

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

38
2013

эндокринология



ОСТЕОПОРОЗ

С П Е Ц Ы П У С К №2

РИЗЕНДРОС[®]
Ризедроновая кислота

**Мне еще
внуков
поднимать!**



Реклама. RU.RIS.13.08.01

- **ПЕРВЫЙ ПРЕПАРАТ** ризедроновой кислоты в России
- **ПОДДЕРЖИВАЕТ МИКРОСТРУКТУРУ КОСТИ** и способствует повышению минеральной плотности кости¹
- **ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ** количество вертебральных и невертебральных переломов уже через 6 месяцев приема²



Рег. номер: ЛСР-009819/09

- **ДОКАЗАННАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ** и широкое использование ризедроновой кислоты в мире
- **ХОРОШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ** при долгосрочном (до 7 лет) применении³

Информация для специалистов.
Имеются противопоказания. Ознакомьтесь с инструкцией.

1. Dufresne T. E., Chmielewski P. A., Manhart M. D., et al. *Calcif. Tissue Int.*, 2003; 73: 423–432.
2. Harrington J. T., Ste-Marie L. G., Brandi M. L., et al. *Calcif. Tissue Int.*, 2004; 74: 129–135.
3. Mellström D. D., Sörensen O. H., et al. *Calcif. Tissue Int.*, 2004; 75: 462–468.

ZENTIVA
КОМПАНИЯ ГРУППЫ САНОФИ

За более подробной информацией обращайтесь в представительство АО «Санофи-авентис групп» (Франция), 125009, г. Москва, ул. Тверская, 22

Вступительное слово



Ашот Мусаелович МКРТУМЯН,
докт. мед. наук, профессор, заведующий
кафедрой эндокринологии и диабетологии
Московского государственного
медико-стоматологического университета
им. А.И. Евдокимова

Дорогие читатели!

Вот и пришла почти незаметно осенняя пора, начался запрограммированный листопад (по-гречески «апоптоз»), природа увядает. Так и возраст наш незаметно подкрадывается, юность, молодость уходят в прошлое. Однако как в природе любой сезон прекрасен, так и все периоды жизни прекрасны по-своему. Пожилой возраст многие поэты вот уже сотни лет воспевают в своих стихах и образно называют его «осенью жизни». Валерий Брюсов восхищался красотой женщины в этот период:

*Ты не кляни свои года напрасно
И в страхе перед зеркалом не стой.
Поверь, что ты
Воистину прекрасна
Отточенной и зрелой красотой.*

*Вам этот дар природою завещан,
Не прячь его,
Тогда наверняка
Поверят все, что лучшие из женщин
Рождаются лишь после сорока.*

Вы держите в руках очередной номер журнала, который посвящен проблеме остеопороза, и это не случайно. Остеопороз, как и наши годы, подкрадывается незаметно, бессимптомно, и порою проявляет себя лишь первым переломом, оборачивающимся жизненной трагедией. Всемирная организация здравоохранения считает остеопороз второй по значимости проблемой здравоохранения после сердечно-сосудистых заболеваний. К сожалению, остеопороз недостаточно диагностируется и недостаточно лечится. В этом как наше, врачей, упущение, так и самих пациентов. Я надеюсь, что статьи, опубликованные в этом номере, помогут врачам ориентироваться при выборе индивидуального подхода к лечению конкретного пациента. А 18–20 ноября 2013 г. в Москве состоится V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, чему и посвящен спецвыпуск нашего журнала.

Кроме того, с радостью хочу сообщить всем авторам и читателям нашего издания, что журнал «Эффективная фармакотерапия» включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) – национальную информационно-аналитическую систему, позволяющую осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, а также уровня научных журналов. Еженедельное обновление базы данных РИНЦ способствует увеличению не только индекса цитирования научных публикаций в журналах линейки «Эффективная фармакотерапия», но и показателя цитируемости наших авторов, что обеспечивает эффект синергии и повышает авторитет издания в научном мире.

*Профессор А.М. МКРТУМЯН,
научный редактор направления «Эндокринология»
журнала «Эффективная фармакотерапия»*

V РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ОСТЕОПОРОЗУ И ДРУГИМ МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ СКЕЛЕТА
Москва 18–20 ноября 2013 г.



V RUSSIAN CONGRESS ON OSTEOPOROSIS AND METABOLIC SKELETAL DISEASES
2013 November 18–20 Moscow

rcop2013@yandex.ru



V Российский конгресс по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета

Уважаемые коллеги!

Российская ассоциация по остеопорозу извещает о проведении V Российского конгресса по остеопорозу и другим метаболическим заболеваниям скелета, который состоится 18–20 ноября 2013 г. в Москве на базе гостиничного комплекса «Космос» по адресу: проспект Мира, 150.

Президент конгресса – академик РАН и РАМН, профессор И.И. Дедов.
Рабочие языки – русский и английский.

В программу конгресса будут включены следующие вопросы:

- Эпидемиология и социально-экономические аспекты остеопороза и переломов
- Патогенез и генетика остеопороза
- Вторичный остеопороз при хронических заболеваниях внутренних органов и трансплантации
- Остеопороз, ассоциированный с приемом медикаментов
- Гендерные и возрастные аспекты остеопороза (постменопаузальный остеопороз, остеопороз у мужчин, остеопения у детей)
- Первичная и вторичная профилактика остеопороза и переломов
- Диагностика остеопороза и оценка риска переломов
- Современные подходы к лечению остеопороза
- Вопросы остеопороза в травматологии и ортопедии
- Диагностика и лечение гиперпаратиреоза, остеомалации, костной болезни Педжета и других метаболических заболеваний скелета
- Механизмы развития и современные подходы к ведению больных остеоартрозом
- Микрористаллические артропатии
- Саркопения – принципы диагностики, профилактики и лечения

Регистрационный взнос:

	До 1 июня 2013 г.	До 15 августа 2013 г.	При регистрации во время конгресса
Члены РАОП	1200 руб.	1500 руб.	1800 руб.
Другие участники	1500 руб.	2000 руб.	2200 руб.
Аспиранты, клинические ординаторы	500 руб.	800 руб.	1000 руб.



Эффективная
фармакотерапия. 38/2013.
Эндокринология.
Спецвыпуск № 2 «Остеопороз»

ISSN 2307-3586

Главный редактор

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. Ю.Г. АЛЪЯЕВ

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. И.Н. ЗАХАРОВА

член-корр. РАМН, докт. мед. наук, проф. А.В. КАРАУЛОВ

докт. мед. наук, проф. И.М. КОРСУНСКАЯ

докт. мед. наук И.А. ЛОСКУТОВ

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, 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

© ИД ГК «Медфорум»

127422, Москва, ул. Тимирязевская,

д. 1, стр. 3. Тел. (495) 234-07-34

Генеральный директор ИД ГК «Медфорум»

А. СЕНИЧКИН

Руководитель проекта

«Эндокринология»

Г. МАНУКЯН (pharmprojekt@yandex.ru)

Шеф-редактор О. ПАРПАРА

Редактор О. КРАСНИКОВА

Корректор Е. САМОЙЛОВА

Дизайнер Т. АФОНЬКИН

Фотосъемка И. ЛУКЬЯНЕНКО

Подписка и распространение

Т. КУДРЕШОВА (podpiska@webmed.ru)

Отпечатано в типографии

ООО «Издательство Юлис»

Тираж: 17 500 экз.

Свидетельство о регистрации СМИ

ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005

Подписной индекс

по каталогу «Роспечать» 70271

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.eflj.ru.

Содержание

Остеопороз: лечение и профилактика

- О.М. ЛЕСНЯК, Е.Н. ХОСЕВА
Современные подходы к диагностике и назначению лечения
при постменопаузальном остеопорозе 6
- Ж.Е. БЕЛАЯ, Л.Я. РОЖИНСКАЯ
Витамин D в терапии остеопороза:
его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза,
внескелетные эффекты 14
- Е.А. КУЛЯЕВ, А.В. ГРАФОВ, О.В. ФАЛАМЕЕВА,
Ю.В. ХРАПОВА, М.А. САДОВОЙ
Опыт применения золедроновой кислоты
(Резокластин ФС 5 мг / 6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия)
у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани 30
- Е.В. ДОСКИНА
Современные возможности лечения больных остеопорозом
с точки зрения доказательной медицины 34
- И.С. ДЫДЫКИНА, П.С. ДЫДЫКИНА, О.Г. АЛЕКСЕЕВА
Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости:
вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза 42
- Е.Г. ЗОТКИН, Г.Я. ШВАРЦ
Возможности клинического применения витамина D
и его активных метаболитов 50
- Н.Н. ШЕВЦОВА, В.А. ЛОСЕВА
Врач «первого контакта»:
особенности подхода к вопросам диагностики и лечения остеопороза 60

Остеоартроз: симптоммодифицирующая терапия

- В.В. БАДОКИН
Синергическое и аддитивное действие хондроитина сульфата
и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе 68

Editor-in-chief

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

Executive editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

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

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

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

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.

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 Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

G. MANUKYAN

pharmprojekt@yandex.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Osteoporosis: management and prevention

- O.M. LESNYAK, Ye.N. KHOSEVA
Current approaches to postmenopausal osteoporosis diagnosis and treatment 6
- Zh.Ye. BELAYA, L.Ya. ROZHINSKAYA
Vitamin D in the treatment of osteoporosis:
its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects 14
- Ye.A. KULYAYEV, A.V. GRAFOV, O.V. FALAMEYEVA,
Yu.V. KHRAPOVA, M.A. SADOVOY
Study of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS 5 mg / 6.25 ml
(F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density 30
- Ye.V. DOSKINA
Modern evidence-based therapy approaches in osteoporosis 34
- I.S. DYDYKINA, P.S. DYDYKINA, O.G. ALEKSEYEVA
Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone:
prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis 42
- Ye.G. ZOTKIN, G.Ya. SHVARTZ
Clinical use of vitamin D and its active metabolites 50
- N.N. SHEVTSOVA, V.A. LOSEVA
'First contact' physician: special approach to diagnosis
and treatment of osteoporosis 60

Osteoarthritis: symptom-modifying therapy

- V.V. BADOKIN
Synergistic and additive stimulatory effects of chondroitin sulfate
and glucosamine combinations on cartilage tissue in osteoarthritis 68

29 ноября 2013

Конференция

Заболевания щитовидной железы: диагностика и лечение

Председатель

заведующая кафедрой эндокринологии ФППУВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова,
профессор, доктор медицинских наук Петунина Нина Александровна

В программе конференции

доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАМН, РАН,
МЗ РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы

Место проведения:

здание Правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: г. Москва, ул. Новый Арбат, 36/9

Регистрация и более подробная информация на сайте www.eecmedical.ru,
по эл. почте: info@eecmedical.ru или по телефонам: +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29.

Начало конференции в 10.00

Участие бесплатное

EEC Medical
Educational Event Coordinator



¹ ГБОУ ВПО
«Уральский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

² ГБОУ ВПО
«Первый Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Современные подходы к диагностике и назначению лечения при постменопаузальном остеопорозе

О.М. Лесняк¹, Е.Н. Хосева²

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

Остеопороз является важной медико-социальной проблемой, требующей и от врача, и от пациента своевременного принятия решения о начале терапии и соблюдения приверженности лечению. Наличие перенесенного малотравматичного перелома свидетельствует о высоком риске последующего. Оценить риск перелома можно при подсчете 10-летнего абсолютного риска переломов с помощью калькулятора FRAX®. Он определяет вероятность остеопоротических переломов костей по наличию у больного клинических факторов риска остеопороза и переломов. Подсчет возможен без проведения денситометрического исследования.

Ключевые слова: постменопаузальный остеопороз, остеопоротические переломы, калькулятор FRAX®

Остеопороз и остеопоротические переломы представляют глобальную проблему, поскольку связаны с высоким риском смерти и инвалидизации. Согласно результатам оценки состояния проблемы

остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии, проведенной в 2010 г. под эгидой Международного фонда остеопороза, в России этим заболеванием страдают 14 млн человек (10% населения), еще 20 млн

имеют остеопению [1]. Остеопороз характеризуется снижением костной массы. Кость становится хрупкой, вследствие чего резко возрастает риск переломов, даже при незначительной травме. 85% всех форм заболевания приходится на постменопаузальный остеопороз [2, 3]. В экономически развитых странах его выявляют у 15% женщин, достигших возраста 60 лет, и у 38% женщин в возрасте 80 лет.

Наиболее тяжелые проявления остеопороза – переломы проксимального отдела бедренной кости. В большинстве населенных пунктов России отсутствует разработанная система оказания помощи при таких переломах, поэтому большинство пациентов не госпитализируются и не оперируются. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, только 33–40% больных с переломом проксимального отдела бедра



госпитализируются и лишь 13% получают хирургическое лечение. При этом в ряде российских городов летальность в первый год после перелома проксимального отдела бедра достигает 45–52% [4]. После перелома 33% больных остаются прикованными к постели, у 42% активность ограничивается передвижением по квартире, возвращаются к уровню активности, предшествовавшей перелому, только 9% пациентов.

Качество жизни пациентов и летальность существенно зависят от того, была ли им оказана хирургическая помощь. Так, в Ярославле регистрируется очень низкая летальность, поскольку все пациенты с переломом шейки бедра обязательно госпитализируются и в 80% случаев им проводится оперативное лечение [5].

Расчетная частота переломов шейки бедра в возрасте старше 50 лет в России составляет 134 225 случаев в год. Но уже сейчас очевидно, что к 2030 г. за счет старения населения количество подобных переломов увеличится на 23% и достигнет только среди лиц нетрудоспособного возраста 144 000 в год [1].

В многоцентровом исследовании, охватившем 14 крупных городов России, частота перелома дистального отдела предплечья составила 200 случаев на 100 000 у мужчин и 563 на 100 000 у женщин в возрасте 50 лет и старше [6]. Это одни из самых высоких цифр в мире.

Еще одно типичное проявление остеопороза – переломы позвонков. Эти переломы самые распространенные среди всех остеопоротических переломов. В многоцентровом эпидемиологическом исследовании EVOS по изучению частоты остеопоротических переломов позвонков в различных странах Европы было показано, что распространенность таких переломов в России составляет 10,3% у мужчин и 12,7% у женщин старше 50 лет. Это соответствует данным по другим странам [7]. Результаты наблюдений за населением старшего возраста в Москве про-

демонстрировали, что частота новых переломов позвонков в год составляет 5,9% у мужчин и 9,9% у женщин, увеличиваясь в возрасте 75 лет и старше. Экстраполяция этих результатов на все население России позволяет предположить, что в год происходит 1 млн новых случаев переломов позвонков у мужчин и 2,8 млн у женщин в возрасте 50 лет и старше.

Переломы костей вследствие остеопороза вызывают сильную боль, снижают качество жизни, приводят к инвалидизации. По данным J.A. Kanis и соавт. (1997), в группе женщин старше 45 лет общее число койко-дней по поводу лечения остеопороза превышает таковое при сахарном диабете, инфаркте миокарда и раке молочной железы [8].

Очень важно выявлять больных с низкоэнергетическими переломами, поскольку уже перенесенный остеопоротический перелом как минимум в 2 раза повышает риск последующего. Перелом позвонка в 4 раза увеличивает риск повторных переломов позвонков и в 2 раза – переломов шейки бедренной кости. Еще в 1980 г. J.C. Gallagher и соавт. показали, что у 68% женщин и 59% мужчин, обратившихся за травматологической помощью по поводу перелома проксимального отдела бедра, это не первый перелом [9]. В обычном российском травмпункте было проведено анкетирование пациентов в возрасте 50 лет и старше через год после перенесенного перелома дистального отдела предплечья. Как выяснилось, только 6% из них прошли денситометрическое исследование и лишь 3% начали патогенетическое лечение остеопороза [10].

FRAX® – метод прогнозирования вероятности остеопоротических переломов

О риске перелома свидетельствует снижение массы костной ткани, определяемое при денситометрическом исследовании. У женщин в менопаузе при снижении костной массы на одно стандартное отклонение (СО) ниже референс-

ного значения пиковой костной массы молодых пременопаузальных женщин (так называемый Т-критерий) риск перелома удваивается. Однако снижение костной массы – не единственный показатель, позволяющий прогнозировать риск перелома. Остеопороз – мультифакториальное заболевание, поэтому надо учитывать и другие факторы риска, в том числе возраст, индекс массы тела, семейный анамнез остеопороза и др. Значительная часть пациентов с остеопенией или даже с нормальной минеральной плотностью кости (МПК) может иметь высокий риск переломов при наличии указанных клинических факторов риска, особенно их комбинации. Без их учета больные не будут рассматриваться как группа высокого риска переломов и соответственно не получат необходимого лечения [11]. Принимая это во внимание, экспертная группа Всемирной организации здравоохранения, в состав которой вошли британские специалисты из Университета Шеффилда, в 2008 г. для оценки риска переломов разработала инструмент FRAX® (Fracture Risk Assessment Tool). Он основан на индивидуальной для каждого человека модели, включающей клинические факторы риска и МПК в шейке бедра [12, 13].



Рис. 1. Алгоритм оценки вероятности остеопоротических переломов [14, 16]

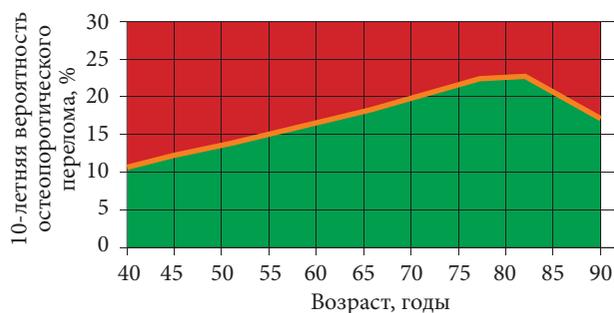


Рис. 2. Порог вмешательства при определении величины 10-летнего риска основных остеопоротических переломов

Показатель абсолютного риска позволяет учитывать наличие или отсутствие других важных факторов риска переломов, кроме МПК, и представлять данные в единой системе измерений [14]. При этом риск остеопоротического перелома выражается в виде краткосрочного абсолютного риска – вероятности события за 10-летний период, который покрывает предполагаемую длительность лечения и включает развитие благоприятных эффектов после прекращения терапии [15].

Принцип диагностики вероятности остеопоротических переломов изложен в европейских клинических рекомендациях по диагностике, профилактике и лечению остеопороза 2010 г. Соответствующий алгоритм приведен на рис. 1 [14, 16]. Денситометрическое исследование с измерением МПК должно проводиться только у пациентов со средней 10-летней вероятностью остеопоротических переломов, когда измерение способно повлиять на принятие решения о начале терапии. У пациентов с высоким риском (вероятностью) переломов рекомендуется начинать лечение без проведения денситометрии, поскольку в этом случае ее результаты существенно не повлияют на решение о начале лечения. Тем не менее, если есть возможность, измерить МПК целесообразно для последующего наблюдения за эффективностью терапии. И наконец, если 10-летняя вероятность переломов низкая, денситометрическое исследование

не проводится, лечение не назначается.

С помощью FRAX® можно оценить 10-летний абсолютный риск (вероятность) перелома проксимального отдела бедра либо основных остеопоротических переломов (проксимального отдела бедра, дистального отдела предплечья, позвоночника и шейки плеча).

Модель FRAX® была разработана на основе результатов крупных популяционных исследований, проведенных в Европе, Северной Америке, Азии и Австралии. Вместе с тем при ее построении обязательно учитываются продолжительность жизни и эпидемиология остеопоротических переломов в каждой стране, поскольку эти параметры существенно влияют на риск переломов. Модель FRAX® строится отдельно для каждой страны. Соответственно для Российской Федерации разработана российская модель.

В усовершенствованном виде инструмент FRAX® компьютеризирован и представлен на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx?lang=rs>. Десятилетний риск переломов по FRAX® можно подсчитывать как без учета, так и с учетом данных денситометрии. Это, с одной стороны, подчеркивает важность клинических факторов риска, с другой – позволяет врачу, не имеющему доступа к денситометрическому оборудованию, оценить риск переломов. Оценка 10-летней вероятности перелома с помощью алгоритма FRAX® применяется только у женщин в постменопаузе старше 40 лет и мужчин в возрасте 50 лет и старше и не используется у людей более молодого возраста, включая детей.

Полученную в результате подсчета FRAX® величину 10-летнего риска основных остеопоротических переломов можно оценить с помощью графика порога вмешательства (рис. 2). Если пересечение риска и возраста пациента приходится на красную зону, необходимо рассмотреть вопрос

о назначении антиостеопоротического лечения для предупреждения переломов, если на зеленую зону – лечение можно не начинать, а повторить оценку риска через 5 лет [16].

Влияние информированности пациентов об остеопорозе на приверженность терапии

Результаты зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о том, что информирование пациентов о проблеме остеопороза, риске последующих переломов, необходимости диагностики и целях лечения значительно влияют на приверженность пациентов терапии. Проинформированный пациент начинает патогенетическое лечение и впоследствии старается придерживаться рекомендаций врача.

N. Yuksel и соавт. (2010) показали, что при обучении 262 пациентов с высоким риском остеопороза и переломов по специально разработанной программе (лекции и издание брошюр) 22% пациентов проходили соответствующее обследование (10% – в контрольной группе, $p = 0,011$). 30% обученных пациентов начинали принимать препараты кальция (19% в контрольной группе) [18]. По данным S.R. Majumdar и соавт. (2007), при активном воздействии (индивидуальная консультация больного о необходимости денситометрии и лечения, доступность денситометрии, повторная беседа с пациентом о низкой МПК и необходимости терапии) начинали лечение 51% пациентов основной группы в сравнении с 22% пациентов контрольной группы [19]. Многокомпонентные программы, включающие беседы медсестер с больными по телефону, изготовление для них брошюр, ознакомление пациентов с клиническими рекомендациями по остеопорозу и клиническими случаями из практики, также дают положительные результаты: через 6 месяцев после перелома лучевой кости лечение начинают 22% больных основной группы (и только 7% из контрольной группы) [20].



Сложно переоценить вклад специально обученной медсестры, которая обсуждает с пациентом результаты обследования (денситометрия и лабораторные анализы), необходимость терапии, правила приема препаратов, контролирует безопасность лечения с учетом сопутствующих заболеваний. В этом случае лечение получают 43% больных [21].

Особое место в вопросе приверженности терапии занимают выдача больным брошюр с информацией о заболевании и устное информирование пациенток старше 50 лет, перенесших перелом костей предплечья, о том, что причиной перелома может быть остеопороз. Согласно результатам российских исследований, в основной группе 46,2% пациенток проходят денситометрию (3,1% больных контрольной группы), почти 68% (38,5% пациентов контрольной группы) начинают лечение любыми препаратами и 12,5% начинают патогенетическую терапию. Кроме того, отмечено, что 26,8% больных основной и 58,5% контрольной группы не начали терапию из-за того, что ее не назначил (или не настаивал на ней) врач. По другим, не зависящим от врача причинам не получали лечение только 12,3% больных. В числе причин, по которым терапия была прекращена, пациенты назвали следующие [10]:

- врач больше не назначил лечение (56,1%);
- произошло сращение перелома (68,3%);
- нет уверенности в лечении (17,1%);
- дороговизна терапии (9,8%).

Современные подходы к назначению терапии остеопороза

Согласно клиническим рекомендациям по профилактике и ведению больных с остеопорозом Российской ассоциации по остеопорозу (2012), диагноз постменопаузального остеопороза устанавливается [17]:

- клинически на основании перенесенного при минималь-

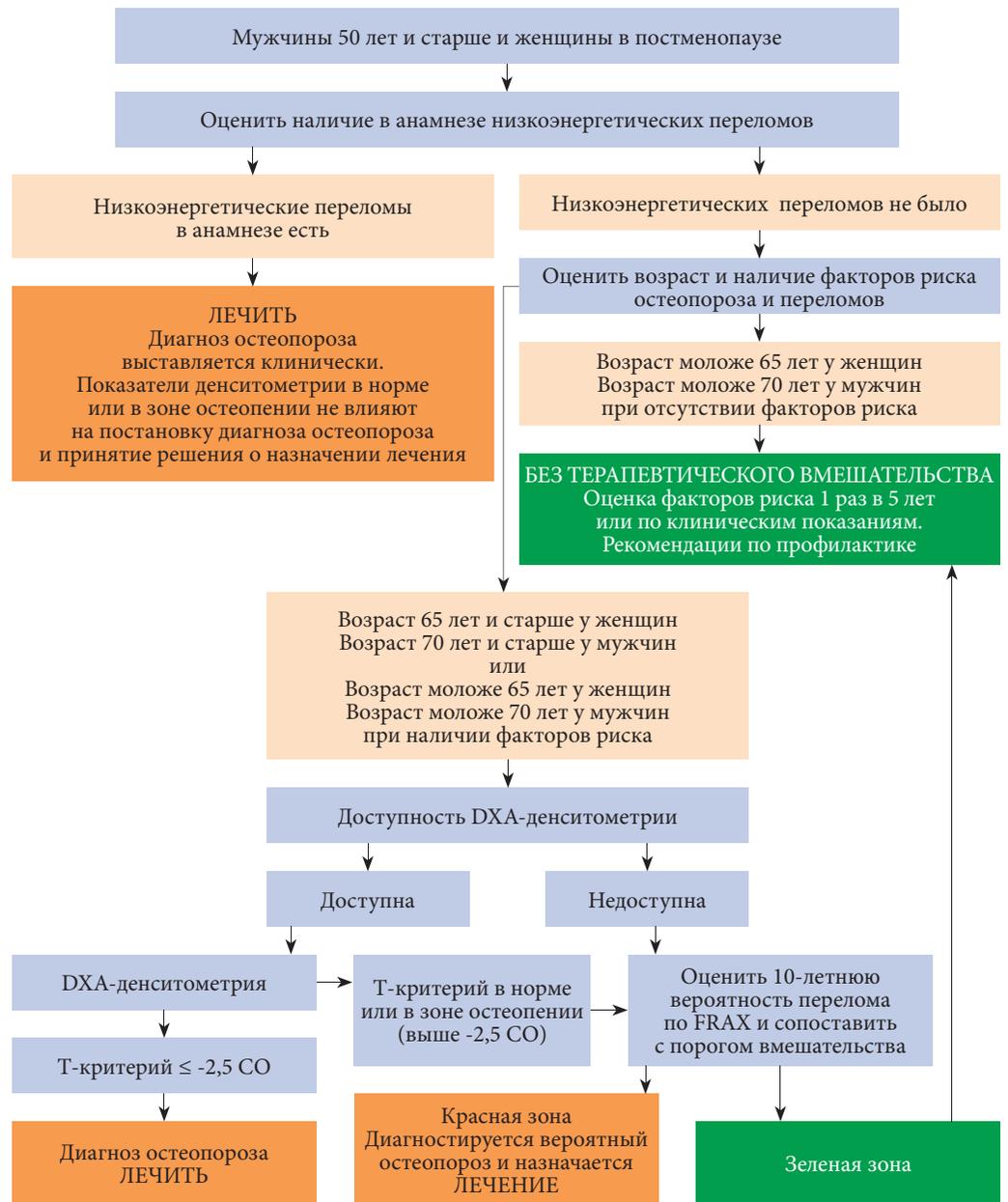


Рис. 3. Алгоритм оказания помощи больным с остеопорозом и в группах риска [17]

ной травме или спонтанного перелома (кроме переломов пальцев или черепа, не характерных для остеопороза) при исключении других причин перелома;

- при измерении МПК методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA). Постменопаузальный остеопороз

диагностируется при Т-критерии $-2,5$ СО и ниже;

- решение о начале лечения остеопороза также может быть принято на основе подсчета FRAX®. Оценку FRAX® особо рекомендуется проводить тем, у кого проведение денситометрического исследования невозможно (недоступность оборудования), а также женщинам в постменопаузе или мужчинам



В настоящее время в России зарегистрирован и доступен для пациентов препарат Остерепар® (алендроновая кислота) ("Polpharma", Польша). Препарат выпускается в таблетках, покрытых оболочкой, для приема внутрь. Рекомендованный режим дозирования — 70 мг 1 раз в неделю*.

старше 50 лет, у которых при денситометрии была выявлена остеопения или нормальная плотность костной ткани.

В отсутствие клинических проявлений остеопороза (низкоэнергетических переломов) и его денситометрических критериев (Т-критерий $\leq -2,5$ СО) либо невозможности проведения денситометрии, но при определяемом с помощью FRAX® высоком риске перелома рекомендуется ставить диагноз вероятного остеопороза и назначать фармакологическое лечение [17].

На рис. 3 представлен алгоритм оказания помощи больным с остеопорозом и пациентам из группы риска.

Лечение постменопаузального остеопороза

В настоящее время к препаратам первой линии для лечения постменопаузального остеопороза относят бисфосфонаты, стронция ранелат и деносуидаб.

Бисфосфонаты подавляют патологическую резорбцию костной ткани, характерную для постменопаузального остеопороза, и снижают риск переломов позвонков и периферических переломов [22].

Одним из наиболее изученных препаратов данного класса является алендронат.

Как показывают результаты клинических исследований, алендронат снижает относительный риск новых переломов позвонков на 48%, внепозвоночных переломов — на 49%, перелома шейки бедра — на 55% [23, 24].

В ранней менопаузе алендронат увеличивает или поддерживает МПК, а в постменопаузе снижает риск переломов бедра и предплечья. Комбинация алендроната и заместительной гормональной терапии в постменопаузе увеличивает МПК в шейке бедра и позвоночнике [17].

По данным исследований, оптимальный срок терапии алендронатом в дозе 70 мг составляет 4–5 лет. При этом наиболее удоб-

ным для пациентов режимом дозирования считается прием препарата 1 раз в неделю [25–27].

Согласно последним результатам анализа длительного приема бисфосфонатов [28], после 5 лет лечения алендронатом необходимо пересмотреть риск переломов с помощью оценки клинических проявлений остеопороза (были ли новые переломы на фоне лечения) и денситометрических данных. В случае положительной динамики можно устроить «лекарственные каникулы», то есть временно прекратить лечение. В продолжении терапии нуждаются прежде всего пациентки с высоким риском переломов позвонков (переломы позвонков в анамнезе, низкие показатели МПК после 5 лет лечения).

Одним из существенных факторов эффективности лечения является приверженность пациентов проводимой терапии, зависящая от убежденности больного в необходимости лечения, мотивации врача, качества наблюдения, риска развития нежелательных явлений, стоимости лекарственных препаратов и удобства их приема [29]. Доступность препарата зачастую играет решающую роль, поскольку пациенты вынуждены принимать его длительное время. ☺

Литература

1. Лесняк О.М. Аудит состояния проблемы остеопороза в Российской Федерации // Профилактическая медицина. 2011. Т. 14. № 2. С. 7–10.
2. Gallagher J.C., Melton L.J., Riggs B.L., Bergstrath E. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minnesota // Clin. Orthop. Relat. Res. 1980. № 150. P. 163–171.
3. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз: принципы заместительной гормонотерапии // Остеопороз и остеопатии. 1998. № 2. С. 5–12.
4. Гладкова Е.Н., Ходырев В.Н., Лесняк О.М. Анализ состояния оказания медицинской помощи и исходов у больных с переломом проксимального отдела бедра (данные популяционного исследования) // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 3. С. 7–10.
5. Лесняк О.М., Бахтиярова С.А., Голобородько К.Н. и др. Качество жизни при остеопорозе. Проспективное наблюдение пациентов, перенесших перелом проксимального отдела бедра // Остеопороз и остеопатии. 2007. Т. 3. № 3. С. 4–8.
6. Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Руководство по остеопорозу. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. С. 10–55.
7. Михайлов Е.Е., Мылов Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше. Научная программа и Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2003. С. 63.
8. Kanis J.A., Delmas P., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // Osteoporos. Int. 1997. Vol. 7. № 4. P. 390–406.
9. Gallagher J.C., Melton L.J., Riggs B.L. Examination of prevalence rates of possible risk factors in a population with a fracture of the proximal femur // Clin. Orthop. Relat. Res. 1980. № 153. P. 158–165.
10. Кузнецова Е.В., Евстигнеева Л.П., Лаврентьев А.С. и др. Выявляемость и лечение остеопороза у пациентов старших возрастных групп с переломом дистального отдела

* На правах рекламы.

Остерепар®

Современное доступно!

Факт №3.

Бисфосфонаты – препараты первой линии терапии постменопаузального остеопороза

Факт №2.

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

Факт №1.

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

Факт №4.

Доказанная эффективность алендроновой кислоты в повышении плотности кости и предупреждении переломов

5

Факт №5.

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

5

ФАКТОВ ОБ ОСТЕОПОРОЗЕ



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

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





- предплечья // Уральский медицинский журнал. 2010. № 7. С. 91–96.
11. Van den Bergh J.P., van Geel T.A., Lems W.F. et al. Assessment of individual fracture risk: FRAX and beyond // Curr. Osteoporos. Rep. 2010. Vol. 8. № 3. P. 131–137.
 12. Kanis J.A., Johnell O., Oden A. et al. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 385–397.
 13. Kanis J.A. on behalf of the World Health Organization Scientific Group (2007). Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. University of Sheffield, UK, 2007.
 14. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / под ред. проф. О.М. Лесняк, проф. Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 74–81.
 15. Kanis J.A., Black D., Cooper C. et al. A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis // Osteoporos. Int. 2002. Vol. 13. № 7. P. 527–536.
 16. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
 17. Клинические рекомендации по профилактике и ведению больных с остеопорозом / под ред. проф. О.М. Лесняк. Российская ассоциация по остеопорозу. Ярославль: Литера, 2012. 24 с.
 18. Yuksel N., Majumdar S.R., Biggs C. et al. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 3. P. 391–398.
 19. Majumdar S.R., Beaupre L.A., Harley C.H. et al. Use of a case manager to improve osteoporosis treatment after hip fracture: results of a randomized controlled trial // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 19. P. 2110–2115.
 20. Majumdar S.R., Johnson J.A., McAlister F.A. et al. Multifaceted intervention to improve diagnosis and treatment of osteoporosis in patients with recent wrist fracture: a randomized controlled trial // CMAJ. 2008. Vol. 178. № 5. P. 569–575.
 21. Majumdar S.R., Johnson J.A., Bellerose D. et al. Nurse case-manager vs multifaceted intervention to improve quality of osteoporosis care after wrist fracture: randomized controlled pilot study // Osteoporos. Int. 2011. Vol. 22. № 1. P. 223–230.
 22. Новикова В.А., Пенжоян Г.А., Федорович О.К. и др. Современный взгляд на риски остеопороза и возможности его профилактики и лечения у женщин в постменопаузе // Акушерство и гинекология. 2013. № 1. С. 27–32.
 23. 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.
 24. 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.
 25. Briot K., Trémollières F., Thomas T. et al. How long should patients take medications for postmenopausal osteoporosis? // Joint Bone Spine. 2007. Vol. 74. № 1. P. 24–31.
 26. Sambrook P. Once weekly alendronate // Drugs Today (Barc.). 2003. Vol. 39. № 5. P. 339–346.
 27. 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.
 28. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and for how long? // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
 29. Лялина В.В., Мылов Н.М., Дмитриева Е.Г. и др. Изучение переносимости алендроната 70 мг (Фосамакс 70 мг один раз в неделю) и причин отмены лечения у больных постменопаузальным остеопорозом в условиях реальной клинической практики // Остеопороз и остеопатии. 2007. Т. 3. № 3. С. 31–35.

Current approaches to postmenopausal osteoporosis diagnosis and treatment

O.M. Lesnyak¹, Ye.N. Khoseva²

¹ State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Ural State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

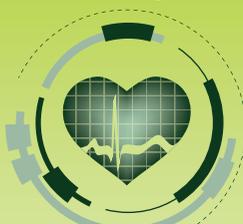
Contact person: Olga Mikhaylovna Lesnyak, olga.m.lesnyak@yandex.ru

Osteoporosis is a significant medical and social problem. Timely therapy initiation and patient's compliance are key factors for the treatment success. Anamnesis of mild fracture is indicative of the high risk of future fractures. FRAX® calculator based on patient's risk factors and history of fractures is a useful tool for the estimation of 10-year absolute fracture risk in patients with osteoporosis. Densitometry parameters are not necessary for the FRAX® score calculation.

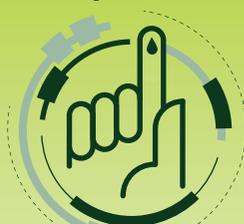
Key words: postmenopausal osteoporosis, osteoporotic fractures, FRAX® calculator



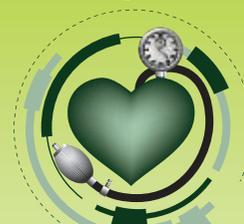
Болезни сердца



Сахарный диабет



Гипертония



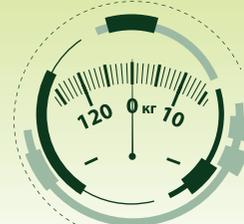
Неалкогольный
стеатогепатит



Деменция



Ожирение



5-6 НОЯБРЯ 2013

ЗДАНИЕ МЭРИИ Г. МОСКВЫ,
УЛ. НОВЫЙ АРБАТ, Д. 36

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ.
МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ КОНГРЕССА:

- Метаболический синдром: факторы риска, современный взгляд на патогенез, критерии диагностики.
- Неалкогольный стеатогепатит, его роль в возникновении нарушений метаболизма, подходы к лечению.
- Лечение ожирения – от диеты к здоровому питанию.
- Психологические аспекты развития ожирения.
- Медикаментозные методы лечения ожирения.
- Сахарный диабет 2 типа как ускоренная модель старения.
- Лечение сахарного диабета 2 типа: правильный старт и регулярный мониторинг – две составляющие успеха.
- Современные подходы в профилактике сахарного диабета 2 типа.
- Роль обучения в профилактике метаболического синдрома.
- Ночное апноэ и нарушения метаболизма – прочная ассоциативная связь.
- Физическая активность: безопасность и эффективность.
- Современные критерии здоровья.
- Метаболическая хирургия.
- **Специальное направление конгресса: научная сессия «Активное долголетие с высоким качеством жизни».**



ОРГКОМИТЕТ: (495) 617-36-79; www.expodata.ru E-MAIL: expomap@inbox.ru
ТЕЛ./ФАКС: (495) 617-36-44; (495) 617-36-43; (499) 758-36-44; (499) 758-36-79

Генеральный спонсор:



Спонсор научной сессии:



Официальные спонсоры:



Технический организатор:



Информационная поддержка:





ФГБУ
«Эндокринологический
научный центр»
Минздрава России

Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская

Адрес для переписки: Людмила Яковлевна Рожинская, rozh@endocrincentr.ru

В обзоре приведены данные о потребности в витамине D для нормальной минерализации костной ткани, фосфорно-кальциевого и костного обмена, а также свидетельства плейотропных эффектов D-гормона; описаны методы лабораторного исследования содержания витамина D в сыворотке крови, названы критерии нормы, дефицита и недостаточности витамина D в организме человека.

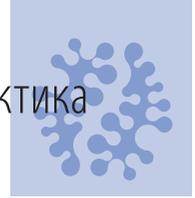
Проанализирована роль препаратов для лечения остеопороза и, главным образом, витамина D в комбинированной терапии у пожилых пациентов со сниженной минеральной плотностью кости (МПК) и нарушениями микроархитектоники. На основании результатов исследований показано, что комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке (Фосаванс® форте) может применяться без дополнительных добавок кальция у подавляющего большинства пациентов со средним потреблением кальция с продуктами питания. Антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты и достаточное содержание витамина D способствуют более быстрому переводу нативного витамина D в D-гормон и значительному повышению фракционной абсорбции кальция из тонкой кишки. Применение Фосаванса форте 1 раз в неделю более эффективно для нормализации уровня витамина D и способствует статистически значимо более высокой прибавке МПК в позвонках и бедре по сравнению с традиционной терапией остеопороза в сочетании с добавками кальция и витамина D.

Отдельное внимание в обзоре уделяется безопасности применения различных препаратов для лечения остеопороза, в частности редким нежелательным явлениям, а также возможности назначения терапии остеопороза сразу после перелома.

Ключевые слова: витамин D, гормон D, остеопороз, алендроновая кислота, холекальциферол, Фосаванс, Фосаванс форте

Достижения современной медицины в области лечения и предупреждения инфекционных заболеваний (применение антибиотиков, вакцинация), диспансеризация и профилактические программы, а также значительное повышение уровня хирургической помощи при срочных и плановых операциях позволили существенно увеличить продолжительность жизни населения, особенно в развитых странах [1, 2]. Рост числа пожилых людей в популяции ставит перед медициной новую задачу: максимальное сохранение активности, независимости и качества их жизни.

С возрастом резко повышается риск артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза с развитием ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни, сердечной недостаточности, сахарного диабета (СД) 2 типа, заболеваний периферических артерий, снижения когнитивных функций с развитием деменции, онкологических заболеваний, а также падений и переломов. В зависимости от генетической предрасположенности, образа жизни и совокупности факторов риска пожилой человек преимущественно сталкивается с определенными заболеваниями, ассоциированными с возрастом. В связи с этим представляется необходи-



мым выделять среди пожилых лиц группы риска по развитию тех или иных заболеваний для проведения профилактики и лечения до развития необратимых осложнений.

Низкотравматичные переломы вследствие остеопороза связаны с острой и хронической болью, инвалидизацией, ограничением движения до полной иммобилизации, ухудшением качества жизни и в некоторых случаях с полной социальной изоляцией. Общий риск перелома бедра, лучевой кости и позвонков в течение жизни сопоставим с риском сердечно-сосудистых заболеваний [3]. Согласно данным статистики, женщины старше 45 лет с низкотравматичными переломами вследствие остеопороза находятся в стационаре значительно дольше, чем по причине других заболеваний (таких как СД, инфаркт миокарда и рак молочной железы) [4]. Низкотравматичные переломы отнимают больше ожидаемой продолжительности здоровой жизни (повышают показатель DALY (Disability Adjusted Life Year – годы жизни с поправкой на инвалидность)), чем любые онкологические заболевания, за исключением рака легких [5, 6].

Дефицит витамина D у лиц пожилого возраста существенно увеличивает риск переломов [7–9]. Это обусловлено тем, что у больных с дефицитом витамина D более низкая минеральная плотность кости (МПК), слабые мышцы, неустойчивая походка; они чаще теряют равновесие и падают [10, 11]. В некоторые клинические рекомендации по лечению остеопороза, в частности в Канаде и США, с 2010 г. включено рутинное определение уровня витамина D [12, 13], поскольку уровень витамина D важен для адекватного ответа на терапию остеопороза [14, 15]. Эксперты в Великобритании и Европе предпочитают от массового скрининга населения, но рекомендуют исследовать уровень витамина D в сыворот-

ке крови у лиц с заболеваниями костной ткани [16, 17].

Методы исследования витамина D в сыворотке крови

Существует около 40 метаболитов витамина D [18]. Большинство из них, за редким исключением, имеют очень короткий период полужизни и поэтому не представляют клинического интереса [19]. Самый продолжительный период полужизни (время, в течение которого концентрация препарата в организме снижается на 50%) у нативного витамина D холекальциферола – от 21 до 30 дней [20, 21]. Биологически активный D-гормон (1,25(OH)₂D₃) разрушается через 4–15 часов [22, 23] и измеряется в пмоль/л в отличие от нативного витамина D, который определяется в нмоль/л. Таким образом, именно уровень нативного витамина D наиболее точно отражает запас витамина D в организме, как полученного с продуктами питания или добавками, так и образованного при ультрафиолетовом (УФ) облучении. Результат исследования нативного витамина D может быть представлен в нмоль/л и нг/мл, при этом сывороточное содержание 2,5 нмоль/л соответствует 1 нг/мл [16].

Для определения витамина D широко применяются методы иммуноанализа [16]. Современные автоматизированные системы позволяют быстро исследовать большое количество образцов фактически в день сдачи биоматериала. Помимо необходимости в стандартизации и калибровке, к недостаткам метода относят невозможность выделить эргокальциферол (D₂) и холекальциферол (D₃). Однако в норме D₂ почти никогда не определяется у человека, за исключением тех случаев, когда пациент получает D₂ в составе пищевых добавок или лекарственных препаратов.

Тандемная масс-спектрометрия позволяет выделить D₂ и D₃, но этот метод намного более трудоемкий и дорогостоящий. Коли-

чество образцов, которые могут быть проанализированы ежедневно, значительно меньше.

Влияние витамина D на скелет человека

Витамин D (холекальциферол/эргокальциферол) необходим для развития и поддержания функций опорно-двигательного аппарата в течение всей жизни человека. Открытие витамина D в начале XX века связано с лечением рахита у детей [24]. Эргокальциферол образуется при УФ-облучении стерола дрожжей и грибов и может попадать в организм человека с продуктами растительного происхождения. Холекальциферол синтезируется в коже под воздействием УФ-лучей, а также содержится в жирных сортах рыбы (лосось, скумбрия, сельдь) [25]. Холекальциферол и эргокальциферол биологически инертны и нуждаются в гидроксировании в печени и почках для превращения в D-гормон (1,25(OH)₂D), который по своей сути относится к стероидным гормонам [26–28] и взаимодействует с ядерным рецептором в различных тканях человека [29]. В тонкой кишке витамин D способствует всасыванию кальция. Без витамина D всасывается только 10–15% кальция из продуктов питания и 60% фосфора, в то время как при нормальном содержании витамина D всасывается 30–40% кальция и 80% фосфора [29, 30]. Кроме того, D-гормон способствует реабсорбции кальция в почках [31]. Взаимодействуя с рецептором к D-гормону на остеобластах, 1,25(OH)₂D повышает экспрессию лиганда активатора рецептора каппа-бета (RANKL), который, в свою очередь, способствует дифференцировке моноцитов в зрелые остеокласты [29–31].

Внескелетные эффекты D-гормона

Широкое распределение рецептора к D-гормону в организме человека [32] породило целый ряд исследований и гипотез о внеске-

эндокринология



летних эффектах витамина D. В 2012 г. Американская ассоциация эндокринологов на основании систематического обзора литературы опубликовала официальное заключение по поводу внескелетных эффектов витамина D [33] (табл. 1). Таким образом, пока именно эффекты витамина/гормона D в отношении костной ткани остаются наиболее доказанными и клинически значимыми.

Статус витамина D: дефицит, недостаточность, норма

В связи с широкой распространенностью дефицита витамина D среди лиц пожилого возраста [7–9] в этой возрастной группе традиционные методы выявления референтного интервала не применяются. При решении вопроса о необходимости лечебного вмешательства в большей степени ориентируются на данные о минерализации

костной ткани или ряд биохимических показателей.

При дефиците витамина D снижается всасывание кальция и фосфора из кишечника, что приводит к относительному дефициту кальция и последующему повышению паратгормона (ПТГ) [35, 36]. При вторичном гиперпаратиреозе уровень кальция поддерживается в нормальных границах за счет мобилизации кальция из костной ткани и повышения выделения

Таблица 1. Внескелетные эффекты витамина/гормона D [33]

Орган, система или заболевание	Эффект витамина D	Практические рекомендации
Кожа и волосные фолликулы	D-гормон оказывает антипролиферативное влияние на кератиноциты, в том числе при дефекте рецептора к витамину D у животных резко возрастает риск малигнизации кожи под воздействием УФ-излучения. D-гормон влияет на обновление волосных фолликулов (через рецептор, но не напрямую)	Оправдано применение витамина D при пролиферативных заболеваниях кожи, например псориазе, но нет рандомизированных контролируемых исследований, доказывающих его преимущество по сравнению с другими препаратами
Ожирение, СД 2 типа	На клеточном уровне и в рамках нормальной физиологии эффекты D-гормона при этих заболеваниях не были доказаны. Хотя дефицит витамина D наблюдается при ожирении и СД 2 типа, причинно-следственная связь не вполне установлена	Нет оснований рекомендовать витамин D для лечения или предупреждения ожирения и/или СД. Однако влияние дефицита витамина D у этих пациентов на костную ткань должно учитываться*
Падения у пожилых пациентов	Имеется достаточно данных, подтверждающих, что у пожилых людей с дефицитом витамина D (< 20 нг/мл) препараты нативного витамина D снижают риск падений. Препараты витамина D вместе с кальцием в этом случае могут быть эффективны	Коррекция дефицита витамина D может нести дополнительную пользу в плане снижения риска падений у пожилых пациентов. Оправдано выделение пациентов с высоким риском падений и проведение дальнейших исследований для подбора оптимального режима дозирования витамина D в этой популяции пациентов
Злокачественные новообразования	Несмотря на биологическое обоснование возможной роли витамина D в предупреждении злокачественных новообразований, имеющиеся доказательства разноречивы и не могут привести к единому выводу. Более полные данные представлены по раку толстой кишки и совсем слабые доказательства – касательно других злокачественных новообразований	Пока нет оснований рекомендовать средние или высокие дозы витамина D для предупреждения злокачественных новообразований или их комплексной терапии. Исследования в этой области продолжаются
Сердечно-сосудистые заболевания	Недостаток рандомизированных контролируемых исследований не позволяет с уверенностью подтвердить результаты проспективных наблюдательных исследований о положительном влиянии витамина D на риск сердечно-сосудистых заболеваний	Нет оснований назначать препараты витамина D для снижения сердечно-сосудистого риска. Однако дальнейшие исследования в этой области перспективны. Необходимо учитывать, что только препараты кальция в дозе больше 500 мг способствовали увеличению сердечно-сосудистого риска [34]
Иммунная система	Огромное количество доказательств <i>in vitro</i> и <i>ex vivo</i> свидетельствует об активации рецептора к витамину D на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и лимфоцитах, что важно для контроля как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Однако дозы витамина D или аналогов, которые были нужны для достижения иммуномодулирующего эффекта во всех случаях, кроме псориаза, неминуемо приводили к гиперкальциемии	Есть данные о применении нативного витамина D для повышения доступности D-гормона для моноцитов – макрофагов, активированных заболеванием. Однако четкие рекомендации отсутствуют

* Примечание авторов статьи – ред.



фосфора с мочой. Опосредованное ПТГ повышение активности остеокластов создает локальные участки слабой кости и приводит к системной потере МПК при измерении методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy x-ray absorptiometry, DXA) с развитием остеопении и остеопороза. Фосфатурия, в свою очередь, приводит к снижению уровня фосфора. Все вместе это создает предпосылки для нарушения минерализации скелета [37]. У детей зоны роста не закрыты и минерал не накоплен, поэтому дефицит витамина D и нарушение минерализации скелета приводят к деформации костей. А у взрослых, поскольку зоны роста уже закрыты и минеральный компонент набран, остеомалация проявляется снижением МПК и может остаться недиагностированной. По некото-

рым данным, при выраженном дефиците витамина D у больных отмечаются боль в костях, слабость мышц и может увеличиваться риск падений [37].

Чрезвычайно сложным представляется выбор того критического уровня витамина D, который следует поддерживать для оптимального метаболизма костной ткани. Несколько исследований было проведено, чтобы определить взаимосвязь уровня витамина D с основными показателями минерализации и метаболизма костной ткани. Гистоморфометрические исследования подвздошных костей, полученных при аутопсии 675 мужчин и женщин, показали признаки нарушения минерализации (большую поверхность, площадь и толщину остеоида) при сывороточном уровне витамина D меньше 25 нмоль/л. Некоторые изменения остеоида, хотя и менее выраженные, наблюдались при содержании витамина D меньше 50 нмоль/л [38]. Существует зависимость между уровнем витамина D и ПТГ: уровень ПТГ достоверно снижается при содержании витамина D от 25 до 50 нмоль/л, а затем достигает плато [39]. Маркеры костного обмена выше у пациентов с уров-

Таблица 2. Определение дефицита и недостаточности витамина D с позиции его влияния на костную ткань на основании рекомендаций авторитетных организаций различных стран

Документ	Дефицит витамина D	Недостаточное содержание витамина D	Достаточное содержание витамина D
Рекомендации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (ESCEO) при поддержке Международного фонда остеопороза (IOF), 2013 г. [41]	< 25 нмоль/л, или < 10 нг/мл	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	50–75 нмоль/л, или 20–30 нг/мл. В некоторых случаях и для достижения максимального эффекта (↓ переломы, падения, летальность) > 75 нмоль/л, или > 30 нг/мл
Практические рекомендации Национального общества Великобритании по лечению остеопороза, 2013 г. [15]	< 30 нмоль/л, или < 12 нг/мл	30–50 нмоль/л, или 12–20 нг/мл	> 50 нмоль/л, или > 20 нг/мл
Клинические рекомендации Эндокринологического общества США, 2011 г. [24]	< 50 нмоль/л, или < 20 нг/мл	51–74 нмоль/л, или 21–29 нг/мл	≥ 75 нмоль/л, или ≥ 30 нг/мл

нем витамина D ниже 25 нмоль/л и также выходят на уровень плато после этой цифры [40].

Вместе с тем определение дефицита витамина D, его недостаточности и нормы по-прежнему варьирует в клинических рекомендациях и консенсусах разных стран. В табл. 2 представлены данные последних рекомендаций, опубликованных в Европе [41], Великобритании [16] и США [25]. Также нет единого мнения относительно дозировки витамина D для пациентов разного возраста. При использовании с профилактическими целями у женщин в постменопаузе и мужчин старшей возрастной группы в основном рекомендуется ежедневное потребление витамина D в дозе от 600 до 2000 МЕ [16, 25, 41] или интермиттирующий прием витамина D (1 раз в неделю, 1 раз в месяц или (максимально) 1 раз (100 000 МЕ) в 4 месяца). Применение 4000–10 000 МЕ витамина D ежедневно считается безопасным, но рекомендуется довольно редко [25, 41]. Высокие дозы витамина D в интермиттирующем режиме, в частности 300 000 МЕ однократно, могут спровоцировать гиперкальциемию, а 500 000 МЕ ежегодно повышает риск низко-

травматичных переломов [16, 25].

При установленном дефиците витамина D рекомендовано применять по 50 000 МЕ витамина D 1 раз в неделю в течение 6 [16] или 8 недель [25] и уже затем ежедневную или интермиттирующую поддерживающую дозу.

В целом прием витамина D не зависит от приема пищи, не требует никаких специальных условий, в том числе определенного содержания жира в продуктах питания. Однако фактически все клинические рекомендации по лечению остеопороза у женщин в постменопаузе и мужчин старшей возрастной группы не предусматривают применения добавок витамина D в качестве монотерапии остеопороза [12, 13, 17].

В постменопаузе наблюдается изменение процессов костного обмена: ускорение как костеобразования, так и костного разрушения [42], причем последнее значительно преобладает, приводя к потере костной ткани в каждом цикле костного ремоделирования. В популяционных исследованиях было показано, что повышение уровня как маркера костеобразования (остеокальцина), так и маркера костного разрушения может служить независимым предикто-



Еженедельная комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке (Фосаванс® форте) более эффективна не только для повышения уровня витамина D, но и для увеличения МПК по сравнению с традиционным добавлением препаратов кальция и витамина D к основной терапии остеопороза.

ром быстрой потери МПК и повышения риска переломов, но эти данные не валидизированы для применения в ежедневной клинической практике [43–45].

Таким образом, препараты для лечения остеопороза должны воздействовать на костный обмен, в то время как витамин D влияет на минерализацию и фосфорно-кальциевый обмен, дополняя основную терапию.

Медикаментозное лечение остеопороза

Решение о назначении терапии с целью предупреждения низкотравматических переломов принимают в следующих случаях: при имеющемся в анамнезе переломе крупной кости или позвонка у женщины в постменопаузе или мужчины старше 50 лет при минимальной травме, в том числе при падении с высоты собственного роста; при высокой вероятности низкотравматических переломов, рассчитанной с помощью калькулятора оценки риска переломов FRAX (Fracture risk assessment tool) (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) для каждой возрастной группы, или при диагностированном остеопорозе по данным DXA [12, 13, 17]. Каждый из трех перечисленных пунктов имеет самостоятельное значение. Важно, что отсутствие снижения МПК по DXA не является противопоказанием для начала терапии остеопороза при низкотравматичном переломе

в анамнезе или высоком риске переломов по FRAX для данной возрастной группы.

Наиболее широко применяются антирезорбтивные препараты, которые уменьшают активность и продолжительность жизни остеокластов (бисфосфонаты, БФ) или снижают образование остеокластов (деносумаб) и, соответственно, костное разрушение [46–51]. Антирезорбтивные препараты самостоятельно не влияют на костеобразование. Однако процессы костного обмена у взрослого человека сопряжены, поэтому при уменьшении костного разрушения довольно скоро наблюдается и снижение костеобразования. В целом у женщин в постменопаузе костный обмен возвращается к уровню пременопаузы.

В качестве альтернативы перечисленным выше препаратам можно использовать анаболическую терапию (терипаратид). В этом случае значительно увеличивается костеобразование, но очень скоро вследствие сопряженности процессов формирования и резорбции костной ткани в крови отмечается повышение уровня маркеров костного разрушения [52]. Анаболическая терапия позволяет синтезировать новую костную ткань, но имеет ограничения по срокам использования (1,8–2 года) и стоимости лечения, поэтому, как правило, после нее назначается антирезорбтивная терапия.

Повышенный интерес к стронция ранелату в первые годы после его появления был во многом обусловлен данными о некоем разобщении костного обмена с увеличением костеобразования и подавлением костного разрушения, полученными в исследованиях на животных и в одном исследовании III фазы у человека [53–56]. В дальнейших исследованиях эти результаты не подтвердились, а стронция ранелат в дозе 2 г ежедневно демонстрировал слабый антирезорбтивный эффект: снижение уровня маркера костеобразования (N-концевого пропепти-

да коллагена первого типа) на 14% ($p = 0,005$) за 3 месяца, на 18,8% за 6 месяцев и общее снижение маркера костного разрушения на 11% ($p = 0,013$) [57]. Уплотнение и утяжеление кости за счет содержания стронция было предложено в качестве объяснения механизма действия препарата [58, 59]. В 2012, 2013 гг. Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) были введены ограничения на применение стронция ранелата. Этот препарат не рекомендован пациентам с ИБС, цереброваскулярной болезнью, заболеваниями периферических артерий, плохо контролируемой АГ [60], с тромбозами и тромбоэмболиями, в том числе в анамнезе, а также пациентам с факторами риска тромбообразования [61].

В Российской Федерации довольно широко применялись активные метаболиты витамина D (альфакальцидол) и D-гормон (кальцитриол) [27], однако в настоящее время эти препараты не рекомендуются в качестве монотерапии пациентам с установленным остеопорозом [12, 13, 17]. Кальцитонин лосося также не может быть рекомендован для длительной терапии остеопороза из-за низкой эффективности и небольшого повышения риска онкологических заболеваний.

На сегодняшний день накоплен большой опыт по эффективному применению БФ. Первый БФ, зарегистрированный для лечения постменопаузального остеопороза, – алендронат натрия (Фосамакс) – применяется с 1995 г. Исследования противопереломной эффективности алендроновой кислоты FIT (Fracture Intervention Trial) 1 [62] и FIT 2 [63] стали образцом для всех последующих рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) препаратов для лечения остеопороза. Объединенные данные этих исследований продемонстрировали эффективность алендроновой кислоты в отношении предупреждения всех переломов (рис. 1) [64]. Оригинальный пре-



парат алендроната натрия (Фосамакс) изучался при подавляющем большинстве заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу. Фосамакс эффективно повышал МПК и подавлял маркеры костного обмена у пациентов с СД 2 типа [65], субклиническим тиреотоксикозом (при супрессивной терапии по поводу рака щитовидной железы, плохо контролируемой болезнью Грейвса и функциональной автономии) [66, 67], иммобилизационном остеопорозе вследствие инсульта или при синдроме Паркинсона [68], глюкокортикоидном остеопорозе [69, 70] и ряде других заболеваний, приводящих к вторичному остеопорозу.

Детальные результаты исследований эффекта алендроната натрия у мужчин и женщин обсуждаются в систематическом обзоре, посвященном 10-летнему опыту применения препарата [46].

Сходный механизм действия позволил объединить данные клинических исследований различных БФ в метаанализ, показавший снижение относительного риска (ОР) переломов позвонков на 59% (ОР = 0,413; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,279–0,612), внепозвоноковых переломов на 21% (ОР = 0,796; 95% ДИ 0,739–0,858), переломов бедра на 29% (ОР = 0,711; 95% ДИ 0,616–0,820) и всех переломов на 24% (ОР = 0,762; 95% ДИ 0,680–0,855). Еще более высокая эффективность БФ в отношении предупреждения переломов бедра была показана при анализе баз данных приверженных к лечению пациентов в реальной клинической практике [71].

Проблема приверженности пациентов к лечению остеопороза широко обсуждается. Более новые БФ, хотя и не продемонстрировали значимо лучшей эффективности в профилактике переломов по сравнению с алендронатом, широко применяются для лечения остеопороза благодаря более удобному режиму дозирования [72, 73]. Однако не следует забывать о том, что результаты всех исследований основывались на данных о приме-



* Перелом ключицы, бедра, таза, голени, запястья.

Рис. 1. Эффективность алендроната натрия (Фосамакса) для предупреждения всех низкотравматичных переломов (адаптировано по [64])

нением пациентами препарата для лечения остеопороза в сочетании с ежедневным приемом кальция и витамина D. Так, при исследовании алендроновой кислоты пациенты получали 250 МЕ витамина D и 500 мг кальция [64], при исследовании ибандроната – 400 МЕ витамина D в сочетании с 500 мг кальция [74]. В ключевом исследовании золедроновой кислоты пациенты ежедневно принимали также 400–1200 МЕ витамина D и 1000–1500 мг кальция [75]. Деносуаб исследовали в комбинации с витамином D в дозе 400–800 МЕ и кальцием – 1000 мг ежедневно [76], такие же дозы витамина D и кальция использовались в исследовании стронция ранелата [56].

Дефицит витамина D наряду с низкой приверженностью к лечению этими препаратами, вариантами их биодоступности, тяжелым дефицитом кальция и развитием других заболеваний, усугубляющих состояние костной ткани, рассматривается как наиболее частая причина отсутствия эффекта или недостаточного эффекта при лечении остеопороза. В зависимости от выбранных критериев эффективности у 18–35% пациентов не возникает должного ответа на лечение [77, 78]. МПК увеличивается более значительно при уровне витамина D > 25 нг/мл [79].

Еще лучших результатов в отношении прибавки МПК, снижения уровня маркеров костного разрушения удается достичь при уровне витамина D > 30 нг/мл [80].

Недостаточное содержание витамина D регистрируется у 30–68% женщин (в зависимости от критериев недостаточности) в постменопаузе, получающих лечение остеопороза, в том числе препараты витамина D [36, 80, 81].

Для повышения приверженности к лечению витамином D возможно интермиттирующее дозирование холекальциферола, но не препаратов кальция. Как уже упоминалось, можно применять препарат 1 раз в неделю или в месяц с перерасчетом ежедневной поддерживающей дозы на соответствующее количество дней. Максимальная рекомендуемая доза – 100 000 МЕ 1 раз в 4 месяца [25, 82].

Эффективность и переносимость комбинации алендроновой кислоты и недельной дозы витамина D в одной таблетке – Фосаванс®

Возможность интермиттирующего приема витамина D послужила основой для создания комбинации алендроната натрия с недельной дозой холекальциферола в одной таблетке препарата Фосаванс®, периодичность приема – 1 раз в неделю.

эндокринология



Разработчикам Фосаванса удалось сохранить биодоступность и биоэквивалентность алендроната натрия и витамина D в одной таблетке, сопоставимые с таковыми при их отдельном приеме, однако несколько уменьшился общий срок годности препарата по сравнению с алендронатом натрия без витамина D (Фосамакс) [83]. Инструкция по применению Фосаванса совпадает с рекомендациями по приему Фосамакса. Препарат выпускается в двух формах: алендроната натрия тригидрат 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) + витамин D₃ 100 000 МЕ/г – 26,67 мг (соответствует 2800 МЕ холекальциферола) (Фосаванс®), что эквивалентно ежедневному приему витамина D в дозе 400 МЕ, и алендроната натрия тригидрат 91,37 мг (соответствует 70 мг алендроновой кислоты) + витамин D₃ 100 000 МЕ/г – 53,33 мг (соответствует 5600 МЕ холекальциферола) (Фосаванс® форте), что эквивалентно приему 800 МЕ витамина D ежедневно. Ежедневная доза витамина D 400 МЕ широко использовалась в комбинации с препаратами для лечения остеопороза в РКИ [74–76] и была рекомендована Институтом медицины США для женщин в возрасте 51–70 лет [84]. Однако в последующем было выявлено, что положительный эффект витамина D в отношении переломов и, возможно, падений тем лучше, чем выше содержание витамина D в сыворот-

ке крови, которое зависит от дозы препарата. Важно понимать, что в первую очередь нужно ориентироваться на содержание витамина D в сыворотке крови. Поэтому рекомендуемые дозы витамина D были увеличены до 800 МЕ ежедневно для пожилых пациентов с остеопорозом [16, 25, 41]. Эффективность и безопасность Фосаванса и Фосаванса форте исследовали в течение 24 месяцев у пациентов со средним уровнем витамина D 22,8 нг/мл; у 20% этих пациентов наблюдался дефицит витамина D (меньше 15 нг/мл, но больше 9 нг/мл) [85]. В конце исследования количество пациентов с дефицитом витамина D (< 15 нг/мл) составило 18 (6%) из 320 в группе лечения Фосавансом и 10 (3%) из 321 в группе лечения Фосавансом форте, ни у одного пациента уровень витамина D не опустился ниже 9 нг/мл. В целом обе дозировки витамина D позволили достичь и удержать уровень витамина D 20 нг/мл и более, но повышение уровня витамина D до 30 нг/мл чаще достигалось у пациентов, получающих Фосаванс® форте. Лечение было безопасным, не отмечено ни одного случая гиперкальциемии. Выделение кальция с мочой было чуть выше у пациентов, принимающих Фосаванс® форте, но различия были статистически не значимыми [85]. Для оценки эффективности Фосаванса форте по сравнению с другими средствами лечения остеопороза было проведено исследование с участием 515 женщин старше 65 лет с остеопорозом по данным DXA и/или остеопенией и переломом в анамнезе (бедро, позвоночник, лучевой кости, плеча или ключицы) [86]. Пациентки были рандомизированы на две группы: 257 женщин получали 1 таблетку Фосаванс® форте 1 раз в неделю, а 258 пациенток лечили остеопороз по месту жительства средствами и методами на усмотрение врача. Все пациентки имели дефицит витамина D (8–20 нг/мл), средний уровень витамина D составлял 14,9 нг/мл, что отражает

реальную картину в популяции, так как дефицит витамина D очень широко распространен, особенно у пациентов с остеопорозом без лечения [6–8]. Всех участников исследования опрашивали на предмет потребления кальция с продуктами питания. В группе лечения Фосавансом форте среднее потребление кальция составило 775 ± 386 мг/сут, что статистически значимо не отличалось от такового у пациентов, получавших лечение по месту жительства (835 ± 446 мг/сут). Кроме того, группы не различались по возрасту и тяжести остеопороза. В среднем российские женщины потребляют 683 ± 231 мг/сут кальция с продуктами питания [87], что примерно соответствует уровню, отмеченному в данном исследовании. Очень важно, что пациенты, которым был рекомендован Фосаванс® форте, не получали дополнительных добавок кальция или витамина D и принимали только 1 таблетку препарата в неделю. Подавляющему большинству пациентов, получавших лечение по месту жительства, были назначены БФ (133 человека принимали алендроновую кислоту, 53 – ризедронат, 43 – ибандронат, 9 – золедронат). Кроме того, некоторым пациентам рекомендовали стронция ранелат (n = 15), активные метаболиты витамина D (n = 9), ралоксифен (n = 2), другим больным назначили только препараты кальция и витамина D, 6 человек остались без лечения. Всем пациентам, получавшим лечение по месту жительства, рекомендовались также препараты кальция и витамина D; в 24,1% случаев назначали витамин D в дозе ≥ 800 МЕ. Уже через 6 месяцев лечения удалось достичь нормализации содержания витамина D (> 20 нг/мл, или > 50 нмоль/л) у подавляющего большинства (91,4%) пациентов, получавших Фосаванс® форте, в то время как среди женщин, получавших лечение по месту жительства, – только в 69% случаев. Различия были статистически значимыми и сохранились через

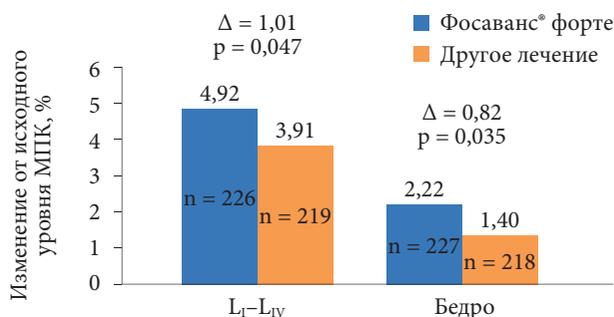


Рис. 2. Влияние еженедельного приема 1 таблетки Фосаванса форте на повышение МПК по сравнению с традиционной терапией остеопороза (препарат для лечения остеопороза + препараты кальция и витамина D) (адаптировано по [86])



12 месяцев: в группе лечения Фосавансом форте 88,7% женщин имели уровень витамина D выше 20 нг/мл, а в группе лечения по месту жительства – 63,1% ($p < 0,0001$); у остальных 36,9% сохранялся дефицит витамина, несмотря на рекомендации принимать ежедневно препараты витамина D и кальция. В среднем уровень витамина D в группе лечения Фосавансом форте повысился на 12,7 (95% ДИ 11,4–14,0) нг/мл, а в группе сравнения – на 8,4 (95% ДИ 7,1–9,7) нг/мл; средний уровень витамина D в группе лечения Фосавансом форте был статистически значимо выше, приближаясь к 30 нг/мл.

Это отразилось на суррогатных маркерах эффективности терапии. Хотя в обеих группах отмечена прибавка МПК по сравнению с исходным уровнем, в группе лечения Фосавансом форте повышение МПК было статистически значимо лучшим по сравнению с альтернативным лечением как в поясничных позвонках ($p = 0,047$), так и в бедре ($p = 0,035$) (рис. 2). Уровни маркеров костного разрушения снизились в обеих группах, однако снижение было статистически значимо более выраженным в группе лечения Фосавансом форте. Данное исследование не обладало достаточной статистической мощностью, чтобы продемонстрировать различия в частоте падений. Однако в группе лечения Фосавансом форте количество падений было меньше (статистически не значимо). Группы не различались по частоте нежелательных явлений, в том числе серьезных, и числу пациентов, выбывших из исследования из-за нежелательных явлений [86].

Таким образом, еженедельная комбинация алендроновой кислоты 70 мг и холекальциферола 5600 МЕ в одной таблетке без дополнительного приема препаратов кальция оказалась более эффективной не только для повышения уровня витамина D, но и в отношении увеличения МПК по сравнению с традиционным

добавлением препаратов кальция и витамина D к основной терапии остеопороза. Одним из наиболее возможных и понятных объяснений такого результата может быть лучшая приверженность к приему 1 таблетки в неделю по сравнению с ежедневным применением препаратов кальция и витамина D, нередко 2 раза в день.

Вместе с тем у практикующих врачей нередко возникает вопрос, можно ли рекомендовать алендроновую кислоту с витамином D без препаратов кальция и как в этом случае происходит прирост МПК, учитывая тот факт, что именно кальций в кристаллической решетке гидроксипатита является основным минералом, то есть именно повышение содержания кальция в кости влияет на положительную динамику МПК [58]. Действительно, активная форма витамина D (D-гормон, или $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) способствует усвоению кальция и фосфора из тонкой кишки. При достаточном количестве витамина D доля кальция, который усваивается из пищеварительного тракта (фракционная абсорбция кальция), варьирует от 0,2 до 0,5 и значительно снижается при недостаточности или дефиците витамина D [88–90]. Кроме того, теоретически БФ могут увеличивать фракционную абсорбцию кальция путем повышения уровня ПТГ и, соответственно, увеличения содержания активной формы витамина D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ [91].

Для проверки этой гипотезы фракционную абсорбцию кальция исследовали в ходе РКИ с участием 56 женщин в постменопаузе с уровнем витамина D < 25 нг/мл, но > 9 нг/мл [92]. Исходно повышенный ПТГ был критерием исключения. В течение всего исследования пациентки использовали солнцезащитные средства. Участники исследования были рандомизированы на две группы: группу лечения составили 27 женщин, получавших алендроновую кислоту 70 мг и холекальциферол 2800 МЕ в одной таблетке (Фосаванс®), а группу плацебо – 29 пациенток, получавших 1 таблетку плаце-

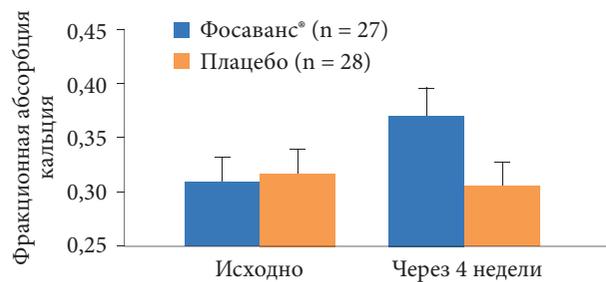


Рис. 3. Увеличение фракционной абсорбции кальция через 4 недели еженедельного приема 1 таблетки Фосаванса по сравнению с плацебо (адаптировано по [92])

бо. Всем пациенткам была подобрана индивидуальная диета с высоким содержанием кальция в продуктах питания, в некоторых случаях применялись препараты кальция (1100–1300 мг/сут). На момент рандомизации среднее потребление кальция составило 1115 ± 307 мг/сут в группе лечения и 1144 ± 263 мг/сут в группе плацебо, а фракционная абсорбция кальция (10 часов) – $0,308 \pm 0,115$ мг/сут и исходно не различалась между группой лечения и плацебо. Кроме того, группы статистически значимо не различались по таким параметрам, как возраст, тяжесть остеопороза, уровень и потребление витамина D, содержание кальция в сыворотке крови и т.д.

Пациентки обеих групп получали достаточное количество кальция, но усваивали не более 30% от потребляемого. Через 4 недели терапии уровень витамина D в группе лечения увеличился с 16,1 до 25 нг/мл, а в группе плацебо немного снизился – с 17,0 до 16,1 нг/мл. Фракционная абсорбция кальция при этом статистически значимо увеличилась ($p < 0,001$) в группе лечения с $0,37 \pm 0,12$ до $0,41 \pm 0,11$ нг/мл по сравнению с группой плацебо, где фракционная абсорбция кальция фактически не изменилась ($0,36 \pm 0,16$ нг/мл исходно и $0,37 \pm 0,13$ нг/мл через 4 недели) (рис. 3). В группе лечения уровень кальция в сыворотке и моче пациентов снизился в пределах нормы, а в группе плацебо не изменился. Содержание ПТГ



повысилось в группе лечения на 30% по сравнению с исходным, причем более значительно ($p = 0,001$), чем в группе плацебо (только на 4,4%). Все это сочеталось с 24%-ным увеличением активной формы витамина D (D-гормон, или $1,25(\text{OH})_2\text{D}$) в группе лечения, в то время как повышение уровня нативного витамина D составило лишь 8,7% [92]. Очевидно, что такие изменения обусловлены комплексным действием алендроновой кислоты и витамина D, а не просто увеличением содержания витамина D в сыворотке крови.

Можно предположить, что антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты (наблюдалось также снижение уровней маркеров костного разрушения на 70%) приводит к снижению уровня кальция в сыворотке крови вследствие как уменьшения выхода кальция из кости, так и начала минерализации костной ткани. В ответ на колебание кальция в сыворотке крови повышается уровень ПТГ, который в данном случае способствует не разрушению костной ткани (присутствует антирезорбтивный эффект алендроновой кислоты), а в первую очередь активизации перехода нативного витамина D в активную форму и, как следствие, резкому повышению фракционной абсорбции кальция из тонкой кишки. Это вполне объясняет лучший результат Фосаванса форте в отношении увеличения МПК [86]. Без дополнительного приема кальция достаточный уровень нативного витамина D в комбинации с антирезорбтивным эффектом алендроновой кислоты обеспечил значительно лучшее усвоение кальция из суточного рациона пациентов и его перевод в костную ткань.

Таким образом, очень многим пациентам со средним потреблением кальция с продуктами питания можно рекомендовать 1 таблетку Фосаванса без дополнительного ежедневного приема препаратов кальция, что может оказаться более удобным даже по сравне-

нию с более редким приемом препарата для лечения остеопороза, но ежедневным, часто двукратным, приемом препаратов кальция и витамина D. Исключение могут составлять только те пациенты, которые в силу каких-то особенностей совершенно не используют богатые кальцием продукты питания. Такие пациенты могут принимать препарат кальция в дозе 500 мг однократно в сочетании с минимальным содержанием витамина D при приеме Фосаванса форте или 1 таблетку, содержащую 500 мг кальция и 400 МЕ витамина D, в сочетании с приемом Фосаванса.

Редкие серьезные нежелательные эффекты терапии остеопороза

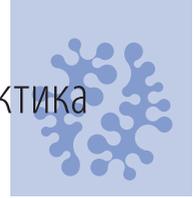
По результатам большинства РКИ, терапия остеопороза отличается хорошей переносимостью и безопасностью. Упоминаются нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта при применении таблетированных БФ, но этого можно избежать, переводя пациентов на внутривенные формы. Однако при внутривенном введении чаще наблюдается гриппоподобная реакция [48, 49]. Нежелательные явления со стороны кишечника описаны при применении стронция ранелата (диарея) [53]; вздутие живота, метеоризм могут наблюдаться при использовании деносумаба [50], а тошнота, головная боль и головокружение – при применении терипаратида [52].

Однако по мере использования препаратов в широкой клинической практике появляются описания редчайших нежелательных эффектов, связь которых с применением конкретного лекарственного средства не всегда может быть установлена, невозможно достоверно описать повышение относительного риска или точную частоту нежелательного явления. Тем не менее для врача чрезвычайно важно владеть информацией о подобных нежелательных явлениях.

Наиболее обсуждаемое серьезное нежелательное явление при применении БФ (а также деносумаба) – остеонекроз челюсти – развивается менее чем в 1 случае на 100 000 человек, пролеченных в течение 1 года по поводу остеопороза [93, 94]. При развитии остеонекроза челюсти БФ отмечают, чаще используется консервативное лечение с применением антисептиков и антибиотиков. Согласно рекомендациям Американской ассоциации стоматологов, серьезные хирургические вмешательства в ротовой полости лучше проводить до назначения БФ, но, если пациент уже получает БФ, а вмешательство требуется, нет оснований перед проведением операции отменять антирезорбтивную терапию [95]. Помимо самого хирургического вмешательства, к факторам риска можно отнести плохую гигиену полости рта, дефицит витамина D, применение глюкокортикоидов, цитостатиков [93–96].

Подавляющее большинство регуляторных органов, таких как Федеральное агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration, FDA), Европейское агентство лекарственных средств, а также Американская ассоциация стоматологов, свидетельствуют о многократном превышении пользы от терапии БФ остеопороза по сравнению с потенциальным риском развития остеонекроза челюсти [95, 96].

Широко обсуждается связь так называемых атипичных переломов с применением антирезорбтивной терапии. В 2013 г. был опубликован второй отчет Американской ассоциации исследований в области костей, который определил риск атипичных переломов как минимальный: от 3,2 до 50 на 100 000 пациентов-лет [97]. Продолжают совершенствоваться и отработаться критерии дифференциальной диагностики атипичных переломов, обусловленных применением БФ или деносумаба, с перелома-



ми, связанными с остеопорозом, которые иногда выглядят похоже, то есть атипичные переломы по-прежнему остаются сферой исследований. Многие исследователи разделяют мнение о том, что по мере увеличения длительности применения БФ (более 5 лет) риск атипичных переломов повышается. Хотя в пролонгированных РКИ с применением БФ атипичных переломов не было зарегистрировано, вполне обоснован дифференцированный подход к назначению препаратов на срок более 3–5 лет. Так, в пролонгированном исследовании алендроната натрия (Фосамакс) отмена препарата через 5 лет непрерывного приема не привела к увеличению риска низкотравматичных переломов по сравнению с достигнутым терапевтическим эффектом. У пациентов, продолживших терапию, наблюдалось дальнейшее снижение риска переломов позвонков [98, 99]. Детальный анализ данных позволил рекомендовать продолжение терапии только тем пациентам, у которых, несмотря на 5 лет лечения, сохраняется остеопороз бедренной кости или уже были низкотравматичные переломы позвонков в анамнезе в сочетании с признаками остеопении или остеопороза бедренной кости. Именно такие пациенты получают больше пользы от непрерывного 10-летнего лечения алендронатом натрия [100].

Заслуживают внимания тяжелые реакции гиперчувствительности, связь которых с применением стронция ранелата была установлена [101, 102]: DRESS-синдром (сыпь с эозинофилией и системными реакциями: лихорадкой, отеком лица и поражением печени) [102], токсический эпидермальный некролиз большей части поверхности кожи через 9 дней после начала лечения [103] и синдром Стивенса – Джонсона (тяжелая форма многоформной эритемы) [104]. Рекомендовано тщательно наблюдать за кожными проявлениями, особенно в первые 6 недель приема, и отменять

стронция ранелат при появлении сыпи [60, 61, 101, 102].

Применение препаратов для лечения остеопороза после низкотравматичного перелома

Необходимость терапии остеопороза после низкотравматичного перелома крупной кости или позвонка очевидна и на сегодняшний день признана в клинических рекомендациях всех стран [11, 12, 16]. Однако время от момента перелома до назначения терапии, а также препарат, который лучше назначить, вызывают много споров. В практике травматолога на первый план нередко выходит не лечение остеопороза как такового, а желание ускорить заживление перелома или как минимум не ухудшить естественную репарацию.

Сегодня у нас есть убедительные данные о том, что ни один из препаратов, применяющихся для лечения остеопороза (терипаратид, БФ, деносумаб, ралоксифен, стронция ранелат), не ухудшает заживление перелома, но нет достаточной информации, чтобы подтвердить положительное влияние этих препаратов на естественное заживление кости [105, 106].

Самые убедительные данные о возможности ускорять заживление переломов получены в отношении анаболического препарата – терипаратида – как в экспериментальных исследованиях, так и в ряде клинических случаев, описанных у человека, но эффект не считается абсолютно доказанным [105–107]. Имеются данные о том, что в экспериментальных условиях на моделях перелома стронция ранелат улучшает микроструктуру, объем костной мозоли и механические свойства по сравнению с плацебо, но убедительных подтверждений этому в РКИ у человека пока не получено [106].

Лечение БФ на экспериментальных моделях перелома продемонстрировало повышение минерализации, увеличение размера костной мозоли и улучшение ме-

Достаточное потребление витамина D необходимо для нормальной минерализации костной ткани и фосфорно-кальциевого обмена, возможно, способствует улучшению здоровья в целом и снижению летальности у пожилых пациентов.

ханических свойств, возможности противостоять нагрузке. Локальное и системное применение БФ может улучшать фиксацию импланта. Никакого негативного влияния на сращение перелома у человека выявлено не было, даже когда БФ вводились при крупных хирургических вмешательствах или сразу после перелома [105, 106]. Это подтверждено консенсусом Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ESCEO) [106].

Золедроновая кислота (Акласта 5,0 мг 1 раз в год в/в), которую вводили в течение 90 дней после операции по поводу перелома бедра, не ускорила заживления перелома (но и не привела к задержке) по сравнению с плацебо. Однако пациенты, получавшие инфузию золедроновой кислоты, имели статистически значимое снижение летальности на 28% в группе лечения за 3 года по сравнению с группой плацебо [108].

Снижение летальности было подтверждено сразу в трех когортных наблюдательных исследованиях эффекта таблетированных БФ [109–111]. Пациенты после различных низкотравматичных переломов, в том числе перелома бедра, получавшие таблетированные БФ, в основном алендроновую кислоту, продемонстрировали лучшую выживаемость по сравнению с теми, кто БФ не получал [109, 110]. БФ нередко назначались в первые недели после перелома. У пациентов,



которым после перелома назначали только препараты кальция и витамина D, не отмечено снижения риска смерти по сравнению с теми больными, которым ничего не рекомендовали [111], хотя есть убедительные данные о снижении риска смерти при приеме добавок витамина D в общей популяции. Метаанализ 18 РКИ продемонстрировал статистически значимое снижение смертности от всех причин на 7% (ОР = 0,93; 95% ДИ 0,87–0,99) у людей, получавших препараты витамина D, по сравнению с теми, кто их не принимал [113], риск смерти снижался и при применении интермиттирующих дозировок витамина D [82]. В исследовании золедроновой кислоты после перелома все пациенты с уровнем витамина D < 15 нг/мл (или в случае отсутствия данных об уровне витамина) получили 50 000–125 000 МЕ витамина D однократно за 14 дней до инфузии и в течение всего времени наблюдения ежедневно принимали 800–1200 МЕ витамина D, что больше, чем в других исследованиях [108]. При этом только 8% от снижения летальности пациентов в исследовании золедроната было обусловлено уменьшением риска повторных переломов; деталь-

ный анализ этих данных показал снижение смертности от аритмии и пневмонии у пациентов, получивших золедронат, среди всех причин летальности [113]. Снижение летальности после низкотравматичных переломов в когортных исследованиях БФ для перорального приема также было обусловлено снижением риска смерти от всех причин и не было связано только со снижением риска повторных переломов [109–111]. Точного объяснения этих результатов пока нет. Интригующе выглядят данные о снижении риска инфаркта [114] и инсульта [115] у пациентов, получавших БФ, хотя в более крупном метаанализе (с участием 9604 пациентов) различий в частоте сердечно-сосудистых заболеваний не выявлено, но снижение летальности на фоне терапии БФ было снова подтверждено [116]. Не менее интересны данные о снижении риска развития рака молочной железы [117–120], рака желудка [120], рака толстой кишки [121]. Механизм реализации этих эффектов непонятен и требует дальнейших исследований.

Таким образом, достаточное потребление витамина D необходимо для нормальной минерализации костной ткани и фосфорно-каль-

циевого обмена, возможно, способствует улучшению здоровья в целом и снижению смертности у пожилых пациентов. Препараты витамина D и кальция являются обязательным компонентом любой терапии остеопороза. Возможности интермиттирующего приема витамина D и БФ позволили создать комбинацию алендроновой кислоты 70 мг и недельной дозы витамина D в одной таблетке (Фосаванс®) для приема 1 раз в неделю. Прием Фосаванса не требует дополнительного приема препаратов кальция у пациентов со средним потреблением кальция с продуктами питания и более эффективен для повышения уровня витамина D и прибавки МПК по сравнению с традиционным лечением остеопороза (80% пациентов назначался БФ в сочетании с добавками кальция и витамина D). В целом накопленная информация по применению БФ, как в ходе РКИ, так и в реальной клинической практике, свидетельствует о высокой эффективности и безопасности этих препаратов. БФ могут использоваться после переломов любой локализации, они не замедляют заживление перелома и улучшают выживаемость пациентов. ☼

Литература

1. American Association of Retired Persons. A profile of older Americans, 1995. PF3049 (1295) D996. Washington, DC: AARP, 1995.
2. Perry III H.M. The Endocrinology of Aging // *Clinical Chemistry*. 1999. Vol. 45. № 8. P. 1369–1376.
3. Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9321. P. 1929–1936.
4. Kanis J.A., Delmas P.D., Burckhardt P. et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease // *Osteoporos. Int*. 1997. Vol. 7. № 4. P. 390–406.
5. Johnell O., Kanis J.A. An estimate of the worldwide prevalence, mortality and disability associated with hip fracture // *Osteoporos. Int*. 2004. Vol. 15. № 11. P. 897–902.
6. Johnell O., Kanis J.A., Oden A. et al. Mortality after osteoporotic fractures // *Osteoporos. Int*. 2004. Vol. 15. № 1. P. 38–42.
7. Mithal A., Wahl D.A., Bonjour J.P. et al. Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D // *Osteoporos. Int*. 2009. Vol. 20. № 11. P. 1807–1820.
8. Wahl D.A., Cooper C., Ebeling P.R. et al. A global representation of vitamin D status in healthy populations // *Arch. Osteoporos*. 2012. Vol. 7. № 1–2. P. 155–172.
9. Bruyere O., Malaise O., Neuprez A. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy in European postmenopausal women // *Curr. Med. Res. Opin*. 2007. Vol. 23. № 8. P. 1939–1944.
10. Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA*. 2005. Vol. 293. № 18. P. 2257–2264.
11. Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomized controlled trials // *BMJ*. 2009. Vol. 339. b3692.
12. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M. et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ*. 2010. Vol. 182. № 17. P. 1864–1873.
13. Watts N.B., Bilezikian J.P., Camacho P.M. et al. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Pract.* 2010. Vol. 16. Suppl. 3. P. 1–37.

**Комбинированный препарат
для эффективного снижения
риска переломов**



**Алендроновая кислота 70 мг
+ Витамин D₃ 2800 МЕд**

**Воздействует одновременно
на 3 основных фактора
возникновения переломов:^{1,2,6}**

- Положительно влияет на процессы ремоделирования в костной ткани, приводя к повышению её массы и прочности^{1,6}
- Увеличивает абсорбцию кальция и способствует его депонированию в костной ткани^{1,3}
- Увеличивает мышечную силу, скорость реакции и снижает риск падений⁴

**Обеспечивает высокую приверженность
пациентов к назначенной терапии⁵**

Избранная информация по безопасности препарата ФОСАВАНС®

Противопоказания: Заболевания пищевода, замедляющие его опорожнение. Неспособность больного оставаться в вертикальном положении в течение 30 минут. Гиперчувствительность к любому компоненту препарата. Гипокальциемия. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 35 мл/мин). Беременность и грудное вскармливание. Детский возраст (до 18 лет). Тяжелый гипопаратиреоз. Тяжелый дефицит витамина D. Малабсорбция кальция. С осторожностью: При обострении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта. При заболеваниях, ассоциированных с гиперпродукцией кальцитриола (лейкоз, лимфома, саркоидоз) и сопутствующей гиперкальциемией и/или гиперкальциурией. Основные побочные эффекты: Наиболее часто встречающиеся побочные явления: скелетно-мышечные боли, боль в животе, диспепсия, запор, дисфагия, вздутие живота, головная боль, головокружение.

Литература:

1. Инструкция по применению препарата ФОСАВАНС®.
2. Silvina L., George Th., Summary of AHRQ's Comparative Effectiveness Review of Treatment to Prevent Fractures in Men and Women with Low Bone Density or Osteoporosis: Update of the 2007 Report. JMCPC, May 2012, Vol. 18, No. 4-b.
3. Sue A Shapses, David L Kandler, Richard Robson and al. Effect of Alendronate and Vitamin D3 on fractional Calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women. Journal of Bone and Mineral Research, Vol.26, N8, August 2011, pp 1836-1844.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA. 2004 Apr 28;291(16):1999-2006.
5. Andrea Giusti, Antonella Barone, Monica Razzano, Mauro Oliveri, Monica Pizzonia, Ernesto Palummeri, Giulio Pioli. Persistence with calcium and vitamin D in elderly patients after hip fracture. J Bone Miner Metab (2009) 27:95-100
6. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, et al; the Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350(12):1189-1199.

Перед назначением
любого препарата, упомянутого
в данном материале, пожалуйста,
ознакомьтесь с полной инструкцией
по применению, предоставляемой
компанией-производителем.

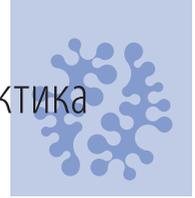
На правах рекламы.



Адрес
Россия, 115093, г. Москва
ул. Павловская, д. 7, стр. 1
Тел.: +7 (495) 916-71-00
Факс: +7 (495) 916-70-94
www.merck.com, www.msd.ru
OSTE-1078143-0003
04.2013



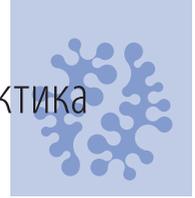
14. Sambrook P.N., Seeman E., Phillips S.R., Ebeling P.R. Preventing osteoporosis: outcomes of the Australian Fracture Prevention Summit // *Med. J. Aust.* 2002. Vol. 176 (suppl.). P. S1–S16.
15. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of osteoporosis: a national clinical guideline. Edinburgh, Scotland: Royal College of Physicians, 1999. P. 1–14.
16. Francis R., Aspray T., Fraser W. et al. Vitamin D and bone health: a practical clinical guideline for patient management. The National Osteoporosis Society, 2013.
17. Kanis J.A., McCloskey E.V., Johansson H. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 23–57.
18. Bouillon R., Okamura W.H., Norman A.W. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system // *Endocr. Rev.* 1995. Vol. 16. № 2. P. 200–257.
19. Clemens T.L., Adams J.S., Nolan J.M., Holick M.F. Measurement of circulating vitamin D in man // *Clin. Chim. Acta.* 1982. Vol. 121. № 3. P. 301–308.
20. Barragry J.M., France M.W., Corless D. et al. Intestinal cholecalciferol absorption in the elderly and in younger adults // *Clin. Sci. Mol. Med.* 1978. Vol. 55. № 2. P. 213–220.
21. Clemens T.L., Zhou X.-Y., Myles M. et al. Serum vitamin D₂ and vitamin D₃ metabolite concentrations and absorption of vitamin D₂ in elderly subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1986. Vol. 63. № 3. P. 656–660.
22. Gray R.W., Caldas A.E., Wilz D.R. et al. Metabolism and excretion of 3H-1,25-(OH)₂-vitamin D₃ in healthy adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978. Vol. 46. № 5. P. 756–765.
23. Jones G. Pharmacokinetics of vitamin D toxicity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. № 2. P. 582S–586S.
24. Mellanby E. An experimental investigation on rickets // *Lancet.* 1919. Vol. 193. № 4985. P. 407–412.
25. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 7. P. 1911–1930.
26. DeLuca H. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 6. P. 1689S–1696S.
27. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Альфакальцидол – препарат с многокомпонентным действием, направленным на снижение риска переломов и предупреждение падений (обзор литературы) // *Остеопороз и остеопатии.* 2008. № 3. С. 22–28.
28. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Падения – важная социальная проблема пожилых людей. Основные механизмы развития и пути предупреждения // *Русский медицинский журнал.* 2009. Т. 17. С. 1614–1620.
29. Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 3. P. 266–281.
30. Heaney R.P. Functional indices of vitamin D status and ramifications of vitamin D deficiency // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol. 80. Suppl. 6. P. 1706S–1709S.
31. Dusso A.S., Brown A.J., Slatopolsky E. Vitamin D // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2005. Vol. 289. № 1. P. F8–F28.
32. Walters M.R. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system // *Endocr. Rev.* 1992. Vol. 13. № 4. P. 719–764.
33. Rosen C.J., Adams J.S., Bikle D.D. et al. The Nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society Scientific Statement // *Endocr. Rev.* 2012. Vol. 33. № 3. P. 456–492.
34. Bolland M.J., Avenell A., Baron J.A. et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis // *BMJ.* 2010. Vol. 341. P. 3691.
35. Holick M.F., Siris E.S., Binkley N. et al. Prevalence of vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. P. 3215–3224.
36. Lips P., Hosking D., Lippuner K. et al. The prevalence of vitamin D inadequacy amongst women with osteoporosis: an international epidemiological investigation // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 260. № 3. P. 245–254.
37. Aaron J.E., Gallagher J.C., Anderson J. et al. Frequency of osteomalacia and osteoporosis in fractures of the proximal femur // *Lancet.* 1974. Vol. 1. № 7851. P. 229–233.
38. Priemel M., von Demarus C., Klatter T.O. et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 2. P. 305–312.
39. Durazo-Arvizu R.A., Dawson-Hughes B., Sempos C.T. et al. Three-phase model harmonizes estimates of the maximal suppression of parathyroid hormone by 25-hydroxyvitamin D in persons 65 years of age and older // *J. Nutr.* 2010. Vol. 140. № 3. P. 595–599.
40. Sai A.J., Walters R.W., Fang X., Gallagher J.C. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone health // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 3. P. 436–446.
41. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.-L. et al. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // *Curr. Med. Res. Opin.* 2013. Vol. 29. № 4. P. 305–313.
42. Stepan J.J., Alenfeld F., Boivin G. et al. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis // *Endocr. Regul.* 2003. Vol. 37. № 4. P. 227–238.
43. Delmas P.D. Biochemical markers of bone turnover for the clinical investigation of osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 1993. Vol. 3. Suppl. 1. P. S81–S86.
44. Jagtap V.R., Ganu J.V., Nagane N.S. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women // *Indian J. Clin. Biochem.* 2011. Vol. 26. № 1. P. 70–73.
45. Ivaska K.K., Gerdhem P., Vaananen H.K. et al. Bone Turnover markers and prediction of fracture: a prospective follow-up study of 1040 elderly women for a mean of 9 years // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. P. 393–403.
46. Дедов И.И., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Роль и место бисфосфонатов в профилактике и лечении остеопороза. 10-летний опыт применения алендроната (Фосамакса): обзор литературы // *Остеопороз и остеопатии.* 2005. № 1. С. 20–30.
47. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Сосунова Н.В. Роль факторов риска в диагностике остеопороза и принятии решения о назначении терапии. Эффективность бисфосфо-



- натов в лечении остеопороза // Русский медицинский журнал. 2009. Т. 10. С. 706–711.
48. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии: Спецвыпуск «Остеопороз». 2010. Сентябрь. С. 52–58.
 49. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза // Доктор Ру. Эндокринология. 2010. № 7 (58). С. 29–38.
 50. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Новые направления в терапии остеопороза – применение моноклональных человеческих антител к RANKL (деносуаб) // Остеопороз и остеопатии. 2011. № 2. С. 19–22.
 51. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Остеопороз – от редкого симптома эндокринных болезней до безмолвной эпидемии XX–XXI века // Проблемы эндокринологии. 2011. № 1. С. 35–45.
 52. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я. Возможности применения паратиреоидного гормона для лечения остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2004. № 3. С. 26–33.
 53. Рожинская Л.Я., Беляя Ж.Е., Беляева А.В., Мельниченко Г.А. Новые возможности лечения постменопаузального остеопороза: стронция рanelат («Бивалос») // Проблемы эндокринологии. 2006. № 5. С. 47–55.
 54. Canalis E., Hott M., Deloffre P. et al. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro // Bone. 1996. Vol. 18. № 6. P. 517–523.
 55. Takahashi N., Sasaki T., Tsouderos Y., Suda T. S 12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro // J. Bone Miner. Res. 2003. Vol. 18. № 6. P. 1082–1087.
 56. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2004. Vol. 350. № 6. P. 459–468.
 57. Recker R.R., Marin F., Ish-Shalom S. et al. Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1358–1368.
 58. Nielsen S.P., Slosman D., Sorensen O.H. et al. Influence of strontium on bone mineral density and bone mineral content measurements by dual X-ray absorptiometry // J. Clin. Densitom. 1999. Vol. 2. № 4. P. 371–379.
 59. Blake G.M., Compston J.E., Fogelman I. Could strontium ranelate have a synergistic role in the treatment of osteoporosis? // J. Bone Miner. Res. 2009. Vol. 24. № 8. P. 1354–1357.
 60. European Medicines Agency: Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). EMA/258269/2013 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf.
 61. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). EMA/18304/2012 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf.
 62. 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 // Lancet. 1996. Vol. 348. № 9041. P. 1535–1541.
 63. Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // JAMA. 1998. Vol. 280. № 24. P. 2077–2082.
 64. Black D.M., Thompson D.E., Bauer D.C. et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Interventional Trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2000. Vol. 85. № 11. P. 4118–4124.
 65. Iwamoto J., Sato Y., Uzawa M. et al. Three-year experience with alendronate treatment in postmenopausal osteoporotic Japanese women with or without type 2 diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 93. № 2. P. 166–173.
 66. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Колесникова Г.С. и др. Опыт применения профилактической дозы алендроната (Фосамакс 35 мг) для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе с субклиническим тиреотоксикозом // Остеопороз и остеопатии. 2007. № 1. С. 12–19.
 67. Osteoporosis: Etiology, diagnosis and treatment / ed. by E. Mattingly, A.C. Pillare. New York: Nova Science Publishers, Inc, 2009. 605 p.
 68. Iwamoto J., Takeda T., Matsumoto H. Efficacy of oral bisphosphonates for preventing hip fracture in disabled patients with neurological diseases: a meta-analysis of randomized controlled trials among the Japanese population // Curr. Med. Res. Opin. 2011. Vol. 27. № 6. P. 1141–1148.
 69. Di Somma C., Colao A., Pivonello R. et al. Effectiveness of chronic treatment with alendronate in the osteoporosis of Cushing's disease // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 1998. Vol. 48. № 5. P. 655–662.
 70. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J. et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group // N. Engl. J. Med. Vol. 339. № 5. P. 292–299.
 71. Wilkes M.M., Navickis R.J., Chan W.W., Lewiecki E.M. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials // Osteoporos. Int. 2010. Vol. 21. № 4. P. 679–688.
 72. Беляя Ж.Е., Рожинская Л.Я., Мельниченко Г.А. Ибандронат (Бонвива) – новые возможности в лечении остеопороза: повышение приверженности к терапии – оптимизация исходов лечения // Остеопороз и остеопатии. 2006. № 3. С. 23–29.
 73. Торопцова Н.В., Беневоленская Л.И. Результаты применения золедроновой кислоты в лечении остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2008. № 2. С. 25–28.
 74. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. № 8. P. 1241–1249.
 75. Black D.M., 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.
 76. Cummings S.R., San Martin J., McClung M.R. et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 361. P. 756–765.



77. Diez-Perez A., Gonzalez-Macias J. Inadequate responders to osteoporosis treatment: proposal for an operational definition // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 11. P. 1511–1516.
78. Adami S., Giannini S., Bianchi G. et al. Vitamin D status and response to treatment in post-menopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 239–244.
79. Ishijima M., Sakamoto Y., Yamanaka M. et al. Minimum required vitamin D level for optimal increase in bone mineral density with alendronate treatment in osteoporotic women // *Calcif. Tissue Int.* 2009. Vol. 85. № 5. P. 398–404.
80. Peris P., Martinez-Ferrer A., Monegal A. et al. 25 hydroxyvitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis // *Bone.* 2012. Vol. 51. № 8. P. 54–58.
81. Guardia G., Parikh N., Eskridge T. et al. Prevalence of vitamin D depletion among subjects seeking advice on osteoporosis: a five-year cross-sectional study with public health implications // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 1. P. 13–19.
82. Trivedi D.P., Doll R., Khaw K.T. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomized double blind controlled trial // *BMJ.* 2003. Vol. 326. № 7387. P. 469.
83. Denker A.E., Lazarus N., Porras A. et al. Bioavailability of alendronate and vitamin D(3) in an alendronate/vitamin D(3) combination tablet // *J. Clin. Pharmacol.* 2011. Vol. 51. № 10. P. 1439–1448.
84. Dietary Reference Intakes // DRI dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride: Standing Committee on the Scientific Evaluation of dietary reference intakes food and nutrition board Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press, 1997. P. 21–37.
85. Binkley N., Ringe J.D., Reed J.I. et al. Alendronate/vitamin D3 70 mg/2800 IU with and without additional 2800 IU vitamin D3 for osteoporosis: results from 24-week extension of a 15-week randomized, controlled trial // *Bone.* 2009. Vol. 44. № 4. P. 639–647.
86. Ralston S.H., Binkley N., Boonen S. et al. Randomized trial of alendronate plus vitamin D3 versus standard care in osteoporotic postmenopausal women with vitamin D insufficiency // *Calcif. Tissue Int.* 2011. Vol. 88. № 6. P. 485–494.
87. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // *Фарматека.* 2012. № 6. С. 90–93.
88. Heaney R.P., Dowell M.S., Hale C.A., Bendich A. Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D // *J. Am. Coll. Nutr.* 2003. Vol. 22. № 2. P. 142–146.
89. Need A.G., O'Loughlin P.D., Morris H.A. et al. Vitamin D metabolites and calcium absorption in severe vitamin D deficiency // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 11. P. 1859–1863.
90. Aloia J.F., Chen D.-G., Yeh J.K., Chen H. Serum vitamin D metabolites and intestinal calcium absorption efficiency in women // *Am J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. № 4. P. 835–840.
91. Tucci J.R., Tonino R.P., Emkey R.D. et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis // *Am. J. Med.* 1996. Vol. 101. № 5. P. 488–501.
92. Shapses S.A., Kendler D.L., Robston R. et al. Effect of alendronate and vitamin D3 on fractional calcium absorption in a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporotic women // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 26. № 8. P. 1836–1844.
93. Khan A.A., Sandor G.K., Dore E. et al. Canadian Task force on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw // *J. Rheumatol.* 2009. Vol. 36. № 3. P. 478–490.
94. Hoff A.O., Toth B.B., Altundag K. et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 6. P. 826–836.
95. Hellstein J.W., Adler R.A., Edwards B. et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs // *J. Am. Dent. Assoc.* 2011. Vol. 142. № 11. P. 1243–1251.
96. European Medicines Agency: CHMP assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. London, 24 September 2009. EMEA/CHMP/291125/2009 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500051428.pdf.
97. Shane E., Burr D., Abrahamsen B. et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: Second report of a task force of the American society for bone and mineral research // *J. Bone Miner. Res.* 2013. doi: 10.1002/jbmr.1998. [Epub ahead of print].
98. 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.
99. Black D.M., Reid I.R., Boonen S. et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT) // *J. Bone Miner. Res.* 2012. Vol. 27. № 2. P. 243–254.
100. Black D.M., Bauer D.C., Schwartz A.V. et al. Continuing bisphosphonate treatment for osteoporosis – for whom and how long? // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 366. № 22. P. 2051–2053.
101. EMEA recommends changes in the product Information for Protelos/Osseor due to the risk of severe hypersensitivity reactions: Press Release. London, 16 November 2007. EMEA/417458/2007 // http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2009/11/WC500015592.pdf.
102. Cacoub P., Descamps V., Meyer O. et al. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in patients receiving strontium ranelate // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 5. P. 1751–1757.
103. Lee H.Y., Lie D., Lim K.S. et al. Strontium ranelate-induced toxic epidermal necrolysis in a patient with post-menopausal osteoporosis // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 1. P. 161–162.



104. Tan K.W., Wang Y.S., Tay Y.K. Stevens-Johnson syndrome due to strontium ranelate // *Ann. Acad. Med. Singapore*. 2011. Vol. 40. № 11. P. 510–511.
105. Larsson S., Fazzalari N.L. Anti-osteoporosis therapy and fracture healing // *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 2012. [Epub ahead of print].
106. Goldhahn J., Feron J.M., Kanis J. et al. Implications for fracture healing of current and new osteoporosis treatments: an ESCEO consensus paper // *Calcif. Tissue Int.* 2012. Vol. 20. № 5. P. 343–353.
107. Borges J.L., Freitas A., Bilezikian J.P. Accelerated fracture healing with teriparatide // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 2013. Vol. 57. № 2. P. 153–156.
108. Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Mafaziner J.S. et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 1799–1809.
109. Sambrook P.N., Cameron I.D., Chen J.S. et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality in frail older people: a prospective five-year study // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 9. P. 2551–2556.
110. Beaupre L.A., Morrish D.W., Hanley D.A. et al. Oral bisphosphonates are associated with reduced mortality after hip fracture // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. № 3. P. 983–991.
111. Center J.R., Bliuc D., Nguyen N.D. et al. Osteoporosis medication and reduced mortality risk in elderly women and men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 4. P. 1006–1014.
112. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167. № 16. P. 1730–1737.
113. Colon-Emeric C.S., Mosenbrink P., Lyles K.W. et al. Potential mediators of the mortality reduction with zoledronic acid after hip fracture // *J. Bone Miner. Res.* 2010. Vol. 25. № 1. P. 91–97.
114. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. Bisphosphonates reduced the risk of acute myocardial infarction: a 2 year follow-up study // *Osteoporos. Int.* 2013. Vol. 24. № 1. P. 271–277.
115. Kang J.H., Keller J.J., Lin H.C. A population-based 2-year follow up study on the relationship between bisphosphonates and the risk of stroke // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. № 10. P. 2551–2557.
116. Hartie J.E., Tang X., Kirchner H.L. et al. Bisphosphonate therapy, death, and cardiovascular events among female patients with CKD: a retrospective cohort study // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. Vol. 59. № 5. P. 636–644.
117. Chlebowski R.T., Chen Z., Cauley J.A. et al. Oral bisphosphonate use and breast cancer incidence in postmenopausal women // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3582–3590.
118. Newcomb P.A., Trentham-Dietz A., Hampton J.M. Bisphosphonates for osteoporosis treatment are associated with reduced breast cancer risk // *Br. J. Cancer.* 2010. Vol. 102. № 5. P. 799–802.
119. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S. Use of bisphosphonates and risk of postmenopausal breast cancer // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. № 22. P. 3577–3581.
120. Vestergaard P. Occurrence of gastrointestinal cancer in users of bisphosphonates and other antiresorptive drugs against osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2011. Vol. 89. № 6. P. 434–441.
121. Rennert G., Pinchev M., Rennert H.S., Gruber S.B. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer // *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29. № 9. P. 1146–1150.

Vitamin D in the treatment of osteoporosis: its role in the combination with antiosteoporotic therapy, non-skeletal effects

Zh.Ye. Belaya, L.Ya. Rozhinskaya

The National Research Center for Endocrinology

Contact person: Lyudmila Yakovlevna Rozhinskaya, rozh@endocrincentr.ru

The review discusses vitamin D requirements for normal bone mineralization, phosphorus-calcium metabolism and bone remodeling; extraskeletal effects of vitamin D; laboratory methods for determining serum vitamin D levels and reference range; diagnosis criteria for vitamin D deficiency and insufficiency in humans.

The authors analyze effects of antiosteoporosis medications and, especially, vitamin D in elderly patients with low bone mineral density and impaired bone architecture. The results of the randomized clinical studies have demonstrated efficacy of alendronate 70 mg/cholecalciferol 5600 IU fixed combination tablet (Fosavance® Forte) without calcium supplementations in the majority of patient with middle dietary calcium intake. Antiresorptive effects of alendronate and sufficient levels of vitamin D promoted faster transition of native vitamin D to D-hormone and increased fractional calcium absorption in the small intestine. Treatment with Fosavance Forte once weekly improved vitamin D levels and spine and femoral BMD better than standard osteoporosis medications in combination with calcium/vitamin D supplements.

Safety issues of different antiosteoporosis medications including rare adverse events are one more point of interest. The authors also discuss potential benefits of antiosteoporosis treatment immediately after the fracture.

Key words: vitamin D, hormone D, osteoporosis, alendronic acid, cholecalciferol, Fosavance, Fosavance forte

Эндокринология



¹ ФГБУ «НИИ
травматологии
и ортопедии»
Минздрава России,
Новосибирск

² ГБОУ ВПО
«Новосибирский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России,
Новосибирск

Опыт применения золедроновой кислоты (Резокластин ФС 5 мг / 6,25 мл, ЗАО «Ф-Синтез», Россия) у пациентов с низкой минеральной плотностью костной ткани

Е.А. Куляев¹, А.В. Графов¹, О.В. Фаламеева¹, Ю.В. Храпова¹,
М.А. Садовой^{1, 2}

Адрес для переписки: Евгений Александрович Куляев, ekulyaev@niito.ru

Изучено влияние терапии золедроновой кислотой (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) на показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) через 12 месяцев после введения препарата у 30 пациенток в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет с низкой МПКТ (Т-критерий от -1,0 до -4,5 SD). На основании клинических, социологических, рентгенологических, денситометрических и статистических методов исследования получены следующие результаты: препарат характеризуется хорошей переносимостью и эффективностью, что подтверждается отсутствием переломов за время наблюдения и приростом МПКТ во всех группах пациенток и по всем отделам скелета.

Ключевые слова: золедроновая кислота, Резокластин ФС 5 мг / 6,25 мл, минеральная плотность костной ткани, остеопения, остеопороз, перелом

Введение

Во второй половине XX века экономический рост и связанный с ним прогресс медицины привели к увеличению продолжительности жизни людей. Население стало стремительно стареть и столкнулось с новыми проблемами, одна из которых – лавинообразный рост числа тяжелейших переломов. Началась «эпидемия» остео-

пороза, обусловленная, как это ни парадоксально, улучшением качества жизни.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), остеопорозом страдает каждая третья женщина и каждый пятый мужчина после 45–50 лет. А до 2050 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество случаев заболевания увеличится в 3 раза [1, 2]. Как

причина инвалидности и смерти остеопороз занимает 4-е место среди всех известных заболеваний, уступая лишь сердечно-сосудистым, онкологическим заболеваниям и сахарному диабету. Одно из самых серьезных последствий остеопороза – перелом шейки бедра: до 40% пациентов умирают в течение одного года после перелома, а 30% больных утрачивают способность к самообслуживанию и нуждаются в постоянном уходе всю оставшуюся жизнь [1]. Данные опроса, проведенного в Австралии, показали, что 80% женщин в возрасте 75 лет и старше перелому бедра с необходимостью дальнейшего помещения в дом престарелых предпочитают смерть. По данным рабочей группы ВОЗ, в целом риск переломов в течение жизни у женщины составляет около 15%. Причины и профилактику остеопороза изучают даже в космосе [2]. Все это обусловлено тем, что в настоящее время известно мало эффективных методов лечения остеопороза [3–7]. Нами исследована минеральная плотность костной ткани (МПКТ)



у пациенток с остеопенией и остеопорозом через 12 месяцев на фоне приема золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл; ЗАО «Ф-Синтез», Россия).

Материалы и методы

Критериями включения в исследование являлись:

- женский пол;
- возраст от 48 до 76 лет;
- сниженная МПКТ – значение Т-критерия от -1,0 до -4,5 SD (standard deviation – стандартное отклонение);
- отсутствие значимых сопутствующих хронических системных и локальных заболеваний в анамнезе.

Всего было отобрано 30 женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 48–76 лет (средний возраст составил $60,1 \pm 11,5$ года). В первую группу вошли 10 пациенток с умеренным снижением МПКТ (остеопенией) в возрасте 48–54 лет (средний возраст – $51,2 \pm 3$ года), Т-критерий от -1,0 до -2,5 SD; во вторую – 20 пациенток с выраженным снижением МПКТ (остеопорозом), имеющих в анамнезе один или более несложившихся переломов осевого или периферического скелета, в возрасте 50–76 лет (средний возраст – $63,06 \pm 13,4$ года), Т-критерий составил от -2,6 до -4,5 SD. Группу пациенток с остеопорозом дополнительно разделили на две подгруппы: группу Па составили 10 женщин с постменопаузальным остеопорозом и группу Пб – 10 пациенток с сенильным остеопорозом.

Всем пациенткам было проведено денситометрическое (на аппарате “Discovery-A”, фирма “HOLOGIC Inc.”, США) и рентгенологическое обследование до начала лечения и через 12 месяцев на фоне проводимой терапии. При денситометрическом исследовании оценивали МПКТ кости недоминантного предплечья, поясничного отдела позвоночника (L_1-L_{IV}) и проксимального отдела правой и левой бедренной кости. Результаты измерений сравнивали с исходными данными (до лечения). Проводили

Таблица. Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи до лечения

Группа	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизированный, ммоль/л	Фосфатаза щелочная, Ед/л	Креатинин, мкмоль/л	Мочевина, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/сут
I	2,43 (2,15–2,5)	1,12 (1,05–1,3)	115 (40–150)	56 (53–97)	5,8 (2,5–6,4)	3,4 (2,5–7,5)
Па	2,27 (2,15–2,5)	1,26 (1,05–1,3)	127 (40–150)	78 (53–97)	6,2 (2,9–7,5)	5,2 (2,5–7,5)
Пб	2,45 (2,2–2,5)	1,19 (1,05–1,3)	129 (40–150)	83 (53–97)	6,8 (2,9–7,5)	4,8 (2,5–7,5)

опрос пациенток до и после лечения, который показал, что 93% женщин испытывали умеренный болевой синдром в грудном и поясничном отделах позвоночника, 99% – стойкую утомляемость, 47% женщин не устраивало состояние ногтевых пластинок. Кроме того, осуществлялся постоянный контроль биохимических показателей крови (кальций общий и ионизированный, фосфор, фосфатаза щелочная – до лечения и через каждые 3 месяца на фоне лечения) и мочи (кальций в суточной моче – до лечения и через каждые 6 месяцев на фоне терапии). Противопоказаний для введения золедроновой кислоты и приема препаратов кальция и альфакальцидола у пациенток не выявлено. Усредненные показатели биохимических анализов крови и мочи до лечения представлены в таблице.

Всем пациенткам была однократно выполнена инъекция золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) согласно инструкции [8]. Во избежание возможной гипокальциемии после введения золедроновой кислоты все пациентки ежедневно в течение 12 месяцев принимали препараты кальция (600 мг/сут в расчете на элементарный кальций) и альфакальцидол (1 мкг – 800 МЕ/сут), прием вышеперечисленных препаратов пациенты начинали за 5 суток до инъекции.

Результаты

Во всех группах исследования через 12 месяцев отмечен прирост МПКТ по всем отделам скелета. В I группе (пациентки с остеопенией) прирост составил: левое предплечье – 4,68% (по данным денситометрии, прирост по показателю

BMD (bone mineral density – минеральная плотность кости), отражающему абсолютную плотность костной ткани, – 0,025 г/см²), позвоночник – 3,82% (по BMD – 0,035 г/см²), правое бедро – 1,3% (по BMD – 0,01 г/см²), левое бедро – 1,46% (по BMD – 0,012 г/см²). В группе Па (пациентки с постменопаузальным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 5,42% (по BMD – 0,023 г/см²), позвоночник – 3,62% (по BMD – 0,029 г/см²), правое бедро – 6,29% (по BMD – 0,043 г/см²), левое бедро – 5,97% (по BMD – 0,039 г/см²). В группе Пб (пациентки с сенильным остеопорозом) прирост МПКТ составил: левое предплечье – 3,89% (по BMD – 0,018 г/см²), позвоночник – 7,01% (по BMD – 0,054 г/см²), правое бедро – 2,04% (по BMD – 0,016 г/см²), левое бедро – 0,31% (по BMD – 0,001 г/см²) (рис. 1, 2).

За все время лечения ни у одной пациентки не было новых переломов.

Обсуждение результатов

При сравнительном анализе изменений МПКТ в разных группах исследования (рис. 3) установлено (все межгрупповые различия достигли уровня статистической значимости):

- наибольший прирост костной ткани в костях предплечья вы-

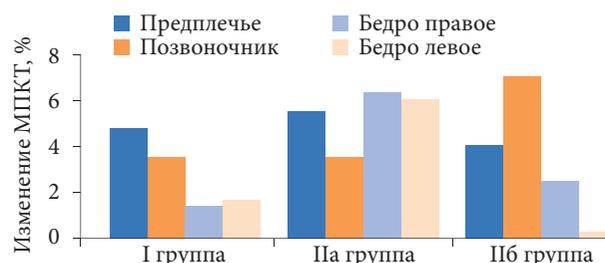


Рис. 1. Изменение МПКТ (%) через 12 месяцев терапии

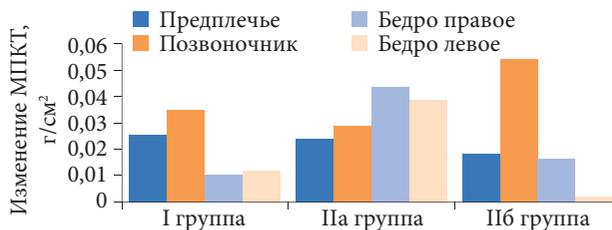


Рис. 2. Изменение МПКТ по показателю BMD (данные денситометрии) через 12 месяцев терапии

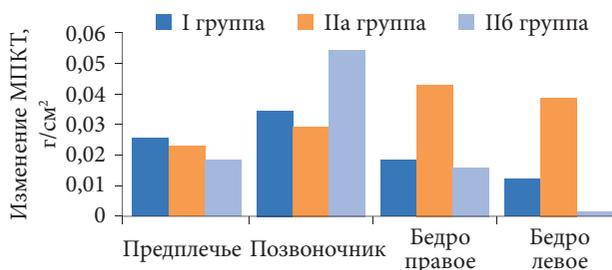


Рис. 3. Изменения МПКТ по показателю BMD (данные денситометрии) в разных отделах скелета в группах исследования

явлен в I группе (у пациенток с остеопенией);

- наибольший прирост костной ткани в позвоночнике отмечен в группе IIб (у пациенток с сенильным остеопорозом и переломами в анамнезе);
- наибольший прирост костной ткани в бедренных костях наблюдался в группе IIа (у пациенток с постменопаузальным остеопорозом и переломами в анамнезе).

Выводы

На фоне проводимой терапии пациентки отмечали улучшение общего состояния (снизились утомляемость, уменьшилась боль в грудном и поясничном отделах позвоночника, улучшилось качество ногтевых пластинок). При применении золедроновой кислоты (Резокластин ФС®, 5 мг / 6,25 мл) у пациенток

с изначально низкой МПКТ отмечено достоверное снижение риска возникновения переломов как осевого, так и периферического скелета, поскольку первичных и повторных переломов не зафиксировано. Отмечен значительный прирост МПКТ через 12 месяцев во всех группах пациентов и во всех отделах скелета (кости предплечья, поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренных костей).

Отличительной особенностью данного исследования является сравнительный анализ изменения МПКТ не только в стандартных для поражения остеопорозом отделах скелета (позвоночник и один проксимальный отдел бедренной кости), но и в костях недоминантного предплечья и контралатеральном проксимальном отделе бедренной кости. ☺

Литература

1. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J. et al. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*. 2006. Vol. 38. № 5. P. 617–627.
2. Dunford J.E., Thompson K., Coxon F.P. et al. Structure-activity relationships for inhibition of farnesyl diphosphate synthase in vitro and inhibition of bone resorption in vivo by nitrogen-containing bisphosphonates // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001. Vol. 296. № 2. P. 235–242.
3. Rogers M.J., Frith J.C., Luckman S.P. et al. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Bone*. 1999. Vol. 24. Suppl. 5. P. 73S–79S.
4. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action // *Endocr. Rev.* 1998. Vol. 19. № 1. P. 80–100.
5. Sato M., Grasser W., Endo N. et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 88. № 6. P. 2095–2105.
6. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
7. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L. et al. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Резокластин ФС, гос. № ЛСР-003578/10-290410.

Study of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS 5 mg / 6.25 ml (F-Sintez CJSC) in patients with low bone mineral density

Ye.A. Kulyayev¹, A.V. Grafov¹, O.V. Falameyeva¹, Yu.V. Khrapova¹, M.A. Sadovoy^{1,2}

¹ Federal State Budgetary Institution 'Research Institute of Traumatology and Orthopedics' of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Novosibirsk State Medical University' of the Ministry of Health of Russia, Novosibirsk

Contact person: Yevgeny Aleksandrovich Kulyayev, ekulyaev@niito.ru

We studied effects of zoledronic acid preparation Rezoklastin FS® 5 mg/ 6.25 ml on bone mineral density (BMD) in 30 postmenopausal women (age 48-76 years old) with low BMD (T score -1.0 – -4,5 SD). Densitometric analysis, clinical, sociological, radiological and statistical methods have demonstrated good efficacy and safety of the preparation evidenced by the absence of fractures and improved BMD in all patients groups and all skeletal regions.

Key words: zoledronic acid, Rezoklastin FS 5 mg / 6.25 ml, bone mineral density, osteopenia, osteoporosis, fracture



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

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



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава России

Современные возможности лечения больных остеопорозом с точки зрения доказательной медицины

Е.В. Доскина

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Доскина, elena-doskina@rambler.ru

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз занимает 4-е место по значимости среди неинфекционных болезней после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета. В группу риска входят мужчины старше 50 лет и женщины в постменопаузе. Среди препаратов первого выбора, рекомендованных для лечения остеопороза (бисфосфонаты, стронция ранелат и деносумаб), только стронция ранелат (Бивалос) оказывает двойное действие на костный метаболизм и влияет на оба процесса ремоделирования костной ткани: подавляет резорбцию и стимулирует образование новой прочной костной ткани. Бивалос не только увеличивает минеральную плотность кости, но и улучшает качественные показатели костной ткани, что ведет к снижению риска переломов любой локализации.

Недавние исследования продемонстрировали способность стронция ранелата восстанавливать баланс между формированием и дегенерацией хрящевой ткани. Эти открытия дают врачам новые возможности в лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, остеопоротический перелом, стронция ранелат, Бивалос

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, которое характеризуется снижением костной массы и нарушением ее качества (микроархитектоники), что приводит к хрупкости костей и проявляется переломами при незначительной травме. В ряде случаев наблюда-

ются и атравматичные переломы. ОП является глобальной проблемой общественного здоровья и здравоохранения, поскольку его последствия повышают уровень смертности и инвалидизации населения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ОП занимает 4-е место

по значимости среди неинфекционных болезней после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, а также сахарного диабета. Каждые 3 секунды в мире происходит остеопоротический перелом, а начиная с 50 лет риск остеопоротического перелома появляется у каждой второй женщины и каждого пятого мужчины [1]. По данным ряда исследований [2–4], некоторые виды остеопоротических переломов по частоте превосходят такие социально значимые заболевания, как рак молочной железы, инсульт и ишемическая болезнь сердца (рис. 1). Таким образом, ОП можно рассматривать как важнейший показатель общественного здоровья. Согласно статистическим данным, в Российской Федерации ОП страдают 14 млн человек (10% населения), еще 20 млн имеют остеопению [1], следовательно, у 34 млн человек отмечается высокий риск переломов. В нашей стране каждую минуту у людей старше 50 лет происходит 7 переломов позвонков, а каждые 5 минут – перелом шейки бедра (ПШБ). Неутешительны и прогнозы: количество больных с ПШБ среди лиц нетрудоспособного возраста в Российской Федерации к 2030 г. может увеличиться в среднем на 23% (с 112 000 в 2009 г. до 144 000). Среди всех остеопоротических переломов ПШБ самые тяжелые



по последствиям. Согласно статистике, в течение первых 6–12 месяцев умирают 20% больных с этим типом перелома. До 80% пациентов с предшествовавшими переломами имеют высокий риск последующих переломов. По данным О.М. Лесняк и соавт. [3], более 25% пациентов с осложнениями ОП в виде ПШБ не обращаются за медицинской помощью, нигде не обследуются и не получают адекватной терапии. Отметим, что в целом таким пациентам присуща низкая приверженность к лечению – пациенты не всегда соблюдают правила приема лекарственных препаратов и режим терапии, часто прекращают лечение слишком рано, что снижает эффективность лекарственных средств в отношении снижения риска переломов. Так, при опросе методом анкетирования 67 пациентов с верифицированным диагнозом ОП и длительностью заболевания более 1 года было выявлено следующее:

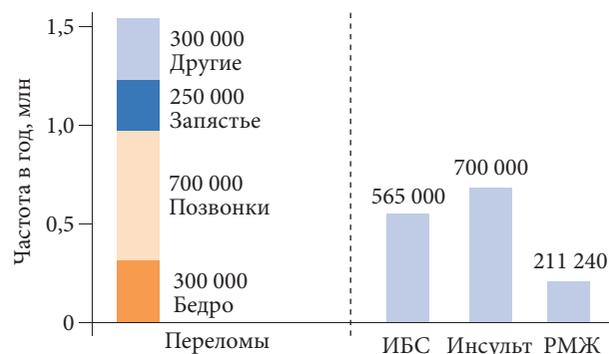
- 67,2% больных в качестве лечения получают лишь препараты кальция и активные метаболиты витамина D, считая это достаточным для лечения ОП;
- 34,3% получали терапию, направленную на нормализацию процессов костного ремоделирования, не систематически, максимальными курсами от 6 до 9 месяцев;
- 4,5% больных не могли найти в поликлинике специалиста, занимающегося данной болезнью;
- только 56,6% больных получали полный курс лечебных мероприятий в соответствии с диагнозом и соблюдали все рекомендации врача.

Фармакотерапия потери костной массы показана с целью как первичной, так и, особенно, вторичной профилактики переломов. При принятии решения о назначении лечения важно оценивать индивидуальный риск переломов у пациента, который в настоящее время можно подсчитать с использованием калькулятора FRAX (Fracture Risk Calculator – Калькулятор риска переломов),

предложенного группой специалистов ВОЗ под руководством профессора J. Kanis. Программа позволяет рассчитать десятилетний риск ПШБ и других основных видов остеопоротических переломов у лиц в возрасте 40–90 лет с учетом основных факторов риска (или без них) и данных о минеральной плотности костной ткани (МПКТ) шейки бедренной кости. Решение о необходимости противоостеопоротической терапии принимается в зависимости от рассчитанного риска [3, 4]. С января 2012 г. программа FRAX для подсчета абсолютного риска переломов доступна и для жителей России (<http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=22>). Кроме того, в клинических рекомендациях Российской ассоциации по остеопорозу приведен алгоритм назначения лечения пациентам с факторами риска ОП. В частности, в документе указано, что при состоявшемся низкоэнергетическом переломе женщинам в постменопаузе необходимо рекомендовать противоостеопоротическую терапию даже без проведения денситометрического исследования. Для мужчин проведение денситометрии обязательно, при этом терапия назначается при T-критерии $-1,5$ SD (standard deviation – стандартное отклонение) и менее [5].

Исходя из сущности самого заболевания, главная цель терапии – предупреждение переломов – может быть достигнута путем увеличения МПКТ и улучшения ее качества. Пациенту с болевым синдромом необходимо назначать адекватную анальгетическую терапию, особенно это важно для пациентов с поражением позвоночника. Также одной из важнейших задач лечения признано предупреждение падений.

Все препараты для лечения ОП в зависимости от влияния на костную ткань можно разделить на три большие группы: замедляющие костную резорбцию, усиливающие костеобразование и препараты с двойным механизмом действия, влияющие на оба процесса [5].



ИБС – ишемическая болезнь сердца, РМЖ – рак молочной железы.

Рис. 1. Сравнительная частота остеопоротических переломов и некоторых социально значимых заболеваний [2–4]

Согласно рекомендациям Российской ассоциации по остеопорозу 2012 г. [3], препаратами первой линии лечения ОП являются азотсодержащие бисфосфонаты, стронция ранелат и деносуаб [3]. Не все из перечисленных в российских и международных рекомендациях групп лекарственных средств используются в качестве монотерапии или в силу различных причин являются препаратами первой линии выбора при лечении ОП. Так, кальций, витамин D и его активные метаболиты, а также анаболические стероиды применяются как дополнительные средства к основной патогенетической терапии. Кроме того, в соответствии с решением Комитета по лекарственным препаратам для человека (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) при Европейском агентстве лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA) Миакальцик (кальцитонин) больше не должен применяться для лечения ОП. На сегодняшний день среди рекомендованных к применению противоостеопоротических средств только Бивалос (стронция ранелат) оказывает двойное действие на костный метаболизм и влияет на оба процесса ремоделирования костной ткани: подавляет резорбцию и стимулирует образование новой прочной костной ткани. Бивалос оказывает воздействие на уровне преостеобластов и пре-



Остеопороз: лечение и профилактика



ОБ – остеобласты, Пре-ОБ – преостеобласты, ОК – остеокласты, Пре-ОК – преостеокласты.

Рис. 2. Механизм действия препарата Бивалос (стронция ранелат) [6]

остеокластов (рис. 2) [6]. Данный препарат может действовать и через кальцийчувствительные рецепторы, экспрессируемые хондроцитами (стимуляция синтеза матрикса), что обосновывает его применение при остеоартрозе. Интересна история создания лекарственного препарата, действующим веществом которого является стронция ранелат.

В 1790 г. А. Crawford открыл новый минерал – strontianite, названный по месту открытия (Стронциан, Шотландия); позднее, в 1808 г., Н. Davу выделил хлорид стронция. Через сто лет, в 1910 г., F. Lehnerdt впервые установил влияние стронция на образование и резорбцию кости. Однако различные соли стронция были впервые синтезированы мно-

го позже, в 1988 г. А в 1990 г. был выделен стронция ранелат и начато его клиническое изучение. В 1991 г. стартовала первая фаза клинических испытаний.

В настоящее время Бивалос обладает обширнейшей доказательной базой. Так, J.-Y. Reginster и соавт. [7] установили, что:

- Бивалос повышает МПКТ на протяжении 8 лет;
- положительная динамика наблюдается при лечении стронция ранелатом не только у пациентов с уже верифицированным диагнозом ОП, но и у лиц с остеопенией;
- частота возникновения переломов позвонков в течение 8 лет терапии снижается по сравнению с группой плацебо. Аналогичные данные получены и по позвоночным переломам.

Сравнительные данные по влиянию различных препаратов на риск переломов в зависимости от их локализации представлены в табл. 1 [8]. Важно отметить, что только в отношении стронция ранелата имеются доказательства его влияния на развитие вертебральных и периферических переломов у пациентов обоего пола, молодого возраста и пожилых, как с переломами в анамнезе, так и без них [9].

Таблица 1. Влияние противоостеопоротических препаратов на риск переломов (адаптировано по [8])

Препарат или группа препаратов	Снижение числа вертебральных переломов		Снижение числа периферических переломов	
	Отсутствуют в анамнезе	1 или более	Отсутствуют в анамнезе	1 или более
Алендронат	+	+	Н.д.	+
Ризедронат	+	+	Н.д.	+
Ибандронат	Н.д.	+	Н.д.	+
Золедроновая кислота	+	+	Н.д.	Н.д. (в смешанной группе больных – с переломами и без переломов в анамнезе)
Заместительная гормональная терапия	+	+	+	+
Ралоксифен	+	+	Н.д.	Н.д.
Терипаратид	Н.д.	+	Н.д.	+
Стронция ранелат	+	+	+	+

Н.д. – нет данных.



Недавно были опубликованы данные 10-летнего наблюдения, которое показало положительную динамику – прирост МПКТ (на уровне поясничного отдела позвоночника), снижение риска вертебральных и периферических переломов у пациентов на фоне приема Бивалоса. Полученный эффект сохранялся в течение длительного времени при хорошей переносимости препарата (рис. 3) [10].

Интересные данные получили К. Briot и соавт. [11, 12]. Исследователи доказали, что стронция ранелат улучшает геометрию бедренной кости и ее прочность. Положительные изменения наблюдались не только в шейке, но и в диафизарной части бедра. Также было доказано, что стронция ранелат увеличивает площадь поперечного сечения (англ. cross sectional area, CSA) и кортикальную толщину кости – два параметра, которые строго коррелируют с риском переломов бедренной кости.

Таким образом, было показано, что Бивалос не только увеличивает МПКТ, но и улучшает качественные показатели костной ткани, что ведет к снижению риска переломов любой локализации (рис. 4).

Эффективность Бивалоса (стронция ранелат) была подтверждена также данными рутинных лабораторно-инструментальных исследований.

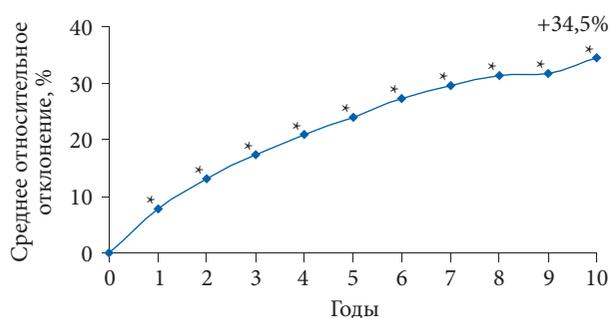
Продолжением изучения действия стронция ранелата на качество кости стало исследование с использованием гистоморфометрии и метода парных биопсий у 387 женщин с постменопаузальным ОП [13]. Особый интерес мирового научного сообщества вызвало сравнение результатов, полученных на фоне применения Бивалоса и алендроната (рис. 5). Новая костная ткань образовывалась только у пациенток, получавших стронция ранелат.

Особого внимания заслуживают результаты исследования, проведенного R. Rizzoli и соавт. [14]. Это первое прямое сравнительное исследование изменений микроар-

хитектоники костной ткани у пациентов, получающих стронция ранелат (Бивалос, или Протелос) или алендронат. Важно отметить, что периферическая количественная микрокомпьютерная томография позволила неинвазивно измерить и оценить структурные изменения и получить трехмерное изображение трабекулярной кости.

В результате проведенных исследований было доказано, что стронция ранелат:

- статистически достоверно и в большей степени, чем алендронат, повышает объем костной ткани и толщину кортикальной кости (на 5,3 и 1,3% соответственно);
- оказывает более значимое положительное влияние на трабекулярную кость (прирост на 2%) по сравнению с алендронатом (прирост на 0,6%);
- положительно влияет на динамику всех параметров микроархитектоники кости по сравнению с исходными данными;
- способствует более высокой скорости отложения минерала в губчатой кости (на 9% больше по сравнению с плацебо, $p=0,019$) [15];
- обеспечивает большую площадь поверхности кости, покрытой остеобластами (на 38% по сравнению с плацебо, $p=0,047$) [15].



* $p < 0,05$ по сравнению с данными предыдущего года.

Рис. 3. Динамика МПКТ в поясничном отделе позвоночника в течение 10 лет терапии стронция ранелатом (Бивалос)

Данные микрокомпьютерной томографии подтвердили увеличение не только объема кости, но и числа трабекул, а также уменьшение расстояния между ними (рис. 6) [16]. Это, безусловно, способствует повышению прочности костной ткани и, как следствие, снижению риска переломов.

Эти данные подтверждаются и в работе В. Jobke и соавт. [17]. Проведен корреляционный анализ биопсийного материала (для оценки состояния микроархитектоники), маркеров костного ремоделирования и показателей DXA (dual energy x-ray absorptiometry, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия) у пациентов, получавших терапию бис-

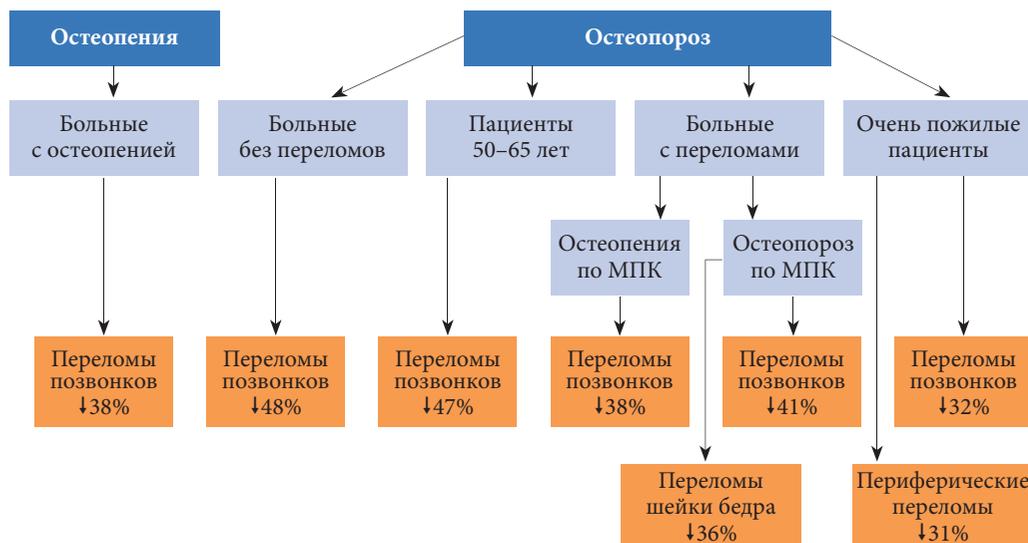


Рис. 4. Эффективность Бивалоса (стронция ранелат) при лечении больных с остеопенией и остеопорозом

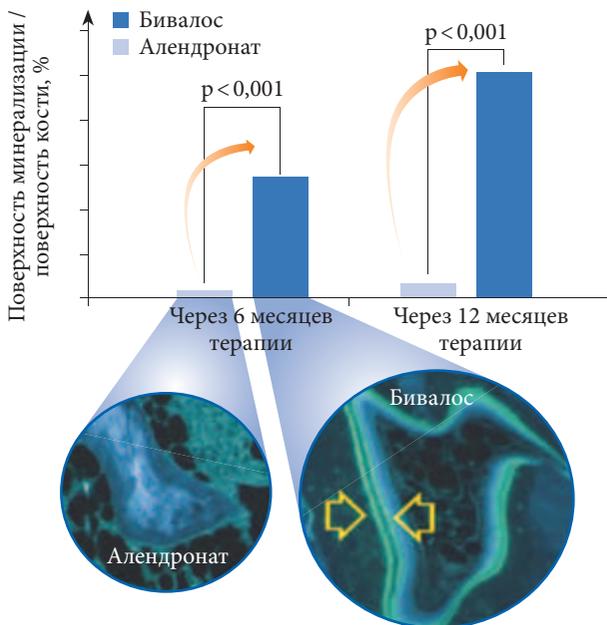


Рис. 5. Влияние терапии стронция ранелатом (Бивалос) в сравнении с алендронатом на костеобразование у женщин с постменопаузальным ОП

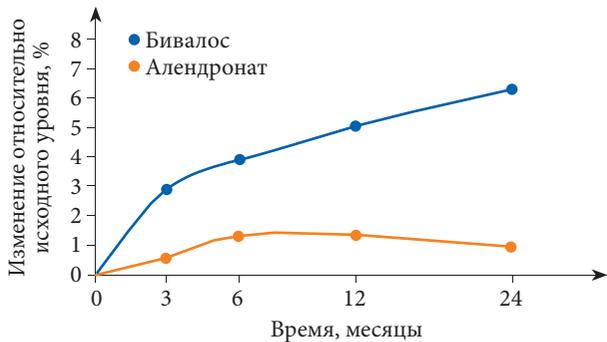


Рис. 6. Сравнительная динамика показателей плотности кортикальной костной ткани при лечении алендронатом и стронция ранелатом (Бивалос)

Таблица 2. Влияние противоостеопоротических препаратов на микроархитектуру костной ткани

Препарат	Примечания
Алендроновая кислота	Данные о влиянии на микроархитектуру кортикальной ткани отсутствуют
Ризедронат	Данные о влиянии на толщину кортикальной ткани отсутствуют
Ибандроновая кислота	Исследования проводились на биологических моделях
Ралоксифен	
Терипаратид	Выявлено положительное влияние на микроархитектуру трабекулярной кости

фосфонатами и в дальнейшем переведенных на стронция ранелат. Результаты показали, что даже после подавляющего действия на костное ремоделирование, которое оказывают бисфосфонаты, Бивалос (стронция ранелат) демонстрирует положительное влияние на трабекулярную и кортикальную костную ткань, а также на изменение микроархитектоники и маркеров костного ремоделирования.

Эффекты разных противоостеопоротических препаратов на микроархитектуру костной ткани, установленные в исследованиях, обобщены в табл. 2.

В 2012 г. на Европейском конгрессе по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза (European Congress on Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis, ECCEO) были впервые представлены результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования эффективности стронция ранелата в лечении остеоартроза. Потенциальные возможности стронция ранелата в отношении влияния на структурное изменение хряща при остеоартрозе показаны в доклинических исследованиях, где была продемонстрирована способность стронция ранелата восстанавливать баланс между формированием и дегенерацией хрящевой ткани. Предварительные положительные данные были получены у пациентов с остеоартрозом позвоночника в ходе клинических исследований эффективности стронция ранелата (Бивалос) при постменопаузальном ОП [18–20]. Субанализ показал обнадеживающие результаты применения стронция ранелата, выражающиеся как в снижении маркеров деградации хряща (С-концевой перекрестно-связывающий телопептид костного коллагена – carboxyterminal cross-linking telopeptide of bone collagen, СТХ-II) в моче, так и в замедлении прогрессирования остеоартроза и уменьшении болевого синдрома (боль в спине).

Было проведено международное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование, в котором изучались эффективность и безопасность применения стронция ранелата для лечения гонартроза у 1371 пациента в течение трех лет [20–22]. В качестве первичной конечной точки было принято радиологическое изменение ширины межсуставной щели медиального тибioфemorального отдела коленного сустава при лечении Бивалосом по сравнению с плацебо. Вторичные конечные точки включали оценку боли, скованности и функции по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера). Применение стронция ранелата оказывало выраженный эффект как на структуру хряща, так и на симптомы остеоартроза. Полученная разница в ширине межсуставной щели при приеме стронция ранелата была достоверной по сравнению с плацебо ($p=0,018$). В группе пациентов, принимавших стронция ранелат, потеря хряща уменьшилась на 27%. С клинической точки зрения это говорит о снижении скорости прогрессирования остеоартроза и отдалении сроков операции по эндопротезированию сустава. Этот достоверно доказанный эффект стронция ранелата на структуру хряща сопровождался также улучшением показателей по общей шкале WOMAC и субшкале боли (в обоих случаях $p < 0,05$). В данном исследовании еще раз была продемонстрирована хорошая переносимость и безопасность стронция ранелата у пациентов с остеоартрозом.

Таким образом, Бивалос (стронция ранелат), показавший себя как эффективный и безопасный препарат для патогенетического лечения ОП у женщин в постменопаузе и у мужчин, теперь может применяться по новому показанию – для лечения остеоартроза коленных и тазобедренных суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща. 📌

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

НОВОЕ ПОКАЗАНИЕ:
лечение **ОСТЕОАРТРОЗА** коленных
и тазобедренных суставов

В лечении остеоартроза коленных и тазобедренных суставов:

- ▶ тормозит разрушение хряща и уменьшает склероз субхондральной кости^{1,2-4}
- ▶ замедляет рентгено-клиническое прогрессирование^{5,6}
- ▶ уменьшает боль, скованность, увеличивает объём движений^{5,6}

В лечении постменопаузального остеопороза и остеопороза у мужчин:

- ▶ единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости⁷
- ▶ восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани^{1,8}
- ▶ снижает риск переломов позвонков и шейки бедра^{9,10}



Состав: Одно саше содержит: *действующее вещество:* Стронция ранелат 2 г. *Вспомогательные вещества:* аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется принимать препарат БИВАЛОС® перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра; лечение остеопороза у мужчин с целью снижения риска переломов; лечение остеоартроза коленного и тазобедренного суставов с целью замедления прогрессирования разрушения хряща. **Свойства:** БИВАЛОС® является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. В исследованиях in vitro стронция ранелат: стимулирует образование хрящевого матрикса и замедляет резорбцию хрящевой ткани без стимуляции резорбции хряща, ингибирует синтез ключевых факторов резорбции в остеоцитах субхондральной кости. В клинических исследованиях на фоне приёма стронция ранелата отмечено значимое снижение показателей биохимических маркеров деградации хряща по сравнению с плацебо. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. Лекарственный препарат БИВАЛОС® противопоказан следующим группам пациентов: пациентам с венозной тромбоэмболией или с венозной тромбоэмболией в анамнезе, включая тромбоз глубоких вен и тромбоэмболию легочной артерии; временно или длительно обездвиженным пациентам (например, при соблюдении строгого постельного режима в послеоперационном периоде, при длительном соблюдении постельного режима по иной причине); пациентам с установленным диагнозом ишемической болезни сердца, облитерирующего заболевания периферических артерий и/или цереброваскулярного заболевания или указанием на наличие этих заболеваний в анамнезе, пациентам с неконтролируемой артериальной гипертензией. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшать биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи прием препарата БИВАЛОС® и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС® следует приостановить. **Побочное действие:** *общие:* тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. Рекомендуется с осторожностью назначать стронция ранелат пациентам старше 80 лет с риском развития венозной тромбоэмболии. Наличие в БИВАЛОС® вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией. Перед началом лечения и на регулярной основе в дальнейшем рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с выраженными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (например, гипертонзия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) можно назначать стронция ранелат только после тщательного рассмотрения (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). Лечение препаратом БИВАЛОС® должно быть прекращено, если у пациента развивается ишемическая болезнь сердца, заболевание периферических артерий, цереброваскулярное заболевание или если гипертонзия становится неконтролируемой. В условиях, которые приводят к иммобилизации, лечение препаратом БИВАЛОС® должно быть немедленно прекращено. Решение о возобновлении терапии возможно в случае полного восстановления двигательной активности пациента. Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению.

Рег. номер ЛС-000092 от 29.10.2009



1 пакетик (саше) в день

References: 1. Инструкция по медицинскому применению препарата Бивалос. Изменение №3 от 13 ноября 2012 года. 2. Pelletier J.-P., et al. Osteoporosis Int. 2012; 3. Alexandersen P. et al. Bone 2007;40:219-222. 4. Yu D.G., Ding H.F. et al. Act Pharmacol Sin. 2013;1:1-10. 5. Reginster J.Y. et al. Osteoporosis Int. 2012;23(Suppl 2):S57-S84:OC3. 6. Cooper C. et al. CMAJ. 2012;28:231-239. 7. Marie P.J., Ammann P., Boivin G. et al. Calcif Tissue Int. 2001;69:121-129. 8. European Summary of Product Characteristics. 9. Meunier P.J., Roux C., Seaman E. et al. N Engl J Med. 2004;350:459-468. 10. Rizzoli R., Reginster J.Y., Diaz-Curiel M. et al. Osteoporosis Int. 2004;15:S18. Abstract OC39.

На правах рекламы



Литература

1. Аудит состояния проблемы остеопороза в странах Восточной Европы и Центральной Азии 2010 // http://osteoporosis.belmapo.by/downloads/2011/global_problem_osteoporoz.pdf.
2. National Osteoporosis Foundation. 2005 // <http://www.nof.org/osteoporosis/stats.htm>.
3. Клинические рекомендации. Остеопороз: Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. Cancer Facts & Figures 2005 // <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/caff2005f4p-wsecuredpdf.pdf>.
5. Юренива С.В. Новая концепция в лечении постменопаузального остеопороза (обзор литературы) // Лечащий врач. 2010. № 5. С. 88–91.
6. Marie P.J., Ammann P., Boivin G., Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone // *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 69. № 3. P. 121–129.
7. Reginster J.-Y., Seeman E., De Vernejoul M.C. et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 5. P. 2816–2822.
8. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
9. Meunier P.J., Roux C., Seeman E. et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 350. № 5. P. 459–468.
10. Reginster J.-Y., Kaufman J.M., Devogelaer J.P. et al. Long-term efficacy and safety of strontium ranelate in postmenopausal osteoporotic women: results over 10 years // *Osteoporos. Int.* 2011. Vol. 22. Suppl. 1. P. S110–S111. Abstract OC32.
11. Briot K. Effects of strontium ranelate on hip structural geometry // *Ann. Rheum. Dis.* 2009. Vol. 68. № 3. P. 665. Abstract SAT0375.
12. Briot K., Roux C., Benhamou C.L. Prospective study of the role of cortical thickness on the risk of hip fracture // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. Suppl. 1. P. 44. Abstract P145.
13. Chavassieux P., Meunier P.J., Roux J.P. et al. Bone histomorphometry of transiliac paired bone biopsies after 6 or 12 months of treatment with oral strontium ranelate in 387 osteoporotic women. Randomized comparison to alendronate // *J. Bone Miner. Res.* doi: 10.1002/jbmr.2074.
14. Rizzoli R., Laroche M., Krieg M.-A. et al. Strontium ranelate and alendronate have differing effects on distal tibia bone microstructure in women with osteoporosis // *Rheumatol. Int.* 2010. Vol. 30. № 10. P. 1341–1348.
15. Arlot M.E., Jiang Y., Genant H.K. et al. Histomorphometric and microCT analysis of bone biopsies from postmenopausal osteoporotic women treated with strontium ranelate // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 2. P. 215–222.
16. Genant H.K., Jiang Y. Advanced imaging assessment of bone quality // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006. Vol. 1068. P. 410–428.
17. Jobke B., Burghardt A.J., Muche B. et al. Trabecular Reorganization in Consecutive Iliac Crest Biopsies when Switching from Bisphosphonate to Strontium Ranelate Treatment // <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0023638>.
18. Henrotin Y., Labasse A., Zheng S.X. et al. Strontium ranelate increases cartilage matrix formation // *J. Bone Miner. Res.* 2001. Vol. 16. P. 299–308.
19. Alexandersen P., Karsdal M.A., Qvist P. et al. Strontium ranelate reduces the urinary level of cartilage degradation biomarker CTX-II in postmenopausal women // *Bone.* 2007. Vol. 40. P. 218–222.
20. Bruyere O., Delferriere D., Roux C. et al. Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression // *Ann. Rheum. Dis.* 2008. Vol. 67. P. 335–339.
21. Reginster J.-Y., Chapurlat R., Christensen C.L. et al. Structure-modifying effects of strontium ranelate in knee osteoarthritis // *Osteoporos. Int.* 2012. Vol. 23. Is. 2. P. S58–S59. Abstract OC3.
22. Cooper C., Arden N.K. Excess mortality in osteoarthritis // *BMJ.* 2011. Vol. 342. Is. 7798. d1407.

Modern evidence-based therapy approaches in osteoporosis

Ye.V. Doskina

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education'

Contact person: Yelena Valeryevna Doskina, elena-doskina@rambler.ru

According to WHO experts, osteoporosis is the fourth largest non-communicable disease, surpassed only by cardiovascular, cancer and diabetes. Postmenopausal women and men older than 50 years are at risk of the disease. Among first-line therapies for osteoporosis (bisphosphonates, strontium ranelate and denosumab), only strontium ranelate (Bivalos) produces double effect on bone metabolism and influences both processes of bone tissue remodeling – inhibits resorption and stimulates new strong bone formation. Bivalos improves bone mineral density as well as qualitative characteristics of bone tissue and results in decreased risk of fractures of any location. Recent studies have demonstrated that strontium ranelate restores the balance between formation and degeneration of cartilage. These findings provide new opportunities for management of knee and hip osteoarthritis.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, osteoporotic fracture, strontium ranelate, Bivalos



Российская неделя здравоохранения



23-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Центральный выставочный комплекс «Экспоцентр»,
Москва, Россия

9—13 декабря 2013

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.пф

12+





ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва

Вклад микроэлементов (меди, марганца, цинка, бора) в здоровье кости: вопросы профилактики и лечения остеопении и остеопороза

И.С. Дыдыкина, П.С. Дыдыкина, О.Г. Алексеева

Адрес для переписки: Ирина Степановна Дыдыкина, dydykina_is@mail.ru

В последние годы особый интерес ученых вызывает проблема микроэлементозов при различных патологических состояниях, в том числе при остеопорозе и остеопении, заболеваниях костей и суставов. Доказано, что для профилактики и коррекции остеопении, постменопаузального остеопороза, а также восполнения дефицита микроэлементов целесообразно назначать комбинированные препараты, содержащие не только кальций и витамин D₃, но и микроэлементы, например Кальцемин Адванс.

Авторы подчеркивают, что при лечении пациентов с костно-суставной патологией необходимо обращать внимание на сопутствующие заболевания, характер питания, потребление богатых микроэлементами продуктов, признаки дефицита кальция, витамина D, цинка, меди, марганца, селена и бора для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий и предупреждения развития остеопороза.

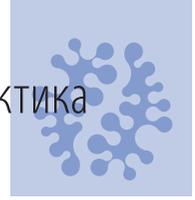
Ключевые слова: остеопения, остеопороз, минеральная плотность кости, микроэлементы, Кальцемин, Кальцемин Адванс

Костная ткань представлена клеточными элементами, органическим матриксом и минеральными веществами. Органический матрикс, или осте-

оид, на 90% состоит из коллагена. Фибриллы коллагена формируют пластины, которые расположены либо параллельно друг другу вдоль трабекул, либо концентри-

чески вокруг кровеносных сосудов, образуя при этом гаверсовы каналы, соединенные фолькмановскими каналами. При ускоренном метаболизме, на фоне эндокринных, хронических воспалительных заболеваний, в первую очередь ревматических, указанная геометрия костной ткани нарушается.

Неколлагеновая часть матрикса представлена витамин-К-зависимыми глутамилпротеинами (остеокальцином), матриксными белками, протеином S, остеопонтином, остеонектином, фибронектином, а также фосфопротеидами, сиалопротеинами и белками сывороточного происхождения. Белки неколлагеновой группы также связаны с минерализацией кости. Минеральная часть кости представлена преимущественно кальцием и фосфатом, микроэлементами (магнием, марганцем, цинком, селеном и бором). Для нормальной минерализации кости необходимо поддержание определенных концентраций Ca²⁺ и PO₄³⁻ и микроэлементов во внеклеточной и периостальной жидкости.



Формирование костной ткани в детстве и сохранение баланса между процессами образования и резорбции кости в течение всей жизни происходят в организме под контролем различных эндогенных и экзогенных факторов, зависят от пола, возраста, наследственности, характера питания, физических нагрузок, состояния здоровья и многого другого. Ремоделирование кости (образование и резорбция) – процесс, при котором неорганические вещества (минералы) откладываются в органический матрикс. Кость формируют клетки мезенхимального происхождения – остеобласты, которые синтезируют и секретируют органический матрикс и снабжены большим количеством рецепторов паратиреоидного гормона, витамина D, простагландинов, интерлейкинов, трансформирующего фактора роста бета и других. В остеобластах локализуется основное количество щелочной фосфатазы кости. Сразу после секреции матрикса начинается его минерализация, которая заканчивается через несколько недель. В процессе минерализации остеобласты превращаются в остециты – полностью интегрированные в кость и имеющие очень низкую метаболическую активность клетки. Резорбцию кости осуществляют остеокласты (многоядерные клетки, образующиеся при слиянии клеток-предшественников макрофагально-моноцитарного ряда), активно синтезируя и секретируя во внеклеточное пространство лизосомальные ферменты. Регуляция ремоделирования кости происходит при участии нейроэндокринной системы. Прямое влияние на активность остеобластов и остеокластов оказывают гормоны щитовидной, паращитовидной, поджелудочной и половых желез, надпочечников и других эндокринных органов. В последние годы большое внимание уделяется изучению роли иммунной системы в регуляции ремоделирования. Выделено особое направление – остеоиммуно-

логия, установлен вклад многих провоспалительных цитокинов в активацию остеокластов и ингибирование остеобластов, в формирование остеопении и остеопороза (ОП) [1]. Остеопороз – системное заболевание скелета из группы метаболических остеопатий, которое характеризуется уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к снижению прочности кости и, следовательно, к повышению риска переломов [2]. Данное заболевание встречается во всех возрастных группах, диагностируется как у женщин, так и у мужчин, может протекать бессимптомно, и часто первым его признаком является перелом. Именно переломы, связанные с ОП, представляют огромную социальную и экономическую проблему, служат причиной низкого качества жизни, инвалидизации и преждевременной смерти больных. Установлено, что увеличение доли пожилых людей среди населения разных стран мира приведет к повышению частоты ОП и его осложнений: к 2050 г. в Европе прогнозируется увеличение частоты переломов бедра на 46% по сравнению с 1990 г. [3]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально определила ОП как одно из десяти важнейших хронических заболеваний человечества. При этом специалисты подчеркивают, что ОП можно предупредить и излечить. На сегодняшний день определены факторы риска и механизмы патогенеза ОП, разработаны методы его первичной и вторичной профилактики, совершенствуются способы лечения с использованием различных групп лекарственных средств, в том числе генно-инженерных биологических препаратов. По мнению большинства геронтологов, сенильный ОП начинается в детстве. Именно поэтому при выявлении умеренного снижения массы костной ткани (osteopenii) в детском и подростковом возрасте необходим

особый контроль структуры и характера питания, физических нагрузок, состояния здоровья. В противном случае нарушается ремоделирование кости, возникают количественные и качественные изменения костной ткани, переломы, которые могут стать причиной ранней инвалидизации и даже смерти. По данным Т.А. Коротковой, которая изучала показатели и факторы, влияющие на минерализацию костной ткани в период роста у 412 подростков 15–18 лет, проживающих в Москве, оценка частоты снижения минеральной плотности кости (МПК) относительно референтной базы остеоденситометра без учета национальных особенностей приводит к завышению показателя в 2–5 раз. Более чем у половины обследованных подростков был выявлен дефицит сывороточного 25(OH)D. Оказалось, что только 6,3% мальчиков получали 1300 мг кальция в день с пищей, что соответствует рекомендованной возрастной норме [4], а из девочек ни одна не получала этот микроэлемент в должном количестве. Следует отметить, что изучению роли кальция, фосфора и витамина D в формировании МПК у женщин и мужчин в разные возрастные периоды жизни посвящены многочисленные исследования, результаты которых широко представлены в литературе [5–14]. Вместе с тем внимание ученых привлекает проблема микроэлементозов при различных патологических состояниях, в том числе при ОП и остеопении, заболеваниях костей и суставов. Это связано с тем, что большинство микроэлементов входит в биологически активные соединения или оказывает на них влияние. В составе ферментов, гормонов и иммунных комплексов микроэлементы участвуют в метаболических и иммунных процессах, определяя функциональное состояние различных органов и систем, в том числе костной и хрящевой ткани, их качество и структуру. Следует помнить,

эндокринология



что больные ОП, как правило, полиморбидны, то есть страдают одновременно двумя-тремя и более хроническими заболеваниями, которые оказывают негативное влияние на костную ткань. С высоким уровнем доказательности в группу болезней, ассоциированных с развитием ОП, отнесены ревматоидный артрит, сахарный диабет, целиакия, хроническая почечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких и бронхиальная астма, заболевания щитовидной и паращитовидной желез, крови, печени и поджелудочной железы. Прием противосудорожных препаратов, глюкокортикоидов и многих других лекарственных средств также способствует развитию ОП [15].

При изучении остеогенеза и условий качественного формирования пиковой костной массы установлено, что ведущую роль в этом процессе играет обеспечение организма не только витаминами и белком, но и макро- и микроэлементами [7, 15–17]. Субклинический дефицит, обусловленный недостаточным потреблением с пищей или пониженным всасыванием этих веществ, может стать причиной снижения МПК.

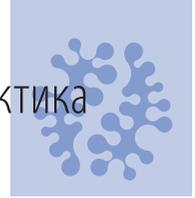
Особое значение придается таким эссенциальным микроэлементам, как медь, цинк, марганец, и условно-эссенциальному бору. Медь, марганец и цинк, являясь кофакторами ферментов, ответственных за синтез коллагена и гликозаминогликанов, непосредственно участвуют в синтезе костного матрикса [18]. Кроме того, цинк входит в состав более 300 ферментов, участвует в процессах синтеза и распада углеводов, белков, жиров, нуклеиновых кислот. Недостаточное потребление цинка приводит к анемии, вторичному иммунодефициту, циррозу печени, половой дисфункции, порокам развития плода. Цинк в комплексе с аминокислотой цистеином принципиально важен для экспрессии генов, поскольку так называемые цинковые пальцы являются центральной структурой ДНК-связывающих доменов рецепторов

Ведущую роль в процессе костеобразования играет обеспечение организма не только витаминами и белком, но и макро- и микроэлементами. Субклинический дефицит, обусловленный недостаточным потреблением с пищей или пониженным всасыванием этих веществ, может стать причиной снижения МПК.

гормональной формы витамина D, эстрогенов, прогестерона. Инсулин, кортикотропин, соматотропин и гонадотропин являются цинкзависимыми гормонами [17]. Костная ткань содержит основной запас (около 30%) цинка всего организма [19, 20]. Концентрация цинка в костной ткани быстро снижается при недостаточном поступлении цинка в организм или нарушении его усвоения [21]. В связи с этим неудивительно, что дефекты развития костной системы человека обусловлены дефицитом цинка [22], а также энтеропатическим акродерматитом и наследственным врожденным нарушением всасывания цинка [23]. В среднем человек потребляет от 7,5 до 17,0 мг цинка в сутки, при этом физиологическая потребность в цинке у взрослых составляет 12 мг/сут, а у детей – от 3 до 12 мг/сут. Источниками цинка являются говядина, печень, морепродукты (устрицы, сельдь, моллюски), зерновая завязь, морковь, горох, отруби, овсяная мука, орехи [24].

Медь входит в состав ферментов, обладающих окислительно-восстановительной активностью и участвующих в метаболизме железа, стимулирует усвоение белков и углеводов, задействована в процессах обеспечения тканей организма человека кислородом. Кроме того, этот микроэлемент является кофактором для лизилоксидазы и необходим для межмолекулярной связи коллагена и эластина. Медь – основной компонент миелиновой оболочки, участвует в образовании коллагена, минерализации скелета, синтезе эритроцитов, образовании

пигментов кожи. Клиническими проявлениями недостатка меди в организме служат нарушения формирования и функции сердечно-сосудистой системы, скелета, развитие дисплазии соединительной ткани. Дефицит меди влечет угнетение роста кости и ОП, что наблюдается при синдроме Менкеса (врожденная неспособность усваивать медь) [25]. Суточная потребность в меди колеблется от 0,9 до 3,0 мг/сут. При этом физиологическая потребность в меди у взрослых составляет 1,0 мг/сут, у детей – от 0,5 до 1,0 мг/сут. Источниками меди являются шоколад, какао, печень, орехи, семечки, грибы, моллюски, лосось и шпинат [24]. Недостаточное поступление в организм марганца сопровождается замедлением роста, нарушениями в репродуктивной системе, повышенной хрупкостью костной ткани, нарушениями углеводного и липидного обмена. Связано это с тем, что марганец принимает непосредственное участие в образовании костной и соединительной ткани, входит в состав ферментов, включающихся в метаболизм аминокислот, углеводов, катехоламинов, необходим для синтеза холестерина и нуклеотидов. Пищевыми источниками марганца являются зеленые листовые овощи, продукты из неочищенного зерна (пшеница, рис), орехи и чай. Среднее потребление данного микроэлемента с продуктами питания колеблется от 1 до 10 мг/сут. Установленные уровни потребности варьируют от 2 до 5 мг/сут, а физиологическая потребность у взрослых составляет 2 мг/сут [24].



Роль бора в процессах остеогенеза определяется непосредственным влиянием данного микроэлемента на метаболизм витамина D, а также регуляцией активности паратиреоидного гормона, который, как известно, ответствен за обмен кальция, фосфора и магния. Это позволяет полагать, что влияние бора на метаболизм костной ткани сопоставимо с таковым витамина D. Суточная потребность в боре составляет 2–3 мг/сут, он содержится в корневых овощах, винограде, грушах, яблоках, орехах и пиве [26].

Исследования статуса микроэлементов в организме проводились преимущественно при заболеваниях мочевой системы, хронических заболеваниях гастродуоденальной зоны, atopическом дерматите, органических изменениях центральной нервной системы, воздействию различных факторов окружающей среды [27–30]. Сведения об исследовании статуса микроэлементов при патологии костной системы (остеопения, остеопороз) чрезвычайно ограничены.

R.M. Angus и соавт. установили корреляцию содержания минералов в костях предплечья с усвоением цинка у женщин в постменопаузе, что свидетельствует о влиянии этого микроэлемента на сохранение костной массы [31]. Другие исследователи показали, что усвоение цинка снижается с возрастом, особенно у женщин [32, 33], и отрицательно взаимосвязано с потерей костной массы в постменопаузе [34]. Выявлено повышение экскреции цинка с мочой у пациенток с ОП по сравнению с женщинами соответствующего возраста без ОП в контрольной группе [35–37], что может быть связано с повышенной резорбцией кости [37], которая ведет к высвобождению цинка из костной ткани. N.M. Lowe и соавт. [38] установили, что концентрация цинка в крови, а также относительная его абсорбция у пожилых пациенток с ОП статистически значимо ниже ($p < 0,05$), чем у моло-

дых женщин. По данным других исследователей, уровень цинка в сыворотке крови у пациенток с постменопаузальным ОП ниже, чем у женщин контрольной группы без ОП [39, 40].

Особый интерес представляет рандомизированное двойное слепое многоцентровое проспективное исследование взаимосвязи между показателями нутритивного статуса цинка и биохимических маркеров ремоделирования кости у европейцев в возрасте 55–87 лет, проведенное в четырех научных центрах Франции, Италии и Северной Ирландии (ZENITH). Исследование продолжалось 6 месяцев, в нем участвовали 387 здоровых мужчин и женщин. Всем пациентам определяли концентрацию цинка в крови и моче, уровень костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина в сыворотке крови (маркеры формирования костной ткани), пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче (маркеры резорбции кости). У большинства пациентов ремоделирование кости было в норме, признаки дисбаланса процессов формирования и резорбции кости отсутствовали. Усвоение цинка отрицательно коррелировало с концентрацией пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче ($r = -0,298$ и $-0,304$ соответственно; $p = 0,0001$), корреляции с маркерами формирования кости не установлено. Прослеживалась тенденция к отрицательной корреляции содержания цинка в сыворотке и дезоксипиридинолина в моче ($r = -0,211$; $p = 0,080$). Концентрация цинка в эритроцитах отрицательно коррелировала с уровнем остеокальцина в сыворотке ($r = -0,090$; $p = 0,0001$). После учета искажающих факторов (возраст, пол и исследовательский центр) осталась единственная статистически значимая корреляция – между уровнем остеокальцина в сыворотке и содержанием цинка в эритроцитах (бета = $-0,124$; $p = 0,011$). Таким образом, были получены некото-

рые данные о взаимосвязи между нутритивным статусом цинка и ремоделированием кости у здоровых взрослых людей [41].

Исследование турецких ученых [42] было посвящено изучению содержания магния, цинка и меди в сыворотке крови женщин с постменопаузальным ОП, остеопенией и нормальной МПК шейки бедра по Т-критерию двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. Было установлено, что концентрация магния и цинка у пациенток с ОП значимо ниже, чем у женщин с остеопенией и здоровых женщин, а у женщин с остеопенией – статистически значимо ниже, чем у здоровых. Статистически значимого различия между группами по концентрации меди не выявлено. Авторы высказали мнение, что поступление микроэлементов, в особенности магния, цинка и, вероятно, меди, может оказать благоприятное воздействие на плотность костной ткани. Однако ряд исследователей не обнаружили значимого различия в концентрации магния, цинка, селена и марганца в крови и эритроцитах женщин в постменопаузе как с ОП, так и без ОП [43, 44]. I. Bureau и соавт. [45] не выявили статистически значимого различия в уровне селена в сыворотке крови у женщин в постменопаузе, которые принимают гормонозаместительную терапию, и у женщин, не получающих лечения.

Необходимо отметить, что во многих странах статус магния, меди, цинка, марганца, селена и бора у пациенток с ОП в литературе не описан. Некоторые исследователи сообщают о снижении уровня этих микроэлементов у пациенток с ОП, в то время как другие утверждают обратное. Противоречивость данных об уровне магния, меди, цинка, марганца, селена и бора в плазме крови у пожилых людей объясняется тем, что в качестве показателя используется концентрация этих микроэлементов в плазме или сыворотке крови. Однако данный показатель ненадежен, поскольку

эндокринология



Для коррекции остеопении и для ее профилактики целесообразно назначать комбинированные препараты, содержащие не только кальций и витамин D₃, но и микроэлементы. Применение Кальцемина Адванс позволяет корригировать микроэлементный гомеостаз и улучшить качество костной ткани.

подвержен влиянию ряда факторов, не имеющих отношения к содержанию веществ в организме. К числу таких факторов относится прием лекарственных средств (гормонозаместительная терапия, диуретики, слабительные препараты и другие) [38].

В нашей стране интерес к исследованию связи между остеотропными микроэлементами, характеристикой костной ткани и возможностью использования препаратов, в состав которых входят указанные микроэлементы, для профилактики и лечения ОП очевиден. Так, отечественными педиатрами изучен статус микроэлементов и показателей МПК различных отделов скелета у 100 подростков в возрасте 11–15 лет, госпитализированных по поводу вегетативной дистонии [46]. У обследованных обнаружены изменения в содержании бора, меди, марганца и цинка, а у 46 человек выявлена остеопения. Авторам удалось установить взаимосвязь между содержанием микроэлементов в волосах и МПК, проанализировать возможность оценки МПК на основании определения комплекса указанных микроэлементов. Предпринята попытка в открытом проспективном наблюдении оценить эффективность комбинированного препарата Кальцемина Адванс при микроэлементозе и нарушениях кальциевого обмена. Для этого обследуемые были разделены на две группы: первую (основную) составили 46 под-

ростков с остеопенией, вторую (группу сравнения) – 54 человека с нормальными показателями МПК. Пациентам первой группы назначали Кальцемина Адванс по 1 таблетке два раза в день (что в сутки составляло 1000 мг кальция, 400 международных единицы (МЕ) витамина D₃, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора натрия), а второй группы – одну из лекарственных форм Кальцемина в индивидуальной дозе в зависимости от суточного потребления кальция с продуктами питания и возрастной суточной потребности, а также от наличия факторов риска остеопении и выраженности микроэлементоза, подтвержденного лабораторно. Продолжительность приема препарата составляла не менее 8–12 месяцев. Исследование статуса микроэлементов у подростков проводилось до назначения препарата и после окончания приема. Авторы пришли к выводу, что для коррекции остеопении и для ее профилактики целесообразно назначать комбинированные препараты, содержащие не только кальций и витамин D₃, но и микроэлементы. Применение Кальцемина Адванс позволяет корригировать микроэлементный гомеостаз и улучшить качество костной ткани.

В рамках международного исследования «Профилактика первичного остеопороза препаратом Кальцемина Адванс» в НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой было проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности и переносимости комплексного препарата Кальцемина Адванс при остеопении у женщин в постменопаузе с участием 100 женщин в возрасте от 45 до 65 лет. Пациентки были рандомизированы на две сопоставимые по основным показателям группы: женщины первой группы (n = 50) принимали Кальцемина Адванс (по 1 таблетке два раза в день, что в сутки составляло 1000 мг кальция, 400 МЕ витамина D₃, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бо-

рата натрия), а второй (контрольной) (n = 50) – не получали медикаментозного лечения, им были даны рекомендации по питанию. Продолжительность исследования составила 1 год. Анализ МПК через 12 месяцев наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию Кальцемином Адванс, отмечалось стабильное состояние МПК, в то время как в контрольной группе МПК уменьшилась во всех оцениваемых зонах, особенно в поясничном отделе позвоночника. Подводя итоги исследования по применению комбинированного препарата Кальцемина Адванс в течение года у женщин с остеопенией в постменопаузе, авторы сделали вывод о том, что препарат оказывает стабилизирующее влияние на МПК скелета, при длительном приеме не вызывает гиперкальциемии и повышения экскреции кальция с мочой, имеет хороший профиль переносимости. Это позволяет рекомендовать Кальцемина Адванс для профилактики постменопаузального ОП и восполнения дефицита микроэлементов [47].

Таким образом, при сборе анамнеза у пациентов с костно-суставной патологией необходимо обращать внимание на сопутствующие заболевания, характер питания, потребление богатых микроэлементами продуктов, признаки дефицита кальция, витамина D, цинка, меди, марганца, селена и бора для своевременного проведения лечебно-профилактических мероприятий и предупреждения развития ОП. Популяризация среди врачей и больных знаний о необходимости профилактики и лечения ОП, вкладе кальция, витамина D и микроэлементов в здоровье кости позволит снизить частоту переломов, а следовательно, и социально-экономические затраты общества.

В Клинических рекомендациях, подготовленных Российской ассоциацией по остеопорозу [15], сформулированы положения по лечению и профилактике ОП, основанные на анализе большого количества источников с по-

КАЛЬЦЕМИН Больше, чем кальций!



Содержит кальций, витамин D₃ и остеотропные минералы: цинк, марганец, медь, бор и магний^{1,2}.

Краткая инструкция по применению препарата Кальцецин.

Показания к применению: Профилактика и комплексное лечение остеопороза различного генеза. Для восполнения дефицита кальция и микроэлементов у подростков, у женщин в период беременности и грудного вскармливания.
Противопоказания к применению препарата КАЛЬЦЕМИН: мочекаменная болезнь; гиперкальциемия; гиперкальциурия; повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Применение препарата КАЛЬЦЕМИН при беременности и кормлении грудью.** Возможно назначение препарата *Кальцецин* при беременности и в период лактации по показаниям. При применении в период грудного вскармливания следует учитывать, что колекальциферол и его метаболиты выделяются с грудным молоком. **Применение при нарушениях функции почек.** Противопоказано применение препарата при мочекаменной болезни, гиперкальциурии. **Применение у детей.** Препарат назначают детям старше 5 лет. Особые указания. При применении препарата не следует превышать рекомендованные дозы, т.к. повышенное потребление кальция может угнетать всасывание в кишечнике железа, цинка и других необходимых минералов. **Передозировка. Симптомы:** запоры, тошнота, рвота; возможно также развитие гиперкальциемии и гиперкальциурии, приводящие к накоплению кальция в мягких тканях и необратимым изменениям в почках и сердечно-сосудистой системе. **Лекарственное взаимодействие.** Данные о лекарственном взаимодействии препарата *Кальцецин* не предоставлены. **Условия отпуска из аптек.** Препарат разрешен к применению в качестве средства безрецептурного отпуска. **Условия и сроки хранения.** Препарат следует хранить в сухом, недоступном для детей месте при температуре от 15° до 30°С. Срок годности – 3 года. РУ П N015890/01 от 30.06.09

Кальцецин: РУ МЗ России П N°015890/01 16.10.2009

Кальцецин Адванс: РУ МЗ России П N°015747/01 26.05.2009

Рекламный материал для медицинских и фармацевтических работников

¹ Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин

² Инструкция по медицинскому применению препарата Кальцецин Адванс



150 Years
Science For A Better Life*
150 Лет Науки Для Лучшей Жизни



зиций доказательной медицины. Основной задачей профилактики ОП является улучшение качества жизни пациентов, предотвращение риска переломов костей скелета. Профилактика ОП должна быть направлена на раннюю диагностику и рациональное

лечение заболевания. В арсенале терапевтических средств имеются необходимые современные антиостеопоротические препараты. Доказана эффективность различных агентов (бисфосфонатов, ранелата стронция, терипаратида, ингибиторов RANKL,

кальцитонина, препаратов кальция и витамина D в комбинации с остеотропными микроэлементами и других) при профилактике и лечении ОП, установлено их положительное действие на МПК позвоночника и проксимального отдела бедра. ☼

Литература

1. Метаболические болезни костей. Пер. О. Хабиб // Consilium medicum. 2000. Т. 2. № 6.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis. 2013 // https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf
3. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. 171 с.
4. Михайлов Е.Е., Короткова Т.А., Демин Н.В., Беневоленская Л.И. Потребление молочных продуктов и показатели минерализации кости у подростков // Научно-практическая ревматология. 2006. № 5. С. 84–90.
5. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): в 2 т. / под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Т. 2. С. 290–321.
6. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Гаврюшова Л.П., Захарова И.Н. Остеопороз у детей: пособие для врачей. М.: Медпрактика, 2005. 50 с.
7. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. М.: Оникс 21 век; Мир, 2004. 272 с.
8. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. М.: АЛЕВ-В, 2003. С. 340–426.
9. Henderson L., Irving K., Gregori J. et al. The National Diet and Nutrition Survey: Adults aged 19–64 years. Vol. 3: Vitamin and mineral intake and urinary analysis. London: The Stationery Office, 2003.
10. Lips P. Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D deficiency and treatment with vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures // Eur. J. Clin. Invest. 1996. Vol. 26. Is. 6. P. 436–442.
11. Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis // Bone. 2008. Vol. 42. P. 246–249.
12. Руководство по остеопорозу / под ред. Л.И. Беневоленской. М.: БИНОМ, 2003. 524 с.
13. Shea B., Wells G., Cranney A. et al. Calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2004. Vol. 1. CD004526.
14. Devine A., Prince R.L., Dhaliwal S.S., Dick I.M. Results of a 5 year double blind, placebo controlled trial of calcium supplementation (CAIFOS): bone density outcomes // J. Bone Miner. Res. 2004. Vol. 19. Is. 1. SA 416.
15. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
16. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. СПб.: Наука, 2008. С. 145–418.
17. Спиричев В.Б. Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей // Вопросы детской диетологии. 2003. № 1. С. 40–49.
18. Persicov A.V., Brodsky B. Unstable molecules form stable tissues // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99. № 3. P. 1101–1103.
19. Moser-Veillon P.B. Zinc needs and homeostasis during lactation // Analyst. 1995. Vol. 120. № 3. P. 895–897.
20. Sauer G.R., Wuthier R.E. Distribution of zinc in the avian growth plate // J. Bone Miner. Res. 1990. Vol. 5. Suppl. S1. P. S162. Abstr. 352.
21. Calhoun N.R., Smith J.C., Becker K.L. The role of zinc in bone metabolism // Clin. Orthop. Relat. Res. 1974. Vol. 103. P. 212–234.
22. Hurley L.S. Teratogenic aspects of manganese, zinc, and copper nutrition // Physiol. Rev. 1981. Vol. 61. № 2. P. 249–295.
23. Hambidge K.M., Hambidge C., Jacobs M., Baum J.D. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypoguesia in children // Pediatr. Res. 1972. Vol. 6. № 12. P. 868–874.
24. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-8 // <http://75.rospotrebnadzor.ru/content/metodicheskie-rekomendatsii-mr-2312432-08-normy-fiziologicheskikh-potrebnostei-v-energii-i-p>
25. Opsahl W., Zeronian H., Ellison M. et al. Role of copper in collagen cross-linking and its influence on selected mechanical properties of chick bone and tendon // J. Nutr. 1982. Vol. 112. № 4. P. 708–716.
26. Nielsen F.N. Other elements // Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 5th ed. / Ed. by B. Boron, W. Merts. New York: Academic Press, 1986. Vol. 2. P. 420–427.
27. Соколова Н.А., Савина М.И., Тогузов П.Т. и др. Изменение концентрации условно-эссенциальных микроэлементов в плазме крови у детей с хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта и различной массой тела // Вестник РГМУ. 2008. № 1 (60). С. 15–20.
28. Наджимитдинова М.А., Агзамова Н.В., Бугланов А.А. Эффективность устранения нутриентных микроэлементозов у детей пубертатного возраста на фоне лечения первичных гастроудоденитов // Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей: материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов России (Москва, 13–15 марта 2007 г.). М., 2007. С. 76–77.



29. Кузнецова Е.Г., Шилев Р.Р., Фадеева О.Ю. Биологическая роль эссенциальных макро- и микроэлементов и нарушения их гомеостаза при пиелонефрите у детей // Педиатрическая фармакология. 2007. Том 4. № 2. С. 53–57.
30. Дубовая А.В., Коваль А.П., Гончаренко И.П. Результаты исследования элементного гомеостаза детей с атопическим дерматитом // Материалы 71-й Международной научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы клинической, экспериментальной, профилактической медицины, стоматологии и фармации». Донецк, 2008. С. 30–31.
31. Angus R.M., Sambrook P.N., Pocock N.A., Eisman J.A. Dietary intake and bone mineral density // Bone Miner. 1988. Vol. 4. № 3. P. 265–277.
32. Greger J.L. Dietary intake and nutritional status in regard to zinc of institutionalized aged // J. Gerontol. 1977. Vol. 32. № 5. P. 549–553.
33. Wagner P.A., Krista M.L., Bailey L.B. et al. Zinc status of elderly black Americans from urban low-income households // Am. J. Clin. Nutr. 1980. Vol. 33. № 8. P. 1771–1777.
34. Freudenheim J.L., Johnson N.E., Smith E.L. Relationships between usual nutrient intake and bone-mineral content of women 35–65 years of age: longitudinal and cross-sectional analysis // Am. J. Clin. Nutr. 1986. Vol. 44. № 6. P. 863–876.
35. Herzberg M., Foldes J., Steinberg R., Menczel J. Zinc excretion in osteoporotic women // J. Bone Miner. Res. 1990. Vol. 5. № 3. P. 251–257.
36. Szathmari M., Steczek K., Szücs J., Hollo I. Zinc excretion in osteoporotic women // Orv. Hetil. 1993. Vol. 134. № 17. P. 911–914.
37. Relea P., Revilla M., Ripoll E. et al. Zinc, biochemical markers of nutrition, and type I osteoporosis // Age Ageing. 1995. Vol. 24. № 4. P. 303–307.
38. Lowe N.M., Fraser W.D., Jackson M.J. Is there a potential therapeutic value of copper and zinc for osteoporosis? // Proc. Nutr. Soc. 2002. Vol. 61. № 2. P. 181–185.
39. Steidl L., Ditmar R. Blood zinc findings in osteoporosis // Acta Univ. Palacki Olomuc. Fac. Med. 1990. № 126. P. 129–138.
40. Gur A., Colpan L., Nas K. et al. The role of trace minerals in the pathogenesis of postmenopausal osteoporosis and new effect of calcitonin // J. Bone Miner. Metab. 2002. Vol. 20. P. 39–43.
41. Hill T., Meunier N., Andriollo-Sanchez M. et al. The relationship between the zinc nutritive status and biochemical markers of bone turnover in older European adults: the ZENITH study // Eur. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 59. Suppl. 2. P. S73–S78.
42. Mutlu M., Argun M., Kilic E. et al. Magnesium, zinc and copper status in osteoporotic, osteopenic and normal postmenopausal women // J. Int. Med. Res. 2007. Vol. 35. № 5. P. 692–695.
43. Reginster J.Y., Strause L., Saltman P., Frachimont P. Trace elements and osteoporosis: a preliminary study of decreased serum manganese // Med. Sci. Res. 1998. Vol. 16. P. 337–338.
44. Odabasi E., Turan M., Aydin A. et al. Magnesium, zinc, copper, manganese, and selenium levels in postmenopausal women with osteoporosis. Can magnesium play a key role in osteoporosis? // Ann. Acad. Med. Singapore. 2008. Vol. 37. № 7. P. 564–567.
45. Bureau I., Anderson R.A., Arnaud J. et al. Trace mineral status in postmenopausal women: impact of hormonal replacement therapy // J. Trace Elem. Med. Biol. 2002. Vol. 16. № 1. P. 9–13.
46. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Воробьева А.С., Кузнецова О.А. Микроэлементоз как фактор формирования остеопении у подростков // Педиатрия. 2012. Т. 91. № 1. С. 67–75.
47. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Беневоленская О.А. Фармакологическая профилактика первичного остеопороза // Русский медицинский журнал. 2008. Т. 16. № 6. С. 409–413.

Trace elements (copper, manganese, zinc, boron) and healthy bone: prevention and treatment of osteopenia and osteoporosis

I.S. Dydykina, P.S. Dydykina, O.G. Alekseyeva

Federal State Budgetary Institution 'V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology' of the Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Contact person: Irina Stepanovna Dydykina, dydykina_is@mail.ru

The role of microelementosis in the development of osteoporosis, osteopenia, different bone and joint diseases is of particular interest nowadays. Calcium, vitamin D₃ and trace elements fixed combinations (e.g. Calcemin Advance) proved their efficacy in the prevention and management of osteopenia and postmenopausal osteoporosis as well as in the correction of trace elements deficiency.

The authors emphasize the importance of appreciating concomitant diseases, diet, consumption of trace element-rich foods, symptoms of calcium, vitamin D, zinc, copper, manganese, selenium and boron deficiency in patients with bone and joint disease for timely treatment of the disorders and osteoporosis prevention.

Key words: osteopenia, osteoporosis, bone mineral density, trace elements, Calcemin, Calcemin Advance

Эндокринология



¹ ГБОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
Санкт-Петербург

² ГБОУ ВПО
«Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

³ Институт
прикладной
фармакологии,
Москва

Возможности клинического применения витамина D и его активных метаболитов

Е.Г. Зоткин¹, Г.Я. Шварц^{2, 3}

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

Дефицит витамина D является одним из факторов риска ряда хронических заболеваний человека. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, наряду с традиционными методами терапии открывает новые возможности для практической медицины. В статье проанализированы возможности коррекции дефицита/недостаточности витамина D с использованием кальцитриола и альфакальцидола (Альфа Д₃-Тева). На примере проведенных исследований показано, что альфакальцидол оказывает выраженный эффект на костную ткань. Препарат можно использовать у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией.

Ключевые слова: витамин D, альфакальцидол, кальцитриол, заболевания скелета, кальциевый гомеостаз, кальциевый обмен

Введение

Количество научных публикаций, посвященных витамину D, постоянно увеличивается. Это связано с расшифровкой химической структуры витамина D и его основных метаболитов, а также с объяснением функционирования D-эндокринной системы и роли рецептора витамина D (vitamin D₃ receptor, VDR) в его геномных эффектах. В настоящее время известно, что дефицит витамина D ассоциируется не только с нарушением кальциевого гомеостаза и заболеваниями скелета (рахит, остеопороз). Низкое содержание витамина D в крови рассматривается как фактор пато-

генеза многих хронических нефункционных заболеваний, таких как некоторые виды злокачественных опухолей, аутоиммунные нарушения, сахарный диабет (СД) 2 типа, метаболический синдром, артериальная гипертония и другие болезни сердечно-сосудистой системы, когнитивных нарушений, а также некоторых инфекций (например, туберкулез). Обсуждается вопрос о повышении смертности от всех причин при изменении содержания витамина D в организме человека [1–8].

Накопление фактов, свидетельствующих о роли витамина D в регуляции многих функций организма, повлекло за собой увеличение

количества соответствующих лабораторных исследований при диагностике этих заболеваний. Одновременно наблюдается тенденция к применению витамина D в составе различных витаминно-минеральных комплексов или в виде монотерапии. Так, в США продажи препаратов, содержащих витамин D, за последние 8 лет увеличились в 10 раз [9].

Если влияние витамина D на кальциевый обмен и костную систему достаточно хорошо известно, то внескелетные (плейотропные) эффекты не в полной мере ясны, а данные литературы противоречивы и не позволяют давать определенные рекомендации по его клиническому применению. Вместе с тем продолжают дебаты о преимуществах активных метаболитов витамина D (альфакальцидола и кальцитриола) по сравнению с его нативными формами в профилактике падений и переломов, обусловленных остеопорозом.

Источники витамина D и его метаболизм

Витамин D широко распространен в природе, его фотосинтез под влиянием солнечных лучей происходит как у животных, так и у растений [10]. У человека основным источником (до 80–90%) витамина D является холекальциферол (витамин D₃), образующийся



в коже под влиянием ультрафиолетовых лучей с длиной волны 290–315 нм из 7-дегидрохолестерина. Витамин D₂, или эргокальциферол, и частично холекальциферол поступают в организм человека с пищей, обеспечивая примерно 10–20% от общего количества витамина D (табл. 1).

Витамины D₂ и D₃ (далее – витамин D) поступают в циркуляцию в связанном с белком виде в составе хиломикроннов и доставляются в печень, где подвергаются гидроксилрованию и превращаются в 25-дигидроксивитамин D (25(OH)D). Это основной циркулирующий в крови метаболит, который используется в клинической практике для определения в целом статуса витамина D.

Определение недостаточности витамина D и ее распространенность

25(OH)D является биологически неактивной формой и подвергается гидроксилрованию в почках ферментом 1-альфа-гидроксилазой (CYP27B1), превращаясь в активную форму – 1,25-дигидроксивитамин D (1,25(OH)₂D). Увеличивать или снижать продукцию 1,25(OH)₂D в почках способны сывороточный фосфор, кальций, фактор роста фибробластов 23 и многие другие факторы. Так, повышение концентрации 1,25(OH)₂D приводит к подавлению его синтеза по механизму обратной связи, а также к снижению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) в клетках паращитовидных желез. Вместе с тем 1,25(OH)₂D, повышая экспрессию 24-гидроксилазы, катаболизируется, превращаясь в неактивную водорастворимую форму, и экскретируется с желчью (рисунок). 1,25(OH)₂D, как основной метаболит витамина D, увеличивает всасывание кальция в тонкой кишке вследствие взаимодействия рецептора витамина D и X-рецептора ретиноевой кислоты. Сам витамин D является стероидным гормоном, а его активный метаболит 1,25(OH)₂D – лигандом для факторов транскрипции. Действительно, внутриклеточный VDR обнаруживается практически во всех тканях организма человека. Все эффекты витамина D реализуются

через свой рецептор, прежде всего регулируя экспрессию генов.

1,25(OH)₂D распознается своим рецептором на остеобластах, вызывая экспрессию лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-B (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand, RANKL). RANK, являясь рецептором для RANKL на преостеокластах, связываясь с лигандом, способствует образованию зрелых остеокластов из предшественников. Соответственно, остеокласты мобилизуют кальций и фосфор из костной ткани в процессе резорбции, поддерживая тем самым нормальный уровень этих макроэлементов в крови.

Большинство профессиональных медицинских организаций в качестве основы для определения статуса витамина D в организме выбрали уровень 25(OH)D в крови. В настоящее время существуют два основных мнения относительно минимально допустимого уровня витамина D в крови. Согласно рекомендациям IOM (Institute of Medicine of National Academies, Институт медицины Национальных академий США), нормальный уровень 25(OH)D должен соответствовать 50 нмоль/л, или 20 нг/мл, и выше; недостаточность витамина D определяется при содержании 25(OH)D в крови в пределах ≥ 25 и < 50 нмоль/л; дефицит витамина D – при значениях < 25 нмоль/л (< 10 нг/мл) (табл. 2). Верхняя граница уровня витамина D, за пределами которой могут развиваться нежелательные явления, была определена как 125 нмоль/л [13]. Рекомендации IOM совпадают с рекомендациями IOF (International Osteoporosis Foundation, Международная ассоциация по остеопорозу) [14], CPME (Standing Committee of European Doctors, Постоянный комитет европейских врачей), FCN (Swiss Federal Commission for Nutrition, Федеральная комиссия по питанию) и др. В рекомендациях Американского эндокринологического

Таблица 1. *Натуральные источники витамина D (адаптировано по [11])*

Источник	Содержание витамина D в 100 г продукта, МЕ
Лосось морской	600–1000
Лосось, разведенный искусственно	100–250
Сардины консервированные	300–600
Макрель консервированная	250
Тунец консервированный	236
Грибы свежие	76
Яичный желток	20 (в одном яйце)
Сливочное масло	52
Сыр твердый «Эмменталь»	44

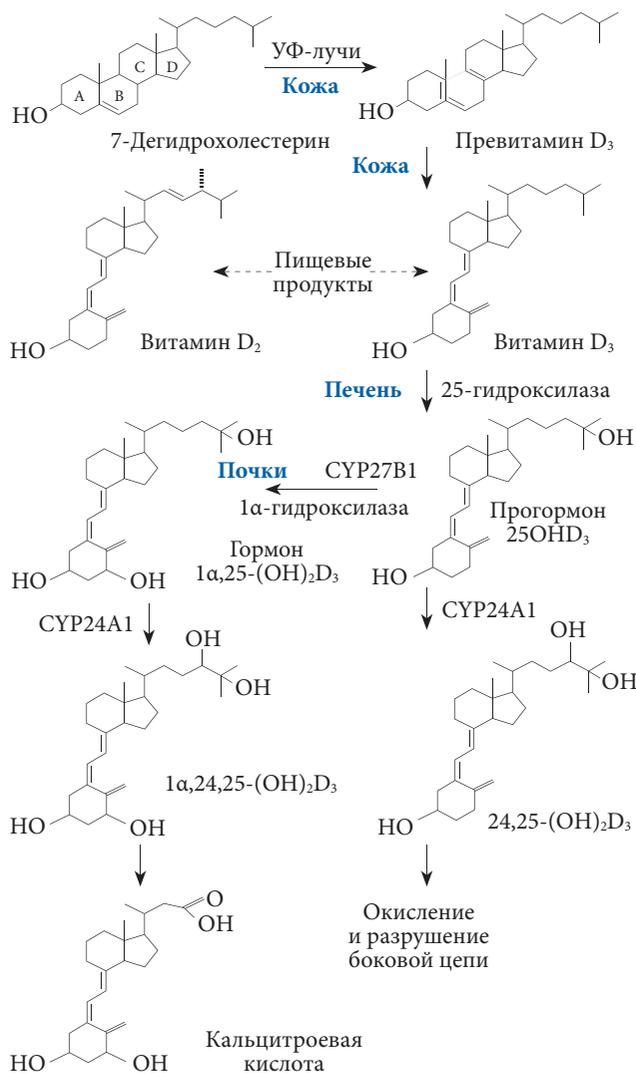


Рисунок. *Образование и метаболизм витамина D (адаптировано по [8, 12])*



общества от июля 2011 г. относительно недостаточности витамина D имеется несколько основных отличий от положений ИОМ: целевой рекомендованный уровень витамина D должен составлять ≥ 75 нмоль/л, а содержание витамина D ниже 50 нмоль/л считается дефицитом витамина D. Следует отметить, что предлагаемые значения 25(ОН)D выбирались исходя из способности витамина D подавлять секрецию ПТГ.

Количество людей с уровнем 25(ОН)D < 50 нмоль/л, по данным разных авторов, составляет от 20 до 70%. Недостаточность витамина D широко распространена повсеместно, но наиболее часто отмечается на Среднем Востоке и в Южной Азии. Среди пожилого населения Европы недостаточность витамина D чаще выявляется в южных странах, чем в северных, и более характерна для женщин, чем для мужчин [15]. Частота недостаточности витамина D в популяции увеличивается с возрастом вследствие ограничения пребывания на солнце, несбалансированного питания, снижения способности организма вырабатывать витамин D. Согласно данным опроса, проведенного во Франции среди пациентов с установленным диагнозом остеопороза, у 50% из них имелась недостаточность витамина D [16]. Распространенность недостаточности витамина D в популяции, несмотря на многочисленные рекомендации по ее предотвращению, продолжает расти, представляя собой

актуальную медицинскую проблему [17].

Дефицит витамина D в организме может быть обусловлен многими причинами – как снижением его эндогенного синтеза и биодоступности, так и наличием сопутствующих заболеваний. Факторы риска недостаточности витамина D связаны с расовой принадлежностью, географической широтой, уровнем солнечного излучения и возможностью загорасть, национальными особенностями и общим здоровьем человека. Проводить скрининг содержания витамина D целесообразно у лиц с заболеваниями костной системы и болезнями почек, у пожилых людей, имеющих переломы, в том числе из-за частых падений, при синдроме мальабсорбции, приеме некоторых лекарственных средств и при наличии ряда других факторов (табл. 3).

Влияние витамина D на костную ткань и переломы, ассоциированные с остеопорозом

За последние 20 лет было проведено не менее 45 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению влияния витамина D в сочетании с приемом кальция или без него на переломы, выполнены эпидемиологические, проспективные наблюдательные исследования и метаанализы [5, 18, 19]. Однако выводы по этим исследованиям были весьма ограничены из-за применения недостаточной дозы витамина D, низкой

приверженности пациентов лечению, множества сопутствующих заболеваний и приема других препаратов. Вместе с тем установлена определенная взаимосвязь между эффективной дозой витамина D (800 МЕ/день и выше) и невертебральными переломами и переломами проксимального отдела бедра. Совокупный анализ 11 РКИ с участием 31 000 человек показал, что меньший риск невертебральных переломов наблюдался у лиц с уровнем витамина D более 60 нмоль/л по сравнению с пациентами, у которых 25(ОН)D был ниже 30 нмоль/л (риск переломов ниже на 31%), а снижение риска переломов шейки бедра составило 37% [11].

В когортном наблюдательном исследовании, выполненном в 2005 г. с участием 222 пациентов с переломом шейки бедра, было установлено, что у 60% больных отмечался сывороточный уровень 25(ОН)D ниже 30 нмоль/л и у 80% – ниже 50 нмоль/л. Только 10% пациентов, поступивших в стационар после перелома шейки бедра, получали дополнительно препараты витамина D [20].

Метаанализ, проведенный F. Richy и соавт., показал, что применение альфакальцидола способствовало снижению риска невертебральных переломов у пациентов с первичным и глюкокортикоидным остеопорозом [21].

Влияние витамина D на мышечную ткань, падения и синдром старческой немощи

Влияние витамина D на синдром старческой немощи (англ. frailty syndrome) и падения обусловлено воздействием на мышечную ткань, что способствует увеличению мышечной силы и улучшению способности тела сохранять равновесие [22, 23]. Уровень 25(ОН)D в интервале между 40 и 94 нмоль/л соотносился с лучшими показателями мышечной функции в нижних конечностях, что было показано во время выполнения пациентами тестов вставания со стула и подъема по лестнице (8-ступенчатый тест) [24].

Таблица 2. Уровень 25(ОН)D и его влияние на состояние костной ткани

Статус витамина D в организме	Уровень 25(ОН)D, нмоль/л	Эффекты
Дефицит	< 25	Дефект минерализации
Недостаточность	< 50	Повышение костной резорбции
Оптимальный уровень	50–75	Нейтральный эффект (нормальный уровень ПТГ и костного обмена). Возможно положительное влияние на риск переломов, падений и смертность
	≥ 75	Положительное влияние на риск переломов, падений и смертность у людей старшего возраста
Верхний предел	125	Возможно развитие нежелательных явлений

эндокринология



Таблица 3. Недостаточность витамина D: причины и показания для скрининга [11]

Причины недостаточности витамина D	Показания для скринингового определения витамина D
<ul style="list-style-type: none"> ■ Снижение эпидермального синтеза (вследствие использования солнцезащитных средств, возрастных изменений, климатических особенностей, из-за темного цвета кожи) ■ Снижение поступления в организм (синдром мальабсорбции, ожирение) ■ Ускоренный катаболизм/потери (прием антиконвульсантов, заболевания сердечно-сосудистой системы, нефротический синдром) ■ Беременность или лактация ■ Снижение синтеза 25(ОН)D (хроническая почечная недостаточность, рахит, гипофосфатемия, остеомаляция) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Заболевания костной системы (остеомаляция, остеопороз, малотравматичные переломы, гиперпаратиреоз) ■ Пожилой возраст ■ Темный цвет кожи ■ Ожирение (ИМТ > 30 кг/м² у взрослых и ожирение у детей в сочетании с наличием других факторов риска или симптомов) ■ Беременность или лактация (при наличии факторов риска: темный цвет кожи, избыточная масса тела, гестационный диабет, недостаточное пребывание на солнце) ■ Занятия спортом (тренировки в помещении) ■ Хронические заболевания почек ■ Печеночная недостаточность ■ Синдром мальабсорбции ■ Прием некоторых медикаментов (противоэпилептические препараты, глюкокортикостероиды, противогрибковые препараты, холестирамин) ■ Гранулематозные заболевания (саркоидоз, туберкулез, гистоплазмоз, кокцидиомикоз, бериллиоз)

ИМТ – индекс массы тела.

Взаимосвязь между уровнем 25(ОН)D и синдромом старческой немощи, оцененным по наличию клинических проявлений (слабость, утомляемость, медлительность) и уровню физической активности, была исследована у женщин и у мужчин. Для женщин U-образная кривая показала оптимальный уровень 25(ОН)D в сыворотке крови от 50 до 75 нмоль/л [24]. У женщин с уровнем 25(ОН)D ниже 37,5 нмоль/л синдром старческой немощи встречался в 47% случаев, а у женщин с 25(ОН)D в пределах 50–75 нмоль/л – лишь в 32% случаев (ОШ (отношение шансов) составило 1,32, 95% ДИ (доверительный интервал) 1,06–1,63) [25]. Похожее исследование у мужчин показало, что синдром старческой немощи у них встречался реже, когда значения 25(ОН)D находились в пределах от 50 до 75 нмоль/л, при этом по сравнению с женщинами наблюдался существенно реже при высоком уровне 25(ОН)D, но с большим доверительным интервалом [26, 27]. Однако ни одно из этих исследований не продемонстрировало достоверной взаимосвязи между высоким уровнем 25(ОН)D и низким риском развития синдрома старческой немощи или смерти.

Имеются клинические данные о более выраженном увеличении мышечной силы у пациентов с ревматоидным артритом, которые получали альфакальцидол в дозе 1 мкг в день, по сравнению с теми, кто получал нативную форму витамина D в дозе 1000 МЕ [28]. Влияние витамина D на риск падений изучен в двух больших недавно проведенных метаанализах. Так, М.Н. Murad и соавт. показали статистически значимое снижение риска падений в 26 РКИ при применении витамина D (ОШ 0,85; 95% ДИ 0,77–0,95). Этот эффект был более значим у пациентов с дефицитом витамина D [29]. Н.А. Bischoff-Ferrari и соавт. провели метаанализ на основании 8 РКИ с включением 2426 пациентов. В результате было показано, что у пациентов с содержанием 25(ОН)D 60 нмоль/л и более относительный риск падений снижался на 23% [30]. Вместе с тем заслуживают внимания исследования, в которых применялись высокие дозы витамина D для снижения риска падений и переломов. К.М. Sanders и соавт. применяли 500 000 МЕ витамина D один раз в год у женщин в постменопаузальном периоде с высоким риском падений (каждая третья

имела перелом, связанный с падением) [31]. Наблюдение длилось 3 года. Увеличение содержания 25(ОН)D не ассоциировалось со снижением частоты переломов и падений. Аналогичные результаты были получены Р. Glendenning и соавт. при проведении девяти-месячного РКИ на фоне применения 150 000 МЕ холекальциферола каждые 3 месяца [32]. Применение активного метаболита витамина D – альфакальцидола – в дозе 1 мкг/день у пожилых женщин (средний возраст 75 лет) в течение 9 месяцев способствовало снижению количества падений (ОШ 0,46; 95% ДИ 0,26–0,99, p = 0,04) по сравнению с группой плацебо [33].

Влияние витамина D на болевой синдром

Влияние витамина D на болевой синдром изучалось в нескольких исследованиях, но их данные не могли лечь в основу метаанализа из-за гетерогенности групп. D.S. Arvold и соавт. провели РКИ, в котором изучали динамику генерализованной боли при лечении фибромиалгии витамином D в дозе 50 000 МЕ в неделю на протяжении 8 недель. Результаты лечения оказались оптимистическими:

эндокринология



витамин D способствовал снижению общей слабости. У пациентов с дефицитом витамина D клинический эффект был более выраженным [34]. J. Brohult и B. Jonson сообщили о хорошем анальгетическом эффекте витамина D в высокой дозе у пациентов с ревматоидным артритом [35]. Однако витамин D не снижал болевые ощущения у женщин с остеопорозом, осложненным вертебральными переломами, а также диффузную мышечно-скелетную боль при остеоартрите, что подтверждено несколькими исследованиями [36].

Влияние витамина D на заболевания кожи

Потенциальный терапевтический эффект кальцитриола (1,25(OH)₂D) при заболеваниях кожи связывают с его антипролиферативным и регуляторным действием на процесс дифференцировки кератиноцитов. Большинство исследований посвящено лечению псориаза как болезни, обусловленной гиперпролиферацией кератиноцитов. Двойные слепые плацебоконтролируемые исследования, в которых в качестве основных компонентов использовались средства для местного применения, содержащие глюкокортикостероиды и активные метаболиты витамина D, показали, что клинический эффект был существенно лучше при применении комбинации этих препаратов, чем какого-либо из них в виде монотерапии.

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что мыши, у которых отсутствовал ген VDR, оказались более чувствительны к раку кожи, вызванному ультрафиолетовым облучением [37]. Однако больших исследований, доказывающих факт снижения риска рака кожи при использовании витамина D, нет.

Витамин D, ожирение и сахарный диабет

Несколько наблюдательных исследований продемонстрировали взаимосвязь между низким уровнем 25(OH)D, СД, метаболическим синдромом и ожирением [38, 39]

как у взрослых, так и у детей вне зависимости от пола и этнической принадлежности.

Рандомизированных исследований, дизайн которых позволил бы непосредственно оценить влияние витамина D на риск развития СД, не проводилось. Однако исследование Инициатива по здоровью женщин (Women's Health Initiative, WHI), выполненное I.N. de Boer и соавт. [39], не выявило каких-либо преимуществ применения кальция и витамина D в профилактике СД 2 типа. Вместе с тем P.R. von Hurst и соавт. обнаружили у женщин с исходно низким уровнем 25(OH)D после применения 4000 МЕ витамина D₃ в день на протяжении 6 месяцев повышение чувствительности к инсулину по сравнению с группой плацебо [40].

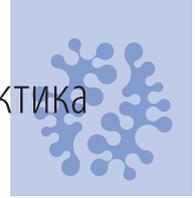
Влияние витамина D на сердечно-сосудистые заболевания

Влияние витамина D на сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) оценить достаточно сложно, учитывая большие различия в содержании витамина D в зависимости от времени года, уровня экспозиции от солнца, его потребления с пищей, а также гетерогенность ССЗ. Так, первые исследования в этой области показали, что частота ССЗ в целом и артериальной гипертензии в частности повышается по мере удаления от экватора. В метаанализе, выполненном A.G. Pittas и соавт. по результатам 7 когортных исследований с включением более 43 тыс. человек, была обнаружена связь между низким уровнем 25(OH)D (от 37 до 51 нмоль/л) и количеством случаев артериальной гипертензии в течение 7–8 лет наблюдения [41]. В результате Фрамингемского исследования (Framingham Offspring Study, FOS), в которое было включено 1739 участников без сердечно-сосудистых заболеваний, было показано, что риск ССЗ увеличивался в 1,62 раза (95% ДИ 1,11–2,36; p = 0,01) в течение 5 лет наблюдения у женщин с низким уровнем

25(OH)D (< 15 нг/мл) [42]. Наблюдение за здоровьем медицинских работников (Health Professional Follow-up Study) с участием 18 тыс. мужчин показало повышение риска инфаркта миокарда в 2,42 раза у пациентов с содержанием 25(OH)D в крови менее 15 нг/мл по сравнению с лицами, у которых 25(OH)D был более 30 нг/мл [43]. В систематическом обзоре, выполненном J. Marniemi и соавт., не было обнаружено какого-либо влияния витамина D на показатели артериального давления и уровень липидов крови [44]. Влияние витамина D на снижение риска инфаркта миокарда, инсульта и смерти не продемонстрировано и в метаанализе, представленном M.B. Elamin и соавт. [45]. В наиболее широкомасштабном исследовании WHI, в котором было рандомизировано более 36 тыс. женщин (одна группа получала 400 МЕ витамина D₃ в сочетании с 1000 мг кальция в день, а другая – плацебо на протяжении 7 лет наблюдения), не выявлено существенных различий между группами в частоте основных сердечно-сосудистых событий (инфаркт миокарда, инсульт и смерть) [46].

Влияние витамина D на показатели смертности

Первое свидетельство того, что дополнительный прием витамина D может оказывать воздействие на выживаемость, относится к 2007 г. Метаанализ 18 РКИ показал, что общая летальность у лиц, получавших витамин D, снизилась на 7% по сравнению с группой плацебо [47]. В когортном исследовании с включением 3258 человек было показано, что низкий уровень витамина D (< 8 нг/мл, или 20 нмоль/л) ассоциировался с более высокой смертностью у пациентов по сравнению с людьми, имеющими более высокие показатели 25(OH)D (> 28 нг/мл, или 69 нмоль/л) [48]. Аналогичные результаты были получены в недавно выполненном исследовании, проведенном с участием 2878 мужчин пожилого возраста. В нем было уточнено, что наи-



меньший риск смерти наблюдался при уровне 25(OH)D в пределах 50–75 нмоль/л. При увеличении содержания витамина D более 60 нмоль/л летальность не снижалась [49].

Метаанализ, выполненный L. Rejnmark и соавт., в котором объединены данные 8 наиболее крупных исследований по 70 528 пациентам, показал, что витамин D в комбинации с кальцием эффективнее снижал риск смерти, чем прием только витамина D [50].

Проведенные исследования позволяют предположить, что витамин D оказывает влияние на показатели смертности. Однако существует мнение о том, что более высокий уровень 25(OH)D отмечается у людей с хорошим состоянием здоровья в целом, которые правильно питаются и поддерживают достаточный уровень физической активности.

Фармакологическая коррекция D-дефицита

Различают два основных типа дефицита D-гормона [8, 51], или синдрома D-недостаточности. Первый из них обусловлен дефицитом/недостаточностью витамина D₃ – природной прогормональной формы, из которой образуется активный метаболит 1-альфа,25(OH)₂D₃. Этот тип дефицита витамина D связывают с недостаточным пребыванием на солнце, а также с неадекватным поступлением этого витамина с пищей, постоянным ношением закрывающей тело одежды, что снижает образование витамина в коже и ведет к снижению уровня 25(OH)D в сыворотке крови.

Другой тип дефицита витамина D не всегда определяется снижением продукции D-гормона в почках (при этом типе дефицита может наблюдаться либо нормальный, либо слегка повышенный его уровень в сыворотке крови), но характеризуется снижением его рецепции в тканях (резистентность к гормону), что рассматривается как функция возраста.

Дефицит витамина D – один из существенных факторов риска ряда

хронических заболеваний человека. Важным элементом профилактики этих заболеваний является восполнение дефицита витамина D за счет адекватного пребывания на солнце либо при искусственном УФ-облучении. Использование препаратов витамина D, особенно его активных метаболитов, – перспективное направление в лечении распространенных видов патологии: наряду с традиционными методами терапии оно открывает новые возможности для практической медицины [8, 51].

По фармакологической активности препараты витамина D разделяют на две группы. В первую из них объединены обладающие умеренной активностью нативные витамины D₂ (эргокальциферол) и D₃ (холекальциферол), а также структурный аналог витамина D₃ – дигидротахистерол. Витамин D₂ наиболее часто используется в составе поливитаминовых препаратов для детей и взрослых. По активности 1 мг витамина D₂ эквивалентен 40 000 МЕ витамина D. Обычно витамин D₂ выпускают в капсулах или таблетках по 50 000 МЕ (1,25 мг) или в масляном растворе для инъекций по 500 000 МЕ/мл (12,5 мг) в ампулах. Безрецептурные препараты для приема внутрь (растворы) содержат 8000 МЕ/мл (0,2 мг) витамина D₂. В соответствии с содержанием действующих веществ препараты этой группы относят к пищевым добавкам. Во вторую группу входят активный метаболит витамина D₃ и его аналоги: кальцитриол, альфакальцидол и другие [7, 8, 12, 51].

Механизм действия препаратов обеих групп аналогичен таковому природного витамина D и заключается в связывании с VDR в органах-мишенях. Активация этих рецепторов обуславливает соответствующие фармакологические эффекты (усиление всасывания кальция в кишечнике, угнетение повышенной костной резорбции и др.). Различия в действии отдельных препаратов носят в основном количественный характер и определяются особенностями их фармакокинетики и метаболизма. Так,

препараты нативных витаминов D₂ и D₃ подвергаются в печени 25-гидроксилированию с последующим превращением в почках в активные метаболиты, оказывающие соответствующие фармакологические эффекты. В этой связи и в соответствии с указанными выше причинами процессы метаболизации этих препаратов, как правило, снижаются у лиц пожилого возраста, при разных типах и формах первичного и вторичного остеопороза, у пациентов, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, поджелудочной железы и почек (хроническая почечная недостаточность), а также на фоне приема, например, противосудорожных и других лекарственных средств, усиливающих метаболизм 25(OH)D до неактивных производных. Кроме того, дозы витаминов D₂ и D₃ и их аналогов в лекарственных формах (как правило, близкие к физиологическим потребностям в витамине D – 200–800 МЕ/сут) способны в физиологических условиях усилить абсорбцию кальция в кишечнике, но не позволяют преодолеть его мальабсорбцию при разных формах остеопороза, вызывающих подавление секреции ПТГ, и не оказывают отчетливого положительного влияния на костную ткань [7, 8, 12, 51].

Этих недостатков лишены препараты, содержащие активные метаболиты витамина D₃ (в последние годы их применяют с лечебными целями значительно шире, чем препараты нативного витамина): 1-альфа,25(OH)₂D₃ (кальцитриол, химически идентичен собственно D-гормону) и его синтетическое производное – 1-альфа(OH)D₃ (альфакальцидол). Оба препарата сходны по спектру фармакологических свойств и механизму действия, но различаются по фармакокинетическим параметрам, переносимости и некоторым другим характеристикам [7, 8, 12, 51]. При значительном сходстве в свойствах и механизмах действия между препаратами активных метаболитов витамина D существуют и заметные различия. Особенности

эндокринология



тью альфакальцидола как пролекарства является то, что он, как уже отмечалось, превращается в активную форму, метаболизируясь в печени до 1-альфа,25(ОН)₂D₃, и, в отличие от препаратов нативного витамина D, не нуждается в почечном гидроксилировании, что позволяет использовать его у пациентов с заболеваниями почек, а также у лиц пожилого возраста со сниженной почечной функцией. Вместе с тем установлено, что действие кальцитриола развивается быстрее и сопровождается более выраженным гиперкальциемическим эффектом, чем у альфакальцидола, тогда как последний оказывает лучший эффект в отношении костной ткани. В России наиболее широко применяется препарат альфакальцидола Альфа Д₃-Тева. Препараты нативных витаминов D₂ и D₃, а также их активных метаболитов относятся к числу наиболее хорошо переносимых и безопасных лекарственных средств для профилактики и лечения остеопороза. Эти факторы имеют большое практическое значение в связи с тем, что применение витамина D обычно до-

статочно продолжительно (в течение многих месяцев и даже лет). Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что частота побочных эффектов при применении нативных витаминов D₂ и D₃, а также их активных метаболитов сопоставима [52–54]. Частота встречаемости гиперкальциемии при применении альфакальцидола составляет всего 0,22% [55]. Международный и отечественный опыт применения препаратов активного метаболита витамина D – кальцитриола и альфакальцидола – для профилактики и лечения разных типов и форм остеопороза, а также профилактики падений и переломов суммирован в табл. 4 [7, 56]. Таким образом, препараты витамина D представляют собой группу эффективных и безопасных лекарственных средств, применяемых главным образом при заболеваниях, в патогенезе которых ведущую роль играет дефицит/недостаточность витамина D и связанные с ними нарушения минерального обмена. Препараты нативного витамина D, особенно в физиологических дозах, за счет коррекции эндогенного

D-дефицита/недостаточности оказывают профилактическое действие при рахите, а также при остеопоротическом процессе – могут снижать его интенсивность и предупреждать развитие переломов. Применение препаратов нативного витамина D целесообразно главным образом при первом типе D-дефицита, обусловленном недостатком инсоляции и поступления витамина D с пищей. Препараты активных метаболитов витамина D (альфакальцидол и кальцитриол) показаны как при первом, так и при втором типе D-дефицита. За счет значительно более высокой, чем у препаратов нативного витамина D, фармакологической активности они способны преодолевать резистентность тканевых VDR к агонисту, для превращения в активную форму не нуждаются в метаболитации в почках. Препараты активных метаболитов витамина D оказывают профилактический и лечебный эффекты при разных типах и формах остеопороза, снижают риск падений; они могут применяться как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими средствами (например, с бисфосфонатами, средствами заместительной гормонотерапии) и солями кальция. Индивидуальный подбор дозировок кальцитриола и альфакальцидола позволяет свести к минимуму риск развития побочных эффектов, что вместе с предупреждением возникновения новых переломов, устранением болевого синдрома и улучшением двигательной активности способствует повышению качества жизни пациентов, прежде всего лиц пожилого и старческого возраста. Высокий уровень D-дефицита в популяции и установление его ассоциации с рядом распространенных внескелетных заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, неврологических и других) обуславливают целесообразность дальнейших исследований по установлению возможности лечения с помощью лекарственных средств из группы активных метаболитов витамина D. ❁

Таблица 4. Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D при профилактике и лечении остеопороза

Характеристика эффектов активных метаболитов витамина D	Уровень клинической доказательности
Способность замедлять скорость костных потерь при первичном остеопорозе	A
Уменьшение частоты переломов позвонков и периферических переломов	A
Снижение риска переломов проксимального отдела бедра	B, данные противоречивы
Более высокая эффективность, чем у нативного витамина D, по уменьшению МПК и снижению риска переломов позвонков и внепозвонковых переломов при первичном остеопорозе	A
Кальцитриол может использоваться при профилактике потерь МПК у пациентов после трансплантации органов	A
Более высокая эффективность, чем у нативного витамина D, для снижения риска падений	A
Снижение риска падений при применении активных метаболитов витамина D более значительное у лиц с низким клиренсом креатинина (менее 60 мл/мин)	B
Использование комбинации активных метаболитов с бисфосфонатами (алендронат, этидронат) приводит к увеличению МПК позвоночника и шейки бедра, снижению риска переломов позвонков и периферических переломов, а также падений	C

* МПК – минеральная плотность кости.



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 не достаточно. 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!



Под омоложением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации и повышения упругости костной ткани, увеличения утраченной мышечной силы, улучшения функционирования нервно-мышечного аппарата. Альфа D₃-Тева (альфакальцидол) выпускается в желатиновых капсулах: 0,25 мкг №30 и №60, 0,5 мкг №30 и №60, 1 мкг №30. Рег. номер: ЛСР-007813/10, П №012070/01. Имеются противопоказания, ознакомьтесь с инструкцией. Компания производитель: ООО «Тева», 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, корп. 1, тел.: (495) 644-22-34, факс: (495) 644-22-35/36.

Реклама

Мы делаем
здоровье
доступным



Литература

1. *Holick M.F.* Vitamin D deficiency in 2010: Health benefits of vitamin D and sunlight: a D-bate // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 73–75.
2. *Bikle D.D.* Vitamin D regulation of immune function // *Vitam. Horm.* 2011. Vol. 86. P. 1–21.
3. *Davis C.D., Milner J.A.* Vitamin D and colon cancer // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2011. Vol. 5. № 1. P. 67–81.
4. *Grant W.B., Boucher B.J.* Requirements for Vitamin D across the life span // *Biol. Res. Nurs.* 2011. Vol. 13. № 2. P. 120–133.
5. *Scragg R.* Vitamin D and public health: an overview of recent research on common diseases and mortality in adulthood // *Public Health Nutr.* 2011. Vol. 14. № 9. P. 1515–1532.
6. *Hewison M.* Antibacterial effects of vitamin D // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2011. Vol. 7. P. 337–345.
7. *Шварц Г.Я.* Типы дефицита витамина D и их фармакологическая коррекция // *Лекарственные средства: Прикладная фармакология и персонализированная фармакотерапия.* 2011. № 2 (3). С. 33–42.
8. *Шварц Г.Я.* Витамин D и D-гормон. М.: Анахарсис, 2005.
9. *Maxmen A.* Nutrition advice: the vitamin D-lemma // *Nature.* 2011. Vol. 475. № 7354. P. 23–25.
10. *Holick M.F.* McCollum award lecture, 1994. Vitamin D – new horizons for the 21st century // *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol. 60. № 4. P. 619–630.
11. *Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong E.J. et al.* A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367. P. 40–49.
12. *Dambacher M.A., Schacht E.* Osteoporosis and active vitamin D metabolites. Basel: Eular Publishers, 1996. 139 p.
13. *Ross A.S., Manson J.E., Abrams S.A. et al.* The 2011 report of dietary references intake for calcium and vitamin D from Institute of Medicine: what clinicians need to know // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 1. P. 53–58.
14. *Dawson-Hughes B., Mithal A., Bonjour J.P. et al.* IOF position statement: vitamin D recommendations for older adults // *Osteoporos. Int.* 2010. Vol. 21. № 7. P. 1151–1154.
15. *Van der Wielen R.P., Löwik M.R., van den Berg H. et al.* Serum Vitamin D concentrations among elderly people in Europe // *Lancet.* 1995. Vol. 346. № 8969. P. 207–210.
16. *Chernichow S., Fan T., Nocea G., Sen S.S.* Calcium and vitamin D intake by postmenopausal women with osteoporosis in France // *Curr. Med. Res. Opin.* 2010. Vol. 26. № 7. P. 1667–1674.
17. *Looker A.C., Dawson-Hughes B., Calvo M.S. et al.* Serum 25-hydroxyvitamin D status of adolescents and adults in two seasonal subpopulations from NHANES III // *Bone.* 2002. Vol. 30. № 5. P. 771–777.
18. *Avenell A., Gillespie W.J., Gillespie L.D. et al.* Vitamin D and Vitamin D analogues for prevention fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 (2). CD000227.
19. *Lips P., Bouillon R., van Schoor N.M. et al.* Reducing fracture risk with calcium and vitamin D // *Clin. Endocrinol. (Oxf.).* 2010. Vol. 73. № 3. P. 277–285.
20. *Bischoff-Ferrari H.A., Can U., Stuehelin H.B. et al.* Sever vitamin D deficiency in Swiss hip fracture patients // *Bone.* 2008. Vol. 42. № 3. P. 597–602.
21. *Richy F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.Y.* Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticoid-induced osteoporosis: meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 4. P. 301–310.
22. *Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Willett W.C. et al.* Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis // *JAMA.* 2004. Vol. 291. № 16. P. 1999–2006.
23. *Udowenko M., Trojjan T.* Vitamin D: extent of deficiency, effect on muscle function, bone health, performance, and injury prevention // *Conn. Med.* 2010. Vol. 74. № 8. P. 477–480.
24. *Bischoff-Ferrari H.A., Dietrich T., Orav E.J. et al.* Higher 25-hydroxyvitamin D concentration are associated with better lower-extremity function in both active and inactive persons > or = 60 y // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. № 3. P. 752–758.
25. *Rosen C.J., Manson J.E., Cauley J.A. et al.* Frailty: a D-ficiency syndrome of aging? // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 12. P. 5210–5212.
26. *Ensrud K.E., Ewing S.K., Fredman L. et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty status in older women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. № 12. P. 5266–5273.
27. *Ensrud K.E., Blackwell T.L., Cauley J.A. et al.* Circulating 25-hydroxyvitamin D levels and frailty in older men: the osteoporotic fractures study // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2011. Vol. 59. № 1. P. 101–106.
28. *Scharla S.H., Schacht E., Bawey S. et al.* Pleiotropic effect of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* 2003. Vol. 23. P. 268–274.
29. *Murad M.H., Elamin K.B., Abu Elnour N.O. et al.* The effect of vitamin D on falls. A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96. № 10. P. 2997–3006.
30. *Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B. et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a metaanalysis of randomized controlled trials // *BMJ.* 2009. Vol. 339. b393.
31. *Sanders K.M., Stuart A.L., Williamson E.J. et al.* Annual high-dose oral vitamin D and falls and fractures in older women: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2010. Vol. 303. № 23. P. 1815–1822.
32. *Glendenning P., Zhu K., Inderjeeth C. et al.* Effects of three-monthly oral 150,000 IU cholecalciferol supplementation on falls, mobility, and muscle strength in older postmenopausal women: a randomized controlled trial // *J. Bone Miner. Res.* 2011. Vol. 27. № 1. P. 170–176.
33. *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. P. 230–236.
34. *Arvold D.S., Odean M.J., Dornfeld M.P. et al.* Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial // *Endocr. Pract.* 2009. Vol. 15. № 3. P. 203–212.



35. Brohult J., Jonson B. Effects of large doses of calciferol on patients with rheumatoid arthritis. A double-blind clinical trial // Scand. J. Rheumatol. 1973. Vol. 2. № 4. P. 173–176.
36. Warner A.E., Arnspiger S.A. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D // J. Clin. Rheumatol. 2008. Vol. 14. № 1. P. 12–16.
37. Teichert A.E., Elalieh H., Elias P.M. et al. Overexpression of hedgehog signaling is associated with epidermal tumor formation in vitamin D receptor-null mice // J. Invest. Dermatol. 2011. Vol. 131. P. 2289–2297.
38. Pittas A.G., Lau J., Hu F.B., Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. № 6. P. 2017–2029.
39. De Boer I.H., Tinker L.F., Connelly S. et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of incident diabetes in the Women's Health Initiative // Diabetes Care. 2008. Vol. 31. № 4. P. 701–707.
40. Von Hurst P.R., Stonehouse W., Coad J. Vitamin D supplementation reduces insulin resistance in South Asian women living in New Zealand who are insulin resistant and vitamin D deficient – a randomised, placebo-controlled trial // Br. J. Nutr. 2010. Vol. 103. № 4. P. 549–555.
41. Pittas A.G., Chung M., Trikalinos T. et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes // Ann. Intern. Med. 2010. Vol. 152. № 5. P. 307–314.
42. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L. et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease // Circulation. 2008. Vol. 117. № 4. P. 503–511.
43. Giovannucci E., Liu Y., Hollis B.W., Rimm E.B. 25OHD and risk of myocardial infarction in men: a prospective study // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 11. P. 1174–1180.
44. Marniemi J., Alanen E., Impivaara O. et al. Dietary and serum vitamins and minerals as predictors of myocardial infarction and stroke in elderly subjects // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2005. Vol. 15. № 3. P. 188–197.
45. Elamin M.B., Abu Elmour N.O., Elamin K.B. et al. Vitamin D and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2011. Vol. 96. № 7. P. 1931–1942.
46. Hsia J., Heiss G., Ren H. et al. Calcium / vitamin D supplementation and cardiovascular events // Circulation. 2007. Vol. 115. № 7. P. 846–854.
47. Autier P., Gandini S. Vitamin D supplementation and total mortality: a meta-analysis of randomized controlled trials // Arch. Intern. Med. 2007. Vol. 167. № 16. P. 1730–1737.
48. Dobnig H., Pilz S., Scharnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin D levels with all cause and cardiovascular mortality // Arch. Intern. Med. 2008. Vol. 168. № 12. P. 1340–1349.
49. Johansson H., Oden A., Kanis J. et al. Low serum vitamin D is associated with increased mortality in elderly men: MrOS Sweden // Osteoporos. Int. 2012. Vol. 23. № 3. P. 991–999.
50. Rejnmark L., Avenell A., Masud T. et al. Vitamin D with calcium reduces mortality: patient level pooled analysis of 70,528 patients from eight major vitamin D trials // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 97. № 8. P. 2670–2681.
51. Holik M.F. Vitamin D deficiency // New Engl. J. Med. 2007. Vol. 357. P. 266–281.
52. Richy F., Dukas L., Schacht E. Differential effects of D-Hormone analogs and native vitamin D on the risk of falls: a comparative meta-analysis // Calcific. Tissue Int. 2008. Vol. 82. P. 102–107.
53. Richy F., Schacht E., Bruyere O. et al. Vitamin D analogs versus native vitamin D in preventing bone loss and osteoporosis-related fractures – a comparative meta-analysis // Calcific. Tissue Int. 2005. Vol. 76. № 3. P. 176–186.
54. 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. Vol. 24. P. 63–70.
55. Orimo H. // Akt. Rheumatol. 1994. Vol. 19 (Suppl.). P. 27–30.
56. Остеопороз / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с. (Серия «Клинические рекомендации»).

Эндокринология

Clinical use of vitamin D and its active metabolites

Ye.G. Zotkin¹, G.Ya. Shvartz^{2,3}

¹ State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov', Saint Petersburg

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University'

³ Institute for Applied Pharmacology, Moscow

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

Vitamin D deficiency is one of risk factors for number of chronic diseases of humans. Adding vitamin D and vitamin D active metabolites preparations to standard therapies may improve treatment results. This article analyzes effects of calcitriol and alphacalcidol (Alpha D3(R)-Teva) in vitamin D deficiency/insufficiency. Several studies have demonstrated beneficial effects of alphacalcidol on bone tissue and its efficacy in patients with kidney diseases and in elderly patients with decreased kidney function.

Key words: vitamin D, alphacalcidol, calcitriol, skeletal diseases, calcium homeostasis, calcium metabolism



ГБУЗ Московской области «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Врач «первого контакта»: особенности подхода к вопросам диагностики и лечения остеопороза

Н.Н. Шевцова, В.А. Лосева

Адрес для переписки: Наталья Николаевна Шевцова, natniksh@gmail.ru

В статье подробно описаны методы и средства профилактики и лечения остеопороза (ОП). Авторы акцентируют внимание на высокой медико-социальной значимости ОП и необходимости широкого информирования о данном заболевании как врачей, так и населения.

В настоящее время имеются все возможности для ранней диагностики ОП, что позволяет проводить адекватную и своевременную терапию и профилактику переломов. Задача семейного врача заключается в том, чтобы индивидуально подобрать схему терапии и убедить пациента в необходимости не бросать лечение, которое может длиться годами.

Ключевые слова: остеопороз, минеральная плотность костной ткани, бисфосфонаты, Ризендрол

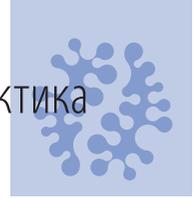
Остеопороз (от греч. *osteon* – кость и *poros* – пора; ОП) представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся снижением прочности кости и повышением риска переломов. По значимости ОП относится к ведущим хроническим неинфекционным заболеваниям в популяции, занимая четвертое место после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологических заболеваний и сахарного диабета, и часто встречается в практике семейного врача (врача общей практики). Несмотря на серьезность проблемы ОП, врачи не уделяют ей долж-

ного внимания. Так, в Московской области отмечены невысокое качество оказываемой помощи пациентам с ОП и недостаточный уровень знаний врачей терапевтических специальностей об этом заболевании [1–3]. При анализе результатов лечения больных с переломами часто выявляется недостаточность диагностического обследования, в связи с чем многим из пациентов при выписке назначаются лекарственные препараты для профилактики новых переломов.

Медицинскую и медико-социальную значимость проблемы распространения ОП обуслови-

вает не рост заболеваемости сам по себе, а последствия заболевания: высокий риск переломов вследствие снижения прочности костей, который значительно повышается с возрастом. Увеличение продолжительности жизни в развитых странах в последние десятилетия и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к повышению частоты этого заболевания в популяции [4]. По данным Центра демографии и экологии человека Института проблем прогнозирования РАН, население Земли ежедневно увеличивается на 250 тыс. человек, причем лица старше 60 лет – самая быстрорастущая группа населения, которая уже сейчас в России составляет 16% от всего населения страны, а к 2015 г. достигнет 20%.

Кроме того, ОП повышает и общую смертность от всех причин [5]. По данным эпидемиологического исследования [6, 7], снижение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) проксимального участка лучевой кости на одно стандартное отклонение от нормы увеличивает риск преждевременной смерти в течение последующих двух лет и особенно смерти от инсульта.



Целесообразно отметить, что ОП характеризуется постепенным развитием и нередко диагностируется только после перелома, это позволяет говорить о «безмолвной эпидемии» [8].

Учитывая сложность проблематики ОП, его профилактика и лечение должны стать одной из приоритетных задач для органов здравоохранения. В этой связи необходимо широкое информирование врачей, которые чаще наблюдают таких больных, о средствах и методах лечения и профилактики ОП.

На наш взгляд, врач «первого контакта» (врач общей практики, семейный врач), владеющий навыками поведенческого консультирования, оказывающий непрерывную и всеобъемлющую помощь [9], хорошо знающий факторы риска развития ОП, состояние репродуктивного здоровья и историю соматических заболеваний своих пациентов, – одна из перспективных фигур в решении вопросов диагностики, профилактики и лечения ОП. Однако совмещать функции врача-менеджера и проводить качественное лечение больного с ОП может любой квалифицированный специалист [10]. Большое значение имеет непосредственное участие врачей «первого контакта» в социальной программе «Остеоскрининг Россия», в рамках которой проводятся эпидемиологические исследования, направленные на выявление факторов риска ОП, и бесплатная денситометрия населения [3].

Характеристика остеопороза

С учетом этиологии и патогенеза различают первичный и вторичный ОП. Первичный ОП объединяет две наиболее распространенные формы заболевания – постменопаузальный и сенильный ОП (до 85% всех случаев). Подавляющее большинство больных с ОП составляют женщины в периоде постменопаузы (с постменопаузальным ОП). К первичному ОП относят также сравнительно редкие случаи идиопатического ОП (ОП у мужчин и ОП недостаточно ясной этио-

логии у взрослых) и ювенильный ОП.

Вторичный ОП возникает вследствие эндокринных, желудочно-кишечных, ревматических и других заболеваний или на фоне длительного приема лекарств, способствующих развитию ОП (глюкокортикоиды, антиконвульсанты, цитостатики, гепарин, тиреоидные гормоны и другие).

Костная ткань – активная динамическая система, в которой постоянно происходят процессы резорбции старой кости и образования новой – так называемый цикл костного ремоделирования, который начинается еще в утробе матери и продолжается в течение всей жизни человека [11]. Важная роль в поддержании функционирования костной ткани и минерального обмена принадлежит эндокринной системе [12, 13].

Формирование костной массы у человека происходит преимущественно (до 90%) до 18 лет, а с конца третьего десятилетия жизни темпы формирования кости постепенно снижаются и начинают преобладать процессы резорбции. К факторам, усиливающим резорбцию костной массы, относят дефицит эстрогенов, гипертиреоз, гиперпаратиреоз, а также прием глюкокортикоидов, иммунодепрессантов и наличие генетических нарушений.

В процессе костного ремоделирования большую роль играют паратгормон (ПТГ), кальцитонин и активные метаболиты витамина D. ПТГ стимулирует синтез коллагеновых белков кости, кальцитонин подавляет распад коллагена и усиливает реабсорбцию кальция в дистальных отделах почечных канальцев, а активные метаболиты витамина D способствуют дифференцировке энтероцитов и эпителия почечных канальцев, ответственных за обеспечение организма кальцием [14, 15].

Диагностика и лечение постменопаузального ОП базируются на клинических проявлениях заболевания и оценке риска перелома. Постменопаузальный ОП можно диагностировать клинически,

на основании перенесенного пациенткой малотравматичного перелома, наличие которого в анамнезе свидетельствует об очень высоком риске последующих переломов. Оценить риск перелома можно также при денситометрическом исследовании костной ткани (рентгеновская двухэнергетическая абсорбциометрия) и при подсчете 10-летнего абсолютного риска переломов (Fracture Risk Calculator, FRAX) на сайте <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.jsp?lang=rs>. Калькулятор FRAX позволяет определить вероятность остеопоротических переломов костей при наличии у больного клинических факторов риска ОП и переломов, причем подсчет возможен даже без проведения денситометрического исследования [16], что очень важно для врача общей практики (семейного врача).

Целью лечения ОП являются:

- предотвращение новых переломов;
- замедление или прекращение потери массы кости;
- нормализация процессов костного ремоделирования;
- уменьшение болевого синдрома, расширение двигательной активности;
- улучшение качества жизни пациента.

Больные с ОП получают медицинскую помощь амбулаторно, поскольку им требуется длительное наблюдение и лечение (в течение нескольких лет).

Терапия ОП предусматривает нефармакологические и медикаментозные методы. Согласно рекомендациям Национального фонда остеопороза США (National Osteoporosis Foundation, NOF) 2008 г. [17], медикаментозное лечение следует начинать у женщин в постменопаузальном периоде и мужчин старше 50 лет при диагностировании у них следующих состояний:

- перелом бедра или позвоночника (клинический или морфологический);
- Т-критерий шейки бедра или позвоночника < -2,5 после исключения вторичных причин ОП;



Таблица 1. Сравнение терапевтической активности бисфосфонатов (адаптировано по [8])

Активность	Препарат	Поколение
×1	Этидронат	I
×10	Клодронат, тилудронат	
×100	Памидронат	II
×1000	Алендронат	
×10000	Ризедронат, золедронат, ибандронат	III

- остеопения (Т-критерий шейки бедра или позвоночника от -1 до -2,5) и высокая вероятность переломов бедра.

Лечение остеопороза

В лечении ОП выделяют три направления: патогенетическую, этиологическую и симптоматическую терапию.

К симптоматической терапии относят препараты, уменьшающие боль, – различные анальгетики, нестероидные противовоспалительные средства, а также миорелаксанты.

Принципы этиологического лечения ОП довольно сложны в применении, так как направлены на купирование основного заболевания, приведшего к развитию вторичного ОП, или отмену препаратов, отрицательно воздействующих на костный метаболизм. Патогенетическая терапия ОП включает:

- I. Препараты, замедляющие костную резорбцию:
 - бисфосфонаты (БФ);
 - деносумаб;
 - селективные модуляторы эстрогенных рецепторов;

- эстрогены (заместительная гормональная терапия, ЗГТ).

II. Препараты, преимущественно ускоряющие костеобразование:

- ПТГ.
- III. Препараты, подавляющие резорбцию костной ткани и одновременно усиливающие ее формирование:

- стронция ранелат (Бивалос/Протелос).

IV. Средства, оказывающие многоплановое действие на костную ткань:

- витамин D и его активные метаболиты (кальцитриол, альфа-кальцидол).

Медикаментозное лечение ОП представляет непростую задачу (особенно когда в анамнезе уже имеются переломы различной локализации) и должно быть длительным, в связи с чем продолжается разработка высокоэффективных и доступных препаратов. В настоящее время лекарственные средства для лечения и профилактики ОП позволяют снизить риск отдельных переломов на 20–70%.

Препаратами первого выбора [18] патогенетической терапии являются азотсодержащие БФ, в основе механизма действия которых лежит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до предменопаузального уровня, что предотвращает нарушения микроархитектоники и потерю костной ткани. Такие БФ, как алендронат, ибандронат, золедроновая кислота, а также ризедронат, широко применяются

во все мире и являются «золотым стандартом» лечения ОП.

Несмотря на декларируемую безопасность и хорошую переносимость, отмечаются побочные эффекты, связанные с долгосрочным использованием БФ. Тем не менее для большинства пациентов с ОП преимущества лечения превышают риски. На наш взгляд, решение врача относительно оптимальной продолжительности терапии и длительности приема БФ должно основываться на индивидуальной оценке риска и пользы для больного.

В настоящее время существует три поколения БФ, их терапевтическая активность в плане воздействия на процессы костной резорбции существенно различается (табл. 1). Так, БФ III поколения наиболее активно подавляют костную резорбцию, не вызывая значительного нарушения минерализации костной ткани или избыточного угнетения процессов ремоделирования.

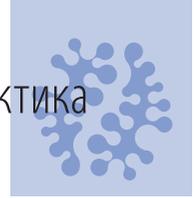
Частота побочных эффектов на фоне длительного приема ризедроната и плацебо, по данным J. Reginster и соавт., представлена в табл. 2 [19].

В рандомизированных плацебо-контролируемых двух- и трехлетнем исследованиях у 3684 женщин в постменопаузе с ОП и переломами позвонков в анамнезе ежедневный прием ризедроната в дозе 2,5 или 5 мг одновременно с 1000 мг кальция и 500 МЕ витамина D вызывал снижение риска переломов позвонков на 62% по сравнению с группой контроля, а частота переломов иной локализации уменьшалась на 33–39%. Эффект ризедроната сохранялся в течение одного-двух лет после отмены препарата, отмечен хороший профиль переносимости препарата без поражения желудочно-кишечного тракта [20, 21], что подтверждено также F.L. Lanza и соавт. [22].

В исследовании J. Compston и соавт. [23] определяли МПКТ и риск перелома через год после отмены препарата у пациентов, в течение трех лет принимавших ризедронат в дозе 5 мг/сут (n = 398)

Таблица 2. Частота побочных эффектов (в %) ризедроната (5 мг) и плацебо (адаптировано по [19])

Показатель	Группа ризедроната (n = 135)	Группа плацебо (n = 130)
Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта:	12,6	13,8
■ боль в животе	5,2	5,4
■ гастрит	0,7	2,3
■ эзофагит	1,5	0,8
■ язва желудка	0	0,8
Любые побочные эффекты	32	30
Лекарственно-индуцированные побочные эффекты	34	29
Прекращение терапии по причине побочных явлений	7,4	12,3



и плацебо (n = 361). В группе лечения ризедронатом МПКТ позвоночника достоверно снижалась, но все равно была выше по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$) и показателями в группе плацебо ($p < 0,001$).

В последнем систематическом обзоре Кокрановской электронной библиотеки была проведена оценка первичной и вторичной эффективности ризедроната в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе [24]. Было показано, что препарат эффективен при вторичной профилактике переломов позвонков, периферических переломов, в том числе переломов бедра, но не переломов предплечья.

Поскольку эффективность препарата в отношении первичной профилактики переломов позвонков и периферических переломов достоверно не доказана, требуются дополнительные исследования. Однако при объединении результатов исследований по первичной и вторичной профилактике снижение риска переломов оставалось значимым как в отношении переломов позвонков, так и периферических переломов [24].

Ни в одном из проанализированных исследований не обнаружено значимых различий в частоте нежелательных явлений у лиц, получавших препарат и плацебо. Оригинальный препарат ризедронат зарегистрирован в России еще в 2001 г., однако в аптечной сети отсутствует. Существует генерический аналог ризедроната – Ризендрос® (фирма ZENTIVA k.s., Чешская Республика).

В проспективном исследовании эффективности Ризендроса при лечении постменопаузального ОП доказаны эффективность и безопасность данного препарата [25]. Использование Ризендроса в течение 12 месяцев приводит к достоверному снижению выраженности вертебрального болевого синдрома, повышению МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника и бедренной кости. Динамика МПКТ на уровне поясничного отдела позвоночника через 3 месяца

составила 4,5%, через 6 месяцев – 5,2%, через 12 месяцев – 8,3%.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности Ризендроса в лечении ОП, снижении риска переломов и удовлетворительной переносимости. Исследования *in vivo* и *in vitro* показали биоэквивалентность Ризендроса и оригинальной формы ризедроната.

Следует отметить, что в Российской Федерации ни один БФ не включен в Перечень жизненно важных и необходимых лекарственных средств. Пациенты вынуждены приобретать их за свой счет, отдавая предпочтение более дешевым препаратам [26]. Следовательно, появление генерических форм препарата делает лечение ОП более доступным, расширяет возможности врача и повышает приверженность пациентов к лечению. Отдельного внимания заслуживает деносумаб, который относится к новому классу лекарственных средств. Это биологический препарат, представляющий собой моноклональное антитело к лиганду рецептора активатора фактора каппа-В (receptor activator of nuclear factor каппа-В ligand, RANKL). Сам рецептор (RANK) является важнейшим звеном в активации остеокластов, однако в отсутствие лиганда активация не происходит. Доказано, что в основе развития постменопаузального ОП лежит избыточная продукция остеобластами RANKL. Она приводит к образованию большого количества и чрезмерной активности остеокластов, что проявляется в усилении костной резорбции. Блокада RANKL соответствующим моноклональным антителом, каковым является деносумаб, способствует быстрому снижению в сыворотке крови концентрации маркеров костной резорбции и увеличению МПКТ во всех отделах скелета. Эти процессы сопровождаются снижением риска переломов, включая переломы позвоночника, проксимального отдела бедра и другие. Деносумаб вводится подкожно из шприца-тюбика один раз в 6 месяцев.

Лечение ОП любым из указанных выше препаратов должно быть длительным – не менее 3–5 лет. Составной частью любой схемы терапии ОП является прием кальция и витамина D, хотя самостоятельного значения в лечении заболевания эти препараты не имеют, за исключением предупреждения перелома шейки бедра у пожилых больных с дефицитом витамина D. Суточная потребность в кальции зависит от возраста пациента и колеблется от 800 до 1500 мг ионизированного кальция [27]. Общеизвестно, что основным источником кальция являются молочные продукты. В случае недостаточного поступления кальция с пищей с целью профилактики или лечения ОП необходимо включать в рацион кальций в виде лекарственных препаратов.

Витамин D – это группа стероидных гормонов, которые образуются в организме на основе поступающих с пищей витаминов D₂ и D₃ и синтезирующегося в коже под действием ультрафиолетовых лучей витамина D₃. Витамин D – важный регулятор костного обмена. Он усиливает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте, снижает экскрецию кальция в почках, улучшает качество кости и усиливает ее репарацию. Очень важными эффектами витамина D являются увеличение мышечной силы и улучшение координации движений. Сочетание витамина D₃ с кальцием приводит к достоверному снижению риска падений, а у пожилых женщин – к снижению частоты перелома шейки бедра.

Люди, живущие севернее 40-й широты, в течение 3–4 зимних месяцев (а в некоторых местностях и до 6 месяцев) не подвергаются воздействию солнечных лучей, а значит, в течение этого времени витамин D у них в коже не синтезируется. Считается, что для жителей северных широт необходим прием витамина D с пищей, однако он содержится лишь в ограниченном числе продуктов, таких как жирная рыба (сельдь, скумбрия, лосось), рыбий жир, печень и жир водных млекопитающих.

Эндокринология



Дефицит витамина D у пожилых людей объясняется тем, что с возрастом способность кожи продуцировать D₃ снижается. По некоторым данным, его всасывание в кишечнике также уменьшается. Кроме того, многие люди старших возрастных групп не выходят из дома из-за хронических заболеваний, вызывающих одышку или боли в суставах, что ограничивает у них инсоляцию. В связи с этим для них чрезвычайно важен дополнительный прием витамина D. Прием витамина D также обязателен при патогенетическом лечении ОП антирезорбтивными агентами или стронция ранелатом. На фоне приема препаратов витамина D снижается риск падений, что играет позитивную роль при профилактике переломов. Суточная доза витамина D должна составлять не менее 800 МЕ. Витамин D желателно добавлять к препаратам кальция, поскольку он увеличивает всасывание кальция в желудочно-кишечном тракте на 50–80%. Кроме того, необходимо помнить, что достаточное поступление кальция и витамина D важно для женщины в любом возрастном периоде, а не только в постменопаузе.

При недостатке в рационе молочных продуктов, а также в конце зимы – начале лета полезно дополнительно принимать препараты кальция и витамина D.

Помимо указанных выше средств лечения ОП первой линии, в отдельных случаях может исполь-

зоваться кальцитонин лосося – синтетический аналог гормона щитовидной железы кальцитонина, участвующего в регуляции кальциевого гомеостаза.

Заместительная терапия женскими половыми гормонами высокоэффективна у женщин с низкой МПКТ (остеопения) в постменопаузе для профилактики ОП, переломов позвонков, а также других переломов, включая перелом шейки бедра (уровень рекомендаций А). Для женщин моложе 45 лет с менопаузой ЗГТ является профилактической терапией первого ряда (уровень рекомендаций D), эффективно устраняя клинические вегетативные симптомы, свойственные менопаузе. Вместе с тем известно, что риск от ее применения может превышать преимущества. Так, длительная ЗГТ (больше 5 лет) ассоциируется с риском развития рака молочной железы, ишемической болезни сердца и инсульта (уровень рекомендаций А). Кроме того, одним из серьезных побочных эффектов ЗГТ является венозный тромбоз (уровень рекомендаций А). Поэтому при назначении ЗГТ пациентку следует предупредить о возможных осложнениях, необходимых гинекологическое и маммологическое обследование и мониторинг. Стронция ранелат – первый антиостеопоротический препарат, имеет двойной механизм действия: одновременно стимулирует образование костной ткани и подавляет костную резорбцию. Данный

препарат восстанавливает баланс костного обмена с образованием новой и прочной костной ткани, это обеспечивает эффективную профилактику переломов позвоночника и периферического скелета при постменопаузальном ОП. Препарат в виде порошка (саше 2 г) принимают один раз в сутки, желателно на ночь, предварительно растворяя в стакане воды. Лечение стронция ранелатом необходимо сочетать с приемом кальция и витамина D, принимать не ранее чем через 2 часа после кальция.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что в арсенале семейного врача имеется широкий выбор фармакологических препаратов для лечения и профилактики ОП. В настоящее время есть все возможности и для ранней диагностики ОП, что позволяет проводить адекватную и своевременную терапию и профилактику переломов. Задача семейного врача – индивидуально подобрать схему лечения и убедить пациента в необходимости длительно лечиться или осуществлять профилактику ОП.

В связи с проблемами профилактики и лечения ОП в реальной клинической практике назрела необходимость углубленной подготовки как врачебно-сестринского персонала, так и пациентов (в школах здоровья) для коррекции факторов риска данного заболевания. ❁

Литература

1. Древал А.В., Марченкова Л.А. Качество медицинской помощи и уровень знаний населения и врачей по остеопорозу в Московской области // Тезисы научно-практической конференции с международным участием «Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение остеопороза». 11–12 ноября 2010 г. М., 2010. С. 78–79.
2. Marchenkova L.A., Dreval A.V., Agafonov B.V. et al. Doctor's knowledge about osteoporosis in Moscow region // <http://www.deepdyve.com/lp/elsevier/the-level-of-doctors-knowledge-about-osteoporosis-shIT0M6Gac/1>
3. Шевцова Н.Н., Агафонов Б.В. Проблемы выявления и профилактики остеопороза в работе врача общей практики Московской области. Остеоскрининг – Московская область // Тезисы научно-практической конференции с международным участием «Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение остеопороза». 11–12 ноября 2010 г. М., 2010. С. 93.
4. Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. 2002. Vol. 167. Suppl. 10. P. S1–S34.
5. Kado D.M., Browner W.S., Blackwell T. et al. Rate of bone loss is associated with mortality in older women: A prospective study // J. Bone Miner. Res. 2000. Vol. 15. № 10. P. 1974–1980.
6. Browner W.S., Seeley D.G., Vogt T.M., Cummings S.R. Non-trauma mortality in elderly women with low bone mineral density. Study of Osteoporotic Fractures Research Group // Lancet. 1991. Vol. 338. № 8763. P. 335–338.



VII Международный Конгресс ISSAM

ОТ ЛЕЧЕНИЯ К ПРОФИЛАКТИКЕ: ОТ ГОРМОНОФОБИИ К ГОРМОНОФИЛИИ

28 ноября – 01 декабря 2013 года

Россия, Московская область, Парк-отель LES Art Resort

Организаторы:

ISSAM / ESSAM

Клиника профессора Калининко

Кафедра эндокринологии ФПК МР РУДН

Технический соорганизатор:

Агентство Media Business Solutions

ТЕМЫ ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ:

- Профилактические стратегии в 21 веке. Медицина на стыке веков: изменение парадигмы – от медицины лечения 20 века – к профилактической медицине 21 века
- История революционных препаратов, изменивших мир: тестостерон – великое открытие 20 века. От лечения гипогонадизма к его профилактике
- Современные теории старения и возможности управления старением в 21 веке
- От лечения рака простаты к его профилактике. Тестостерон – добро или зло для предстательной железы: изменение парадигмы
- Диагностика и лечение возраст-ассоциированных заболеваний
- Андрогенный дефицит у женщин – миф или реальность?
- ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: диагностика и лечение. Старение и инсулинорезистентность
- Metabolic syndrome, Diabetes and Testosterone: Квартет здоровья против смертельного квартета
- Старение и репродукция. Нетрадиционное ЭКО в пожилом возрасте. Вопросы медицины и этики
- а также новая интересная информация об активаторе теломеразы, понятиях agelessman (мужчина без возраста) и well-elderly (здоровое старение)



Бруно ЛЮНЕНФЕЛЬД

Президент и организатор ISSAM, автор рекомендаций по диагностике и лечению возрастного андрогенного дефицита, человек, без которого не было бы ЭКО



Майкл ЦИЦМАН

Андролог с мировым именем, автор шкалы зависимости клинических симптомов от уровня тестостерона



Абрахам МОРГЕНТАЛЕР

Автор уникальных работ по тестостерону и раку простаты, человек, изменивший многовековую парадигму о влиянии тестостерона на предстательную железу



Леонид ВОРСЛОВ

Автор «Квартета здоровья» фундамента терапии возраст-ассоциированных заболеваний



Светлана КАЛИНЧЕНКО

Мировой эксперт в лечении эректильной дисфункции и ожирения у мужчин, автор метода комбинированной терапии лечения эректильной дисфункции андрогенами и ингибиторами ФДЭ-5



Юлия ТИШОВА

Автор крупнейшего международного исследования по тестостерону и метаболическому синдрому «Moscow Study»

СПОНСОРЫ:



Информация о Конгрессе на сайте www.issam.pro

По всем вопросам обращайтесь в оргкомитет +7 499 500 93 96

Регистрационную форму Вы можете направить по электронной почте event@mb-solutions.ru



7. Browner W.S., Pressman A.R., Nevitt M.C. et al. Association between low density and stroke in elderly women. The study of osteoporotic fractures // Stroke. 1993. Vol. 24. № 7. P. 940–946.
8. Татаренко О. Ризедроновая кислота в лечении остеопороза: эффективная и безопасная защита от переломов костей // Здоров'я України. 2009. № 24. С. 37–39.
9. Денисов И.Н., Мовшович Б.Л. Общая врачебная практика: внутренние болезни (семейная медицина): Практическое руководство. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005. 998 с.
10. Лесняк О.М., Закроева А.Г. Современные возможности медикаментозного лечения постменопаузального остеопороза и пути решения комплаентности // Лечащий врач. 2012. № 7. С. 94–99.
11. Риггз Б.Л., Мелтон III Л.Д. Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000. 558 с.
12. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ: Руководство для практикующих врачей / под общ. ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М., 2006.
13. Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: МИА, 2002. 368 с.
14. Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D // Bioessays. 2004. Vol. 26. № 1. P. 21–28.
15. Hathcock J.N., Shao A., Vieth R., Heaney R. Risk assessment for vitamin D // Am. J. Clin. Nutr. 2007. Vol. 85. № 1. P. 6–18.
16. Kanis J.A., Burlet N., Cooper C. et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // Osteoporos. Int. 2008. Vol. 19. № 4. P. 399–428.
17. Watts N.B., Lewiecki E.M., Miller P.D., Baim S. National Osteoporosis Foundation 2008 Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis and the World Health Organization Fracture Risk Assessment Tool (FRAX): what they mean to the bone densitometrist and bone technologist // J. Clin. Densitom. 2008. Vol. 11. № 4. P. 473–477.
18. Eastell R., Reied D., Watts N. et al. Risedronate induces rapid and sustained reductions in vertebral fracture risk in postmenopausal women with established osteoporosis // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. № 1. P. 26.
19. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H. et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis // Osteoporos. Int. 2000. Vol. 11. P. 83–91.
20. Торопцова Н.В. Что мы знаем об эффективности ризедроната при остеопорозе // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз». 2010. С. 30–33.
21. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group // JAMA. 1999. Vol. 282. № 14. P. 1344–1352.
22. Lanza F.L., Hunt R.H., Thomson A.B. et al. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women // Gastroenterology. 2000. Vol. 119. P. 631–638.
23. Compston J.E., Bilezikian J.P. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: the long and short of it // J. Bone Miner. Res. 2012. Vol. 27. № 2. P. 240–242.
24. Wells G., Cranney A., Peterson J. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // Cochrane Database Syst. Rev. 2008. Vol. 23. № 1. CD004523. doi: 10.1002/14651858.CD004523.pub3.
25. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И., Балацкая Н.И., Поворознюк В.В. Ризедроновая кислота в лечении постменопаузального остеопороза // Боль. Суставы. Позвоночник. 2011. № 4.
26. Зоткин Е.Г., Хурцилава О.Г., Сафонова Ю.А., Зубкова И.И. Приверженность пациентов с остеопорозом терапии бисфосфонатами // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. Спецвыпуск «Остеопороз». 2012. С. 26–30.
27. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение / под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 272 с.

'First contact' physician: special approach to diagnosis and treatment of osteoporosis

N.N. Shevtsova, V.A. Loseva

State-Financed Health Institution of Moscow Region 'Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky', Moscow

Contact person: Natalya Nikolayevna Shevtsova, natniksh@gmail.ru

The article describes in details the methods and medications for prevention and treatment of osteoporosis. Osteoporosis is characterized by high medical and social significance; this is the area where increased awareness is needed among physicians and public.

Currently, methods of early diagnosis of osteoporosis are available offering the opportunity to timely initiate the treatment and fracture prevention. General practitioner should tailor the therapy and persuade the patient to continue the long-term (sometimes years-long) medical treatment.

Key words: osteoporosis, bone mineral density, bisphosphonates, Risendros



Национальная Ассоциация
Диетологов и Нутрициологов

Международный конгресс Питание и здоровье

Health & Nutrition

13–15 декабря 2013 года

ГОСТИНИЦА "РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ" (МОСКВА, ПЛОЩАДЬ ЕВРОПЫ, 2)

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА
ПРОИЗВОДИТЕЛЕЙ ПРОДУКТОВ ПИТАНИЯ
И ФИТНЕС-ОБОРУДОВАНИЯ

Соорганизаторы конгресса

- Национальное общество диетологов (Россия)
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов (Россия)
- Российская академия естественных наук
- Национальное научное общество инфекционистов (Россия)
- Общество детских гастроэнтерологов (Россия)
- Федерация педиатров стран СНГ
- Российская ассоциация специалистов перинатальной медицины
- Ассоциация педиатров и детских хирургов (Республика Кыргызстан)
- Ассоциация педиатров и неонатологов Республики Молдова
- Ассоциация педиатров Таджикистана
- Ассоциация педиатров Узбекистана
- Ассоциация педиатров Украины
- Научное общество акушеров-гинекологов и неонатологов Республики Беларусь
- Союз педиатров Казахстана
- Глобальная инициатива по консенсусу в педиатрии и детскому здоровью (Consensus in Pediatrics)
- Европейская ассоциация по изучению ожирения (European Association for Study of Obesity)
- Европейская группа по изучению ожирения у детей (European Childhood Obesity Group)
- Российская группа по изучению ожирения
- Медицинская клиника «Питание и Здоровье» (Россия)
- Медицинское Маркетинговое Агентство (Россия)
- Медицинское агентство «МедФорум» (Россия)

Председатель организационного комитета конгресса

Б.С. Каганов – заведующий кафедрой диетологии Российской медицинской академии последипломного образования, исполнительный директор Национальной ассоциации диетологов и нутрициологов, президент Федерации педиатров стран СНГ, член-корреспондент РАМН

Председатель организационного комитета международной конференции детских диетологов и гастроэнтерологов

А.И. Хавкин – руководитель отделения гастроэнтерологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии, сопредседатель Общества детских гастроэнтерологов, профессор

Научная программа

- Оптимизация питания здорового человека
- Вопросы лечебного питания в клинической практике
- Алиментарно-зависимая патология в теории и практике
- Повышение образовательного уровня врачей и медицинского персонала в области диетологии

- Проблемные вопросы детской диетологии и нутрициологии
- Здоровое питание и инновационные технологии в пищевой индустрии
- Функциональные пищевые продукты и здоровое питание
- Биологически активные пищевые добавки в клинической практике

**Заявки на доклады принимаются
до 10 октября 2013 года**
E-mail: congress@nadr.ru

Тезисы

Тезисы должны быть высланы **не позднее 10 ноября 2013 г.** через сайт www.congress-pitanie.ru (правила оформления размещены на сайте).

Тезисы публикуются бесплатно.

**Из тезисов, поданных в оргкомитет
до 10 октября, научным комитетом
будут выбраны материалы для включения
в научную программу в форме доклада**

Выставка

Выставка **Health&Nutrition** – это первый в России проект, который собирает вместе производителей продукции для качественного питания, здоровья и красоты, широкий круг медицинских специалистов и конечных потребителей. Тематические разделы выставки охватывают полный спектр продуктов, товаров и услуг для активной, здоровой жизни, которые будут представлены зарубежными и российскими компаниями-участниками:

- диагностическая и физиотерапевтическая медицинская техника
- лекарственные средства и биологически активные добавки
- лечебное, специализированное и диетическое питание
- детское питание
- здоровая кухня
- фитнес

ВХОД НА КОНГРЕСС И ВЫСТАВКУ – СВОБОДНЫЙ!

Регистрационный взнос для специалистов

Участники конгресса, оплатившие регистрационный взнос, имеют право на получение именного бейджа участника и комплекта официальных материалов конгресса (программа, сборник тезисов, каталог выставки, медицинская и популярная литература и др.).

Возможна оплата с помощью банковских карт на сайте конгресса www.congress-pitanie.ru

В период проведения конгресса возможна оплата за наличный расчет.

Дополнительная информация

Сафронова Анна Николаевна (участие специалистов в научной программе конгресса): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: congress@nadr.ru

Макарова Татьяна Владимировна (участие коммерческих компаний в выставке и научной программе конгресса):

Тел.: +7 (495) 517-7055, тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: mtv@nadr.ru

Карпинская Елена Александровна (оплата регистрационного взноса): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: dietology@mm-agency.ru

Соловьева Татьяна Викторовна (размещение в гостинице): Тел./факс: +7 (495) 660-6004, e-mail: med@mm-agency.ru

www.congress-pitanie.ru



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»

Синергическое и аддитивное действие хондроитина сульфата и глюкозамина в стимуляции хрящевой ткани при остеоартрозе

В.В. Бадюкин

Адрес для переписки: Владимир Васильевич Бадюкин, vbadokin@yandex.ru

Для лечения остеоартроза (ОА) применяются симптоммодифицирующие препараты быстрого и замедленного действия и структурномодифицирующие препараты. Из симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первостепенное значение имеют глюкозамина сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат, которые не только подавляют основные клинические проявления ОА, но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в непораженных суставах. Различия фармакологического действия препаратов обуславливают их терапевтическую эффективность: хондроитина сульфат активен при узелковом ОА кистей, гонартрозе и коксартрозе, а глюкозамин – при ОА коленных суставов. Сочетание обоих активных веществ в составе комбинированного препарата (Терафлекс) позволяет получить синергический и аддитивный эффекты. Терафлекс характеризуется отчетливым симптоммодифицирующим действием, более выраженным, чем у каждого компонента в отдельности. Его применение позволяет снизить суточную потребность пациентов в нестероидных противовоспалительных препаратах, повысить приверженность лечению. Имеются данные и о структурномодифицирующих свойствах Терафлекса.

Ключевые слова: остеоартроз, глюкозамина сульфат, глюкозамина гидрохлорид, хондроитина сульфат, Терафлекс

хряще и субхондральной кости. ОА поражает синовиальные суставы и характеризуется уменьшением массы гиалинового хряща с ремоделированием субхондральной кости, формированием остеофитов и воспалением синовиальной мембраны [1]. ОА является скорее синдромом, чем самостоятельным заболеванием, что обусловлено высокой гетерогенностью этиологии, факторов риска развития и прогрессирования. В генезе ОА принимает участие сложный комплекс биомеханических, биохимических и/или генетических факторов.

Остеоартрозом страдают 20% населения земного шара. В России число больных ОА достигает 10–12% населения, или 15 млн человек [2]. Для этого заболевания характерно отсутствие корреляции между клинической и рентгенологической симптоматикой. Распространенность в популяции ОА коленных, тазобедренных суставов, а также суставов кистей существенно увеличивается с возрастом. Так, у 50% людей старше 50 лет имеются клинические и/или рентгенологические симптомы ОА, а у лиц старше 75 лет рентгенологические проявления ОА отмечаются в 100% случаев. Обычно ОА манифестирует в возрасте 40–60 лет, причем женщины болеют чаще и у них наблюдается более тяжелое течение ОА, чем у мужчин.

Остеоартроз (ОА) является многофакторным заболеванием, развивающимся вследствие механических и биологических причин, под влиянием которых происходит дестабилизация сбалансированных и взаимосвязанных процессов дегградации и синтеза компонентов матрикса хряща хондроцитами в суставном



При ОА поражаются в первую очередь нагрузочные суставы (коленные, тазобедренные), что значительно ухудшает качество жизни больных [3]. Хотя развитие ОА не влияет на жизненный прогноз, это патологическое состояние является основной причиной нарушения функции опорно-двигательного аппарата, прежде всего у лиц пожилого возраста, и одной из основных причин преждевременной потери трудоспособности и инвалидизации (в этом отношении ОА уступает только ишемической болезни сердца). Трудовые потери общества, связанные с этим заболеванием, постоянно увеличиваются. Таким образом, ОА представляет собой значимую медико-социальную проблему.

К первичным патогенетическим факторам ОА относятся недостаточный синтез протеогликанов в пораженном хряще, фрагментация и уменьшение содержания протеогликановых агрегатов, усиление катаболических процессов, экспрессия супероксидных радикалов, активация коллагеназы и фосфолипазы А2, редуцированный синтез гиалуроновой кислоты синовиоцитами В, гиперпродукция интерлейкина-1 (ИЛ-1), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа) и простагландина Е2 (ПГ Е2). Под действием патогенетических факторов происходят дегенерация хряща с уменьшением его объема, формирование остеофитов, склероз субхондральной кости, фиброз суставной капсулы. По последним данным, при ОА в процесс вовлекаются все морфологические образования сустава: наблюдаются синовит, часто протекающий субклинически, поражение периартикулярных мышц, связок и сухожильных влагалищ, дегенерация менисков и нарушения в нейросенсорной системе. Такие изменения наиболее характерны для коленных и тазобедренных суставов, а также для суставов кистей.

Основной целью лечения и вторичной профилактики ОА является предотвращение дегенерации хрящевой и костной ткани суста-

вов. В первую очередь необходимо устранить внешние причины заболевания, способствующие его развитию и прогрессированию, а также купировать проявления реактивного артрита и воспаления в других тканях сустава, что предусматривает проведение противовоспалительной (то есть противоартрозной, хондропротективной) терапии. Для нормализации метаболизма суставного хряща и восстановления функции пораженных суставов применяется большой спектр реабилитационных мероприятий, включая методы хирургической коррекции.

Препараты для лечения ОА подразделяются на симптоммодифицирующие быстрого и замедленного действия и структурномодифицирующие. Симptomмодифицирующие препараты замедленного действия прежде всего стимулируют синтез хондроцитами макромолекулы матрикса хряща (гликозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, протеинов, рибонуклеиновых (РНК) и дезоксирибонуклеиновых кислот (ДНК)), влияют на один из основных регуляторов воспалительного ответа – ядерный фактор каппа-В (NF-каппа-В), задерживают дегенерацию хряща и тормозят апоптоз хондроцитов. В целом биологические и фармакологические эффекты симптоматических препаратов замедленного действия можно охарактеризовать следующим образом [4–6]:

- стимуляция синтеза хондроцитами макромолекул матрикса хряща (гликозаминогликанов, протеогликанов, коллагена, протеинов, РНК, ДНК);
- воздействие на NF-каппа-В;
- ингибирование митогенактивированного белка киназы (mitogen-activated protein kinase, MAPK);
- снижение экспрессии ИЛ-1-бета синовиоцитами и хондроцитами;
- увеличение синтеза хондроцитами гиалуроновой кислоты;
- снижение активности лизосомальных ферментов, участвующих в развитии вторичного воспаления;

- подавление апоптоза хондроцитов;
- снижение концентрации провоспалительных молекул (ИЛ-6, С-реактивный белок);
- ингибирование экспрессии циклооксигеназы 2-го типа;
- ингибирование хемотаксиса, фагоцитоза;
- ингибирование дегенерации хряща;
- способствование обратному развитию воспаления в тканях сустава;
- увеличение резистентности хондроцитов к воздействию провоспалительных цитокинов;
- воздействие на состояние субхондральной кости путем подавления экспрессии лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (receptor activator of nuclear factor каппа-В ligand, RANKL);
- повышение устойчивости хондроцитов к негативному воздействию нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);
- создание условий для формирования устойчивого хряща.

Среди симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия первое значение имеют глюкозамин сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат, поскольку глюкозамин и хондроитин являются естественными компонентами хрящевого межклеточного матрикса. Данные препараты наиболее изучены в своей группе и имеют солидную доказательную базу терапевтической активности [7, 8]. Для них характерно медленное развитие лечебного действия с подавлением боли и улучшением функционального состояния пораженных суставов, которое обычно наступает после 2–4 недель терапии. Кроме того, этим препаратам присуще выраженное последствие с сохранением достигнутого терапевтического эффекта в течение 4–8 недель и более после прекращения приема. Симptomмодифицирующие препараты замедленного действия обладают и потенциальными структурномодифицирующими

эндокринология



свойствами, что подтверждено на Всемирном конгрессе по остеоартрозу в сентябре 2010 г. [9]. Глюкозамина сульфат или гидрохлорид и хондроитина сульфат не только подавляют основные клинические проявления ОА, но и замедляют темпы его прогрессирования, нормализуют или стабилизируют структурные изменения в гиалиновом хряще, предупреждают изменения в неповрежденных суставах.

Глюкозамин оказывает специфическое влияние на пораженный суставный хрящ и стимулирует синтез хондроцитами полноценного экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего наиболее важных его составляющих – протеогликанов и гиалуроновой кислоты. Он снижает активность катаболических ферментов в хряще, включая матриксные металлопротеиназы, подавляет синтез оксида азота, стимулирует синтез хондроитинсерной кислоты. В Европе для лечения ОА чаще используют глюкозамина сульфат, а в Северной Америке – глюкозамина гидрохлорид, хотя их эффективность, по данным большинства исследователей, одинакова [10].

В систематическом Кокрановском обзоре, в котором проанализированы наиболее значимые исследования эффективности и переносимости глюкозамина, была дана высокая оценка симптоматического действия препарата [11]. Эффективность глюкозамина достоверно выше по сравнению с плацебо в отношении уменьшения интенсивности боли в суставах,

снижения индекса Лекена, а также процента больных, ответивших на проводимую терапию. Однако не получено достоверных результатов при сравнительной оценке эффективности глюкозамина и плацебо по таким параметрам, как скованность и улучшение функциональной способности суставов.

Структурномодифицирующий эффект глюкозамина сульфата был изучен в двух контролируемых исследованиях [12, 13]. В первом из них 212 больных с гонартрозом были рандомизированы на две группы: пациенты в течение трех лет регулярно принимали глюкозамина сульфат или плацебо. К концу исследования в основной группе ширина суставной щели увеличилась на 0,12 мм, в то время как в группе плацебо она уменьшилась на 0,24 мм (рис. 1). Эти данные свидетельствуют о способности глюкозамина активно воздействовать на темпы прогрессирования ОА. Однако далеко не у всех больных при многолетнем лечении этим препаратом наблюдалось снижение темпов рентгенологического прогрессирования. У 15% больных после трехлетнего непрерывного приема глюкозамина сульфата отмечено быстрое прогрессирование заболевания – с сужением суставной щели более чем на 0,5 мм. Структурномодифицирующий эффект препарата косвенно подтверждается результатами восьмилетнего наблюдательного исследования. В первые 3 года наблюдения больные принимали глюкозамин или плацебо. В последующие 5 лет в эндопротезировании коленного сустава нуждалось 10,2% больных, принимавших глюкозамин, и 14,5% пациентов контрольной группы.

Следует отметить, что глюкозамин, как и другие структурные аналоги хряща, обладает хорошим профилем переносимости и безопасностью. Ни в одном метаанализе не выявлено статистически или клинически значимых различий по количеству и выраженности нежелательных явлений

при приеме глюкозамина по сравнению с плацебо. На фоне терапии пероральным глюкозамином возможны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, изжога, диспепсия, абдоминальная боль, склонность к запорам), а также головная боль, учащенное сердцебиение, повышенная утомляемость [14]. Нежелательные явления встречаются редко, не относятся к категории серьезных и обычно не требуют изменения режима приема препарата или его отмены.

Глюкозамин рассматривается как симптоматический препарат замедленного действия, который способен уменьшать или полностью купировать боль в суставах, улучшать их функцию, задерживать темпы прогрессирования ОА, стабилизировать уже имеющиеся изменения в поврежденных суставах и предупреждать развитие изменений в интактных суставах. Таким же действием характеризуется и хондроитина сульфат, поэтому оба фармакологических агента рассматриваются в качестве базисной терапии ОА. Однако, если хондроитина сульфат активен при узелковом ОА кистей, гонартрозе и коксартрозе, то эффективность глюкозамина доказана только при ОА коленных суставов. Рациональное использование хондроитина сульфата в качестве лекарственного препарата основано на известном факте: ОА ассоциируется с локальным дефицитом некоторых естественных субстанций, включая хондроитин. Хондроитин является важным структурным компонентом основного вещества хрящевой ткани и входит в состав протеогликанов, во многом обеспечивая механическую функцию сустава, в частности обуславливая резистентность к компрессии [15]. Действие хондроитина сульфата у больных с ОА является результатом целого комплекса биологических реакций, включая реакции, обеспечивающие противовоспалительную активность, стимуляцию синтеза протеогликанов, коллагена и гиалуроновой

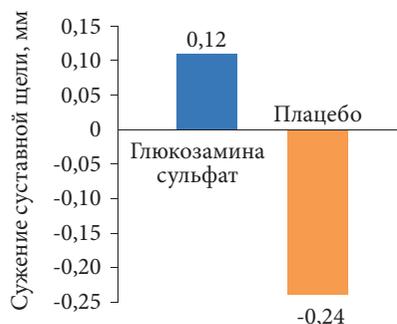
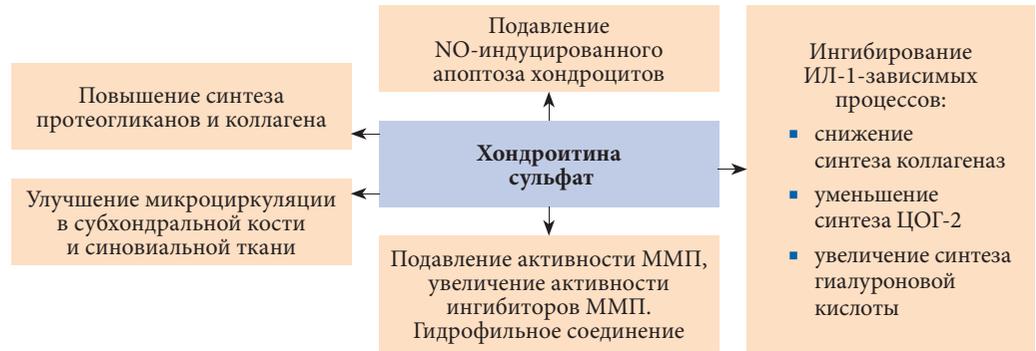


Рис. 1. Динамика ширины суставной щели через 3 года терапии глюкозамина сульфатом (популяция ГТТ, сравнение с плацебо) [12]



кислоты, а также снижение каталитической активности хондроцитов, ингибирующих синтез протеолитических ферментов, оксида азота и других субстанций. Препарат улучшает трофику и уменьшает резорбцию субхондральной кости, определяет вязкость синовиальной жидкости и эластичность хряща (рис. 2). Отметим и его влияние на метаболизм субхондральной кости, его гидрофильность и стимуляция синтеза гиалуроновой кислоты, что способствует осуществлению хрящом своей основной функции. В последнее время доказано, что хондроитина сульфат тормозит ИЛ-1-бета-зависимые процессы, которые способствуют повреждению матрикса хряща и апоптозу хондроцитов [16]. Кроме того, препарат активно контролирует NF-каппа-В в хондроцитах и других клетках сустава, подавляет апоптоз хондроцитов и снижает катаболические процессы в поврежденном ОА хряще, синтез ферментов деградации хряща – металлопротеиназ, катепсина В и лейкоцитарной эластазы [17].

На конференции OARSI-2009 (Osteoarthritis Research Society International – Международное общество по изучению остеоартрита) детально обсуждались клинические эффекты хондроитина сульфата. Препарат обладает выраженным симптоммодифицирующим эффектом (уменьшает суставную боль и скованность, улучшает функцию пораженных суставов) и тормозит прогрессирование ОА, что убедительно доказано на основании динамики ширины суставной щели. В рандомизированном исследовании STOPP (The Study on Osteoarthritis Progression Prevention – Исследование по предотвращению прогрессирования ОА) А. Кахан и соавт. оценивали прогрессирование гонартроза при приеме хондроитина сульфата [18]. В исследовании было включено 622 больных, которые принимали хондроитина сульфат (основная группа) или плацебо (контрольная группа) в течение двух лет (рис. 3). В ос-



ММП – матриксные металлопротеиназы, ЦОГ-2 – циклооксигеназа 2-го типа.

Рис. 2. Механизм действия хондроитина сульфата

новной группе зарегистрировано менее выраженное сужение суставной щели по сравнению с контрольной (-0,07 и -0,31 мм соответственно, $p < 0,0005$) и меньшее число больных с рентгенологическим прогрессированием $\geq 0,25$ мм по сравнению с группой плацебо (28% против 41%; $p < 0,0005$). Это исследование также показало, что интенсивность боли в суставах лучше контролировалась применением хондроитина сульфата, чем плацебо ($p < 0,001$). Позже базисное действие хондроитина сульфата было подтверждено количественным анализом данных магнитно-резонансной томографии (МРТ) [19]: потеря объема хрящевой ткани в коленном суставе статистически достоверно снижалась через 6 и 12 месяцев после начала терапии. Результаты метаанализа шести рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по оценке влияния хондроитина сульфата или глюкозамина на прогрессирование ОА коленного сустава показали, что в течение первого года значимые различия в отношении положительного влияния на сужение суставной щели у пациентов, получавших лечение, по сравнению с лицами, получавшими плацебо, отсутствовали. Однако через два года приема хондроитина сульфата и глюкозамина был зарегистрирован структурномодифицирующий эффект у больных с минимальным сужением суставной щели (3 РКИ) и суже-

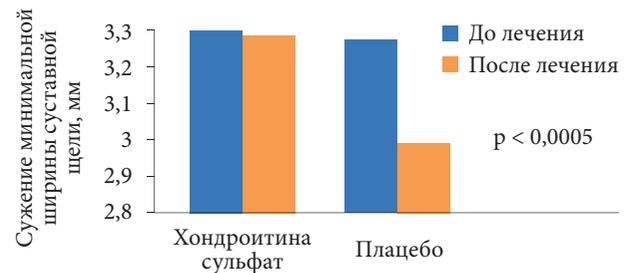


Рис. 3. Структурномодифицирующий эффект хондроитина сульфата, по данным исследования STOPP [18]

нием суставной щели средней степени (4 РКИ) [20]. И все же в повседневной клинической практике мы нередко наблюдаем низкую как симптоматическую, так и структурномодифицирующую эффективность хондроитина сульфата и глюкозамина. Потенцирование терапевтического действия возможно путем одновременного назначения обоих препаратов, в том числе в составе комбинированных симптоммодифицирующих препаратов замедленного действия. Различия в фармакологическом действии хондроитина сульфата и глюкозамина – анаболическом, антикатаболическом и противовоспалительном – обобщены в таблице. Так, хондроитина сульфат оптимизирует состав синовиальной жидкости, а глюкозамина гидрохлорид стимулирует выработку хрящевого матрикса. Сложение этих действий способствует более высокой эффективности обеих субстанций, особенно у больных



Таблица. Сравнительная характеристика глюкозамина и хондроитина сульфата

Фармакологическое действие	Глюкозамин	Хондроитина сульфат
Анаболическое	Является субстратом для синтеза гликозаминогликанов, стимулирует синтез протеогликанов	Увеличивает содержание РНК в хондроцитах, блокирует ИЛ-1-зависимое ингибирование синтеза гиалуроновой кислоты, стимулирует синтез протеогликанов
Антикатаболическое	Ингибирует действие стромелизина, агреканозина, коллагеназы, фосфолипазы А2. Активирует адгезию хондроцитов к фибронектину	Ингибирует активность лейкоцитарной эластазы, синтез коллагеназы и активность агреканазы
Противовоспалительное	Препятствует образованию супероксидных радикалов, ингибирует активность лизосомальных ферментов, синтез CO ₂ , снижает уровень ИЛ-1, не влияет на синтез простагландинов	Подавляет стимулированный ИЛ-1 синтез простагландинов

с резистентностью к одной из них. Комбинированный симптоммодифицирующий препарат замедленного действия Терафлекс® («Вауег», Германия) содержит глюкозамина гидрохлорид 500 мг и хондроитина сульфат натрия 400 мг, назначается по 2 капсулы два раза в день в течение первых 4 недель, а затем по 2 капсулы в день. Длительность приема должна составлять не менее 6 месяцев. Эффективность препарата нарастает при его длительном (многомесячном и многолетнем) приеме. Учитывая наличие у Терафлекса последствий, препарат можно назначать повторными шестимесячными курсами с последующим перерывом на 3–6 месяцев.

Терапевтическая активность Терафлекса доказана в нескольких клинических исследованиях [21, 22]. В открытом исследовании, проведенном в Институте ревматологии РАМН Л.И. Беневоленской и соавт., изучались эффективность, переносимость и безопасность Терафлекса у 50 больных с гонартрозом и коксартрозом [21]. Все больные имели клинически выраженный ОА с болевым синдромом, утреннюю ригидность и функциональную недостаточность опорно-двигательного аппарата, а также потребность в приеме НПВП. Длительность наблюдения составила 6 месяцев, причем в первые 4 месяца больные принимали по 2 капсулы Терафлекса вместе с 1200 мг ибупрофена. К концу четвертого месяца непрерывной терапии Терафлексом у пациентов наблюдалось существенное

уменьшение интенсивности боли в суставах, утренней скованности и функциональной недостаточности пораженных суставов, достоверно снизилась суммарная оценка по шкале WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index – индекс артрита университетов Западного Онтарио и МакМастера). У половины больных удалось уменьшить суточную потребность в ибупрофене. По оценке больных, улучшение к концу второго месяца терапии наблюдалось у 77,8% из них и к концу четвертого – у 74,4%, а по оценке врача – в 88,6 и 83,7% случаев соответственно. Интересно, что в последующие 2 месяца после прекращения лечения терапевтическая эффективность Терафлекса сохранялась. В этом исследовании была продемонстрирована хорошая переносимость препарата. Нежелательные явления зарегистрированы у 6 больных и были связаны в основном с приемом ибупрофена. Терафлекс в единичных случаях вызывал появление болей в верхней половине живота и задержку стула.

В долгосрочном рандомизированном исследовании эффективности Терафлекса у пациентов с гонартрозом (n = 244) [23] пациенты одной группы (основной) принимали Терафлекс по общепринятой схеме в течение 6 месяцев, а затем препарат назначали повторными курсами по 2 капсулы в сутки в течение двух месяцев с интервалом в 1 месяц. Общая длительность терапии на момент окончания исследования составила 3 года. Пациенты второй (кон-

трольной) группы принимали диклофенак по 100 мг/сут в сочетании с различными видами физиотерапии. При существенном уменьшении боли пациенты принимали НПВП по потребности. Всем пациентам проводили рентгенографию коленных суставов в прямой, боковой и аксиальной проекциях в положении максимального разгибания колена. Степень сужения суставной щели и выраженность остеофитоза оценивали полуколичественным методом. За 3 года лечения Терафлексом различия в величине рентгенологической суставной щели по сравнению с исходными значениями не достигли уровня статистической значимости. Что касается выраженности остеофитоза, то наблюдалось незначительное нарастание этого показателя через 1 год лечения и отсутствие достоверной динамики спустя 2–3 года терапии. Рентгенологическое прогрессирование к концу первого года терапии выявлено в 8,6% случаев в основной группе и в 9,2% случаев в контрольной, через 2 года – в 15,4 и 18,3% случаев соответственно, а через 3 года терапии – в 21,4 и 32,7% случаев. Финансируемое Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health, NIH) и проведенное в 16 ревматологических центрах двойное слепое исследование GAIT (Glucosamin/chondroitin Arthritis Intervention Trial – Интервенционное исследование лечения артрита глюкозамином/хондроитина сульфатом) было призвано оценить эффективность и безопасность глюкоз-



ТЕРАФЛЕКС®

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

СОДЕРЖИТ РОДСТВЕННЫЕ ХРЯЩЕВОЙ ТКАНИ КОМПОНЕНТЫ В ДОКАЗАННО
ЭФФЕКТИВНЫХ ДОЗИРОВКАХ.



ТЕРАПИЯ
БОЛЕВОГО СИНДРОМА
И ОБОСТРЕНИЙ

Терафлекс Адванс

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

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



ДЛЯ
ОСНОВНОГО КУРСОВОГО
ПРИМЕНЕНИЯ

Терафлекс

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

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

ТЕРАФЛЕКС. ПРОДЛИТЕ МОЛОДОСТЬ СУСТАВОВ!

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





амина и хондроитина сульфата в качестве монотерапии или при их комбинированном применении в сравнении с целекоксибом и плацебо [24]. В исследование было включено 1583 больных с симптомами гонартроза. В зависимости от выраженности суставной боли участники разделили на 2 подгруппы (1229 больных с ОА средней степени тяжести и 354 – с заболеванием тяжелой степени и выраженными болями в коленных суставах). Первичной точкой являлось снижение интенсивности боли на 20% и более к 24-й неделе. В результате проведенного исследования оказалось, что комбинация двух структурных аналогов хряща более эффективна, чем их применение по отдельности. Однако такой эффект зарегистрирован только у больных с выраженным болевым синдромом и не наблюдался при гонартрозе относительно легкой степени тяжести. Установлена также более высокая эффективность комбинированного препарата по сравнению с целекоксибом. Нежелательные явления были незначительными и равномерно распределялись среди изученных препаратов. Специалисты Arthritis Foundation (Фонд по борьбе с артритом США) считают целесообразным использование комбинированных препаратов в лечении ОА, подчеркивая при этом синергическое действие их компонентов.

Эффективность комбинации (синергии) глюкозамина и хондроитина нашла подтверждение в эксперименте на модели культуры хондроцитов лошади. Глюкозамина гидрохлорид подавлял синтез ПГ E2 и продукцию оксида углерода, тогда как хондроитина сульфат не оказывал такого действия. В то же время комбинация этих препаратов уменьшала активность металлопротеиназы-9, способствовала снижению концентрации металлопротеиназы-13 и уменьшению уровня кератансульфата, а также лучше подавляла синтез некоторых медиаторов дегенерации хряща [25]. Симптом- и структурномодифицирующее действие комбинации глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата выявлено также в исследовании F. Richy и соавт., где учитывали динамику индекса WOMAC, величину суставной щели и нормализацию функциональной способности суставов [26].

Будучи комбинированным препаратом, Терафлекс обладает следующими преимуществами: высокая эффективность (благодаря сочетанию в одном препарате основных хондроактивных средств – глюкозамина и хондроитина), удобство для лечащего врача (назначение одного препарата вместо двух), удобство для пациента (один препарат вместо двух способствует повышению приверженности пациента лечению),

более высокий профиль безопасности без снижения терапевтической эффективности. Такое сочетание глюкозамина и хондроитина оказывает взаимодополняющее действие, но в некоторых случаях дает эффект, превышающий аддитивный синергизм. По мнению R.J. Tallarida и соавт. [27], имеющих многолетний опыт исследования различных комбинаций препаратов, синергизм невозможно предугадать, основываясь на свойствах активных компонентов. Иногда синергизм зависит от пропорции составляющих. В других случаях помимо синергизма появляется эффект, отсутствующий у препарата при монотерапии (что было установлено, например, при комбинированной терапии глюкозамина сульфатом и ибупрофеном). Таким образом, Терафлекс оказывает отчетливое симптоммодифицирующее действие у больных ОА, которое проявляется снижением интенсивности боли и улучшением функции пораженных суставов. Препарат также позволяет снизить суточную потребность больного в НПВП. Комбинация глюкозамина гидрохлорида и хондроитина сульфата характеризуется синергическим и аддитивным действием, что повышает эффективность препарата по сравнению с применением каждого из активных веществ по отдельности. Имеются данные и о структурномодифицирующих свойствах Терафлекса. ☼

Литература

1. Pelletier J.-P., Martel-Pelletier J. Therapeutic targets in osteoarthritic: from today to tomorrow with imaging technology // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. Suppl. 2. P. ii79–ii82.
2. Фоломеева О.М., Дубинина Т.В., Логинова Е.Ю. и др. Заболеваемость населения России ревматическими заболеваниями в начале нового столетия // *Терапевтический архив.* 2003. Т. 75. № 5. С. 5–9.
3. Бадюкин В.В. Основные принципы терапии хронических воспалительных заболеваний суставов // *Русский медицинский журнал.* 2003. № 7. С. 406–409.
4. Glucosamine Sulfate. Product monograph. Rottapharm Group, 2000.
5. Herrero-Beaumont G., Rovati L.C. Use of crystalline glucosamine sulfate in osteoarthritis // *Future Rheumatol.* 2006. Vol. 1. № 4. P. 397–414.
6. Du Souich P. Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of chondroitin sulphate // *European Musculoskeletal Review.* 2009. Vol. 4. № 2. P. 8–10.
7. Кризштейн О.С., Голубев Г.И. Оценка доказательств эффективности средств, претендующих называться «структурно-модифицирующими препаратами», 2004–2007 гг. // http://dona.rotta.ru/doctors/stats/2009/09/20/stats_17.html
8. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) // *Ann. Rheum. Dis.* 2003. Vol. 62. № 12. P. 1145–1155.
9. Abstracts of the 2010 World Congress on Osteoarthritis // *Osteoarthritis and Cartilage.* 2010. Vol. 18. Suppl. 2. P. 1–272.
10. Qiu G.X., Weng X.S., Zhang K. et al. A multi-central, randomized, controlled clinical trial of glucosamine hydro-



- chloride/sulfate in the treatment of knee osteoarthritis // Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2005. Vol. 85. № 43. P. 3067–3070.
11. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis // Cochrane Database Syst. Rev. 2005. CD002946.
 12. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial // Lancet. 2001. Vol. 357. № 9252. P. 251–256.
 13. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomized, placebo-controlled trials // Osteoarthritis Cartilage. 2008. Vol. 16. № 2. P. 254–260.
 14. Brief A.A., Maurer S.G., Di Cesare P.E. Use of glucosamine and chondroitin sulfate in the management of osteoarthritis // J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2001. Vol. 9. № 2. P. 71–78.
 15. Baeurle S.A., Kiselev M.G., Makarova E.S., Nogovitsin E.A. Effect of the counterion behavior on the frictional-compressive properties of chondroitin sulfate solutions // Polymer. 2009. Vol. 50. № 7. P. 1805–1813.
 16. Monfort J., Pelletier J.-P., Garcia-Giralt N., Martel-Pelletier J. Biochemical basis of the effect of chondroitin sulfate on osteoarthritis articular tissues // Ann. Rheum. Dis. 2008. Vol. 67. № 6. P. 735–740.
 17. Jomphe C., Gabriac M., Hale T.M. et al. Chondroitin sulfate inhibits the nuclear translocation of nuclear factor-kappaB in interleukin-1beta-stimulated chondrocytes // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 102. № 1. P. 59–65.
 18. Kahan A., Uebelhart D., De Vathaireet F. et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Arthritis Rheum. 2009. Vol. 60. № 2. P. 524–533.
 19. Wildi L.M., Raynauld J.P., Martel-Pelletier J. et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesion in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomized, double-blind, placebo controlled pilot study using MRI // Ann. Rheum. Dis. 2011. Vol. 70. № 6. P. 982–989.
 20. Lee Y.H., Woo J.H., Choi S.J. et al. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: A meta-analysis // Rheumatol. Int. 2010. Vol. 30. № 3. P. 357–363.
 21. Беневоленская Л.И., Алексеева Л.И., Зайцева Е.М. Эффективность препарата Терафлекс у больных остеоартрозом коленных и тазобедренных суставов // Русский медицинский журнал. 2005. № 8. С. 525–527.
 22. Лула А.М., Мазуров В.И., Шидловская О.В., Шостак М.С. Терафлекс в комплексной терапии остеоартроза коленных суставов и остеохондроза позвоночника (результаты клинического исследования) // Русский медицинский журнал. 2005. № 24. С. 1618–1622.
 23. Светлова М.С. Терафлекс в лечении гонартроза ранних стадий // Русский медицинский журнал. 2010. № 9. С. 592–596.
 24. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and two in combination for painful knee osteoarthritis // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 8. P. 795–808.
 25. Orth M.W., Peters T.L., Hawkins J.N. Inhibition of articular cartilage degradation by glucosamine-HCl and chondroitin sulphate // Equine Vet. J. Suppl. 2002. № 34. P. 224–229.
 26. Richy F., Bruyere O., Ethgen O. et al. Structural and symptomatic efficacy of glucosamine and chondroitin in knee osteoarthritis: a comprehensive meta-analysis // Arch. Int. Med. 2003. Vol. 163. № 13. P. 1514–1522.
 27. Tallarida R.J., Cowan A., Raffa R.B. Antinociceptive synergy, additivity, and subadditivity with combinations of oral glucosamine plus nonopioid analgesics in mice // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2003. Vol. 307. № 2. P. 699–704.

Synergistic and additive stimulatory effects of chondroitin sulfate and glucosamine combinations on cartilage tissue in osteoarthritis

V.V. Badokin

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy of Postgraduate Education'

Contact person: Vladimir Vasilyevich Badokin, vbadokin@yandex.ru

Fast- and slow-acting symptom-modifying drugs and structure-modifying drugs are the mainstay of osteoarthritis therapy. Glucosamine sulfate or hydrochloride and chondroitin sulfate are the most important slow-acting symptom-modifying agents; they inhibit common clinical symptoms of osteoarthritis, decelerate disease progression, improve or stabilize hyaline cartilage structure and prevent pathological changes of normal joints. Efficacy of glucosamine/chondroitin combination is due to summation of diverse pharmacological effects of both drugs. Chondroitin sulfate is effective in nodal hand osteoarthritis, knee and hip osteoarthritis; glucosamine exerts its effects in knee osteoarthritis only. Combination of both active components (Theraflex) produces synergistic and additive effects. Theraflex is characterized by higher symptom-modifying activity compared to single components. Treatment with Theraflex is associated with lower daily use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and better patients' compliance. Data on structure-modifying properties of Theraflex is also available.

Key words: osteoarthritis, glucosamine sulfate, glucosamine hydrochloride, chondroitin sulfate, Theraflex

Эндокринология



ФГБУ «НИИ общей реаниматологии
им. В.А. Неговского» РАМН
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

15 ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ»

18-19 ноября 2013 года

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в конференции, посвященной наиболее актуальным проблемам анестезиологии и реаниматологии.

На конференции поделятся своим опытом ведущие профессионалы с мировым именем, руководители и профессорско-преподавательский состав профильных институтов и лечебно-профилактических учреждений из всех субъектов Российской Федерации, ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках конференции пройдет «Профессиональная выставка новых достижений в области медицины». В качестве экспонентов выступят известнейшие мировые производители медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

До встречи на 15-й Всероссийской конференции
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»!

Конгресс-центр гостиницы «Вега»
г. Москва, Измайловское шоссе, д. 71, корп. 3В, ст. метро «Партизанская»



Контакты для ваших вопросов и предложений
Профессиональный организатор конференций: ООО «СТО Ивентс»
Менеджер проекта: Папета Артем
e-mail: arapeta@ctogroup.ru, тел. (офис): +7 (495) 960-21-90 (доб. 172)

www.spasti-zhizn.ru



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

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

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догоспитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

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

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

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

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

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

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

БОНВИВА – мощная защита от постменопаузального остеопороза



- 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 резорбции 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-

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

Побочное действие 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 Бонвивы® и обратиться к врачу.

Общие указания – до начала применения препарата Бонвива® следует скринировать 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 НПВП одновременно с препаратом Бонвива®. Коррекции 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® несовместима 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. Использованные иголки и шприцы 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, инструкции по применению (таблетированная и инъекционная формы).

Бонвива®
ибандроновая кислота

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

