдения за пациентами в сравнительных исследованиях, как правило, ограничивается одним или двумя годами, при этом не ставится задача доказать антипереломный эффект используемого лекарственного средства.

Возможность использования ибандроната (внутривенное введение) при постменопаузальном ОП оценивалась в клиническом исследовании DIVA (Dosing Intravenous Administration). Авторы доказали сопоставимость влияния ибандроната на МПК и костные маркеры при различных режимах внутривенного введения (2 мг каждые два месяца или 3 мг каждые три месяца) по сравнению с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг [10]. Через два года лечения в группе, получавшей 3 мг ибандроната внутривенно, прирост МПК в позвоночнике составил 6,3%, в группе, получавшей ибандронат перорально, только 4,8% ($p < 0,05$).

В результате бисфосфонаты для внутривенного введения стали использоваться наравне с пероральными бисфосфонатами. Основным показанием для назначения первых является плохая переносимость вторых. Желание пациента получить внутривенные формы дискретно (один раз в год для золедроновой кислоты и один раз в квартал для ибандроната) может считаться относительным показанием.

Необходимо констатировать, что во многих странах Европы, а также в России на фармацевтическом рынке стали доминировать дженерики бисфосфонатов. Более широкое использование дженериков обусловлено необходимостью снижения затрат на лечение хронических заболеваний, требу-

эндокринология



ющих длительного применения лекарственных средств. В нашей стране несколько лет назад был зарегистрирован дженерик золедроновой кислоты – Резокластин ФС 5 мг (ЗАО «Ф-Синтез») в виде концентрата для приготовления раствора. Поскольку сравнительных исследований оригинального и воспроизведенного препарата золедроновой кислоты не проводилось, был обобщен клинический опыт ряда медицинских организаций, применявших Резокластин ФС 5 мг для лечения различных форм ОП (постменопаузального, глюко-

кортикостероидного, вторичного – на фоне хронических заболеваний). Российская ассоциация по остеопорозу инициировала ретроспективное исследование. В него вошли 23 пациента, получивших хотя бы одну инфузию и наблюдавшихся не менее одного года.

Основные результаты исследования опубликованы в 2014 г. Авторы показали, что Резокластин ФС обладает антирезорбтивным эффектом: снижение маркера костной резорбции С-телопептида коллагена 1-го типа на 79% через три месяца после первой инфу-

зии. Отмечен прирост МПК в позвоночнике на 3,4% через год и на 5,7% через два года наблюдения после повторной инфузии, в шейке бедра – на 1,6 и 2,5% соответственно [11].

Заключение

Внутривенные формы бисфосфонатов стали широко использоваться при лечении ОП различного генеза. Появление отечественного препарата золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг) повысило доступность терапии при сохранении ее эффективности. ❁

Литература

1. Burge R., Dawson-Hughes B., Solomon D.H. et al. Incidence and economic burden of osteoporosis related fractures in the United States, 2005–2025 // J. Bone Miner. Res. 2007. Vol. 22. № 3. P. 465–475.
2. 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.
3. O'Neill T.W., Felsenberg D., Varlow J. et al. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study // J. Bone Miner. Res. 1996. Vol. 11. № 7. P. 1010–1018.
4. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis // Am. J. Med. 1997. Vol. 103. Suppl. 2A. P. 3S–11S.
5. Михайлов Е.Е., Меньшикова Л.В., Ершова О.Б. Эпидемиология остеопороза и переломов в России // Остеопороз и остеопатии. 2003. Приложение. С. 44.
6. Torgenson D.L., Bell-Suer S.E. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials // JAMA. 2001. Vol. 285. № 22. P. 2891–2897.
7. Black M.D., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
8. Boonen S., Reginster J.-Y., Kaufman J.-M. et al. Fracture risk and zoledronic acid therapy in men with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 18. P. 1714–1723.
9. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K. et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // Lancet. 2009. Vol. 373. № 9671. P. 1253–1263.
10. Delmas P.D., Adami S., Strugala C. et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // Arthritis Rheum. 2006. Vol. 54. № 6. P. 1838–1846.
11. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Бахарева И.В. и др. Эффективность и переносимость Резокластина ФС (5 мг) при лечении остеопороза: ретроспективный анализ // Остеопороз и остеопатии. 2014. № 3. С. 22–26.

Zoledronic Acid in Treatment of Osteoporosis

Ye.G. Zotkin

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Contact person: Yevgeny Germanovich Zotkin, ezotkin@mail.ru

Osteoporosis is one of the most common chronic diseases of musculoskeletal system occurring both in elderly females and males. In order to minimize adverse events related to oral administration of bisphosphonates there were synthesized bisphosphonates for parenteral use (zoledronic acid). Clinical studies demonstrated its efficacy during post-menopause, glucocorticoid osteoporosis and osteoporosis in males. Several years ago, a generic form of zoledronic acid such as Rezoklastin FS has been registered in Russia. Clinical experience evidences that in terms of the main effects on bone tissue Rezoklastin FS at dose of 5mg was not inferior to the brand drug.

Key words: osteoporosis, zoledronic acid, generic drugs



Ф-СИНТЕЗ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

*... время разрушает все...
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

ЛСР-003578/10-290410



Информация для специалистов здравоохранения

Реклама



ЗАО «Ф-Синтез»
143422, Московская область,
Красногорский район, с. Петрово-Дальнее
Тел.: (495) 644-37-67, Факс: (495) 608-13-80
e-mail: info@f-sintez.ru, www: f-sintez.ru



Роль кальция в профилактике и лечении остеопороза

Е.А. Пигарова

Адрес для переписки: Екатерина Александровна Пигарова, kpigarova@gmail.com

Кальций является одним из основных компонентов организма человека. Первые научные изыскания адекватности потребления кальция были сосредоточены на ранних этапах жизни человека – младенчестве и детстве. Исследования последних десятилетий показали важность данного микроэлемента на всех этапах жизненного цикла. В статье подробно рассматривается роль кальция в профилактике и терапии остеопороза.

Ключевые слова: кальций, остеопороз, витамин D₃, профилактика, костная плотность, лактазная недостаточность, аллергия на молочный белок

Введение

Кальций является основным компонентом организма человека [1]. Первые научные изыскания адекватности потребления кальция были сосредоточены на ранних этапах жизни человека, прежде всего на периоде роста в младенчестве и детстве. Исследования последних десятилетий показали важность данного микроэлемента на все этапах жизненного цикла.

Содержание кальция в организме

Более 99% (1,2–1,4 кг) кальция содержится в костях и зубах и менее 1% – во внеклеточной жидкости, в частности в сыворотке крови. Общий сывороточный пул кальция составляет 1200–1400 мг. Нормальная концентрация кальция в сыворотке крови в среднем – 2,15–2,55 ммоль/л. Концентрация кальция в указанном диапазоне поддерживается сложной гормональной регуляцией. Сывороточ-

ный уровень кальция не зависит от колебаний его содержания в рационе.

Снижение содержания кальция в сыворотке крови вызывает немедленный ответ организма на его повышение. Восстановление уровня до нормальных значений наблюдается уже через несколько минут. Таким образом, сывороточный кальций не является точным индикатором содержания кальция в организме [1, 2].

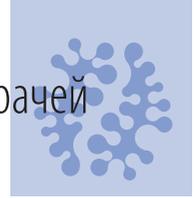
При потреблении кальция с пищей или в виде пищевых добавок средняя абсорбция составляет примерно 30%. Скорость всасывания может меняться в широких диапазонах. На это, в частности, влияют такие факторы, как беременность (кальций требуется для растущего плода), увеличенные скорости абсорбции кальция в кишечнике (в процессе старения процент всасывания прогрессивно снижается) [3].

Всасывание кальция происходит во всех отделах желудочно-кишечного тракта, однако с разной интенсивностью. Наибольшее количество кальция – порядка 65% всасывается в отделах с рН 6,5–7,5, например в подвздошной кишке. Всасывание кальция происходит с помощью пассивного транспорта и зависит от количества кальция в кишечнике, скорости транзита, среды рН, а также растворимости соли кальция [1].

Концентрация кальция во внеклеточной жидкости представляет собой динамический баланс кишечной абсорбции, почечной реабсорбции и костной резорбции. Среднее потребление кальция с пищей составляет около 1000 мг в сутки. В кишечнике всасывается только 200 мг кальция. Оставшийся кальций выводится с калом. При балансе средняя кишечная абсорбция соответствует объему кальция, выделяемого почками, при этом отложение и высвобождение кальция из кости не различаются. Таким образом, около 200 мг кальция выделяется почками ежедневно [1].

Функция кальция

Кальций участвует во многих процессах: сокращении и расслаблении кровеносных сосудов и мышц, передаче нервных сигналов, внутриклеточной и гормональной секреции. Любое изменение уровня кальция в сыворотке крови способно повлиять на одну или более из этих функций. Например, гипо-



кальциемия связана с повышением риска судорог, что обусловлено изменением передачи нервных импульсов и внутриклеточной сигнализации в мышечной ткани [4, 5].

Группы риска по дефициту кальция

Наиболее подвержены диетическому дефициту кальция женщины (при аменорее, интенсивных физических нагрузках, в постменопаузе), лица с аллергией на молочный белок или с непереносимостью лактозы, а также с недостаточным потреблением кальция с пищей (чаще подростки и пожилые люди) [5, 6]. У лиц с аллергией на молочный белок или с непереносимостью лактозы дефицит кальция развивается вследствие резкого ограничения потребления молочных продуктов, которые являясь основным его источником [7].

Рекомендуемое количество потребления кальция

Суточная потребность в кальции для взрослого человека составляет порядка 1200 мг элементарного кальция в день и даже больше в период менопаузы и при остеопорозе [4, 6]. Диетические рекомендации созданы для предотвращения недостатка питательных веществ [1, 3, 4, 6, 8].

Статистика свидетельствует о дефиците данного элемента среди большей части популяции. Различные исследования, проведенные как за рубежом, так и в России, показывают, что реальное потребление кальция с продуктами питания в популяции составляет около 250–400 мг в сутки [4, 9–11].

Источники кальция

Основными источниками кальция являются молочные продукты (молоко, кисломолочные продукты, йогурт, сыр и др.). В некоторых зарубежных странах проводится обогащение отдельных продуктов питания кальцием (апельсинового сока, крупы, хлеба, молока) [3, 12]. К сожалению, в Российской Федерации массового обогащения продуктов питания кальцием не осуществляется.

Кальций также содержится в зеленых овощах, некоторых семенах. Однако в незначительных количествах и такой кальций трудно усваивается [12]. Считается, что для удовлетворения суточной потребности в кальции (табл. 1) необходимо потреблять три и более порций молочных продуктов ежедневно. При этом к одной порции можно отнести 30 г сыра, 100 г творога, 200 мл молока или кисломолочных продуктов, 125–150 г йогурта [3]. К сожалению, на практике потреблять такое количество молочных продуктов мало кому удается. Именно поэтому важен прием пищевых добавок кальция [3, 6].

Абсорбция кальция и витамин D₃

Исследования R.P. Heaney и соавт. выявили тесную связь абсорбции кальция и сывороточного уровня витамина D₃. Максимальный объем абсорбции кальция в кишечнике наблюдается при концентрации витамина D₃ более 75–80 нмоль/л [13]. Аналогичные данные получены в российских исследованиях [14].

Таблица 1. Суточная потребность в кальции в различных возрастных группах

Возрастной/особый период	Потребность в кальции, мг/сут
<i>Грудные дети</i>	
0–6 месяцев	400
6 месяцев – 1 год	600
<i>Дети</i>	
1–6 лет	800
7–10 лет	1000
<i>Подростки</i>	
11–17 лет	1200
<i>Мужчины</i>	
18–29 лет	1000
30–59 лет	800
Более 60 лет	1000
<i>Женщины</i>	
18–29 лет	1000
30–59 лет	800
Более 60 лет	1200–1500
<i>Беременность</i>	1200
<i>Кормление грудью</i>	1500

Следствием низкого уровня витамина D₃ является уменьшение ферментативной активности 25(OH)D 1-альфа-гидроксилазы. Это в свою очередь приводит к изменению метаболических процессов в костных и кишечных клетках [1, 15–17]. Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D₃ у взрослых за 2015 г., большинству лиц в различных возрастных группах требуется прием 800 МЕ витамина D₃ в сутки в виде колекальциферола [3].

Костный метаболизм

Кость состоит на 60% из минеральных веществ, на 30% из коллагенового матрикса и на 10% из воды. В поддержании состава кости, а также в создании новой костной ткани важная роль отводится остеобластам. Они секретируют неминерализованные структуры костного матрикса, способствуют его минерализации путем привлечения фосфора и кальция и формирования кристаллов гидроксипатита [18].



У детей, подростков и молодых взрослых костный обмен направлен на быстрый рост и формирование структуры костей скелета. В 25–30 лет образование новой костной ткани завершается. Метаболизм костной ткани переходит в режим поддержания ее плотности и структуры. После 50 лет плотность костной ткани значительно уменьшается, что в первую очередь связано со снижением половых гормонов. На данном этапе основной целью является поддержание минеральной плотности костной ткани и минимизация ее потери, поскольку прогрессивное снижение костной минерализации в течение длительного времени обуславливает развитие остеопороза и, как следствие, повышение риска переломов [3, 4, 18, 19].

Влияние потребления кальция и витамина D₃ на риск переломов

По статистике США, более 1,5 млн переломов ежегодно наблюдается у лиц старше 60 лет. Несколько последних метаанализов подтверждают связь более высокого потребления кальция и снижения риска переломов [20]. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований (общее количество пациентов более 30 000), проведенный I.R. Reid и соавт., а также результаты крупных рандомизированных исследований OSTPRE и WHI предоставили дополнительные доказательства преимуществ использования кальция с витамином D₃ в целях профилактики риска переломов бедра [19, 20].

В то же время установлено, что хронический дефицит кальция и витамина D₃ приводит к повышению риска падений, в частнос-

ти у пожилых пациентов [3, 4, 21]. Так, исследование с участием 502 лиц старше 50 лет показало наиболее высокий риск падений среди тех, кто потреблял менее 1200 мг кальция с пищей в сутки. Более 43% имели дефицит обоих веществ [22].

Кальций и остеопороз

Недостаточное потребление кальция ассоциируется с развитием остеопороза. Работа Y.J. Yang и J. Kim в очередной раз подтвердила эту связь [23]. Авторы оценивали минеральную плотность костной ткани у здоровых мужчин пожилого возраста. Наименьший риск развития остеопороза наблюдался у лиц, потреблявших в пищу достаточное количество фруктов, овощей и кальция. При этом они имели и более высокие показатели витамина D₃ [23, 24].

Лактазная недостаточность

Лактаза – это фермент, необходимый для распада сахара лактозы, в основном обнаруживаемый в молочных продуктах. У большинства людей, которые не переносят молоко, имеется именно лактазная недостаточность, а не аллергия на молоко, основным патогенетическим механизмом которой является наличие иммунологического ответа на белок молока [25, 26].

Лактазная недостаточность характеризуется непереносимостью цельного молока, при этом кисломолочные продукты пациентами, как правило, переносятся хорошо. Например, в кефире 98% лактозы уже находится в ферментированном состоянии.

При аллергии на молочный белок негативные реакции наблюдаются

на все продукты молочного происхождения, содержащие белковый компонент. Выработка лактазы уменьшается с возрастом, а также при исключении из рациона лактозосодержащих продуктов.

Азиатское население, а также афроамериканцы часто имеют лактазную недостаточность [10].

У большинства взрослого населения лактоза вырабатывается в небольшом количестве, однако его недостаточно для ферментации лактозы из молока объемом более 200 мл, принимаемого за один прием [10].

Препараты кальция и витамина D₃

Согласно клиническим рекомендациям различных профессиональных сообществ для профилактики остеопороза и переломов оптимальное потребление кальция должно составлять порядка 1200 мг в сутки, особенно при проведении специфического антиостеопоротического лечения [3, 4, 21, 27, 28]. Возможные способы пополнения – потребление молочных продуктов (три-четыре порции) или прием препаратов кальция [3].

Если пациент потребляет одну-две порции молочных продуктов, необходимо обеспечить дополнительный прием 600 мг кальция (табл. 2). Если же пациент не потребляет молочные продукты, рекомендуемая доза препаратов кальция – 1200 мг в сутки. Для оптимизации абсорбции кальция в кишечнике минимально рекомендованная суточная доза витамина D₃ – не менее 800 МЕ [5].

Исследования показывают, что абсорбция кальция в разовой дозе (до 600 мг) максимальна, однако при дальнейшем увеличении она сни-

Таблица 2. Рекомендуемые схемы применения препаратов кальция в зависимости от потребления молочных продуктов

Количество порций молочных продуктов, потребляемых пациентом ежедневно	Доза элементарного кальция в сутки для восполнения суточной потребности, мг*	Количество таблеток препарата Натекаль D ₃ в сутки для восполнения суточной потребности в кальции*
3 и более	0	0
1–2	600	1
0	1200	2

* Необходимо учитывать, что потребность в кальции может быть выше на фоне лечения костной патологии, связанной со снижением минеральной плотности кости, например при лечении остеопороза антирезорбтивными препаратами.

НАТЕКАЛЬ D₃

Для профилактики
и терапии остеопороза



- Оптимальная комбинация **Ca²⁺ 600 мг + Vit D₃ 400 МЕ¹**
- Уникальные таблетки для рассасывания оберегают эмаль зубов^{1,2}
- Меньший размер относительно других жевательных таблеток^{2,3}
- Прием не требует запивания¹⁻³



*Полезный кальций из Италии
для меня и моей мамы!*



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НАТЕКАЛЬ D₃

Рег. номер и лек. форма. Жевательные таблетки П N013811/01 от 14.03.2008. Таблетки для рассасывания: ЛСР-005687/08 от 21.07.2008. Одна таблетка содержит: кальция карбонат – 1500 мг (эквивалентно Ca²⁺ – 600 мг), колекальциферол – 400 МЕ (эквивалентно сухого витамина D₃ – 4 мкг). Фармацевтическая группа: регулятор кальциево-фосфорного обмена. Фармакологическое действие. Снижает резорбцию и увеличивает плотность костной ткани, восполняя недостаток кальция и витамина D₃ в организме. Фармакодинамические свойства. Витамин D₃ повышает всасывание кальция в ЖКТ и его связывание в костной ткани. Кальций и витамин D₃ препятствуют увеличению выработки паратгормонального гормона, стимулирующего повышенную костную резорбцию. Фармакокинетические свойства. Кальций всасывается в ионизированной форме в проксимальном отделе тонкого кишечника посредством активного D-зависимого транспортного механизма. Показания к применению. В качестве лечебно-профилактического средства: для профилактики и комплексной терапии остеопороза; восполнения дефицита кальция и витамина D₃ у лиц пожилого возраста. Противопоказания. Повышенная чувствительность к компонентам препарата;

непереносимость: лактозы, сахарозы, сорбитола, фруктозы; фенилкетонурия; туберкулез легких в активной форме; гиперкальциемия; гиперкальциурия; мочекаменная болезнь; саркоидоз и метастазы опухолей в кости; остеопороз, обусловленный длительной иммобилизацией; передозировка витамином D₃. С осторожностью принимать лицам с почечной недостаточностью, доброкачественным гиперпаратиреозом. В период беременности и лактации. Суточная доза не должна превышать 1500 мг кальция и 600 МЕ витамина D₃ из-за риска нарушения почечного и физического развития ребенка. В период беременности и лактации принимать Натекаль D₃ не более 1 таблетки в сутки. Способ применения и дозы. Перед применением проконсультируйтесь с врачом. Только для взрослых. Таблетку следует разжевывать или сосать, но не проглатывать целиком. В качестве профилактического средства: по 1–2 таблетки в день, преимущественно во время еды. Для терапии остеопороза и восполнения дефицита кальция и витамина D₃ лицами пожилого возраста курс и дозировку в соответствии с рекомендациями врача. Побочное действие. Могут наблюдаться: запор, диарея, метеоризм, тошнота, боль в желудке. Гиперкальциемия и гиперальбемия. Аллергические реакции. Форма выпуска. По 60 таблеток невафельных или для рассасывания во флаконах с контролем первого вскрытия крышки, содержащий диск с инструкцией. Каждый флакон вместе с инструкцией по применению помещают в

картонную пачку. Срок годности 2 года. Условия хранения. При температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Условия отпуска из аптек. Без рецепта врача. Производитель «ИТАЛФАРМАКО С.П.А.», 20126, Италия, Милан, Вилла Фульвио Тести, 330.

Список литературы.

1. Инструкция по применению.
2. Registration file of the Drosidrisensible Natecal D3: Module №3, Quality, Specifications § 3.2.P5.1.
3. Registration file of the Chewable tablets Natecal D3: Module №3, Quality, Specifications § 3.2.P5.1.

Претензии по качеству принимает ООО «ИТФ», 115432, Москва, проспект Андропова, 18, корп. 6, офис 4-01. Тел.: (495) 933-14-58. Факс: (495) 926-56-58, www.italfarmaco.ru





жается, так как достигается насыщение транспортных механизмов переноса кальция через кишечную стенку. Именно поэтому для оптимального усвоения кальция необходим прием дробных доз [29].

Таким образом, при выборе препаратов кальция следует руководствоваться следующими критериями:

- ✓ оптимальная однократно усваиваемая доза кальция в одной таблетке – для включения в схемы дозирования в зависимости от клинической ситуации и потребления кальций-содержащих продуктов;
- ✓ сбалансированная с кальцием комбинация витамина D₃ в виде колекальциферола – для максимального усвоения однократно принимаемой дозы;
- ✓ небольшой размер таблетки – для легкого проглатывания;
- ✓ наличие нескольких лекарственных форм – для поддержания комплаентности при длительном лечении;
- ✓ широкий спектр органолептических свойств – для удовлетворения предпочтений пациентов в целях повышения их комплаентности;
- ✓ удобная и простая схема применения.

Существенной проблемой современного здравоохранения является комплаентность пациентов [30]. Эффективность терапии остеопороза зависит не только от регулярного приема антиостео-

поротического препарата, но и адекватного применения препаратов кальция и витамина D₃ [31, 32]. Именно поэтому очень важно выбрать такой препарат кальция, который бы не только обеспечивал оптимальное усвоение вещества, но и был удобен в применении. Среди причин отказа пациентов от дальнейшего приема препарата часто указывают большие по размеру таблетки и капсулы, которые трудно проглотить, необходимость приема нескольких таблеток/капсул более двух раз в сутки, неприятный вкус или послевкусие. В наибольшей степени перечисленным клиническим требованиям удовлетворяет безрецептурный препарат Натекаль D₃, содержащий в одной таблетке 1500 мг кальция карбоната (что соответствует 600 мг элементарного кальция) и 400 МЕ колекальциферола (витамина D₃). Натекаль D₃ выпускается в традиционной форме (жевательные таблетки) и инновационной (таблетки для рассасывания). Последние будут удобны для пациентов с брекет-системами, имплантами и другими ортодонтическими конструкциями, а также для тех, кто следит за качеством зубной эмали, – таблетки не обладают абразивным и красящим воздействием.

Важным требованием усвоения препарата кальция является его тщательное перемешивание с пищей для оптимальной абсорбции

в кишечнике. Обе формы Натекаль D₃ хорошо распадаются и перемешиваются с пищей благодаря жевательной и рассасывающейся формам без дополнительного приема жидкости, смывающей неразмельченные фрагменты. Однократная доза препарата – 600 мг позволяет проводить лечение в зависимости от количества потребляемого с пищей кальция и соблюдать международные нормы его суточного поступления.

Кроме того, таблетка для рассасывания Натекаль D₃ гораздо меньше по размерам таблеток, содержащих меньшую дозу кальция [33, 34].

Заключение

Роль кальция в организме человека неоспоримо важна на всех жизненных этапах. Пищевые источники кальция достаточно ограничены, особенно в современных условиях, когда городское население составляет большинство. Следовательно, необходим дополнительный прием сбалансированного препарата кальция с витамином D₃, облегчающего его абсорбцию в кишечнике.

Выбор препарата кальция должен осуществляться с учетом достижения максимально возможной комплаентности и соответствия международным нормам суточного потребления кальция в целях гарантированного успеха профилактики и лечения остеопороза. ☼

Литература

1. Пигарова Е.А. Физиология обмена кальция в почках // Ожирение и метаболизм. 2011. № 4. С. 3–8.
2. Мирная С.С., Пигарова Е.А., Беляева А.В. и др. Роль кальций-чувствительного рецептора в поддержании системы кальциевого гомеостаза // Остеопороз и остеопатии. 2010. № 3. С. 32–36.
3. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. и др. Дефицит витамина D у взрослых: диагностика, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015.
4. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торонцова Н.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // Научно-практическая ревматология. 2015. № 4. С. 403–408.
5. Van der Velde R.Y., Brouwers J.R., Geusens P.P. et al. Calcium and vitamin D supplementation: state of the art for daily practice // Food Nutr. Res. 2014. Vol. 58.
6. Dietary supplement fact sheet: calcium. National Institutes of Health, 2013 // ods.od.nih.gov/factsheets/Calcium/HealthProfessional/.
7. Bonjour J.P., Kraenzlin M., Lemasque R. et al. Dairy in adulthood: from foods to nutrient interactions on bone and skeletal muscle health // J. Am. Col. Nutr. 2013. Vol. 32. № 4. P. 251–263.
8. Jang Y.A., Lee H.S., Kim B.H. et al. Revised dietary guidelines for Koreans // Asia Pac. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 17. Suppl. 1. P. 55–58.
9. Ter Borg S., Verlaan S., Hemsworth J. et al. Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review // Br. J. Nutr. 2015. Vol. 113. № 8. P. 1195–1206.
10. Beto J.A. The role of calcium in human aging // Clin. Nutr. Res. 2015. Vol. 4. № 1. P. 1–8.



11. Pettifor J.M. Nutritional rickets: deficiency of vitamin D, calcium, or both? // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 6. Suppl. P. 1725S–1729S.
12. Burckhardt P. Calcium revisited, part III: effect of dietary calcium on BMD and fracture risk // *Bonekey Rep.* 2015. Vol. 4. P. 708.
13. Heaney R.P. Vitamin D and calcium interactions: functional outcomes // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. № 2. P. 541S–544S.
14. Senko O.V., Dzyba D.S., Pigarova E.A. et al. A method for evaluating validity of piecewise-linear models // *KDIR 2014 – Proceedings of the International Conference on Knowledge Discovery and Information Retrieval* 6. 2014. P. 437–443.
15. American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets // *J. Am. Diet. Assoc.* 2003. Vol. 103. № 6. P. 748–765.
16. Hong H., Kim E.K., Lee J.S. Effects of calcium intake, milk and dairy product intake, and blood vitamin D level on osteoporosis risk in Korean adults: analysis of the 2008 and 2009 Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *Nutr. Res. Pract.* 2013. Vol. 7. № 5. P. 409–417.
17. Peterlik M., Boonen S., Cross H.S., Lamberg-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2009. Vol. 6. № 10. P. 2585–2607.
18. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я. Современные подходы к диагностике и лечению остеопороза // *Consilium Medicum.* 2014. Т. 16. № 4. С. 82–87.
19. Reid I.R. Should we prescribe calcium supplements for osteoporosis prevention? // *J. Bone Metab.* 2014. Vol. 21. № 1. P. 21–28.
20. Плецева А.В., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Витамин D и метаболизм: факты, мифы и предубеждения // *Ожирение и метаболизм.* 2012. № 2. С. 33–42.
21. Pasiakos S.M. Exercise and amino acid anabolic cell signaling and the regulation of skeletal muscle mass // *Nutrients.* 2012. Vol. 4. № 7. P. 740–758.
22. Van den Bergh J.J., Bidar S.S., Bours S. et al. Need of calcium and vitamin D in patients after recent fracture // *Food Nutr. Sci.* 2012. Vol. 3. P. 539–547.
23. Yang Y.J., Kim J. Factors in relation to bone mineral density in Korean middle-aged and older men: 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey // *Ann. Nutr. Metab.* 2014. Vol. 64. № 1. P. 50–59.
24. Joo N.S., Dawson-Hughes B., Kim Y.S. et al. Impact of calcium and vitamin D insufficiencies on serum parathyroid hormone and bone mineral density: analysis of the fourth and fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES IV-3, 2009 and KNHANES V-1, 2010) // *J. Bone Miner. Res.* 2013. Vol. 28. № 4. P. 764–770.
25. Suchy F.J., Brannon P.M., Carpenter T.O. et al. NIH consensus development conference statement: Lactose intolerance and health // *NIH Consens. State Sci. Statements.* 2010. Vol. 27. № 2. P. 1–27.
26. Rona R., Keil T., Summers C. et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007. Vol. 120. № 3. P. 638–646.
27. Paik H.Y., Kim C.I., Moon H.K. et al. 2008 dietary goals and dietary guidelines for Korean adults // *Korean J. Nutr.* 2008. Vol. 41. P. 887–899.
28. Khan S.N., Craig L., Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis // *Clin. Obstet. Gynecol.* 2013. Vol. 56. № 4. P. 694–702.
29. Sunyecz J.A. The use of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 4. P. 827–836.
30. Shin C.S., Kim K.M. The risks and benefits of calcium supplementation // *Endocrinol. Metab. (Seoul).* 2015. Vol. 30. № 1. P. 27–34.
31. Adami S., Isaia G., Luisetto G. et al. Osteoporosis treatment and fracture incidence: the ICARO longitudinal study // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1219–1223.
32. Rossini M., Bianchi G., Di Munno O. et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 6. P. 914–921.
33. Slavkova M., Breikreutz J. Orodispersible drug formulations for children and elderly // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2015. Vol. 75. P. 2–9.
34. Инструкция по применению препарата Натекаль D₃ (№ ЛСР-005687/08, 2008-07-21) // www.rlsnet.ru/tn_index_id_16407.htm.

The Role of Calcium in Preventing and Treating Osteoporosis

E.A. Pigarova

Federal State Budgetary Institution Endocrinology Research Center

Contact person: Ekaterina Aleksandrovna Pigarova, kpigarova@gmail.com

Calcium is an essential component of the human body. The first scientific research of adequate calcium intake have focused on the early stages of human life, especially on a period of growth in infancy and childhood. Research work of recent decades has shown the importance of this trace element for the entire life cycle from birth to old age, as well as for prevention and complex treatment of osteoporosis. This literature review in detail the role of calcium in prevention of bone loss and as a component of the complex therapy of osteoporosis.

Key words: calcium, osteoporosis, vitamin D₃, prevention, bone density, lactase deficiency, allergy to milk protein



Перспективы применения алендроната для лечения постменопаузального остеопороза

И.А. Скрипникова

Адрес для переписки: Ирина Анатольевна Скрипникова, ISkripnikova@gnicpm.ru

Бисфосфонаты относятся к препаратам первой линии для лечения остеопороза (ОП) и профилактики переломов. Однако приверженность пациентов лечению ими остается низкой. Установлено, что в России одной из ведущих причин прекращения терапии является высокая стоимость большинства оригинальных антиостеопоротических препаратов. В связи с доступностью и оптимальным соотношением «эффективность/стоимость» дженерики алендроната стали широко назначаться при ОП. Однако качество препаратов не одинаково и требует тщательной оценки. В первую очередь необходимо выяснить, соответствуют ли они оригинальному препарату. В обзоре обсуждается возможность и целесообразность использования воспроизведенных препаратов алендроната, в частности препарата Фороза®, у пациентов с ОП.

Ключевые слова: остеопороз, остеопоротические переломы, бисфосфонаты, алендронат

Остеопороз (ОП) называют немой эпидемией в связи с широкой распространенностью и асимптоматичным течением. Основной задачей терапии ОП является предотвращение переломов, которые развиваются на фоне снижения минеральной плотности кости (МПК), нарушения микроархитектоники костной ткани и ассоциируются с увеличением риска инвалидности и смерти. По прогнозам, количество переломов, обусловленных хрупкостью костной ткани, будет возрастать, что связано с повыше-

нием продолжительности жизни и изменением демографической ситуации в мире.

Эпидемиологические исследования показали, что около 40–50% женщин и 13–30% мужчин после 50 лет имеют один или более переломов, связанных с ОП. Эти данные эквивалентны риску сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1, 2].

В мире ежегодно происходит 8,9 млн переломов, связанных с ОП, из них 4,5 млн приходится на Америку и Европу [3]. К сожа-

лению, в России нет полных эпидемиологических данных. Однако с помощью моделирования эпидемиологической ситуации показано, что свыше 9 млн человек имеют периферические переломы и ежегодно происходит 3,8 млн переломов позвонков [4].

Затраты на лечение всех остеопоротических переломов в странах Европейского союза составляют 38,7 млн евро в год [5], на лечение и реабилитацию больных после перелома бедра – более 85% всех расходов, связанных с ОП [6].

Поскольку продолжительность жизни в большинстве стран увеличивается, финансовые и другие затраты, связанные с остеопоротическими переломами, будут только расти, если не предпринять превентивные меры.

Высокая распространенность ОП и связанных с ним переломов приводят к инвалидизации и значительному снижению качества жизни.

Большие затраты на лечение переломов ставят ОП в разряд социально значимых заболеваний и в настоящее время являются одной из важных проблем общественного здоровья, однако в России до сих пор данное заболевание не удостоено статуса социально значимого. Пациенты не получают бесплатного обследования и ле-



карственного обеспечения. 76% больных приобретают препараты за счет личных средств [7].

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что для лечения ОП и профилактики как первичных, так и повторных переломов можно использовать разные классы препаратов: снижающие разрушение костной ткани (антирезорбтивные) или повышающие ее образование. Бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении ОП. Золотым стандартом терапии ОП признан алендронат.

Увеличение назначений бисфосфонатов врачами в последнее время связано с обширной доказательной базой, демонстрирующей эффективность и оптимальный профиль безопасности, а также с отсутствием необходимости постоянного мониторинга лабораторных показателей для оценки риска развития нежелательных явлений. Однако приверженность пациентов лечению ими, как и другими антиостеопоротическими средствами, остается низкой. Среди причин отказа от приема препарата выделяют плохую информированность пациентов о положительном эффекте, общую стоимость лечения, развитие нежелательных явлений и слабую мотивацию, что связано с недостаточным качеством медицинской помощи при ОП [8, 9]. Через год после назначения препарата менее 50% пациентов продолжают им лечение [10]. В то же время слабая приверженность терапии (менее 50%) ассоциируется с повышением риска переломов – на 40% (по сравнению с пациентами, приверженность которым лечению достигает 90%) [11]. Необходимо отметить, что если приверженность лечению составляет менее 50%, то эффективность терапии приравнивается к нулю [12]. Кроме того, у пациентов, не приверженных лечению, увеличивается риск госпитализаций, связанных с переломами и вторичными осложнениями, такими как выраженный болевой синдром, вторичная госпитальная инфекция и легочная тромбэм-

болия; значительно ухудшается качество жизни [13, 14].

В России одна из ведущих причин прекращения терапии – высокая стоимость большинства оригинальных антиостеопоротических препаратов. Так, по результатам годового наблюдения в первичном звене здравоохранения за 427 пациентками с постменопаузальным ОП, которым был назначен Фосамакс® 70 мг один раз в неделю, в 35,8% случаев отмена препарата была связана с его высокой стоимостью [16].

Указанные препараты недоступны пациентам с ограниченными материальными возможностями, прежде всего пенсионерам, которые составляют большую долю пациентов с ОП.

Несмотря на тот факт, что в настоящее время наряду с таблетированными препаратами существуют препараты для подкожного, внутримышечного и внутривенного введения, наиболее широко используются первые [17].

Важно напомнить, что при выборе оптимальной формы препарата для пациента необходимо учитывать сопутствующие заболевания, индивидуальные особенности и предпочтения в режиме приема препарата.

Фармакоэкономический анализ, проводимый в разных странах с целью выявления наименее затратных способов лечения ОП, показал, что наиболее целесообразна вторичная профилактика переломов у женщин и мужчин старше 70 лет, имеющих предшествующие переломы, низкую МПК (-2,5 стандартного отклонения по Т-критерию) или другие факторы риска (например, низкая масса тела, инсульт в анамнезе) [18]. Необходимо отметить: именно на примере алендроната была показана наибольшая экономическая эффективность бисфосфонатов в группах высокого риска [19–21].

Цель профилактики и лечения остеопороза – обеспечить прирост массы кости, снизить частоту и риск переломов, улучшить качество жизни пациентов. Это потребовало организации трех –

пятилетних рандомизированных исследований для доказательства эффективности алендроната. Наиболее крупные из них FOSIT – многоцентровое (34 страны) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, включавшее 1908 постменопаузальных женщин с ОП, которые получали ежедневно в течение 12 месяцев алендронат в дозе 10 мг, и FIT – многоцентровое (11 центров США) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 2027 постменопаузальных женщин, получавших алендронат в дозах 5 и 10 мг в течение трех лет, а также десятилетнее наблюдение пациентов, продолжавших получать алендронат в тех же дозах либо плацебо. Алендронат показал высокую эффективность: повышая МПК во всех областях измерения – от 5,4% в шейке бедра до 13,7% в позвоночнике (уровень доказательности А), он достоверно снижал частоту переломов в позвоночнике (на 47%), бедре (на 51–56%), предплечье (на 48%). У 64% больных уменьшилось прогрессирование деформаций позвонков (уровень доказательности А).

Однако в России группы высокого риска ОП представлены в основном малообеспеченными гражданами, которым приходится самим нести бремя расходов на лекарственные средства. Таким образом, наличие на российском фармацевтическом рынке более доступных препаратов уменьшит затраты самих пациентов и позволит получить адекватную терапию большему числу больных.

В связи с доступностью и оптимальным соотношением «эффективность/стоимость» дженерики алендроната стали широко назначаться при ОП, однако качество препаратов неодинаково и требует тщательной оценки. В первую очередь необходимо выяснить, насколько аналог соответствует оригинальному препарату.

Минимизировать риски при применении дженериков возможно при использовании легальной копии (того же действующего ве-

эндокринология

щества, что и в исследованиях) с доказанной биоэквивалентностью.

Два фармацевтических продукта биоэквивалентны, если они эквивалентны фармацевтически и параметры их биодоступности (скорость и степень доступности) после введения в одинаковой дозе сходны в такой степени, которая позволяет предполагать, что их воздействие будет одинаковым. Оценка фармакокинетической эквивалентности предполагает, что биоэквивалентные оригиналу воспроизведенные лекарственные средства обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии, то есть являются терапевтически эквивалентными.

В настоящее время появились публикации о различиях в переносимости оригинальных и воспроизведенных бисфосфонатов больными ОП. Как следствие, снижаются приверженность терапии и ее эффективность. В отдельных исследованиях показано снижение МПК или уменьшение

темпов прироста костной массы при лечении дженериком алендроната по сравнению с оригинальным препаратом [22, 23]. В других работах отмечалось повышение частоты побочных реакций и ухудшение приверженности терапии [24, 25]. В связи с полученными данными обсуждается необходимость проведения проспективных сравнительных исследований, в которых можно установить терапевтическую эквивалентность оригинального и воспроизведенного препаратов [26].

Очевидно, что исследования биоэквивалентности лекарственных средств не заменяют РКИ, в которых оценивается эффективность препаратов. В то же время исследование терапевтической эквивалентности при ОП экономически не оправдано, поскольку для доказательства антипереломного эффекта требуется не менее трех-пяти лет и участие больших групп пациентов. В случае регламентации таких произойдет значительное повышение стоимости дженериков. В такой ситуации они уже не будут обладать преимуществами в плане сокращения финансовых затрат.

Использование дженериков должно основываться на доверии к фармацевтической компании. Именно поэтому в клинической практике надо пользоваться препаратами известных и хорошо зарекомендовавших себя на фармацевтическом рынке компаний. Одним из таких препаратов является Фороза® («Сандоз», Швейцария). В одной таблетке Форозы содержится 70 мг алендроната натрия. Режим применения – один раз в неделю.

Алендронат относится к аминокислотным бисфосфонатам. Основной механизм действия – подавление ферментов фосфоэстеразы. Это ключевой фермент мевалонатного пути синтеза холестерина и изопреноидных липидов, которые способствуют пренилированию сигнальных G-белков, регулирующих клеточные процессы, необходимые для функционирования и выживаемости остеокластов [27].

Алендронат обладает высоким сродством (аффинностью) с костной тканью. Он быстро связывается с гидроксипатитом. Вещество медленно всасывается в костную ткань и длительно сохраняется в ней даже после отмены препарата. У алендроната отмечается большая десорбция на костной поверхности [28]. Максимальный период полужизни алендроната в организме человека составляет около десяти лет [29]. Этот препарат в условиях *in vivo* не образует метаболитов, что объясняет небольшое количество побочных эффектов. Аминобисфосфонаты связываются с белками сыворотки и элиминируются посредством почечной экскреции [30].

Эффективность алендроната в отношении снижения риска позвоночных и непозвоночных переломов была показана в исследовании FIT – многоцентровое (11 центров) рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование 2027 женщин в постменопаузе, которые принимали 5 и 10 мг алендроната в течение трех лет, а также десятилетнее наблюдение пациентов, продолжавших получать алендронат в тех же дозах либо плацебо [31, 32].

Результаты исследований свидетельствовали о снижении риска позвоночных переломов на 59% ($p < 0,001$) и проксимального отдела бедра на 63% ($p < 0,002$) (рис. 1) [31, 32]. В ходе метаанализа шести РКИ также была доказана эффективность алендроната в предотвращении перелома бедра – снижение риска перелома на 55% в группе пациенток с МПК $-2,5$ и ниже стандартного отклонения по T-критерию [33].

Отдаленные эффекты алендроната изучены в исследовании FLEX, в которое было включено 1099 пациентов из исследования фазы III [34]. Часть пациентов продолжила прием алендроната (длительность терапии – до десяти лет). За период наблюдения отмечалось стойкое повышение МПК (рис. 2) [35]. У пациенток, которые прекратили прием препарата через пять лет, зафиксировано

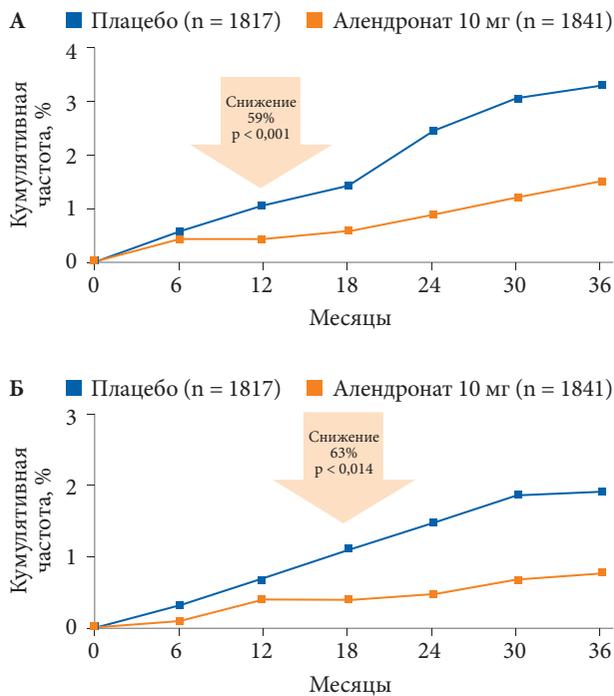
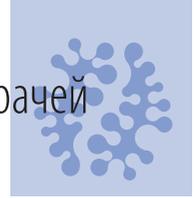


Рис. 1. Эффективность алендроната 10 мг в отношении переломов позвонков (А) и проксимального отдела бедра (Б) в исследовании FIT



небольшое снижение МПК и повышение маркеров костного обмена. При этом риск переломов не увеличивался по сравнению с пациентками, которые продолжали принимать алендронат. Был сделан вывод: при прекращении приема препарата у женщин со средним риском развития переломов риск последующих переломов не повышается. Тем не менее пациенткам с высоким и очень высоким риском переломов лучше не прекращать терапию через пять лет [34].

Для уменьшения побочных явлений и улучшения приверженности больных терапии была разработана форма алендроната для еженедельного приема (70 мг/нед). Эффективность новой формы доказана в одно- и двухлетних исследованиях с меньшим числом пациентов и менее продолжительных, чем РКИ фазы III, но с эквивалентным изменением сурrogатных точек (МПК и биохимических маркеров костного обмена) [36].

При оценке предпочтений пациентов в использовании разных режимов лечения – ежедневного и раз в неделю – более 85% пациентов выбрали второй вариант, 9,2% – первый [37].

Поскольку алендронат применяется в России более 15 лет, накоплены данные об эффективности лечения препаратом в разных режимах. Работы показывают влияние алендроната на сурrogатные показатели (МПК и биохимические маркеры костного обмена) и хорошую переносимость препарата, что согласуется с результатами зарубежных исследований [38–41].

Особенностью бисфосфонатов является их чрезвычайно низкая биодоступность при приеме таблетированных форм (0,7–1,8%). Поэтому их концентрация в плазме крови настолько низка, что ее невозможно оценить.

Большая часть препарата (40–70%) связывается с гидроксипатитом костной ткани, оставшаяся – выводится из организма через почки. Поэтому для определе-

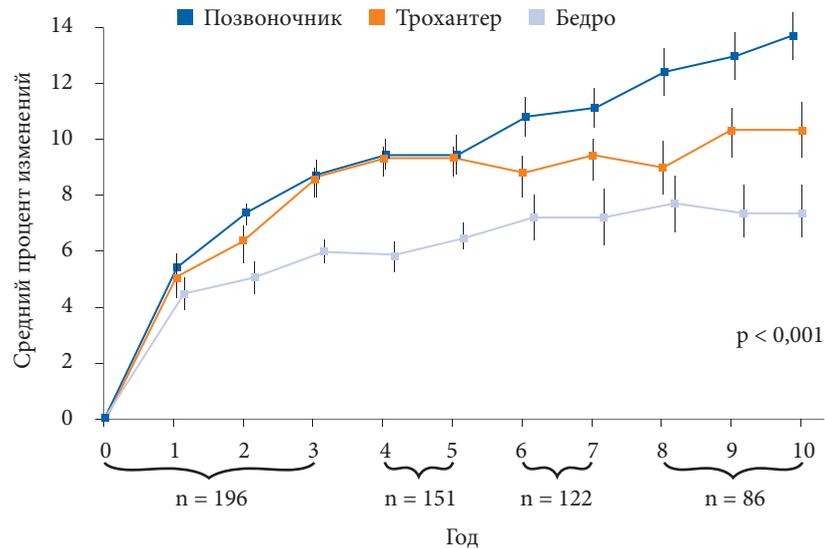


Рис. 2. Динамика минеральной плотности кости в течение десяти лет терапии алендронатом 10 мг/сут в исследовании FLEX

ния биоэквивалентности оригинального препарата и дженерика используют параметры экскреции с мочой: Ae_{0-72} , R_{max} , T_{max} , где Ae_{0-72} – кумулятивная почечная экскреция за 72 часа наблюдения после однократного приема препарата, R_{max} – максимальная почечная экскреция, T_{max} – среднее время достижения максимальной экскреции.

Для определения биоэквивалентности препарата Фороза® – алендроната натрия 70 мг в таблетке («Сандоз», Швейцария) и оригинального алендроната Фосамакс® 70 мг в таблетке («Мерк Шарп&Доме», США) в независимой лаборатории Anapharm (Канада), специализирующейся на проведении исследований фазы I и биоэквивалентности препаратов, проведено одноцентровое открытое рандомизированное двукратно перекрестное исследование с участием 106 здоровых, некурящих мужчин в возрасте 18–55 лет. Полученные результаты свидетельствовали о биоэквивалентности алендроната натрия (Фороза®) референс-стандарту и возможности его использования для лечения постменопаузального, глюкокортикостероидного ОП и снижения костной массы у мужчин: биодоступность алендроната

кислоты существенно не различалась у пожилых и молодых пациентов.

Препарат Фороза® следует применять при удовлетворении суточной потребности в кальции и витамине D. Оптимальная длительность терапии не установлена. Продолжительность терапии бисфосфонатами должна оцениваться на регулярной основе, особенно после пяти или более лет применения. Для обеспечения надлежащего всасывания препарата Фороза® таблетки необходимо принимать утром натощак, не менее чем за 30 минут до первого приема пищи, напитков или других лекарственных препаратов, запивая не менее чем 200 мл воды. Одновременный прием алендроновой кислоты с пищей или в течение 2 часов после еды резко снижает абсорбцию препарата. Биодоступность характеризуется как незначительная. При совместном приеме с кофе или апельсиновым соком она уменьшается приблизительно на 60% [42].

Различия в эффективности оригинальных и воспроизведенных препаратов также могут быть обусловлены входящими в их состав вспомогательными веществами. Таковыми в препарате Фороза®

эндокринология



являются микрокристаллическая целлюлоза, кремния диоксид коллоидный безводный, краскармеллоза натрия и магния стеарат. Эти вещества индифферентны к костной ткани.

Преимуществом препарата Фороза® является запатентованная пленочная оболочка, которая помимо микрокристаллической целлюлозы содержит каррагинан и макрогол, защищающие слизистую пищевода от повреждения, способствуя высвобождению основного вещества уже в тонком кишечнике.

Применение алендронатов (Фороза®) актуально у женщин в постменопаузе для снижения риска компрессионных переломов позвоночника и переломов шейки бедра; у мужчин с целью лечения ОП и предупреждения переломов, а также при глюкокортикостероидном ОП.

Использование воспроизведенных препаратов позволяет сократить расходы на здравоохранение и прежде всего расходы самих граждан, что особенно актуально для стран с несовершенной системой обязательного медицин-

ского страхования и социального обеспечения.

Применение качественных алендронатов с доказанной биоэквивалентностью позволит выполнить стратегическую цель Всемирной организации здравоохранения по обеспечению широкого доступа населения к медицинской помощи и расширению объема профилактических мероприятий, что в итоге должно привести к уменьшению распространенности остеопоротических переломов и улучшению качества жизни ☼

Литература

1. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9321. P. 929–936.
2. Nguyen N.D., Ahlborg Y.G., Center J.R. et al. Residual lifetime risk of fractures in women and man // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22. № 6. P. 781–788.
3. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. World Health Organization, 2007.
4. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии. Международный фонд остеопороза, 2010 // www.iofbonehealth.org.
5. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance on the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 23–57.
6. De Laet C.E., van Hout B.A., Burger H. et al. Incremental cost of medical care after hip fracture and first vertebral fracture: The Rotterdam Study // *Osteoporos. Int.* 1999. Vol. 10. № 1. P. 66–72.
7. Марченкова Л.А., Древаль Л.А., Григорьева Е.А. Качество лечения постменопаузального остеопороза в Московской области // *Остеопороз и остеопатии*. 2011. № 3. С. 213–221.
8. Rossini M., Bianchi G., Di Munno O. et al. Determinants of adherence to osteoporosis treatment in clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2006. Vol. 17. № 6. P. 914–921.
9. Segal E., Tamir A., Ish-Shalom S. Compliance of osteoporotic patients with different treatment regimens // *Isr. Med. Assoc.* 2003. Vol. 5. № 12. P. 859–862.
10. Solomon D.H., Avom J., Katz J.N. et al. Compliance with osteoporosis medications // *Arch. Intern. Med.* 2005. Vol. 165. № 20. P. 2414–2419.
11. 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.
12. Siris E.S., Harris S.T., Rosen C.L. et al. Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases // *Mayo Clinic. Proc.* 2006. Vol. 81. № 8. P. 1013–1022.
13. Goettsch W.G., Penning F., Erkens J.E. et al. Persistent bisphosphonate usage reduces the risk of hospitalizations for osteoporotic fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. Suppl. 1. P. S278.
14. Reginster J.Y., Rebenda V. Patient preference in the management of postmenopausal osteoporosis with bisphosphonates // *Clin. Interv. Aging*. 2006. Vol. 1. № 4. P. 415–423.
15. International osteoporosis foundation, 2005 // osteofound.org/publications/pdf/adherence_gap_report.
16. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг в неделю и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики // *Остеопороз и остеопатии*. 2007. № 3. С. 31–35.
17. Bock O., Felsenberg D. Bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis-optimizing efficacy in clinical practice // *Clin. Interv. Aging*. 2008. Vol. 3. № 2. P. 279–297.
18. Fleurence R.L., Iglesias C.P., Johnson J.M. The cost-effectiveness of bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis // *Pharmacoeconomics*. 2007. Vol. 25. № 11. P. 913–933.
19. Cranney A., Guyatt G., Griffith L. et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Rev.* 2002. Vol. 23. № 4. P. 570–578.
20. Jones J., Scoot D. Cost-effectiveness of alendronate for fracture prevention in postmenopausal women // *Ashgate*. 1999. P. 1058–1072.
21. Johnell O., Jonsson B., Jonsson L. et al. Cost effectiveness of alendronate (fosamax) for the treatment of osteoporosis and prevention of fractures // *Pharmacoeconomics*. 2003. Vol. 21. № 5. P. 305–314.
22. Grimma D.T., Papaioannou A., Thompson M.F. et al. Greater first effectiveness drives favorable cost-effectiveness of brand risendronate versus generic or brand alendronate: modeled Canadian analysis // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 687–697.
23. Kanis J.A., Reginster J.Y., Kauffman J.M. et al. A reappraisal of generic bisphosphonates in osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 1. P. 213–221.

ЗАБОТА НА КАЖДОМ ЭТАПЕ ЖИЗНИ ЖЕНЩИНЫ



Феррум Лек®



**МАТЕРИНСТВО
ЭМОЦИИ
ЗДОРОВЬЕ**

Кетонал®



**НЕЖНОСТЬ
ЗАБОТА
ЛЮБОВЬ**

Фороза®



**ДВИЖЕНИЕ
СОЗИДАНИЕ
МЕЧТА**

Краткая инструкция по применению препарата Феррум Лек®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек®. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** железа(II) гидроксид полимальтозат. **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА:** таблетки жевательные. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** лечение патентного дефицита железа; лечение железодефицитной анемии; профилактика дефицита железа во время беременности. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к компонентам препарата, перегрузка железом организма (например, в случаях гемохроматоза, гемоsiderоза); нарушение утилизации железа (например, анемия, вызванная интоксикацией свинцом, сидерохрестическая анемия, талассемия); анемии, не связанные с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия, мегалобластная анемия вследствие дефицита витамина В₁₂); детский возраст до 12 лет (для данной лекарственной формы). **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ:** перед началом применения препарата при беременности или в период грудного вскармливания необходимо проконсультироваться с врачом. В ходе контролируемых исследований у беременных (2-й и 3-й триместры беременности) не отмечено отрицательного воздействия на организм матери и плода. Не выявлено вредного воздействия на плод при приеме препаратов в 1-м триместре беременности. Данные о количестве железа, попадающего в материнское молоко из комплекса полимальтозат, отсутствуют. Однако возникновение нежелательных эффектов у находящихся на грудном вскармливании детей маловероятно. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** очень часто: изменение цвета фекалий (обусловлено выведением не воссоединившегося железа, не имеет клинического значения); часто: диарея, тошнота, диспепсия. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** в случаях анемии, вызванной инфекционным или злокачественным заболеванием, железо накапливается в ретикуло-эндотелиальной системе, из которой мобилизуется и утилизируется только после излечения основного заболевания. Применение для пациентов с сахарным диабетом: 1 жевательная таблетка Феррум Лек® содержит 0,04 хлебные единицы (ХЕ). Применение для пациентов с фебрилкетонурией: препарат Феррум Лек® содержит аспартам (E951), являющийся источником фенилаланина, в количестве, эквивалентном 1,5 мг на таблетку. Рег. номер: П N012698/01.

Краткая инструкция по применению препарата Кетонал®

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Кетонал®, Кетонал® ДУО. **МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ:** кетопрофен. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** симптоматическая терапия болезненных и воспалительных процессов различного происхождения, в том числе: воспалительные и дегенеративные заболевания опорно-двигательного аппарата: ревматоидный артрит, ревматоидный периартрит; серонегативные артриты: анкилозирующий спондиллоартрит — болезнь Бехтерева, псоритический артрит, реактивный артрит (синдром Рейтера); подагра¹⁾, псевдоподагра¹⁾; остеоартроз; болевой синдром: слабый, умеренный и выраженный при головной боли¹⁾, мигрени¹⁾, тендините, бурсите, миалгии, невралгии, радикулите, посттравматический болевой синдром, послеоперационный болевой синдром, сопровождающийся воспалением и повышением температуры¹⁾; болевой синдром при онкологических заболеваниях¹⁾; альгодисменорея¹⁾; воспалительные процессы органов малого таза, в том числе аднексит¹⁾; зубная боль¹⁾. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** зависит от формы выпуска и способа введения. Для снижения частоты нежелательных реакций рекомендуется использовать минимальную эффективную дозу препарата. Максимальная суточная доза составляет 200 мг. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** гиперчувствительность к кетопрофену или другим компонентам препарата, а также салицилатов или другим нестероидным противовоспалительным препаратам, полное и неполное сочетание бронхиальной астмы, рецидивирующего полипоза слизистой оболочки носа и околоносовых пазух и непереносимости ацетилсалициловой кислоты и других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) (в том числе в анамнезе); язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения¹⁾; язвенный колит¹⁾; воспалительные заболевания кишечника в стадии обострения¹⁾; нефропатия и другие нарушения свертываемости крови¹⁾; детский возраст (до 15 лет); тяжелая печеночная недостаточность¹⁾; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин)¹⁾; прогрессирующее заболевание почек¹⁾; некомпенсированная сердечная недостаточность¹⁾; послеоперационный период после аортокоронарного шунтирования¹⁾; желудочно-кишечные, цереброваскулярные и другие кровотечения (или подозрение на кровотечение)¹⁾; хроническая диспепсия¹⁾; III триместр беременности; дивертикулит¹⁾; период лактации¹⁾; дефицит лактазы¹⁾; непереносимость лактозы¹⁾; глюкозо-галактозная мальабсорбция¹⁾; подтвержденная гиперкалиемия¹⁾. Для Кетонал® крем/гель также: гиперчувствительность к тиапрофеновой кислоте, фенитоину, блокаторам УФ-лучей, отдушкам; указание в анамнезе на приступы бронхиальной астмы после применения НПВП и салицилатов; нарушение целостности кожных покровов (экзема, мокнущий дерматит, открытая или инфицированная рана), реакции фоточувствительности в анамнезе, воздействие солнечного света, в том числе непрямые солнечные лучи и ультрафиолетовое облучение в солярии на протяжении всего периода лечения и еще 2 недели после прекращения лечения препаратом. **ССТОРОЖНОСТЬ:** Кетонал® крем/гель: нарушение функции печени и/или почек; эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта; заболевания крови; бронхиальная астма; хроническая сердечная недостаточность. Кетонал® ДУО: бронхиальная астма в анамнезе; клинически выраженные сердечно-сосудистые заболевания; дислипидемия; прогрессирующее заболевание печени, гипериригуриемия, алкогольный цирроз печени, почечная недостаточность (КК 30–60 мл/мин); хроническая сердечная недостаточность; артериальная гипертензия; заболевания крови, дегидратация; сахарный диабет; анатомические данные о развитии язвенного поражения желудочно-кишечного тракта; курение; сопутствующая терапия антикоагулянтами, антиагрегантами, глюкокортикостероидами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина; длительное применение НПВП; наличие инфекции Helicobacter pylori; печеночная недостаточность, пожилой возраст. **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ЛАКТАЦИИ:** Кетонал® крем/гель: может быть использован в I и II триместрах беременности после консультации с врачом, если ожидаемая польза для матери превосходит возможный риск для плода. Применение Кетонал® крем/гель во время грудного вскармливания не рекомендуется. Кетонал® ДУО: назначать препарат беременным женщинам в I и II триместрах беременности возможно только в случае, когда преимущества для матери оправдывают возможный риск для плода. На сегодняшний момент отсутствуют данные о выделении кетопрофена в грудное молоко, поэтому при необходимости назначения кетопрофена кормящей матери следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** бессонница, депрессия, астения (только для ампул), тошнота, рвота, диспепсия, боль в животе, НПВП-гастропатия. Для Кетонал® крем/гель: зрительная, слуховая, транзиторная дерматит легкой степени тяжести. **ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ:** Кетонал® крем/гель: необходимо избегать попадания геля в глаза, на кожу вокруг глаз, слизистые оболочки. При появлении каких-либо побочных эффектов необходимо прекратить применение препарата и обратиться к врачу. Если вы забыли нанести гель, нанесите его в то время, когда должна быть нанесена следующая доза, но не удваивайте её. Не применять в виде окклюзивных повязок. Кетонал® ДУО: не следует сочетать приём кетопрофена с приёмом других НПВП или ингибиторов ЦОГ²⁾. При длительном применении НПВП необходимо периодически оценивать клинический анализ крови, контролировать функцию почек и печени, в особенности у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет), проводить анализ кала на скрытую кровь. При возникновении нарушений со стороны органов зрения лечение следует незамедлительно прекратить. Использование препарата должно быть прекращено перед большим хирургическим вмешательством. При управлении транспортными средствами и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций, необходимо соблюдать осторожность. ¹⁾ для Кетонал® крем/гель, ²⁾ для инъекций и пероральных форм Кетонал®, ³⁾ для Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁾ для Кетонал® раствор для инъекций, Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁴⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁵⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁶⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁷⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁸⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ⁹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁰⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹¹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹²⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹³⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁴⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁵⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁶⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁷⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁸⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ¹⁹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁰⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²¹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²²⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²³⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁴⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁵⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁶⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁷⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁸⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ²⁹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁰⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³¹⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³²⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³³⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁴⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁵⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁶⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁷⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁷⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁸⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁸⁹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁰⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹¹⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹²⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹³⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁴⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁵⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁶⁾ для Кетонал® таб. 100 мг, ³⁹⁷⁾ для Кетонал® таб. 10



24. Strom O., Landfeldt E. The association between automatic generic substitution and treatment persistence with oral bisphosphonates // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 8. P. 2201–2751.
25. Ringe J.D., Moller 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 patients chart review analysis // Rheumatol. Int. 2009. Vol. 30. № 2. P. 213–221.
26. Зоткин Е.Г., Сафонова Ю.А., Зубкова И.И. Проблема использования дженериков при остеопорозе // Эффективная фармакотерапия. 2012. Вып. 42. Эндокринология. Спецвыпуск. Остеопороз. С. 40–46.
27. Luckman S.P., Hughes D.E., Coxon F.P. et al. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras // J. Bone Miner. Res. 1998. Vol. 13. № 4. P. 581–589.
28. Watts N.B., Diab D.L. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. № 4. P. 1555–1565.
29. Russel R.G. Determination of structure function relationships among bisphosphonates // Bone. 2007. Vol. 40. № 5. Suppl. 2. P. S21–S25.
30. Lin J.H., Chen I.W., deLuna F.A., Hichens M. Role of calcium in plasma protein binding and renal handling of alendronate in hypo- and hypercalcemic rats // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. Vol. 267. № 2. P. 670–675.
31. 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.
32. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 4118–4124.
33. Bonnen S., Laan R.F., Barton I.P., Watts N.B. Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies // Osteoporos. Int. 2005. Vol. 16. № 10. P. 1291–1298.
34. Black D.M., Schwartz A.V., Ensrud K.E. et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial // JAMA. 2006. Vol. 296. № 24. P. 2927–2938.
35. 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.
36. Rizzoli R., Greenspan S.L., Bone G. et al. Two-year results of once-weekly administration of alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2002. Vol. 17. № 11. P. 1988–1996.
37. Simon J.A., Lewiecki E.M., Smith M.E. et al. Patient preference for once-weekly alendronate 70 mg versus once-daily alendronate 10 mg: a multicenter, randomized, open-label, crossover study // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 11. P. 1871–1886.
38. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И. и др. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бифосфонатом Фосамакс® (алендронатом) // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 28–32.
39. Скрипникова И.А., Косматова О.В. Результаты лечения постменопаузального остеопороза бифосфонатом Фосамаксом // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 1. С. 16–19.
40. Скрипникова И.А., Косматова О.В., Новиков В.Е. и др. Результаты открытого многоцентрового исследования эффективности и переносимости Фосамакс® 70 мг 1 раз в неделю при постменопаузальном остеопорозе // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 3. С. 34–38.
41. Торонцова Н.В., Никитинская О.А., Демин Н.В. и др. Результаты изучения эффективности еженедельного приема алендроната (Фосамакс®) у больных с первичным остеопорозом // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 1. С. 23–25.
42. Доставка вещества к месту абсорбции согласно свойствам оболочки // Инструкция по применению препарата Фороза®. Рег. номер ЛСР-007906/08 // www.fmcbiopolymer.com/Portals/Pharm/Content/Docs/lustreclearmsds.pdf

Perspectives of Using Alendronate for Treatment of Post-Menopause Osteoporosis

I.A. Skripnikova

State Research Center of Preventive Medicine

Contact person: Irina Anatolyevna Skripnikova, ISkripnikova@gnicpm.ru

Bisphosphonates are considered as the first line drugs for treatment of osteoporosis (OP) and prevention of fractures. However, patients still display low compliance to treatment with such drugs. High cost of brand anti-osteoporotic drugs is among lead reasons in Russia for discontinuing therapy. Due to availability and optimal efficacy/cost ratio for alendronate its generic forms has become widely prescribed during OP. However, quality of the drugs varies and demands through evaluation. Primarily, it must be found out do they correspond to the brand drug. Here, an opportunity and rationale of using generic alendronate, particularly Forosa®, in patients with OP are discussed.

Key words: osteoporosis, osteoporotic fractures, bisphosphonates, generic alendronate



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XII Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2016», который пройдет 18–20 февраля 2016 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, необходимо связаться с официальным организатором конгресса и выставки ООО «МедЭкспо»:

+7 495 935-85-65 / +7 985 998-04-27 / m.roman@medexpo.pro / контактное лицо: **Мурашковский Роман Григорьевич**

Научная тематика конгресса:

Нарушения ритма сердца (общие вопросы)

Методы функциональной диагностики

Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования

Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)

Катетерная абляция

Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма

Медикаментозное лечение аритмий

Аритмии сердца у детей

Хирургия сердца

Диспластическое сердце

Нейрокардиогенные обмороки

Сердце при стрессовых воздействиях

Эндоваскулярная хирургия

Организация аритмологической службы

Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация

Экспериментальные исследования

Электроника в медицине

Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Научно-организационный комитет: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГКБ №31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС, тел. +7 812 235 24 16 / cardiostim@cardiostim.ru

Координатор научно-организационного комитета –

Егорова Александра Дмитриевна, тел. +7 (921) 911-00-19, a.egorova@cardiostim.ru

18 – 20.02.2016

**«КАРДИОСТИМ» XII Международный конгресс
по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца**

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции
Северо-Западное отделение РАН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

УЧАСТИЕ В РАБОТЕ XXIII РОССИЙСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО КОНГРЕССА «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

11–14 АПРЕЛЯ 2016 ГОДА
В ЦЕНТРЕ МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ МОСКВЫ,
КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБЕРЕЖНАЯ, Д. 12

- ◆ **Новое направление конгресса** — создание научной площадки для института главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения Российской Федерации. Участники конгресса получат возможность ознакомиться с основными достижениями, приоритетными направлениями и перспективами развития различных областей здравоохранения, главные внештатные специалисты – представить свои научные школы и новейшие клинические рекомендации вверенных им отраслей медицинской науки.

Регистрация и заявки участников на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Предварительная регистрация на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

Регистрация во время проведения конгресса — в холле первого этажа конгресс-центра.

Регистрация для лиц без оплаты оргвзноса обязательна.

Полная информация о конгрессе размещена на сайте www.chelovekilekarstvo.ru.

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ гинекология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ педиатрия (антибактериальная терапия)
- ◆ педиатрия (гастроэнтерология раннего возраста)
- ◆ педиатрия (догоспитальная помощь)
- ◆ педиатрия (кардиология)
- ◆ педиатрия (скорая и неотложная помощь)
- ◆ клиническая иммунология и аллергология

Курс обучения 16 академических часов. Запись слушателей предварительная, не позднее первого дня работы школы. По окончании школы выдается сертификат с лицензией образовательного учреждения. Слушатели, обучающиеся по направлению «Организации», получают свидетельство на 4–16 кредитов.

ТЕЗИСЫ:

- ◆ Тезисы для публикации в сборнике принимаются до 15 января 2016 года
- ◆ Стоимость публикации одной работы составляет 500 руб. с учетом НДС

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ:

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- ◆ внутренние болезни
- ◆ гастроэнтерология
- ◆ кардиология
- ◆ клиническая фармакология
- ◆ провизор
- ◆ стоматология

В конкурсе научных работ молодых ученых могут участвовать лица в возрасте до 35 лет без ученой степени.

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ

- ◆ «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В конкурсе студенческих научных работ могут участвовать студенты 4–6-х курсов медицинских и фармацевтических вузов.

В студенческих работах допускается один соавтор-студент.

МОСКВА

www.chelovekilekarstvo.ru

КОНТАКТЫ:

Общие вопросы: info@chelovekilekarstvo.ru

Тезисы: tesis@chelovekilekarstvo.ru

Научная программа, школы, конкурсы, договоры: trud@chelovekilekarstvo.ru

Выставка: stend@chelovekilekarstvo.ru

109029, г. Москва, ул. Нижегородская, д. 32, стр. 5, офис 210. Тел./факс: +7 (499) 584 45 16



13–14 ФЕВРАЛЯ 2016 ГОДА

ЭНДОКРИННАЯ ХИРУРГИЯ

Научно-образовательная конференция с международным участием
**ХИРУРГИЯ ЭНДОКРИННЫХ ОРГАНОВ.
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЕ СОТРУДНИЧЕСТВО**

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ:

1. Высокодифференцированный рак щитовидной железы
2. Опухоли гипофиза. АКТГ-зависимый гиперкортицизм
3. Опухоли надпочечников. Адrenокортикальный рак. Феохромоцитома. Макронодулярная гиперплазия
4. Гиперпаратиреоз
5. Нейроэндокринные опухоли
6. Эндокринная гинекология. Хирургические методы в лечении эндокринного бесплодия, синдрома поликистозных яичников, нарушений развития пола
7. Бариатрическая хирургия

ОРГАНИЗАТОРЫ:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр»
Минздрава России
Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов»

Формат организации конференции включает проведение пленарных лекций, научных заседаний, круглых столов и симпозиумов, научно-практических школ с разбором клинических случаев и мастер-классов ведущих отечественных и зарубежных экспертов, демонстрации новейших информационных технологий.

Работу конференции будет сопровождать выставка отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, а также специализированных изданий.

ТЕМЫ КОНФЕРЕНЦИИ ПРЕДСТАВЛЯЮТ ИНТЕРЕС ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ РАЗЛИЧНЫХ ОБЛАСТЕЙ – ВРАЧЕЙ ЭНДОКРИНОЛОГОВ, ХИРУРГОВ, НЕЙРОХИРУРГОВ, ОНКОЛОГОВ, ГИНЕКОЛОГОВ, ГЕНЕТИКОВ, ХИМИОТЕРАПЕВТОВ, РАДИОЛОГОВ, ПАТОМОРФОЛОГОВ, ВРАЧЕЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ДР.

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, корп. 3

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ:

WWW.RUSENDO.COM



ДАЖЕ МИНИМАЛЬНАЯ ТРАВМА МОЖЕТ ПРИВЕСТИ К СЕРЬЕЗНЫМ ПОСЛЕДСТВИЯМ

Пациенты с остеопорозом подвержены ежедневному риску. Переломы костей при остеопорозе возникают даже при небольшой травме, например, при падении. Пролия® снижает относительный риск перелома шейки бедра на 62% через 3 года лечения у пациентов в возрасте ≥ 75 лет (ARR=1.4%, P=0.007).^{*1} Простая подкожная инъекция² 1 раз в 6 месяцев хорошо переносится³ и может помочь защитить ваших пациентов.

Краткая информация о препарате Пролия® (деносу́мб). Раствор для подкожного введения

Регистрационный номер: ЛП-000850 от 14 октября 2011

Фармакологические свойства

Деносу́мб представляет собой полностью человеческое моноклональное антитело (IgG2), обладающее высокой аффинностью и специфичностью к лиганду рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). В результате деносу́мб уменьшает костную резорбцию и увеличивает массу и прочность кортикального и trabecularного 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, получающим гормон-депривационную терапию. Лечение сенильного остеопороза у мужчин.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата, Гипокальциемия.

Применение в период беременности и грудного вскармливания

Пролия® не рекомендуется для применения у беременных женщин. Поскольку известно, что потенциально деносу́мб может вызывать нежелательные реакции у детей грудного возраста, необходимо или прекратить грудное вскармливание, или отменить препарат.

Способ применения и дозы

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

Побочное действие

Очень часто ($\geq 1/10$): боль в конечностях; Часто (≥ 1 из 10): инфекции мочевыводящих путей, респираторные инфекции, ишиалгия, катаракта (у мужчин, получающих гормон-депривационную терапию по поводу рака предстательной железы), запор, сыпь, экзема; Нечасто (≥ 1 из 1000 и < 1 из 100): diverticulitis, воспаление подночной клетчатки, инфекции уха; редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$): реакции гиперчувствительности, гипокальциемия (при применении в рутинной клинической практике сообщалось о редких случаях тяжелой симптоматической гипокальциемии у пациентов с повышенным риском гипокальциемии, получающих препарат Пролия®), остеонекроз челюсти, атипичный перелом бедренной кости.

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 деносу́мбом. Рекомендуется мо-

ниторинг концентрации кальция во время терапии у пациентов, предрасположенных к гипокальциемии, особенно в первые недели после начала терапии.

У пациентов, получающих препарат Пролия®, могут развиваться инфекции кожи и ее придатков (преимущественно воспаление подножной клетчатки), в отдельных случаях требующие госпитализации. Пациентов следует проинструктировать незамедлительно обратиться за медицинской помощью в случае развития симптомов и признаков воспаления подножной клетчатки.

Недостаточная гигиена полости рта и инвазивные стоматологические процедуры (например, удаление зубов), являлись факторами риска развития ОНЧ у пациентов, получающих препарат Пролия® в клинических исследованиях. Перед началом терапии важно оценить пациентов в отношении факторов риска развития ОНЧ. При выявлении факторов риска, перед терапией препаратом Пролия® рекомендуется провести обследование полости рта и зубов с проведением соответствующих профилактических стоматологических мероприятий. Во время лечения препаратом Пролия® следует поддерживать адекватную гигиену полости рта. Во время лечения препаратом Пролия® следует избегать инвазивных стоматологических процедур. При необходимости таких процедур, решение по плану лечения каждого пациента должно приниматься совместно с лечащим врачом на основании индивидуальной оценки соотношения польза/риск. Пациенты с подозрением на развитие ОНЧ, или у которых ОНЧ развился во время лечения препаратом Пролия®, должны находиться под наблюдением стоматолога или челюстно-лицевого хирурга. У пациентов с ОНЧ, развившимся во время применения препарата Пролия®, может быть принято решение о временном прекращении лечения до разрешения состояния, на основании индивидуальной оценки соотношения риск/польза. Атипичные переломы бедренной кости отмечались у пациентов в группе препарата Пролия®. Атипичные переломы бедренной кости – подвертельные или диафизарные переломы проксимальной части бедренной кости – могут появляться при минимальной травме или без травмы и могут быть билатеральными. Следует проинструктировать пациентов, получающих препарат Пролия®, о необходимости сообщать о возникновении новой или необычной боли в бедре, тазобедренном суставе или паху. Пациенты, у которых возникают такие симптомы, должны быть обследованы на наличие трещины бедренной кости и также должно быть исследовано контралатеральное бедро. Лица с аллергией на латекс не должны насытаться резиновым напечка иглы (производное латекса).

Пролия® содержит такое же активное вещество (деносу́мб), как и Эксджио™. Пациенты, получающие Пролия®, не должны принимать препарат Эксджио™.

За дополнительной информацией по препарату Пролия® обращайтесь:

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

*ARR – снижение абсолютного риска. Данные post-hoc анализа

References:

- Boonen S et al. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96: 1727–1736.
- Инструкция по применению препарата ПРОЛИА™ (деносу́мб)
- Cummings SR et al. N Engl J Med 2009; 361: 756–765.

DMB-RUS-AMG-400-2014-December-P

ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА.

AMGEN

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

ПРОЛИА
деносу́мб

ПРЕДУПРЕДИ ПОСЛЕДСТВИЯ