

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

ФАРМАКОТЕРАПИЯ

2011

эндокринология

ОСТЕОПОРОЗ

СПЕЦВЫПУСК



«Взгляд врачей различных специальностей на профилактику, диагностику и лечение возрастных проблем женского здоровья»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

Дата проведения: **27 октября 2011 года**

Место проведения: Москва, ул. Щепкина, д. 61/2,
МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, конференц-зал (корпус 15)

Начало регистрации: **9:00**

Начало конференции: **10:00**

Проводится выставочная экспозиция «Медэкспо».

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- Министерство здравоохранения Московской области
- МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Факультет усовершенствования врачей МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
- Группа компаний «Медфорум»

ИНФОРМАЦИОННЫЕ ПАРТНЕРЫ:

- Журнал «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология»
- Журнал «Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология»
- Журнал «Вестник семейной медицины»
- Журнал «Hi+Med»



В ПРОГРАММЕ КОНФЕРЕНЦИИ:

- Влияние депрессии на общее состояние здоровья женщины в постменопаузальном периоде
- Проблемы климактерия и менопаузы и их коррекция
- Синдром недержания мочи в постменопаузальном периоде
- Хрупкое равновесие между факторами риска и потенциальной пользой гормональной терапии в постменопаузальном периоде
- Остеопороз и остеопоротические переломы
- Проблемы выявления и профилактики остеопороза в работе врача общей практики. Остеоскрининг
- Внекостные эффекты кальция и витамина D₃
- Рентгеновская денситометрия
- Эндопротезирование при остеопорозе
- Атеросклероз у женщины

Участие в конференции бесплатное. **Всем слушателям конференции будет вручен СЕРТИФИКАТ УЧАСТНИКА.**

Для участников конференции организован кофе-брейк.

Дополнительная информация по телефону: **(495) 234-07-34.**

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

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

Редакция журнала:
шеф-редактор О. ПАРПАРА
медицинский редактор Л. ГОЛОВИНА
пишущий редактор С. ЕВСТАФЬЕВА
корректор Е. САМОЙЛОВА
дизайнер А. СУШКОВА
подписка и распространение
Т. КУДРЕШОВА
(podpiska@webmed.ru)

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

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

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

Тираж: 17 500 экз.

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

Содержание

Люди. События. Даты

- Жанна БЕЛАЯ:
«Лечение и наблюдение больных с остеопорозом лучше начинать
на самой ранней стадии» 2

Профилактика остеопороза

- Зачем нужны препараты кальция детям и беременным женщинам? 6
- И.В. КУЗНЕЦОВА
Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики 10

Лечение постменопаузального остеопороза

- Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА
Постменопаузальный остеопороз: современные возможности лечения
и профилактики переломов 16
- О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, Н.В. ТОРОПЦОВА
Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов
с малотравматичными переломами в пожилом возрасте:
как повысить приверженность лечению 22
- Е.Г. ЗОТКИН, Ю.А. САФОНОВА
Клиническое обоснование применения ибандроната
в лечении остеопороза 28

Глюкокортикоидный остеопороз

- Л.А. МАРЧЕНКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, Е.Ю. ПОЛЯКОВА
Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза
у женщин в период постменопаузы 34

Нарушения обмена кальция

- Л.В. ЕГШАТЯН, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Н.С. КУЗНЕЦОВ
Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции
у пациентов с терминальной стадией хронической
болезни почек 40

- О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Е.В. ОЩЕПКОВА
Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция
и витамина D₃? 48

- Литература** 56



Жанна БЕЛАЯ: «Лечение и наблюдение больных с остеопорозом лучше начинать на самой ранней стадии»



Фото: PRESSTO Public Communications

Еще недавно остеопороз был «незаметной эпидемией» для России, однако сейчас ситуация кардинально изменилась: созданы региональные центры, разработаны программы профилактики, раннего выявления и адекватного лечения остеопороза, стратегия сокращения факторов риска его развития. О современных методах диагностики, лечения и о ведении больных остеопорозом мы беседуем с врачом-эндокринологом, кандидатом медицинских наук, старшим научным сотрудником отделения нейроэндокринологии и остеопатий ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России Жанной Евгеньевной БЕЛОЙ.

– В России остеопороз активно изучается последние лет пятнадцать, а как давно известно это заболевание в мире?

– Само слово «остеопороз» состоит из двух греческих слов: osteon – «кость» и rogos – «дыра». Предложил этот термин еще в 20-х годах XIX века французский патологоанатом Иоганн Лобштейн (Johann Friedrich Georg Christian Martin

Lobstein). Несмотря на то что по первому описанию он открыл вовсе не остеопороз в современном понимании, а несовершенный остеогенез, термин очень быстро прижился в медицинских словарях Франции и Германии, обозначая любую патологию костей. В то время пациентам с болезнью скелета помочь не могли, заболевание прогрессировало, и человек

умирал. Логично, что изучением патологии костей тогда занимались патологоанатомы. Уже в 1885 г. они смогли отделить понятие остеопороза (хрупкие кости) от остеомалации (мягкие кости). После этого немецкий патологоанатом Фридрих Д. Реклингхаузен (Friedrich D. von Recklinghausen) описал поражения скелета сразу при двух эндокринных забо-



Актуальное интервью

леваниях: характерные изменения костной ткани – фиброзный остеит – при повышенной функции околощитовидных желез и множественные переломы у женщины с длительно не леченым тиреотоксикозом. А самый распространенный остеопороз – постменопаузальный – был описан американским эндокринологом Фуллером Олбрайтом (Fuller Albright) в 1941 г.

– Когда остеопороз стал нозологической единицей?

– Именно Ф. Олбрайт не только описал постменопаузальный остеопороз, но и сумел привлечь внимание общественности к этой проблеме. Он предположил, что состояние связано с дефицитом эстрогенов. Как результат, заболевание стали лечить эстрогенами. Когда энтузиазм, связанный с заместительной гормональной терапией женскими гормонами, утих, обратились к другим методам, не обладающим системными эффектами. В 1968 г. 35-летний швейцарский ученый Герберт Флейш (Herbert Fleisch) испытывал неорганический пирофосфат в биологических жидкостях (плазме и моче) и обнаружил, что, как и в трубах (пирофосфат использовали в промышленности и в системах орошения), данное вещество предупреждает выпадение кальция в осадок. Далее в молекуле пирофосфата заменили атом фосфора на атом углерода, что сделало пирофосфат устойчивым к разложению ферментами и способным вмешиваться в костный обмен, то есть превратили его в бисфосфонат – наиболее эффективное и широко применяемое средство для лечения остеопороза и сегодня. Первый бисфосфонат для лечения постменопаузального остеопороза – алендронат – был одобрен к использованию в 1995 г.

– Сегодня остеопороз является распространенным неинфекционным хроническим заболеванием, тем не менее проблемы

выявления данного заболевания по-прежнему актуальны. С чем это связано?

– При выявлении этого заболевания возникают объективные и субъективные трудности. Объективные связаны с методами диагностики. К сожалению, еще не разработан метод, который бы позволил выявить абсолютно всех больных, потенциально подверженных низкотравматичным переломам. Золотой стандарт диагностики остеопороза – рентгеновская остеоденситометрия – пропускает 50% больных. В практике приходится сталкиваться с пациентками с переломами позвонков и даже бедра, в то время как денситометрия показывает лишь остеопению. В таких ситуациях не только пациенты, но и врачи иногда сомневаются в назначении лечения... К сожалению, нет метода диагностики, который не дает ошибок. В европейских странах и США пытаются преодолеть эту проблему путем разработки «калькуляторов» 10-летнего риска переломов на основании факторов риска. Мы надеемся, что такой подход будет доступен и в России.

Субъективные проблемы заключаются в том, что, к сожалению, у нас не все специалисты воспринимают остеопороз как серьезное заболевание, а некоторые пожилые женщины даже после перелома не соотносят эту «случайность» с системным здоровьем костей.

– Расскажите о российской эпидемиологии остеопороза, есть ли регионы, более и менее благополучные по этой болезни?

– Эпидемиологическая работа, посвященная выявлению низкотравматичных переломов, проводится в настоящее время особенно активно в Ярославле, Екатеринбурге. Сложности связаны с низким финансированием в области эпидемиологии, огромной площадью нашей страны, различными кли-

матических условиями. К сожалению, официальной статистике не всегда можно доверять из-за крайне низкой выявляемости переломов позвонков. Парадокс, но пожилые женщина или мужчина могут потерять 10 см роста, жаловаться на боли в спине, посещать различных специалистов по поводу болей в грудной клетке, нехватки воздуха, но не всегда таких больных направляют на боковую рентгенографию позвоночника. А часто ли мы указываем компрессионные переломы позвонков в статистическом талоне? Практика показывает, что в отдаленных регионах пациенты могут остаться дома даже после перелома бедра. Вот и получается, что статистика у нас не очень надежная.

Наследственная предрасположенность – важный фактор развития остеопороза. Согласно европейским и российским рекомендациям по лечению остеопороза, если один из родителей пациента перенес перелом бедра, лечение необходимо начинать при развитии даже остеопении в области шейки бедра.

Инсоляция, рацион питания, физическая активность – очень важные составляющие здоровья костей. У молодых людей достаточное потребление белка и кальция, уровень витамина D, который образуется в коже при инсоляции, умеренные физические нагрузки помогают набрать максимальный пик костной массы. У пожилых пациентов из-за истончения дермы способность синтезировать витамин D снижается. Часто ухудшается превращение неактивного витамина D в D-гормон из-за возрастного снижения активности фермента 1-альфа-гидроксилазы.

– С какого возраста у мужчин и женщин начинает расти риск развития остеопороза?

– Риск остеопороза возрастает у женщин, вступивших в менопаузу, даже если это произошло в 30 лет по медицинским пока-

Эндокринология



заниям или вследствие раннего истощения яичников. У мужчин риск остеопороза увеличивается после 50 лет, впрочем, и женщины чаще вступают в менопаузу в этом возрасте. К 50 годам привязана статистика международного фонда остеопороза: после этой возрастной точки низкотравматичный перелом угрожает каждой 3-й женщине и каждому 5-му мужчине в течение оставшейся жизни.

– **Постменопаузальный остеопороз – самая распространенная форма заболевания. Но ведь есть и другие разновидности остеопороза. Здесь тоже возникают проблемы диагностического характера?**

– Вторичный остеопороз, то есть остеопороз, обусловленный хроническим заболеванием или приемом медикаментов, казалось бы, не должен вызывать сложностей в диагностике. Однако и здесь есть свои подводные камни. Например, при самом распространенном вторичном остеопорозе – глюкокортикоидном – низкотравматичные переломы развиваются у пациентов с остеопенией, а иногда и с нормальной минеральной плотностью кости. Именно поэтому профилактику остеопороза стоит назначать сразу с первой таблеткой курса терапии глюкокортикоидами, а лечение – если у пациента уже были переломы или минеральная плотность кости снизилась до $-1,5$ в шейке бедра. Для профилактики глюкокортикоидного остеопороза используют препараты кальция и витамина D, только в большей дозе. Глюкокортикоиды активизируют фермент 24-гидроксилазу, который переводит предшественник D-гормона в неактивный метаболит, таким образом, дефицит D-гормона может наблюдаться даже при достаточном содержании транспортной формы (холекальциферола). Многие исследования показали, что альфакальцидол – активный

метаболит витамина D – у пациентов с глюкокортикоидным остеопорозом эффективнее в плане предупреждения переломов, прибавки минеральной плотности кости и даже увеличения мышечной силы, чем нативный витамин D.

Для лечения глюкокортикоидного остеопороза используют бисфосфонаты, в частности, такие показания зарегистрированы у алендроната, золедроната. Однако обычно бисфосфонаты назначают в комбинации с витамином D и кальцием. Бисфосфонат можно также комбинировать с альфакальцидолом.

В принципе, из медикаментов, приводящих ко вторичному остеопорозу, кроме глюкокортикоидов, можно составить целый список: ингибиторы ароматазы, противоэпилептические препараты, химио- и иммуносупрессивная терапия, медроксипрогестерона ацетат, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, гепарин,

щество: они не вступают в менопаузу, соответственно, нет этапа быстрой потери костной массы. Таким образом, критического снижения костной массы они достигают позже, чем женщины.

– **Достаточно ли информированность об остеопорозе врачей-травматологов?**

– Мне кажется, что об остеопорозе слышали уже все. Однако травматологи на первое место в причине перелома ставят обстоятельства, то есть факт падения. На самом деле внепозвоночный перелом – это почти всегда два фактора: падение и скопированная прочность кости. В норме при банальном падении с высоты собственного роста человек не должен ломать кость, скелет приспособлен к подобным нагрузкам. Да, с возрастом развивается остеопороз, но не следует забывать, что пожилые люди падают чаще, изменяется направление падений. Травматологи как

Активные метаболиты витамина D очень умеренно повышают минеральную плотность костной ткани и вместе с тем, по результатам крупного метаанализа, существенно снижают риск внепозвоночных переломов вследствие падений. Возможно, причина такой эффективности – в их способности предупреждать падения путем увеличения мышечной силы, что было показано в ходе нескольких исследований.

варфарин, литий, ингибиторы протонной помпы, ингибиторы обратного захвата серотонина, тиазолидиндионы, тиреоидные гормоны в супрафизиологических дозах.

Что же касается остеопороза у мужчин, сильный пол подвержен всем вторичным причинам остеопороза так же, как и слабый. Просто у мужчин есть преимуще-

раз эту проблему видят, собирая анамнез пациента. Потом творят чудеса хирургии, восстанавливая целостность любой кости, но до лечения остеопороза дело уже не доходит. Обычно пациент получает новый перелом снова, но попадает к другому травматологу, ему снова рекомендуют ходить аккуратней, может быть, вообще зимой из дома не выходить – при-



Актуальное интервью

ходилось сталкиваться и с такими рекомендациями...

Согласно современным клиническим рекомендациям, все пациенты, которые сломали бедро или позвонок при банальном падении с высоты собственного роста, должны получать противоостеопоротическое лечение. Будем надеяться, что в ближайшем будущем женщины и мужчины после 50 лет, получившие любой перелом при падении с высоты собственного роста, будут хотя бы предупреждены о необходимости обследоваться по поводу остеопороза уже в травматологическом отделении.

– Существуют ли меры профилактики потери плотности костной ткани и, соответственно, способы предупреждения остеопоротических переломов?

– Традиционной профилактикой остеопороза считается прием препаратов кальция и витамина D. Важны здоровый образ жизни, хорошее питание, физические нагрузки в течение всей жизни. Избыточное употребление алкоголя и курение – факторы риска переломов. Если человек хорошо питается (молочные продукты, морская рыба), находится на открытом воздухе с открытым лицом и руками хотя бы 30 минут ежедневно, вполне можно обойтись без добавок.

С точки зрения предупреждения низкотравматичных переломов у нас есть определенные возможности в плане профилактики падений, а также лечения возрастного снижения мышечной массы. Например, альфакальцидол отличается от холекальциферола гидроксильной группой в положении 1, в организме это гидроксилирование выполняется ферментом 1-альфа-гидроксилазой. Однако этот фермент довольно уязвим, и его уровень часто снижается у пожилых пациентов. В частности, пациенты со снижением скорости клубочковой фильтрации до 65 мл/мин и ниже получают боль-

ше пользы именно от альфакальцидола. Активные метаболиты витамина D очень умеренно повышают минеральную плотность костной ткани и вместе с тем, по результатам крупного метаанализа, существенно снижают риск внепозвоночных переломов вследствие падений. Возможно, причина такой эффективности – в их способности предупреждать падения путем увеличения мышечной силы, что было показано в ходе нескольких исследований.

– Какие препараты предпочитают назначать врачи в различных клинических ситуациях?

– В первую очередь хочется сказать, что монотерапия остеопороза добавками кальция и витамина D используется только при установленном дефиците витамина D и не рекомендуется для лечения постменопаузального остеопороза. По данным нескольких метаанализов, активные метаболиты витамина D эффективны для предупреждения переломов, но из-за небольшой прибавки минеральной плотности кости эти препараты не рекомендуются назначать в виде монотерапии. Вот уже более 15 лет лидерами в лечении остеопороза остаются бисфосфонаты. Появляются качественные дженерики, лечение становится более доступным для пациентов. Бисфосфонаты остаются наиболее исследованными препаратами. Например, препараты алендроновой кислоты применяются у женщин в постменопаузе и пременопаузе, у мужчин – при глюкокортикоидном остеопорозе, а в инициативных исследованиях их эффективность показана и при других формах вторичного остеопороза, например, тиреотоксикозе, первичном гиперпаратиреозе. Стронция ранелат зарегистрирован для лечения остеопороза в некоторых странах, в том числе в России. Споры о механизме действия этого препарата продолжаются. Стронций встраивается в кость вместо кальция, кость ста-

новится более плотной, тяжелой. По данным рентгеновских методов диагностики (денситометрия, компьютерная томография), кость получается очень плотной, так как радиус атома стронция больше, чем кальция. Некоторые исследователи предполагают и другие механизмы, в частности, разнонаправленное влияние на костный обмен. В ряде американских исследований небольшой антирезорбтивный эффект у 2 г стронция наблюдался, правда, кальций в больших дозах тоже может оказывать антирезорбтивный эффект. Вероятно, стронций способен влиять на кальций-чувствительные рецепторы так же, как и кальций, но следует помнить, что кальций играет важную физиологическую роль не только в костной ткани.

Подводя некий итог, подчеркнем: кальций и витамин D – обязательные спутники любой терапии остеопороза. Для тех, кто употребляет много кальция с продуктами питания, возможно дополнительное применение витамина D – холекальциферола или альфакальцидола, нужно ли при этом отдельно принимать препараты кальция и в какой дозе, решает врач. Например, есть комбинация алендроната и холекальциферола или комбинация алендроната и альфакальцидола. Такие препараты оптимальны для пожилых мужчин и женщин с остеопорозом и высоким риском падений, особенно если речь идет о снижении скорости клубочковой фильтрации до 65 мл/мин и ниже.

Что касается ожидаемых от лечения результатов, главное – это, конечно, предупреждение перелома. Процесс старения сложно остановить, но можно замедлить. Непрерывное лечение продолжается 3–5 лет, возможны повторения курсов. Перелом легче предупредить, чем устранить его последствия, и, конечно, лечение и наблюдение лучше начинать на самой ранней стадии.

Беседовал Б. Львов

Эндокринология



Зачем нужны препараты кальция детям и беременным женщинам?

По данным Всемирной организации здравоохранения, остеопороз – одно из самых серьезных и наиболее распространенных заболеваний в мире. В России остеопорозом страдают 14 млн человек, у 20 млн выявлена остеопения. В настоящее время общепризнано, что истоки остеопороза лежат в детском возрасте. Содержание минерала в скелете ниже нормы отмечается в среднем у каждого 10-го доношенного новорожденного, 6-го дошкольника и 3-го школьника, что является фактором риска развития остеопороза у лиц трудоспособного и пожилого возраста. Именно поэтому серьезное внимание специалистов должно уделяться профилактике этого заболевания начиная с детства. Одним из условий надежной профилактики остеопороза является обеспечение организма матери и ребенка кальцием и витамином D₃ и создание условий для позитивного кальциевого баланса, в том числе с помощью комплексных препаратов кальция и витамина D₃. О влиянии кальция на минеральную плотность костной ткани у детей, негативной роли дефицита кальция в течении беременности и родов у женщин, а также об опыте использования комбинированных препаратов кальция с витамином D₃ мы побеседовали с заведующей лабораторией экологии и профилактической педиатрии ФГУ ФНКЦ ДГОИ Минздравсоцразвития России, д. м. н., профессором Ларисой Александровной ЩЕПЛЯГИНОЙ и доцентом кафедры акушерства и гинекологии стоматологического факультета МГМСУ, к. м. н. Маргаритой Викторовной МАЗУРКЕВИЧ.



Л.А. ЩЕПЛЯГИНА:
«Комбинированные препараты кальция с витамином D₃ – для здоровья и матери, и ребенка»

– В последнее время появились данные о том, что истоки остеопороза лежат в детском и подростковом возрасте. Насколько актуальна проблема дефицита кальция у детей и как она проявляется?

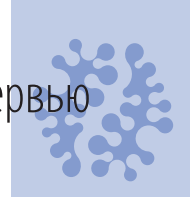
– Кальций – незаменимый (эссенциальный) компонент питания ребенка. Минерал необходим ребенку для достижения конечного роста, минерализации скелета, накопления пиковой костной массы, полноценного сокращения мышц, передачи нервных импульсов, нормальной свертываемости крови. Недостаточное поступление и содержание в детском организме кальция проявляется разными симптомами. У новорожденного антенатальный дефицит кальция

может реализоваться в виде низких антропометрических показателей, продолжительного судорожного синдрома, недостаточной минерализации скелета, отрицательного баланса кальция. У детей первого года жизни при нехватке кальция часто регистрируют рахитоподобные деформации скелета, позднее прорезывание зубов, дистрофические изменения эмали зубов, недостаточные темпы роста, повышенную возбудимость. У детей старше года недостаточное поступление кальция в организм снижает темпы роста, минерализации скелета, является причиной кариеса зубов, нарушения прорезывания зубов, истончения волос, ломкости ногтей, повышенной возбудимости, мышечной гипотонии. В подрост-

ковом возрасте на фоне дефицита кальция в рационе повышается частота переломов трубчатых костей, развития кариеса, тенозопатий, ребенок не достигает конечного роста, не способен набрать генетически детерминированный уровень пиковой костной массы, необходимого для профилактики остеопороза и переломов в трудоспособном и пожилом возрасте.

– В каком возрасте наиболее важно скорректировать дефицит потребления кальция?

– Ребенок нуждается в кальции на протяжении всего периода роста: внутриутробно и после рождения, до конца пубертата. Период полового созревания – особенно ранний пубертат – наиболее благоприятен для назначения кальция с целью увеличения костной массы. Надо помнить, что этот период весьма короткий, поэтому его называют еще window of opportunity. По дан-



ным литературы, назначение препаратов кальция именно на этом этапе развития может увеличить костную минеральную плотность на 1,5–3% и выше. По результатам нашего исследования, прием комбинированного препарата кальция с витамином D₃ детьми 11–13 лет дает прибавки минерала в скелете и костной минеральной плотности до 7% и более.

– Действительно ли внутриутробный плод нуждается в кальции? Означает ли это, что беременные женщины должны включать в ежедневный рацион препараты кальция и витамина D₃?

– Организм беременной женщины испытывает повышенную потребность в витаминах и микроэлементах, что обусловлено их усиленной утилизацией развивающимся плодом. Дефицит микроэлементов возникает в организме вследствие нарушения их поступления из-за несбалансированного питания и/или по причине нарушения их всасывания. Как известно, для всасывания кальция в кишечнике необходим витамин D₃. Пища, бедная витамином D₃, кальцием и белками, то есть нерациональное питание, приводит к нарушению минерального обмена во время беременности. Обычно беременные женщины употребляют не более 500–600 мг кальция в сутки, а потребность составляет 1200–1500 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃.

– С какого периода беременности следует принимать препараты кальция и витамина D?

– Накопление кальция в тканях плода начинается с 8 недель беременности, значительно возрастая к началу минерализации его скелета. Уже в I триместре начинается закладка временных зубов и формирование скелета (6–8 недель). В начале II триместра беременности сформированы первые кости, к концу II триместра происходит усиленная дифференцировка и обызвествление эмали и дентина (15–16 недель). На 20–21-й неделе наблюдается активная минерали-

зация скелета плода и начинается закладка и формирование зачатков постоянных зубов. В III триместре беременности происходит максимальное увеличение размеров плода, полное окостенение некоторых костей (таранная, пяточная, кубовидная) и интенсивная минерализация коронок временных зубов и первого постоянного моляра.

– Существует мнение, что чрезмерный прием кальция способствует преждевременному зарастанию родничка у ребенка.

– Во-первых, беременная и кормящая женщина имеет повышенную потребность в кальции, что обусловлено его дефицитом до беременности и значительным расходом во время беременности. Во-вторых, при избытке поступления кальция выводится с калом. В-третьих, многочисленные зарубежные исследования свидетельствуют о том, что беременная женщина нуждается в дополнительном приеме не менее 2000 мг кальция и 800 МЕ витамина D₃. При этом подчеркивается, что нормальная минерализация скелета ребенка осуществляется при дополнительном приеме именно

таких доз кальция и витамина D₃. Что касается зарастания родничка, то в медицинской литературе не описаны случаи его зарастания внутриутробно и в первые месяцы жизни на фоне приема физиологических доз кальция и витамина D₃.

– Есть ли у Вас собственный опыт применения препаратов кальция у беременных женщин с целью профилактики дефицита кальция у матери и ребенка?

– Да, у нас есть определенный опыт проведения антенатальной профилактики дефицита кальция и витамина D₃ у детей. Совместно с акушерами-гинекологами мы изучали применение препарата Кальций-D₃ Никомед в разные сроки беременности в зависимости от выявляемых нарушений минерального обмена и снижения костной прочности у матери. Препарат назначали в дозе 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃ в день. Эффективность препарата для матери и ребенка отмечена в тех случаях, когда он назначался не позже II триместра беременности. Своевременное назначение препарата положительно влияло на минерализацию скелета ребенка, линейный рост, минеральный обмен, костное ремоделирование, что подтверждено при углубленном обследовании ребенка в роддоме и в возрасте шести месяцев жизни. Нежелательных эффектов при приеме препарата не выявлено.

М.В. МАЗУРКЕВИЧ:

«Препарат Кальций-D₃ Никомед обладает протективными свойствами в отношении развития фетоплацентарной недостаточности, а также снижает риск развития гестоза»

зация скелета плода и начинается закладка и формирование зачатков постоянных зубов. В III триместре беременности происходит максимальное увеличение размеров плода, полное окостенение некоторых костей (таранная, пяточная, кубовидная) и интенсивная минерализация коронок временных зубов и первого постоянного моляра.

Сроки проведения профилактической терапии препаратами кальция зависят от пищевого потребления кальция, факторов риска развития остеопении и стоматологического статуса беременной женщины. Как было показано в работе Н.Д. Гаспарян, у беременных с наличием факторов риска развития остеопении препарат Кальций-D₃ Никомед назначается с 10–12 недель. Это позво-





ляет своевременно скорректировать остеопению и нивелировать симптомы кальциевой недостаточности. Беременная женщина должна получать комплексные препараты кальция и витамина D₃. Назначать такие препараты целесообразно не позже II триместра в дозе не менее 1000 мг кальция и 400 МЕ витамина D₃ в течение II и III триместров. Необходимость раннего назначения кальция связана с тем, что в России практически все беременные и кормящие детей грудным молоком женщины испытывают дефицит кальция в рационе. Недостаточное содержание кальция в рационе женщины неблагоприятно влияет на течение беременности, родов, приводит к нарушению естественных процессов программирования развития скелета ребенка, его размеров и минерализации.

– Какой препарат кальция можно считать препаратом выбора?

– Лидирующие позиции по содержанию элементарного кальция занимает карбонат кальция. Для усиления всасывания кальция в кишечнике и активации процессов

проводившемся под эгидой ВОЗ, в котором участвовали 5 тысяч беременных женщин, принимавших препарат кальция компании «Никомед». В одной таблетке препарата Кальций-Д₃ Никомед содержится сбалансированная комбинация: 500 мг кальция и 200 МЕ витамина D₃. Рекомендовано принимать по 1–2 таблетки в день.

– Оказывает ли препарат влияние на вынашивание беременности, на развитие фетоплацентарной недостаточности?

– После своего формирования плацента на протяжении всего срока беременности претерпевает ряд изменений. К концу беременности происходит физиологическая редукция соответствующих структур, которая проявляется рядом атрофических, склеротических и дистрофических процессов. При преждевременном созревании плаценты выявленные во время ультразвукового исследования инволютивно-дистрофические и дегенеративные изменения, сопровождающиеся накоплением фибриноида, расцениваются как

фетоплацентарной недостаточности. А вот дефицит кальция у матери может привести к задержке роста плода. Нами было проведено эхографическое исследование, в результате которого не было выявлено повреждающего влияния кальция, назначенного дополнительно во время беременности, на фетоплацентарный комплекс. Количество случаев преждевременного созревания плаценты в группе беременных, принимавших дополнительно кальций, и в контрольной группе достоверно не различалось. В контрольной группе, где беременные не получали дополнительно препараты кальция, случаи задержки роста плода наблюдались в 2 раза чаще. Данные зарубежных исследований за последние 10 лет, включенные в Кохрановский реестр, свидетельствуют о том, что достаточное обеспечение кальцием беременной женщины снижает риск развития гестоза.

– Прослеживается ли связь между приемом препарата и развитием мочекаменной болезни?

– Многочисленные исследования показывают, что риск образования камней при дополнительном приеме препаратов кальция значительно меньше, чем при его низком пищевом потреблении. Защитный эффект кальция, по мнению авторов, обусловлен тем, что он связывает оксалаты и фосфаты в кишечнике, предотвращая их избыточную экскрецию с мочой, способствующую формированию конкрементов. Рекомендуются превентивное лечение рецидивных кальциевых камней дополнительным применением препаратов кальция, учитывая, что снижение потребления кальция негативно воздействует на образование комплексов с оксалатами в кишечнике и приводит к увеличению их абсорбции. Ограничение приема кальция с пищей или дополнительного поступления кальция в организм человека в виде препаратов кальция и витамина D может играть отрицательную роль в патогенетических механизмах профилактики и метафилактики камнеобразования в мочевых путях. ☺

Дополнительный прием кальция до 1000–1500 мг необходим беременным с низким пищевым потреблением кальция и является безопасным. Это было отмечено в исследовании эффективности и безопасности применения кальция, проводившемся под эгидой ВОЗ, в котором участвовали 5 тысяч беременных женщин, принимавших препарат кальция компании «Никомед».

костного ремоделирования необходимо достаточное количество витамина D₃. Целесообразно во время беременности назначать препараты, которые прошли клинические испытания. Дополнительный прием кальция до 1000–1500 мг необходим беременным с низким пищевым потреблением кальция и является безопасным. Это было отмечено в исследовании эффективности и безопасности применения кальция,

кальцификаты. Преждевременное созревание плаценты как один из признаков фетоплацентарной недостаточности является ранним эхографическим проявлением гестоза и/или инфицирования. С учетом механизмов действия кальция на различные звенья фетоплацентарного комплекса можно предположить, что препарат Кальций-Д₃ Никомед обладает протективными свойствами в отношении развития

СРАЖАЙ СВОЕЙ КРАСОТОЙ

КАЛЬЦИЙ-Д₃

КАЛЬЦИЙ-Д₃

ПРИМИТЕ СЕГОДНЯ КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД

Норвежский препарат Кальций Д₃ Никомед
восполняет дефицит кальция
ДАРИТ КРАСОТУ ВОЛОСАМ, НОГТЯМ, УЛЫБКЕ И ОСАНКЕ

NYCOMED www.nycomed.ru

Рег. номер: П№013478/01 от 29.12.2006. Адрес: РФ, 119048 Москва, ул. Усачева, д.2, стр.1. Тел: +7 (495) 933 5511, факс: +7 (495) 502 1625

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ



Реклама



Менопаузальный остеопороз: возможности первичной профилактики

Д. м. н., проф. И.В. КУЗНЕЦОВА

В статье рассматриваются этиологические факторы, предрасполагающие к развитию постменопаузального остеопороза, а также механизмы патогенеза заболевания. Обсуждаются вопросы диагностики, профилактического и раннего лечения женщин с риском развития остеопороза. Установлено, что в целях предотвращения остеопоротических переломов эффективно длительное применение – в течение 2–3 лет – комплексных препаратов, содержащих соли кальция и витамин D.

Остеопороз – системное, метаболическое заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники кости, часто возникающее у женщин в постменопаузе. Снижение костной массы и перестройка ее микроструктуры приводят к повышению ломкости костей. В результате формируется механическая несостоятельность кости, что клинически проявляется переломами. Наиболее часто встречаются три локализации остеопоротических переломов: шейка бедра, позвоночник и дистальный отдел лучевой кости. Переломы шейки бедра, наиболее опасные в отношении летальных исходов, широко распространены среди пожилых женщин, и, как прогнозирует ВОЗ, их абсолютное число удвоится в течение ближайших 25 лет, а к 2050 г. достигнет 6 миллионов.

Медицинская и социальная значимость остеопороза определяется несколькими аспектами. Лечение остеопороза и остеопоротических

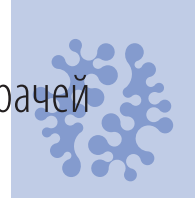
переломов требует больших материальных затрат как со стороны общества, так и со стороны пациентов. Опасность заболевания для больных и их родственников заключается в высоком риске смертности – при переломе шейки бедра 22% пациентов умирают в течение 6–12 месяцев, еще 25% больных становятся инвалидами. Только около половины лиц, живших независимо и самостоятельно до перелома, могут обойтись без посторонней помощи после перелома шейки бедра. Исходя из этого, не лечение, а профилактика остеопороза является актуальной задачей, решение которой способно значительно улучшить показатели продолжительности и качества жизни.

Остеопороз развивается в результате действия предотвратимых и непротвратимых факторов, среди которых можно назвать низкую массу тела, наследственность, курение, использование глюкокортикоидов, низкую физическую активность и др. Более 60% причин

развития остеопороза так или иначе ассоциированы с наследственными факторами, ответственными за функционирование костной и других органных систем, и являются непротвратимыми. Однако около 40% риска обеспечивается образом жизни и преходящими, предотвратимыми факторами, которые можно и нужно преодолевать [1].

Генетические факторы собственно остеопороза играют немаловажную роль в реализации его риска, хотя специфические гены еще не выделены. Но, например, известно, что наличие различных аллелей гена VDR (гена рецепторов витамина D) определяет индивидуальные количественные различия абсорбции кальция в кишечнике, а также реакции, влияющие на уровень минеральной плотности кости (МПК), при использовании солей кальция и препаратов активного метаболита витамина D в рамках профилактики и терапии остеопороза [2]. В то же время различие аллелей VDR может отражать влияние питания и образа жизни людей, усиливающееся с возрастом [3].

Возраст является основным фактором риска развития остеопороза: после 80 лет у женщин европейской расы риск перелома повышается на 3% ежегодно, средний возраст при переломе позвоночника составляет 65 лет. У лиц с переломами позвоночника дальнейший риск остеопоротических переломов значительно увеличивается.



Остеопороз в основном поражает женщин в постменопаузе. Независимо от возраста у женщин этого периода жизни риск переломов в три раза превышает риск у пожилых мужчин и составляет около 15% у женщин европейской расы. Частота переломов запястья и других костей периферического скелета (помимо бедра), согласно многим исследованиям, возрастает в 10 раз в течение 15 лет после наступления менопаузы.

Неудивительно, что развитие остеопороза связано с менопаузой – метаболизм костной ткани на протяжении всей жизни зависит от уровня половых гормонов. Кость является одной из форм соединительной ткани, состоящей из коллагенового матрикса, который минерализован включениями кристаллов фосфата кальция. Такой состав ткани придает скелету прочность и силу, при этом сохраняя свойства эластичности. Существуют два морфологических вида кости: кортикальная, или компактная, и губчатая. Кости выполняют ряд важных функций в организме: защита от травматических повреждений, движение и создание депо кальция. В свою очередь, кальций играет роль не только в структурной интеграции скелета. Стабильность концентрации ионов Са во внеклеточной жидкости и цитозоле является одной из физиологических констант организма. Плазма крови содержит три фракции кальция: ионизированный (50%), связанный с белками (около 40%), в соединении с фосфорными ионами или цитратами (около 10%). Наибольшее значение имеет ионизированный кальций, участвующий в процессах свертывания крови, нервно-мышечной возбудимости, регулирующий проницаемость клеточных мембран и др. Содержание кальция в крови – жесткая константа, при снижении поступления кальция или повышении его потребления/потери кальций начинает извлекаться из своих главных депо, костей.

Кость – живая ткань. Она постоянно обновляется, подвергается

резорбции и новому формированию, и этот процесс называется ремоделированием. Костное ремоделирование происходит в течение всей жизни и обеспечивается остеобластами и остеокластами. Остеобласты отвечают за формирование кости, а остеокласты специализируются на ее резорбции. В период роста организма формирование кости превалирует над резорбцией. В возрастной период от тридцати до пятидесяти лет процессы костеобразования и костной резорбции проходят примерно с одинаковой интенсивностью. После наступления менопаузы у женщин и пятидесятилетнего возраста у мужчин костная резорбция начинает преобладать над костеобразованием. Масса костной ткани, имеющаяся у пожилого человека, представляет собой разницу между количеством костной ткани, накопленной к периоду зрелости (так называемая пиковая костная масса), и костной массы, потерянной с возрастом. В индивидуальных показателях пиковой костной массы имеется значительный разброс. Существенное значение имеет размер тела, очень важны наследственные факторы. Степень физической активности и количество потребляемого кальция также влияют на формирование костной массы.

Патогенетические факторы, способствующие формированию остеопороза, либо нарушают формирование костной ткани во время роста, либо способствуют ускорению костной резорбции во взрослом периоде жизни.

Во время роста отрицательное влияние на композицию кости могут оказать долгое вынужденное ограничение физической активности (например, пребывание на постельном режиме по поводу болезни), недостаток питания или неправильное питание, особенно связанное с низким потреблением кальция и/или белков. К нарушению процессов накопления костной массы могут приводить некоторые заболевания в детском и подростковом возрасте. При гиперкортицизме или недостатке гормо-

на роста неадекватное формирование костной массы обусловлено эндокринно-метаболическими причинами. Роль половых стероидов не менее значима. Скелет становится мишенью эстрогенов и андрогенов в периоде полового созревания, и с этого времени особенности его формирования зависят как от уровня, так и от соотношения половых гормонов [4]. Любые варианты стойкого гипогонадизма у девушек, вне зависимости от его происхождения, ассоциированы с недостаточным накоплением костной массы, а при некоторых хромосомных заболеваниях, например типичной форме дисгенезии гонад, в патогенез остеопороза вносят вклад и нарушения кариотипа. При переходящих формах гипогонадизма, таких как нервная анорексия или аменорея, связанная с избыточными физическими нагрузками, причиной будет являться комбинация недостаточного питания и гормонального дисбаланса. К замедлению формирования кости могут приводить тяжелые заболевания, требующие лечения глюкокортикоидами, проведения химиотерапии или облучения.

Во второй половине жизни основной причиной избыточной потери костной массы является гипогонадизм. После наступления менопаузы недостаток эстрогенов приводит к ускорению процессов костного метаболизма со смещением равновесия в сторону костной резорбции [5]. Механизмы влияния половых гормонов на костную ткань до конца не изучены. Рассматривается как непосредственное, так и опосредованное действие эстрогенов и андрогенов на скелет. К опосредованным механизмам относятся: синтез кальцитонина, всасывание кальция в кишечнике, реабсорбция его почками, синтез паратгормона. Возможность непосредственного влияния эстрогенов на костную ткань подтверждается наличием специфических рецепторов на остеокластах, остеоцитах, трабекулярных активных и неактивных остеобластах, а также костных эндотелиальных клетках [6].

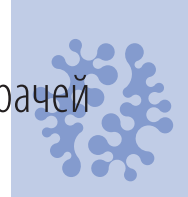
Эндокринология



Клеточный ответ на эстрогенную стимуляцию имеет несколько вариантов и реализуется через изменение секреции локальных факторов. Дефицит эстрогенов приводит к смещению баланса костного метаболизма в сторону процессов резорбции путем влияния на активность костных клеток, синтез кальцитонина, цитокинов (фактор некроза опухоли, интерлейкины), всасывания кальция и др. В результате риск остеопороза у женщин с эстрогенным дефицитом значительно повышается вне зависимости от возраста. У пожилых мужчин потери костной массы скорее связаны с замедлением формирования кости, чем с ускорением костной резорбции, что, вероятно, можно объяснить снижением уровня андрогенов. Потерю костной массы могут спровоцировать такие эндокринные заболевания, как первичный гиперпаратиреоз, гипертиреоз и гиперкортицизм. Дефицит кальция и/или витамина D также приводит к формированию остеопороза по нескольким причинам, в том числе и эндокринным, вследствие стимуляции секреции паратормона. Дефицит кальция у стареющих женщин имеет множественные причины. Во-первых, с возрастом изменение пищевых привычек, частая лактазная недостаточность с формированием непереносимости молочных продуктов приводят к уменьшению потребления кальция. Во-вторых, в отсутствие эстрогенов нарушаются процессы всасывания кальция в кишечнике. В-третьих, в постменопаузе растет потеря кальция с мочой: существует прямая зависимость степени гиперкальциурии от возраста [7]. К сожалению, в молодой популяции дефицит кальция тоже весьма распространен. На протяжении всей жизни неправильные пищевые привычки, недостаточное потребление продуктов, содержащих кальций, расстройств пищеварения опять-таки вследствие неправильного питания нарушают поступление и усвоение кальция организмом [8]. Наконец, в каль-

циевой недостаточности большую роль играет дефицит витамина D. Витамин D принимает участие в поддержании кальциевого гомеостаза, его функция реализуется так же, как и функция D-гормона на уровне кишечника, почек и скелета. Дефицит витамина D является важным звеном в патогенезе большинства форм остеопороза [9]. Для образования витамина D нужна достаточная инсоляция, но и большое количество солнечных лучей не защищает пожилых женщин от формирования дефицита витамина D: стареющая кожа теряет способность к синтезу этого важного компонента костного метаболизма. Исходя из патогенеза остеопороза, становится ясно, что даже здоровый образ жизни не обеспечивает защиту костей от постепенного разрушения, недаром остеопороз долгое время считался не заболеванием, а неизбежным спутником старения, своеобразной платой за долгую жизнь. Но в последние десятилетия отношение к остеопорозу изменилось, и усилия медиков самых разных специальностей направлены теперь на раннюю диагностику, предотвращение и своевременное лечение этого заболевания. Проблема остеопороза заключается в отсутствии в течение долгого времени клинических признаков болезни. Часто первыми его симптомами становятся переломы. Так, боль в спине и ограничение подвижности, кифоз и снижение высоты позвоночного столба позволяют заподозрить переломы позвоночника. Для выявления лиц, нуждающихся в предотвращении переломов, используется ранняя диагностика на основе определения плотности костной ткани. В качестве универсальных диагностических показателей используются усредненные T- и другие критерии. Согласно рекомендациям Рабочей группы ВОЗ, для женщин белой расы критерием остеопороза считается снижение костной плотности на 2,5 и более стандартных отклонений (SD) ниже пика костной мас-

сы молодых лиц здоровой популяции. Остеопения характеризуется показателем T-критерия от -1 до -2,5 SD [10]. При наличии переломов в анамнезе женщин, имеющих T-критерий -2,5 стандартных отклонения и ниже, ставится диагноз тяжелого остеопороза. У пациенток раннего репродуктивного возраста, страдающих остеопорозом, костная масса может не достичь ожидаемого максимума, что определяет целесообразность использования в данной группе больных Z-критерия, отражающего сравнение МПК со средним значением для соответствующего возраста и пола. Предпочтительными областями исследования являются проксимальный отдел бедра и позвоночник, наиболее приемлемым методом – двухэнергетическая рентгеновская денситометрия (абсорбциометрия) [11]. Тем не менее допустимо исследование других частей скелета с использованием различных методик (ультразвуковая денситометрия или компьютерная томография) для оценки риска переломов или определения эффекта от проводимого лечения. Биохимические маркеры костного метаболизма также используются в качестве предикторов переломов и при оценке эффективности терапии [12]. Акцент на исследованиях шейки бедра определяется важным клиническим значением показателей плотности костной ткани в этой области для выявления риска переломов. Однако проспективные исследования показали, что снижение МПК ведет к повышению риска переломов в любой области. Каждое стандартное отклонение, свидетельствующее о снижении МПК, увеличивает риск переломов примерно вдвое. Отсутствие клинических симптомов на ранних стадиях развития заболевания ставит вопрос о программах активного обследования для выявления остеопороза. Но проведение универсальных скрининговых исследований МПК в популяции не оправдано с финансовой точки зрения, и для отбора



лиц, подлежащих направлению на остеоденситометрию, необходимо оценивать факторы риска. Наличие двух и более факторов риска остеопороза – достаточное основание для проведения обследования. Поскольку менопауза является одним из таких факторов риска, практически все женщины этого периода жизни могут рассматриваться как контингент для проведения остеоденситометрии.

Рассматриваются следующие показания к исследованию МПК:

- рентгенографические признаки остеопении и/или деформации позвонков;
- снижение роста, кифоз грудного отдела позвоночника;
- переломы в анамнезе при незначительной травме (например, при падении с высоты собственного роста);
- длительная терапия глюкокортикоидными препаратами;
- гипогонадизм у лиц обоих полов (относится ко всем женщинам в постменопаузе);
- хронические заболевания, сопровождающиеся развитием остеопороза (например, гиперпаратиреоз или гипертиреоз);
- переломы шейки бедра у ближайших родственников;
- низкий индекс массы тела ($< 19 \text{ кг/м}^2$);
- низкое потребление кальция.

Лицам с показателями МПК выше $-2,0 \text{ SD}$, но ниже нормы должно быть предложено профилактическое лечение, при этом особое внимание уделяется женщинам постменопаузального возраста с показателями плотности костной ткани в пределах от -1 до $-2,5 \text{ SD}$, а также пациентам с более чем одним фактором риска.

Стратегия профилактики остеопороза включает ряд основополагающих позиций, ориентированных во многом на здоровый образ жизни. К ним относятся: обязательный ритм питания с поддержанием нормальной массы тела в течение жизни и потреблением кальция в рассчитанных для соответствующей группы суточных дозах; высокая физическая активность; поддержание нормального

баланса половых стероидов; исключение курения и злоупотребления алкоголем; минимальное употребление глюкокортикоидов или одновременное применение с ними лекарств для профилактики остеопороза; активное использование лекарственных форм витамина D и/или регулярное проведение времени вне помещения в дневное время (для активации эндогенного синтеза витамина D); программы предотвращения падений для пожилых и, наконец, использование защитных приспособлений для бедер у лиц с высоким риском падений.

Целью лечения остеопороза является снижение частоты переломов. Сохранение костной массы и предотвращение первого перелома позвоночника – жизненно важная задача, определяющая необходимость раннего начала терапии [13]. Основные лечебные программы, эффективность которых была подтверждена обширными контролируруемыми рандомизированными исследованиями, включают в себя: для пожилых лиц – препараты кальция и активной формы витамина D; для женщин с необратимым гипогонадизмом (в том числе в постменопаузе) – заместительную гормональную терапию [14], в других случаях диагностированного остеопороза – бисфосфонаты [15]. Для предотвращения переломов позвоночника также эффективны препараты кальцитонина и селективные модуляторы рецепторов эстрогенов. Начинать лечение остеопороза с целью профилактики переломов следует при снижении МПК ниже -2 SD T -критерия вне зависимости от факторов риска и ниже $-1,5 \text{ SD}$ при наличии факторов риска [16].

Как профилактические, так и лечебные программы борьбы с остеопорозом обязательным компонентом имеют дотацию кальция и витамина D [17]. Причем особое значение придается достаточному потреблению кальция и витамина D на протяжении всей жизни, особенно в период накопления костной ткани и в период ее преимущественной потери. Повышенное

количество кальция женщинам требуется также во время беременности и послеродового периода.

Рекомендуемое потребление кальция в эти периоды жизни составляет $1000\text{--}1500 \text{ мг/сутки}$ и показано независимо от наличия факторов риска остеопороза и значения МПК. У большинства людей отмечается дефицит поступления кальция с пищей, который усугубляется при различных заболеваниях желудка и кишечника, что диктует необходимость назначения лекарственных препаратов кальция. Назначение солей кальция необходимо и при проведении терапевтических программ. Это обусловлено, с одной стороны, гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (кальцитонина, бисфосфонатов, иприфлавола), с другой – возможными нарушениями минерализации костной ткани при использовании фторидов, бисфосфонатов первого поколения. При назначении вышеуказанных препаратов дополнительно применяется не менее 500 мг кальция. Прием кальция после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами в определенной степени позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции (феномен «рикошета»).

Из солей кальция наибольшей популярностью пользуются карбонаты и цитраты, у каждой из солей есть свои преимущества. Карбонат кальция хорошо всасывается при приеме с пищей, цитрат кальция имеет лучшие показатели всасываемости при приеме натощак. Карбонат кальция – несомненный лидер по содержанию элементарного кальция в 1 грамме соли (400 мг) по сравнению с цитратом. При этом фармакокинетика карбоната и цитрата кальция не отличается. Наряду с препаратами кальция базисом терапии остеопороза являются препараты витамина D, причем с лечебными целями более целесообразно применение его активных метаболитов. Теоретически это обусловлено наличием мальабсорбции кальция и дефицитом рецепторов витамина



D при многих формах остеопороза, а также большей доступностью активных метаболитов для тканей-мишеней. Механизм действия препаратов связан не только с их влиянием на обмен кальция, но и со способностью воздействовать на другие органы и ткани, в частности мышечную, жировую ткани, органы нервной системы, иммунитет. Помимо улучшения всасывания кальция в кишечнике и активизации процессов костного ремоделирования активные метаболиты витамина D снижают повышенный уровень паратгормона и усиливают нервно-мышечную проводимость, уменьшая проявления миопатии. Необходимо отметить универсальность терапии активными метаболитами витамина D при первичном и вторичном остеопорозе, а также возможность комбинации этих препаратов практически со всеми лекарственными средствами, используемыми в лечении остеопороза [18].

Активными формами витамина D₃ являются 1,25-дигидроксивитамин D (кальцитриол) и 24,25-дигидроксивитамин D. Кальцитриол синтезируется в митохондриях клеток почек из образовавшегося в коже под влиянием солнечного света или поступившего в организм с пищей витамина D₃ (холекальциферола). После образования в почках кальцитриол транспортируется с кровью в кишечник, где в клетках слизистой оболочки стимулирует синтез кальций-связывающего белка. В результате этих процессов концентрация кальция в крови повышается. В физиологических условиях потребность в витамине D зависит от возраста и варьирует от 200 до 400 МЕ для взрослых и от 600 до 800 МЕ для лиц старшего возраста.

Назначение препаратов кальция и витамина D базируется на следующих принципах:

- для назначения кальция и витамина D не обязательно определение минеральной плотности кости;
- лечение препаратами кальция эффективно снижает риск переломов у женщин даже с нормаль-

ной минеральной плотностью кости;

- назначение витамина D (400–800 МЕ/сут) фармакоэкономически эффективно у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина D;
- на фоне лечения препаратами кальция и витамина D риск переломов снижается не менее чем на 10%;
- у больных с дефицитом витамина D лечение препаратами кальция и витамина D снижает риск переломов костей скелета на 30%;
- адекватное потребление кальция (с пищей или в виде препаратов кальция) следует рекомендовать всем женщинам независимо от приема других антиостеопоротических препаратов.

Целесообразность совместного применения солей кальция и витамина D обусловила создание комплексных препаратов, содержащих оба компонента. В ряде случаев они содержат дополнительные минеральные элементы (магний, цинк, бор и др.). Поливитаминные с солями кальция не могут рассматриваться как лекарственные средства для профилактики остеопороза, так как содержание кальция в них низкое.

Одним из комплексных препаратов, используемых для профилактики и включаемых в схемы лечения остеопороза, является Кальцемин адванс®, который содержит 500 мг кальция в форме цитрата и карбоната, витамин D₃ (200 МЕ), а также магний, цинк, медь в форме оксидов, марганец в форме сульфата, бор в форме натриевой соли. Препарат принимается два раза в день, соответственно достигаются суточные дозы кальция 1000 мг и витамина D₃ 400 мг, достаточные для профилактики остеопороза у большинства лиц.

Существенное снижение частоты новых переломов костей, отмеченное после двухлетнего применения препаратов кальция, позволило рекомендовать их длительное применение – в течение 2–3 лет.

Клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу (2005) [11] обозначают следующую позицию по отношению к препаратам кальция и витамина D:

- адекватное употребление кальция и витамина D, содержащихся в пищевых продуктах или лекарственных препаратах, – важная составная часть профилактики и лечения остеопороза;
- препараты кальция и витамина D должны быть обязательным компонентом любой схемы лечения остеопороза;
- суточная доза элементарного кальция для пациентов с установленным диагнозом остеопороза, а также для принимающих глюкокортикостероиды и для людей в возрасте старше 65 лет должна быть 1000–1500 мг.

Внимание к терапии препаратами кальция и витамина D не случайно. Лечение остеопороза занимаются специалисты разного профиля: ревматологи, эндокринологи, травматологи, гинекологи, терапевты. Далеко не всегда узкий специалист берет на себя ответственность назначения терапии за пределами своей области. Часто это вполне обоснованно – гинеколог не может назначить лечение сенильного остеопороза, а ревматолог не имеет права рекомендовать заместительную гормональную терапию. Но для назначения препаратов кальция не требуется высокого уровня специализации, а между тем этот вид профилактики остеопороза и остеопоротических переломов доказал свою эффективность. Не подменяя ни один из видов лечения остеопороза, он оказывается незаменимым дополнением к любому из них. Практикующим врачам всего лишь следует не забывать о том, что построить кость или сохранить то, что от нее осталось, можно лишь при условии достаточного внесения субстрата этой кости, то есть помнить о необходимости профилактического и лечебного назначения препаратов кальция, причем задолго до наступления менопаузы. ☼



Рег. Уд. №015747/01 от 26.05.2009
Рег. Уд. №015690/01 от 30.05.2009

КАЛЬЦЕМИН

ДЛЯ ЗДОРОВЬЯ КОСТЕЙ

Современный комбинированный препарат кальция, витамина Д₃ и остеотропных минералов (цинк, медь, марганец, бор)

- КАЛЬЦЕМИН препятствует разрушению костной ткани¹
- Дозировка витамина Д₃ позволяет проводить длительную терапию препаратом

Реклама

1. Kenny A.M. et al. Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on the bone turnover in postmenopausal women. Osteoporosis int, 2004, №15 (4), 290-294



Bayer HealthCare



Постменопаузальный остеопороз: современные возможности лечения и профилактики переломов

Д. м. н., проф. Е.В. БИРЮКОВА, д. м. н., проф. Е.В. РОМАНОВА

В статье обсуждаются вопросы патогенеза и диагностики постменопаузального остеопороза. Дается обзор бисфосфонатов как наиболее изученной и широко применяемой при патогенетической терапии остеопороза группы препаратов. Разбираются механизмы действия и терапевтическая эффективность бисфосфонатов.

На основании данных международных исследований показано, что применение ризедроната соответствует решению основной цели лечения остеопороза – снижению риска остеопоротических переломов различных локализаций.

Во всем мире остеопороз все сильнее привлекает внимание врачей. С одной стороны, это обусловлено широкой распространенностью заболевания, его отрицательным влиянием на качество и продолжительность жизни людей, с другой – увеличением выявляемости остеопороза. Актуальность проблемы остеопороза в современной медицине вызвана, прежде всего, социальными и экономическими последствиями остеопоротических переломов [1, 2, 3].

Большую часть людей, подверженных остеопорозу, составляют женщины. Известно, что в первые пять лет после наступления менопаузы потеря костной массы может составить до трети от общей массы кости, утраченной за всю жизнь [4, 5]. В постменопаузе почти у трети женщин отмечается остеопороз, а у около 54% – остеопения, что предопределяет их уязвимость в плане развития остеопороза и остеопоротических переломов

[6, 7]. Постменопаузальный остеопороз представляет собой наиболее распространенную форму заболевания – его доля в структуре первичного остеопороза равняется 85%. После менопаузы усиливаются процессы резорбции кости. Необходимо отметить, что в развитии постменопаузального остеопороза наиболее важную роль играют следующие факторы: костная масса ко времени начала менопаузы и последующая скорость потери костного вещества.

В основе функционирования костной системы лежат два тесно взаимосвязанных процесса: образование новой и разрушение старой кости – костное ремоделирование. На протяжении всей жизни этот процесс осуществляется с различной скоростью, меняется и направленность ремоделирования кости. Ежегодно перестраивается от 2–4 до 10% костной массы, иными словами, за 10–20 лет обновляется примерно половина скелета. Примерно до 35–40 лет поддерживается

нулевой баланс. Возраст, в котором начинается потеря костной массы, точно не определен. Принято считать, что потери костной массы начинаются с конца третьего десятилетия жизни, их скорость зависит от пола и возраста. У мужчин они составляют 0,3–0,5% в год. У женщин процесс снижения плотности костной массы более сложен: до начала периода климактерия костная масса ежегодно снижается на 0,7–1,3%, а после наступления менопаузы ее потери достигают 2–3% в год. У женщин в период менопаузы активируется полный цикл ремоделирования кости, при этом процессы резорбции преобладают над процессами костеобразования. Хотя возрастная потеря костной массы, составляющая в среднем 1% от уровня пика костной ткани, начинается уже в репродуктивном периоде, наибольшей выраженности процесс достигает, как правило, спустя 5–10 лет после наступления менопаузы. При этом костные потери могут достигать до 5% ежегодно [8]. В итоге масса кости снижается примерно на 25–30% и резко повышается риск атравматических переломов под влиянием минимальных нагрузок.

В патогенезе постменопаузального остеопороза пусковым фактором является дефицит эстрогенов, вызывающий ускорение потери костной массы. Однако, несмотря на то что все женщины в менопаузе имеют эстрогеновую недостаточность, недуг развивается только у каждой третьей из них. Это свидетельствует о влиянии различных факторов,



включая генетические, на возникновение и развитие остеопороза. Кроме прочего, при остеопорозе нет характерных, в том числе ранних, клинических проявлений. В этой связи своевременный учет факторов риска в диагностике заболевания имеет особое значение. Факторами риска развития постменопаузального остеопороза являются пожилой возраст, злоупотребление алкоголем, кофеином, курение, семейный анамнез заболевания, указания на предшествующие малотравматичные переломы, низкий индекс массы тела (ИМТ) (менее 20 кг/м²), ранняя менопауза (до 45 лет), аменорея (более года) в репродуктивном возрасте, овариэктомия в молодом возрасте, иммобилизация. Среди заболеваний, увеличивающих риск развития остеопороза, следует в первую очередь отметить сахарный диабет, гиперпаратиреоз, тиреотоксикоз, синдром гиперкортицизма, ревматоидный артрит, заболевания ЖКТ, хронические заболевания почек. Длительный прием глюкокортикоидов (3 и более месяцев), психотропных препаратов также способствует риску развития остеопороза.

В любом возрасте, включая период постменопаузы, на фоне возрастного дефицита эстрогенов наиболее выраженные изменения происходят в трабекулярной (губчатой) кости, в основном представленной в телах позвонков, плоских костях, в костях предплечья и в пяточных костях. Так, например, масса трабекулярной кости позвонков снижается в год на 5%, а кортикального слоя – на 1,5%. Переломы тел позвонков, возникающие, как правило, раньше остеопоротических переломов любой другой локализации, являются наиболее частым осложнением заболевания, составляя около половины всех переломов [9]. Клинические проявления позвоночных переломов, включающие синдром острой или хронической боли в спине, нарушения осанки и снижение роста, ведут к депрессии, ухудшению качества жизни и инвалидности [2, 10].

Остеопороз – это основная причина переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. Печально, что в наши дни наметилась четкая тенденция к увеличению частоты переломов шейки бедра и в возрастной группе 50–60 лет. Риск переломов данной локализации у женщин достигает 15%, что приближается к уровню заболеваемости раком молочной железы, яичников и эндометрия, вместе взятых [3, 5, 7]. Лечение переломов проксимального отдела бедра считается экономически наиболее затратным, так как, среди прочего, требуется госпитализация. По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят остеопороз на четвертое место среди всех причин инвалидности и смертности [1].

К сожалению, поздняя диагностика и несвоевременное начало фармакотерапии остеопороза характерны для 75% женщин и 90% мужчин [5]. Согласно данным Национального комитета качества здравоохранения США, в стране более 90% взрослых с сердечно-сосудистыми заболеваниями получают β -блокаторы и только 19% взрослых с частыми переломами лечатся от остеопороза [11]. Приоритетной задачей практической медицины является не только своевременная диагностика, но и адекватное лечение остеопороза и его осложнений, имеющих порой фатальный характер, – остеопоротических переломов [1, 3, 6, 7]. Бесспорно, что рано начатое лечение может существенно повлиять на прогрессирование и исходы заболевания. Разрешению этой задачи, несомненно, способствует более широкое информирование о проблеме остеопороза как врачей различных специальностей, так и населения в целом.

В настоящее время существуют эффективные программы лечения заболевания, включающие сочетание нефармакологических методов с современными противоостеопоротическими препаратами. Бисфосфонаты (БФ), представляя собой стабильные аналоги природных неорганических фосфатов, широко

применяются в терапии постменопаузального остеопороза как препараты первой линии и позволяют проводить патогенетическую терапию заболевания, поскольку они наиболее выражено ингибируют костную резорбцию [4, 6, 12]. История применения БФ насчитывает не один десяток лет. Этот класс лекарственных препаратов характеризуется следующей химической структурой: заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода (P-C-P), в боковых цепях присутствуют два радикала: R¹ – OH-группа, увеличивающая физико-химическое связывание БФ с гидроксипатитом, и R² – группа, определяющая биологическое действие препаратов на костные клетки [13] (рис. 1). Селективное действие БФ на костную ткань, прежде всего, связано с высоким сродством к кристаллам гидроксипатита кости, что определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. БФ сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую [13, 14, 15].

Основным фармакологическим эффектом БФ является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, нежели чем костеобразования, а также снижение частоты активации новых очагов ремоделирования [13, 16]. Вместе с тем БФ уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции [13, 14]. Проникая в костную ткань и создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции, БФ концентрируются вокруг остеокластов. В пределах этих клеток БФ вызывают много изменений, которые в итоге снижают способность остеокластов к резорбции костной ткани (например, потеря щеточной каймы, разрушение цитоскелета, неспособность остеокластов к передвижению или связыванию с костной тканью) [13, 15, 17]. Однако, несмотря на то что используемые в настоящее время препараты дан-

Таблица. Сравнительная активность бисфосфонатов

Активность	Препарат
1 x	Этидронат (Ксидифон)
10 x	Клодронат (Бонефос), тилудронат (Скелид)
100 x	Памидронат (Аредиа)
1000 x	Алендронат (Фосамакс)
10000 x	Ризедронат (Ризендрос®), ибандронат (Бонвива), золедронат (Акласта)

ной группы являются химически сходными, их механизмы действия различны. Антирезорбтивная активность отдельных БФ существенно варьирует, что связано с особенностями химической структуры препарата (табл.).

Первое поколение БФ – этидронат, клодронат и тилудронат, не содержащие в своей структуре атомов азота, метаболизируются остеокластами внутриклеточно до цитотоксичных аналогов аденозин трифосфата. В свою очередь, азотсодержащие БФ блокируют синтез фарнезилдифосфата синтазы. Тем самым снижается образование ме-

валоната – вещества, необходимо для поддержания нормальной citoархитектоники и жизнедеятельности остеокластов [14, 15]. Азотсодержащие БФ являются более сильными ингибиторами остеокластической активности и остеолитиза по сравнению с препаратами, не содержащими в своей структуре азота [16, 17]. Структурные отличия в азотсодержащей цепочке БФ также влияют на их эффективность в отношении ингибирования костной резорбции (рис. 2). Присутствие атома азота в боковой цепи объясняет особый механизм действия азотсо-

держащих БФ, связанный со способностью ингибировать процесс модификации белков в остеокластах, что ведет к апоптозу зрелых клеток и подтверждается появлением специфических изменений в клетке и структуре ядра [17, 18]. Одновременно отмечается потеря клетками-предшественниками остеокластов способности дифференцировки и созревания, что приводит к уменьшению числа остеокластов. Тем не менее некоторые детали механизма их действия остаются не до конца изученными.

Остеобласты также являются потенциальными мишенями для БФ [18]. Данные *in vitro* свидетельствуют, что под воздействием БФ остеобласты снижают секрецию остеокласт-стимулирующего фактора [13, 15]. Препараты обладают и рядом анаболических эффектов, поскольку блокируют апоптоз остеобластов и остеоцитов, даже индуцированных глюкокортикоидами, а также стимулируют образование новой кости [13, 17].

До настоящего времени при остеопорозе на практике в основном использовались этидронат и алендронат, как наиболее изученные препараты. В 2010 г. в России появился пока единственный препарат ризедроновой кислоты – Ризендрос®. Ризендрос® относится к азотсодержащим БФ и используется в терапии постменопаузального остеопороза перорально по 35 мг 1 раз в неделю [19, 20].

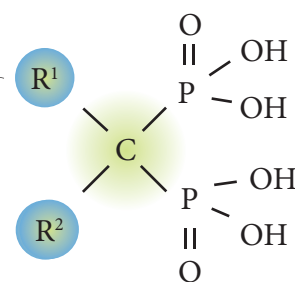
Клиническая эффективность ризедроната (Ризендрос®) была подтверждена данными ряда многоцентровых исследований по изучению влияния препарата на минеральную плотность костной ткани (МПК) и качество кости, на риск развития новых переломов и переносимость препарата [8, 19, 20, 21, 22, 23].

Одним из важных результатов исследований эффективности ризедроната [9, 10] с практических позиций явилось доказательство того, что препарат способен снижать риск переломов в течение первого года терапии. Так, применение ризедроната позволило

Функциональные домены молекул бисфосфонатов

ОН-группа в качестве R¹ усиливает связывание с костной тканью


R²-участок определяет выраженность антирезорбтивного эффекта и влияет на связывание с гидроксиапатитом костной ткани



Две фосфонатные группы функционируют в роли «зацепки» в костной ткани, играют первостепенную роль в связывании с гидроксиапатитом и определяют механизм действия препаратов

R¹ = -ОН, R² = -(CH₂)₂NH₂ памидронат

R¹ = -ОН, R² = -(CH₂)₂NH₂ алендронат

R¹ = -ОН, R² = -(CH₂)₂  ризедронат

R¹ = -ОН, R² = -(CH₂)₂  золедроновая кислота

Рис. 1. Химическая структура бисфосфонатов

РИЗЕНДРОС[®]
Ризедроновая кислота

**Мне еще
внуков
поднимать!**



Реклама. RU.RIS.11.10.01.

- **ПЕРВЫЙ И ПОКА
ЕДИНСТВЕННЫЙ 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., Brandt 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 ООО «ЗЕНТИВА Фарма»
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22, тел.: (495) 721-1666/67/68,
факс: (495) 721-1669, e-mail: info@zentiva.ru, www.zentiva.ru



Относительная активность бисфосфонатов *in vivo* и *in vitro*

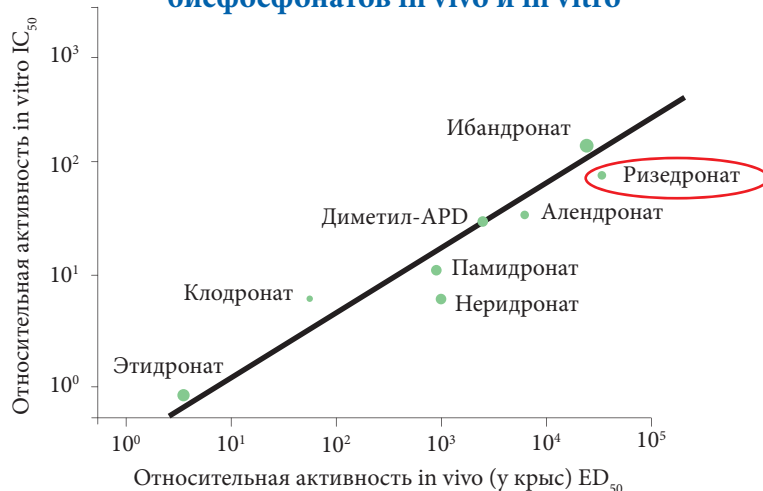


Рис. 2. Сравнительная активность различных бисфосфонатов*

* Адаптировано по [14].

уменьшить риск перелома позвонков на 66% уже через 6 месяцев терапии по сравнению с контрольной группой [9].

Важно отметить положительное влияние ризедроната на механическую прочность кости. Длительное применение препарата, как и других БФ, сопровождается положительными изменениями костной микроархитектоники и увеличением толщины трабекул [4]. Так, исследование В. Vorah и соавт. (2005) с использованием трехмерной микрокомпьютерной томографии в течение года костных биоптатов показало, что ризедронат сохраняет трабекулярную архитектуру кости у женщин в ранней постменопаузе [19]. Интересные результаты получены и в исследовании D. Mellstrom и соавт., которое продемонстрировало, что через 6–7 лет лечения ризедронатом МПК поясничных позвонков продолжала увеличиваться и частота остеопоротических переломов оставалась стабильной [24]. В метаанализе G. Wells и соавт., который включал 14 049 пациенток с постменопаузальным остеопорозом, было продемонстрировано, что ризедронат эффективен при вторичной профилактике переломов позвонков, периферических переломов, включая переломы бедра [25].

Терапия остеопороза, являющегося тяжелым хроническим заболеванием, должна проводиться в течение длительного времени (около 3–5 лет), а в случае тяжелого остеопороза у пациентов с переломами – не менее 5 лет [12, 26]. Согласно результатам исследования D. Mellstrom и соавт., долгосрочное лечение ризедронатом у женщин с постменопаузальным остеопорозом является безопасным и не сопровождается повышенным риском побочных явлений при приеме препарата в дозировках, принятых для лечения заболевания [24]. Ежедневный прием 35 мг ризедроната хорошо переносится и сейчас является стандартом схемы применения. К числу побочных эффектов, прежде всего, относятся нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (6–30% случаев): тошнота, рвота, диспепсические явления, абдоминальные боли, изъязвления слизистой оболочки пищевода и желудка [6, 7]. В этом плане интересно, что в сравнительном исследовании, касающемся безопасности различных БФ (ризедронат и алендронат), показано снижение случаев язвы желудка на 69% при использовании ризедроната [17]. Для уменьшения риска раздражающего действия на слизистую оболочку пищевода не сле-

дует разжевывать или рассасывать таблетку; также не следует принимать лежачее положение, по крайней мере, на протяжении получаса после приема препарата. Риск побочных явлений со стороны ЖКТ повышается при одновременном назначении ризедроната с нестероидными противовоспалительными препаратами. Поскольку препараты этой группы проникают через плаценту и могут отрицательно влиять на плод, их не следует применять во время беременности.

В практическом плане важно, что по результатам клинических исследований не выявлено каких-либо различий в эффективности или безопасности ризедроната в зависимости от возраста пациента [4, 19, 20, 21]. Иначе говоря, корректировать дозу препарата у пациентов пожилого возраста не требуется. Кроме того, коррекцию дозы не нужно проводить у пациентов с почечной недостаточностью легкой или средней степени тяжести. Следует иметь в виду, что при одновременном приеме пищи и напитков (включая минеральную воду), препаратов кальция, антацидов и некоторых других препаратов для перорального приема может снижаться всасывание ризедроновой кислоты. Именно поэтому между приемом препарата Ризендрос® и любых других пероральных препаратов или пищи пациенты должны соблюдать, по крайней мере, полу-часовой интервал. Ризедроновая кислота не влияет на активность ферментов цитохрома P450 и слабо связывается с белками крови. Следует учитывать, что длительная терапия БФ эффективна при дополнительном приеме солей кальция (1–1,5 г в сутки) и 500 МЕ витамина D [6, 12].

В заключение следует отметить, что в настоящее время признана главенствующая роль бисфосфонатов в практике лечения постменопаузального остеопороза и профилактики его осложнений. Применение ризедроната (Ризендрос®) соответствует решению основной цели лечения остеопороза – снижению риска остеопоротических переломов различных локализаций. 🌐



Всероссийская конференция с международным участием по гинекологической эндокринологии и менопаузе

Гормонально-ассоциированные заболевания репродуктивной системы: от новых научных концепций к тактике ведения



8–11 ноября 2011 года

Место проведения:

Москва, ул. академика Опарина, д. 4
ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова»
Минздравсоцразвития РФ

В рамках Конференции будет проходить выставка ведущих отечественных и зарубежных фирм, производящих медицинское оборудование, лекарственные препараты, организована выставка-продажа специализированной литературы.

Организаторы:

- ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздравсоцразвития РФ
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российское общество по гинекологической эндокринологии и менопаузе
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с малотравматичными переломами в пожилом возрасте: как повысить приверженность лечению

О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, д. м. н., проф. Н.В. ТОРОПЦОВА

В статье обсуждается проблема комплаентности пациентов противоостеопоротической терапии. Приводятся данные исследования приверженности лечению женщин постменопаузального возраста (n = 172), перенесших малотравматичные переломы (МП), а также частоты остеопороза (ОП) с учетом определения минеральной плотности костной ткани (МПК) в различных отделах скелета. Установлено, что у всех пациентов с МП имелась сниженная МПК, а в 76% случаев это снижение составляло 2,5 и более стандартных отклонения, что соответствует диагнозу ОП по критериям ВОЗ. Рекомендовано всем пациентам после МП назначать противоостеопоротическую терапию без прохождения денситометрического обследования. На примере препарата Осталон® Кальций-Д показано, что в целях повышения комплаентности лечению и эффективности терапии ОП предпочтительно назначение комбинированных препаратов.

Остеопороз (ОП) является хроническим заболеванием скелета. Для ОП характерно повышение риска малотравматичных переломов (МП) вследствие снижения прочности костной ткани. Прочность кости характеризуется двумя основными параметрами – минеральной плотностью костной ткани (МПК) и качеством кости. Необходимо понимать: выявленное при ден-

ситометрическом обследовании снижение МПК не является единственным признаком, указывающим на ОП. Качество кости, которое в настоящее время не может быть определено в рутинной медицинской практике, имеет важное значение, когда речь идет о прочностных характеристиках костной ткани. В этой связи можно предположить, что в реальной клинической практике имеет ме-

сто гиподиагностика ОП, так как перенесшим МП пациентам этот диагноз не ставится без денситометрического подтверждения снижения МПК.

В настоящее время МП рассматривают как один из основных независимых факторов риска возникновения последующих переломов. Так, например, известно, что наличие перелома позвонка в анамнезе повышает риск последующего перелома этой же локализации в 4 раза, а МП любой локализации увеличивает риск возникновения следующего перелома в 2,2 раза [1, 2]. На риск возникновения МП влияет также низкая МПК. В исследовании M.R. McClung и соавт. продемонстрировано, что у пациентов с низкой МПК и переломом позвонка в анамнезе риск перелома шейки бедра увеличивается в 2 раза в возрасте после 70 лет [3]. Предупреждение возникновения малотравматичных переломов является основной целью медикаментозной терапии ОП. Процесс лечения всегда длительный, а полноценный эффект противоостеопоротических препаратов зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их приему. К сожалению, ОП входит в число тех хронических заболеваний, при



которых недостаточное выполнение рекомендаций по лечению или преждевременное его прерывание имеет тяжелые последствия, названные экспертами ВОЗ «мировой проблемой огромной значимости». В отчете ВОЗ, посвященном лечению хронических заболеваний, указано, что пациенты тщательно выполняют врачебные рекомендации в течение длительного времени не более чем в 50% случаев [4]. Низкая приверженность лечению, уменьшающая эффективность противоопоротических препаратов, сводит к минимуму все усилия, направленные на профилактику возникновения МП. Например, в исследовании, проведенном J.R. Curtis и соавт., было продемонстрировано, что у больных с комплаентностью менее 50% по сравнению с пациентами, приверженность лечению которых достигала 90%, риск переломов возрастал на 40% [5].

МП являются не только серьезным осложнением ОП, требующим длительного дорогостоящего лечения, но и в значительной мере снижают качество жизни (КЖ) пациентов. Понятие КЖ в настоящее время рассматривается в медицине как отражение воздействия патологического процесса на человека. Кроме того, динамика КЖ служит для оценки эффективности лечения. ОП, как и другие хронические заболевания, ухудшает качество жизни, особенно в случае возникновения МП. Так, по данным КОFOR – шведского исследования качества жизни пациентов с остеопоротическими переломами трех локализаций (позвонок, проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья), КЖ резко снизилось после МП любого типа, а через 12 месяцев восстановление КЖ до «допереломного» уровня произошло только при наиболее легком варианте МП – переломе дистального отдела предплечья. При переломах проксимального отдела бедра и позвонков КЖ оставалось значительно сниженным, причем хуже всего оно восстанавливалось при переломах позвонков [6].

Таблица 1. Распределение пациентов, прошедших денситометрическое обследование, в зависимости от локализации малотравматичного перелома

Локализация перелома	Количество пациентов, чел.	Средний возраст, лет
Шейка бедра	21	66 ± 9
Дистальный отдел предплечья	37	64 ± 7
Шейка плеча	28	67 ± 8
Тело позвонка	42	68 ± 7
Лодыжка	19	62 ± 9
Всего	147	67 ± 9

Целью нашего исследования являлось изучение приверженности лечению женщин постменопаузального возраста, перенесших малотравматичные переломы, частоты остеопороза с учетом определения минеральной плотности костной ткани в различных отделах скелета.

Материал и методы исследования

В исследование включены 172 женщины, перенесшие МП в возрасте 50 лет и старше (средний возраст 66 ± 8 лет). Распределение пациенток в зависимости от локализации перелома представлено в таблице 1. Среди женщин всех групп достоверной разницы в возрасте выявлено не было.

Все пациентки были проанкетированы сразу после перенесенного перелома и через 4 и 12 месяцев с помощью унифицированного вопросника, в котором отмечалась получаемая терапия, сроки ее назначения и длительность приема. Для оценки КЖ использовался вопросник состояния здоровья EQ-5D. Денситометрическое обследование проведено у 147 человек (средний возраст 67 ± 9 лет) в аппарате Discovery A (Hologic) в трех областях: в поясничном отделе позвоночника, проксимальном отделе бедренной кости и дистальном отделе предплечья недоминантной руки.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0 StatSoft.

Результаты и обсуждение

Проведенное денситометрическое обследование женщин с МП различной локализации показало, что ОП хотя бы в одной из областей измерения был выявлен у 76% больных, а остеопения – у 23% обследованных. Нормальные показатели МПК во всех трех отделах были зафиксированы менее чем в 1% случаев – у одной пациентки в возрасте 51 года с продолжительностью постменопаузы 1,5 года (рис. 1).

Предупреждение возникновения малотравматичных переломов является основной целью медикаментозной терапии остеопороза. Процесс лечения всегда длительный, а полноценный эффект противоопоротических препаратов зависит от тщательности соблюдения рекомендаций по их приему.

Среди обследованных ОП чаще выявлялся в поясничном отделе позвоночника и дистальном отделе предплечья (у 53% и 61% пациентов соответственно), а остеопения – в 34% и 33% соответственно. В проксимальном отделе бедра в большем количестве случаев была зафиксирована остеопения – 56%, а ОП – только у 30% больных. Нами была проанализирована частота ОП в различных областях

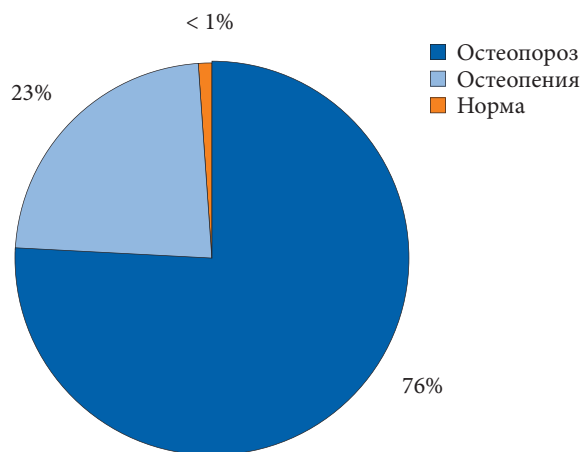


Рис. 1. Частота остеопороза и остеопении у лиц с малотравматичными переломами

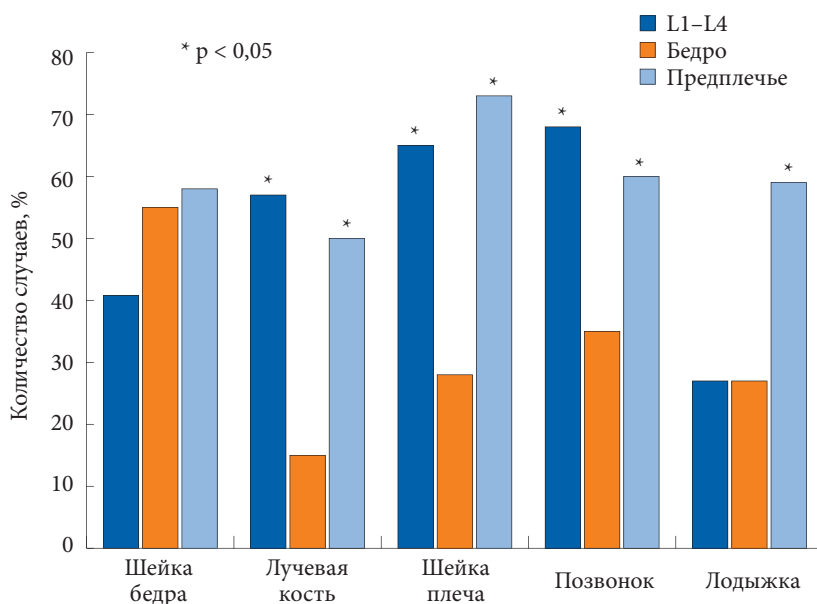


Рис. 2. Частота остеопороза в различных областях измерения в зависимости от локализации перелома

измерения в зависимости от локализации перелома (рис. 2). Так, при переломах проксимального отдела бедра ОП чаще выявлялся в костях предплечья и бедра (у 56% и 58% женщин), а в позвоночнике ОП был зафиксирован несколько реже – у 41% обследованных лиц с данным видом перелома.

Интересно, что при переломах лучевой кости, шейки плечевой кости и позвонков остеопороз выявлялся примерно с одинаковой

частотой как в позвоночнике, так и в предплечье и встречался достоверно чаще, чем в проксимальном отделе бедра. Наиболее часто ОП был отмечен у женщин, перенесших перелом шейки плечевой кости: его частота в дистальном отделе предплечья составила 75%, в позвоночнике – 64%. Аналогичные показатели при переломах позвонков зафиксированы на уровне 67% и 60% соответственно, а при переломах дистального отдела

предплечья – 56% и 50% соответственно.

При переломах лодыжки снижение МПК более чем на 2,5 стандартных отклонения (СО) Т-критерия выявлено в 2 раза чаще в области предплечья, чем в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра (59%, 26% и 26% соответственно). Следует отметить, что при этом типе переломов средний возраст пациентов был наименьшим (61 ± 9 лет). Таким образом, у большинства пациентов с МП была снижена МПК, что требовало назначения противоостеопоротической терапии.

Анализ приема противоостеопоротических препаратов всеми пациентами, перенесшими МП, проводился на основе данных анкетирования, полученных через 12 месяцев после перенесенных МП. В течение этого года начали прием различных препаратов 95 (55%) больных. Среди них только 40 человек (42%) принимали противоостеопоротические препараты в течение всего года наблюдения. 17 (18%) пациентов начали и прервали лечение в течение первых четырех месяцев после перелома, а 38 (40%) начали лечение через 4 месяца и позже (в среднем через 5,8 мес.). Подавляющее большинство лечившихся – 69 (73%) человек – принимали только препараты кальция и витамина D, 8 пациентов (8%) получали кальцитонин, 13 человек (14%) лечились бисфосфонатами (БФ) и 5 женщин (5%) – стронция ранелатом. В то же время 77 (45%) человек не получали никаких противоостеопоротических препаратов в течение всего этого срока после перелома (рис. 3). Среди лиц, не прошедших денситометрическое обследование, терапию получали лишь 32%, в то время как пациенты с исследованной МПК получали терапию в 78% случаев ($p < 0,0001$). Лечение чаще проводилось у лиц с диагностированным по критериям ВОЗ (Т-критерий $< -2,5$ СО) ОП в любой из областей измерения. Это может быть связано с тем, что, с одной стороны, врач может обоснованно выписывать препарат по



льготному рецепту, а с другой стороны, пациенты получают доказательство необходимости лечения. В нашем исследовании установлено, что пациенты, принимая препараты патогенетического действия, такие как БФ или стронция ранелат, не всегда дополнительно принимали кальций с витамином D, что может влиять на эффективность терапии. Известно, что у женщин постменопаузального возраста суточное потребление кальция должно составлять 1500 мг [7]. Однако в реальности в средних и старших возрастных группах населения ежедневное употребление кальция с пищей редко превышает 600 мг. Так, по данным исследования, проведенного в ГУ МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, среднее суточное потребление кальция у пациентов пожилого возраста составило 554 ± 285 мг [8]. Результаты ранее проведенного в НИИР РАМН исследования свидетельствуют: женщины в постменопаузе получали с продуктами питания несколько больше кальция (705 ± 208 мг/сутки), однако этот показатель зависел от времени года (летом больше, чем зимой), а также от религиозного календаря (во время православных постов потребление кальция с молочными продуктами у части пациентов снижалось до нуля) [9]. Только 5% лиц ежедневно употребляли достаточное количество кальция. Около 75% получали менее 800 мг в сутки, при этом 22% из них – менее одной трети от рекомендованной нормы. 60% пациентов последовали рекомендациям врачей увеличить поступление кальция с пищей, тем не менее этот показатель увеличился в среднем лишь на 134 мг/сут, чего было явно недостаточно, то есть свыше 60% женщин продолжали получать кальций в количестве менее 800 мг/сутки. Кроме того, кишечная абсорбция кальция у лиц после 60 лет, как правило, снижена по причине недостаточной продукции почками активного метаболита витамина D, а также из-за сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта. В то

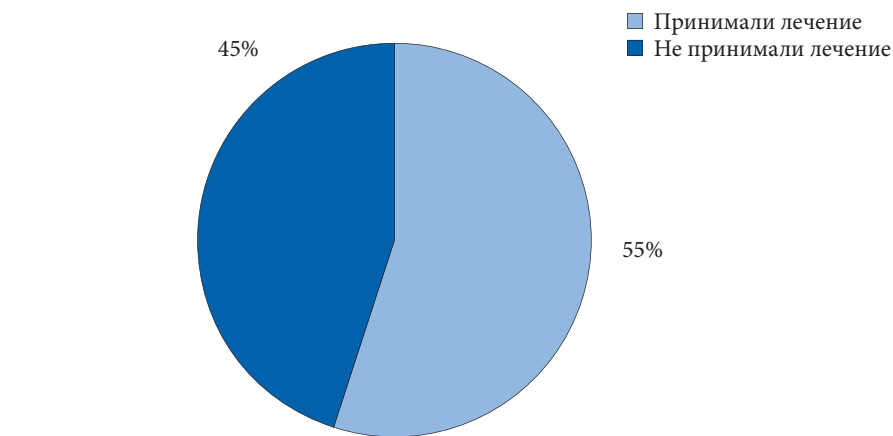


Рис. 3. Частота приема противоостеопоротической терапии после перенесенных малотравматических переломов

же время во многих исследованиях было патогенетически обосновано и доказано, что оптимальным вариантом для восполнения дефицита кальция и витамина D являются комбинированные препараты, так как каждый из компонентов необходим для полноценного проявления эффекта другого [10]. В этой связи в настоящее время предложено следующее решение данной проблемы – объединить в одной упаковке два вида лекарственных веществ, что может повысить как приверженность пациентов лечению, так и его эффективность. Так, представленный на отечественном фармацевтическом рынке препарат Осталон® Кальций-Д («Гедеон Рихтер», Венгрия) выпускается в виде набора и содержит базисный препарат для лечения ОП – 4 таблетки алендроната по 70 мг для приема 1 раз в неделю, а также 28 таблеток, в состав которых входит по 600 мг кальция и 400 МЕ витамина D, для ежедневного приема. Таким образом, пациент, приобретая одну упаковку, сразу получает комплекс лекарств, необходимых для адекватной терапии ОП. Одна из наиболее частых локализаций остеопоротических переломов – тело позвонка. Пациенты часто жалуются на острые боли в спине, а отсутствие вовремя начатого лечения может приводить к хронизации боли, вследствие чего

КЖ пациентов значительно ухудшается.

В нашем исследовании мы оценили КЖ пациентов с переломами позвонков в течение двух недель после перелома. Пациентов также просили отметить показатели КЖ до перелома, затем больные повторно опрашивались через 4 и 12 месяцев.

Во многих исследованиях было патогенетически обосновано и доказано, что оптимальным вариантом для восполнения дефицита кальция и витамина D являются комбинированные препараты, так как каждый из компонентов необходим для полноценного проявления эффекта другого.

Как видно из данных рисунка 4, резкое ухудшение качества жизни отмечалось сразу после перелома, оно не возвращалось к первоначальному уровню даже через 12 месяцев после МП.

Основной вклад в ухудшение КЖ пациента вносит болевой синдром (БС). По этой причине при переломе позвонка и наличии у больного острой или хронической боли необходимо ее быстрое купирование, что невозможно без примене-

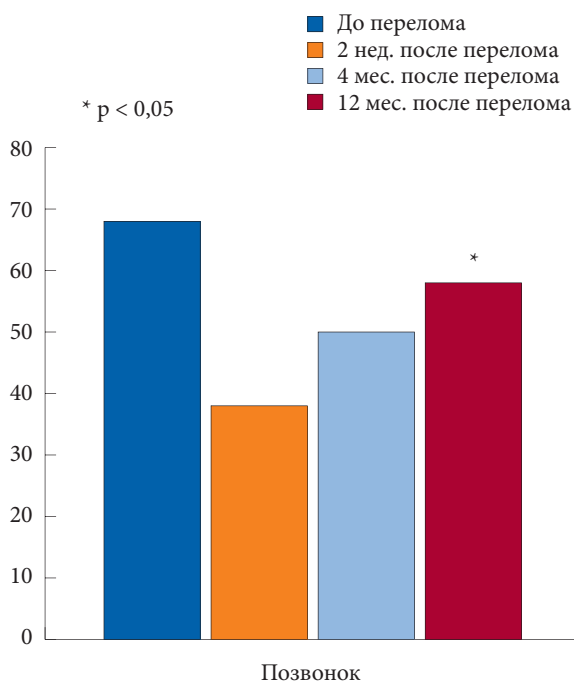


Рис. 4. Динамика состояния здоровья по ВАШ-«термометру» в течение 1 года после перелома

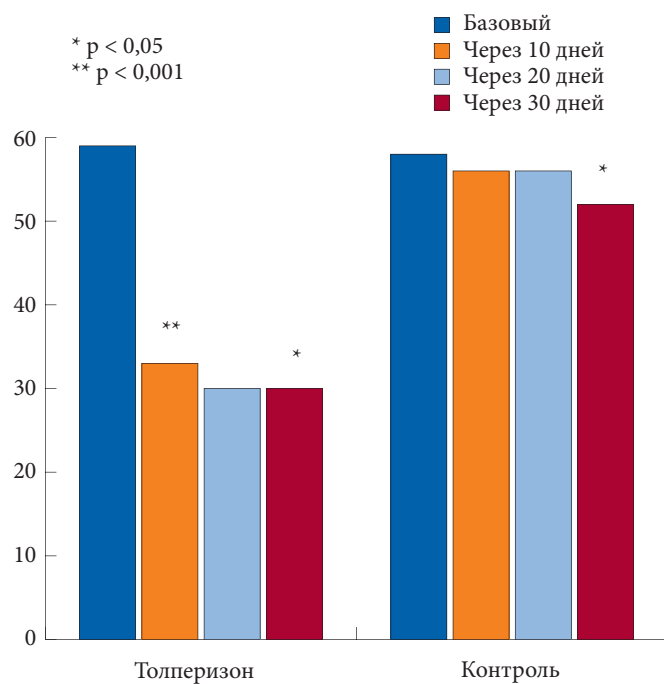


Рис. 5. Динамика болевого синдрома на фоне лечения толперизоном

ния симптоматических средств, к которым относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и миорелаксанты. Использование НПВП у пожилых больных часто ограничено в связи с возможными нежелательными

явлениями. Многих побочных эффектов, характерных для НПВС, лишены миорелаксанты, применение которых патогенетически обосновано в комплексной терапии БС различного генеза. Представителем этой группы лекарственных средств является Мидокалм – миорелаксант центрального действия, воздействующий на несколько звеньев патогенеза боли [11–15]. Препарат продемонстрировал высокую эффективность в снижении болевого синдрома у больных с ОП (рис. 5). Наш опыт показал, что Мидокалм хорошо переносится – нежелательные явления зафиксированы не были, вследствие чего отмены препарата не потребовалось ни у одного из участников наблюдения [16].

Заключение

В настоящее время пациенты в пожилом возрасте, перенесшие МП, в реальной клинической практике часто остаются без противоостеопоротической терапии, что в большей мере связано с тем, что врачи не назначают лечение лицам, не прошедшим денситометрическое обследование (главный критерий

диагноза ОП). В то же время в нашей стране медицинские учреждения не обеспечены необходимым количеством денситометров для обследования всех нуждающихся в этом пациентов. Результаты нашей работы показали: у всех пациентов с МП была снижена МПК, причем в 76% случаев это снижение составляло 2,5 и более стандартных отклонения, что соответствует диагнозу ОП по критериям ВОЗ. Таким образом, врачам в их повседневной практике следует придерживаться клинических рекомендаций, изданных Российской ассоциацией по остеопорозу, в которых на основании зарубежного и отечественного опыта предлагается назначать противоостеопоротическую терапию всем пациентам после перенесенного МП без обязательного измерения МПК. Необходимо помнить, что патогенетическая терапия проводится на фоне адекватного поступления кальция и витамина D с продуктами питания. Кроме того, рекомендуется симптоматическая терапия для снижения болевого синдрома, что позволит улучшить КЖ пациентов после МП. 🌐

Представленный на отечественном фармацевтическом рынке препарат Осталон® Кальций-Д («Гедеон Рихтер», Венгрия) выпускается в виде набора и содержит базисный препарат для лечения остеопороза – 4 таблетки алендроната по 70 мг для приема 1 раз в неделю, а также 28 таблеток, в состав которых входит по 600 мг кальция и 400 МЕ витамина D, для ежедневного приема. Таким образом, пациент, приобретая одну упаковку, сразу получает комплекс лекарств, необходимых для адекватной терапии остеопороза.

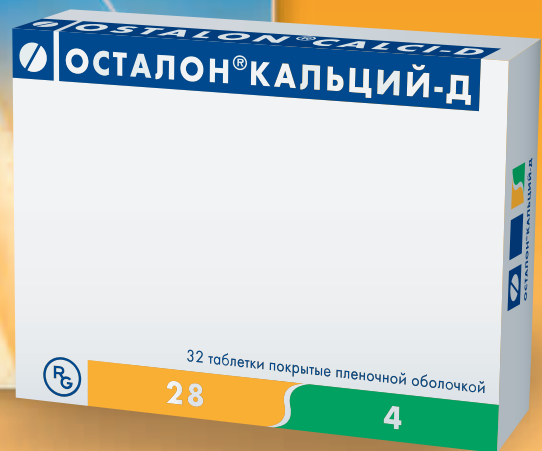
ОСТАЛОН® КАЛЬЦИЙ-Д

70 мг алендроната

600 мг кальция

400 МЕ витамина Д₃

Три компонента комплексной
терапии остеопороза!



- Соответствует Российским и Европейским рекомендациям по лечению остеопороза
- Достоверно снижает риск остеопоротических переломов
- Обеспечивает высокую приверженность пациентов к лечению



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия): г. Москва 119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 363-3950, Факс: (495) 363-3949, e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru



¹ ГОУ ДПО
«Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования
Росздрава»
² Городской
консультативно-
диагностический
центр профилактики
остеопороза
Клинической
ревматологической
больницы № 25,
Санкт-Петербург

Клиническое обоснование применения ибандроната в лечении остеопороза

Д. м. н. Е.Г. ЗОТКИН^{1,2}, Ю.А. САФОНОВА²

В статье обсуждаются результаты нескольких рандомизированных и ретроспективных исследований, посвященных применению ибандроната у пациентов с остеопорозом. Показано, что использование ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов.

Остеопороз – системное заболевание скелета, наблюдающееся преимущественно у людей пожилого и старческого возраста и проявляющееся переломами различной локализации. Медико-социальная значимость остеопоротических переломов заключается в ограничении повседневной физической активности пациентов и увеличении смертности. Переломы проксимального отдела бедра несут наибольшую угрозу для жизни. Так, от 12 до 45% больных умирают в течение первого года после возникновения перелома [1]. До половины всех пациентов, выживших после перелома шейки бедра, утрачивают способность самостоятельно передвигаться. При этом следует учитывать, что

возникший перелом достоверно повышает риск развития повторных переломов, в первую очередь той же локализации (табл. 1) [2]. Вместе с тем в 5-летнем проспективном когортном исследовании, проведенном J.R. Center и соавт. (1999), было показано, что компрессионные переломы тел позвонков также увеличивают риск смерти (табл. 2) [3]. Таким образом, при переломе, обусловленном остеопорозом, врач должен использовать активную лечебную тактику. Основной целью лечения остеопороза является предотвращение всех типов переломов, включая компрессионные переломы позвоночника и некоторые другие внепозвоночные переломы, в том числе проксимального отдела бедра. Достижение указанной цели

возможно лишь при сочетанном применении комбинированных препаратов кальция и витамина D, специфических антиостеопоротических препаратов, а также при воздействии на модифицируемые факторы риска ОП и переломов.

В настоящее время к основным антиостеопоротическим препаратам, применяемым в странах ЕС и США, относятся бисфосфонаты, стронция ранелат, кальцитонин лосося, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, производные паратиреоидного гормона. Выбор класса лекарственного средства основывается на механизме действия, способе и режиме применения препарата, наличии дополнительных эффектов, ограничений, связанных с известными возможными побочными эффектами. Если же речь идет о выборе конкретного препарата из группы бисфосфонатов (БФ), то следует отметить, что существенных различий между ними не наблюдается. Это может вызвать у врача затруднения в принятии решения о том, каким препаратом следует начинать лечить пациента с остеопорозом. В России зарегистрированы все известные азотсодержащие БФ: алендронат, ризедронат, ибандронат, золедронат. Широкий



спектр показаний для БФ основан на результатах многочисленных клинических исследований. Бисфосфонаты используются для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин. Отличительной особенностью БФ является то, что они способны снижать риски всех основных остеопоротических переломов (позвоночника, проксимального отдела бедренной кости и других внепозвоночных переломов). Данное положение доказано для алендроната [4], ризедроната [5], золедроната [6], ибандроната [7]. Именно это обстоятельство позволяет относить препараты этой группы к первой линии терапии. Другой принципиальной характеристикой БФ является возможность их использования в интермиттирующем режиме, от приема одной таблетки один раз в неделю (алендронат, ризедронат) до одного раза в месяц (ибандронат).

Еще одним крупным достижением в эволюции БФ можно считать появление внутривенных форм, что позволило значительно сократить количество введений на курс лечения (один раз в квартал для ибандроната и один раз в год для золедроната). Сегодня это дает возможность применять их в тех случаях, когда терапия абсолютно показана, но существует лекарственная непереносимость в виде различных побочных эффектов со стороны ЖКТ (при использовании БФ внутрь). Вместе с тем применение внутривенных форм БФ способствовало достижению практически 100-процентной приверженности пациентов лекарственной терапии.

Единственным БФ, который имеет форму как для перорального (таблетки), так и для внутривенного применения (шприц), является ибандронат (Бонвива, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»).

Целый ряд клинических исследований I и II фазы подтвердил, что оптимальной дозой ибандроната следует считать 2,5 мг/день, учи-

Таблица 1. Риск повторных переломов после переломов различной локализации

Локализация первичного перелома	Риск повторных переломов (OR)		
	предплечья	позвоночника	шейки бедра
Предплечье	3,3	1,7	1,9
Позвонки	1,4	4,4	2,3
Шейка бедра	1,4	2,5	2,3

Таблица 2. Показатели общей смертности от основных остеопоротических переломов

Локализация переломов	Риск смерти	
	Женщины	Мужчины
Проксимальный отдел бедра	2,2	3,2
Позвоночник	1,7	2,4

тывая положительное влияние на минеральную плотность костной ткани (МПК) и биохимические маркеры костного обмена [8]. Исследование III фазы BONE (oral iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trail in North america and Europe) продемонстрировало эффективность как ежедневной дозы (2,5 мг/день), так и дозы, назначенной по интермиттирующей схеме (20 мг в течение 12 дней подряд каждые 3 месяца). Было показано, что прирост МПК оказался сопоставимым в обеих параллельных группах, а относительный риск позвоночных переломов достоверно снизился через 3 года по сравнению с группой плацебо на 62% и 50% соответственно ($p < 0,001$) [9]. В общей исследуемой популяции не удалось получить данных о снижении риска внепозвоночных переломов. Однако дизайн исследования не предполагал решения этой задачи. Вместе с тем при проведении post-hoc-анализа статистически значимо снизился риск внепозвоночных переломов на 69% ($p < 0,01$) у женщин с высоким риском, T-критерий которых был ниже $-3,0$ SD. Таким образом, исследование BONE убедительно продемонстрировало, что использование интермиттирующих режимов применения ибандроната приводит к сниже-

нию риска переломов, а годовая кумулятивная доза в этом случае должна быть выше, чем при применении препарата внутрь ежедневно.

При переломе, обусловленном остеопорозом, врач должен использовать активную лечебную тактику. Основной целью лечения остеопороза является предотвращение всех типов переломов, включая компрессионные переломы позвоночника и некоторые другие внепозвоночные переломы, в том числе проксимального отдела бедра.

Для подтверждения оптимальной дозы ибандроната при его применении 1 раз в месяц были проведены 2 рандомизированных клинических исследования (РКИ). В ходе пилотного многоцентрового (5 центров) рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования MOPS (Monthly Oral Pilot Study) исследовалось влияние различных доз ибандроната



(50 мг, 100 мг и 150 мг один раз в месяц) на показатели костной резорбции у 144 здоровых женщин постменопаузального периода. Ибандронат эффективно подавлял костную резорбцию, что выразилось в достоверном снижении уровней маркеров костного обмена, при этом в группах пациентов, получавших 100 мг и 150 мг, костная резорбция снижалась на 40,7% и 56,7% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо) [10]. В связи с небольшим числом участниц исследования возникла необходимость в дальнейшей оценке перорального приема ибандроната 1 раз в месяц, в связи с чем было инициировано исследование MOBILE (the Monthly Oral iBandronate In LadiEs).

Бисфосфонаты используются для лечения постменопаузального и сенильного остеопороза, глюкокортикоидного остеопороза и остеопороза у мужчин. Они способны снижать риски всех основных остеопоротических переломов (позвоночных, проксимального отдела бедренной кости и других внепозвоночных переломов).

MOBILE представляло собой многоцентровое (65 центров, 1609 пациенток) рандомизированное двойное слепое в параллельных группах исследование III фазы, которое проводилось с целью сравнения эффективности и безопасности перорального приема ибандроната один раз в месяц (в разных режимах и дозах) и ежедневного приема 2,5 мг препарата. Через год средние показатели МПК в поясничном отделе увеличились на 4,3%, 4,1%, 4,9% и 3,9% при пероральном приеме препарата 50 мг 2 дня

подряд 1 раз в месяц, 100 мг 1 раз в месяц, 150 мг 1 раз в месяц и 2,5 мг ежедневно соответственно [9, 11]. Дисперсионный анализ ANOVA позволил доказать более высокую эффективность 150 мг 1 раз в месяц по сравнению с ежедневным приемом препарата. Примерно одинаковая динамика прироста МПК позвоночника отмечалась через 2 года непрерывного приема ибандроната во всех режимах его использования (+5,3%, +5,6%, +6,6% и +5,0%). Кроме того, отмечалось увеличение показателей МПК в проксимальном отделе бедра в течение двух лет наблюдения, при этом прирост МПК при приеме дозы 150 мг ежемесячно был достоверно выше, чем при ежедневном приеме 2,5 мг ($p < 0,05$) [12]. Статистический анализ продемонстрировал преимущество дозы 150 мг в месяц по сравнению с другими режимами использования ибандроната. Результаты исследований последовательно подтверждали, что однократный пероральный прием 150 мг ибандроната не ассоциировался с повышенным риском развития дополнительных побочных эффектов, а профиль безопасности не отличался от группы плацебо. Возможность использования ибандроната для лечения постменопаузального остеопороза в виде внутривенных введений была исследована в нескольких программах. Исследование DIVA (Dosing IntraVenous Administration) показало сопоставимость влияния ибандроната на МПК и костные маркеры при различных способах внутривенного введения препарата (2 мг каждые 2 месяца или по 3 мг каждые 3 месяца) в сравнении с ежедневным пероральным приемом 2,5 мг [13]. Через 2 года лечения в группе больных, получавших 3 мг ибандроната внутривенно, прирост МПК в позвоночнике составил 6,3%, а в группе, получавшей 2,5 мг внутрь ежедневно, лишь 4,8% ($p < 0,05$). По количеству нежелательных явлений оба способа введения препарата су-

щественно не отличались друг от друга, однако следует отметить, что при внутривенном введении чаще встречался гриппоподобный синдром (4,9%). В основном он наблюдался при первом введении препарата, продолжался в течение первых суток, характеризовался слабой или средней степенью интенсивности и разрешался самостоятельно или после приема жаропонижающих средств.

На основании полученных в ходе многочисленных клинических исследований результатов оценки эффективности ибандроната при различных способах применения (внутри и внутривенно), а также дозах и режимах было высказано предположение, что использование бисфосфонатов реже, чем 1 раз в неделю (алендронат и ризедронат), требует назначения более высоких доз. На основании этого была рассчитана годовая кумулятивная доза (ГКД), которая для ибандроната определяется с учетом биодоступности препарата при его назначении внутрь (0,6%) или при внутривенном введении (100%). ГКД рассчитывалась путем умножения однократной дозы на количество доз, принимаемых в течение года. Например, ГКД при пероральном приеме 150 мг ибандроната ежемесячно составляет $150 \times 12 \times 0,006 = 10,8$ мг, а при ежедневном приеме – $2,5 \times 365 \times 0,006 = 5,5$ мг.

Принятая концепция ГКД послужила основанием для проведения метаанализа клинических исследований ибандроната, в которых оценивались риски всех внепозвоночных переломов двумя независимыми группами под руководством А. Cranney и S.T. Harris. Частота переломов через 2 года определялась с помощью анализа «время до наступления события» методом Каплана – Мейера, а терапевтический эффект (относительный риск) – на основании Сох-регрессионной модели. В метаанализ, проведенный А. Cranney, было включено два схожих по дизайну и критери-



Таблица 3. Относительный риск переломов различной локализации в группах пациентов, получавших ибандронат ежемесячно и бисфосфонаты еженедельно

Локализация перелома	Относительный риск	Скорректированный относительный риск (95% ДИ)	P
Позвоночник	0,44	0,36 (0,18–0,75)	0,006
Бедро	1,07	1,06 (0,61–1,83)	0,840
Невертебральные	0,97	0,88 (0,71–1,09)	0,255
Все клинические	0,90	0,82 (0,66–1,00)	0,052

ям включения исследования MOBILE и DIVA. В результате было показано, что применение высоких доз ибандроната в течение 2 лет, соответствующих ГКД 12 мг (3 мг внутривенно ежеквартально или 2 мг внутривенно каждые 2 месяца) или 10,8 мг и более (150 мг внутрь ежемесячно), приводило к достоверному снижению риска внепозвоночных переломов на 38% по сравнению с используемой ГКД 5,5 мг. Соответственно, увеличивалось время до возникновения нового внепозвоночного перелома [14]. S.T. Harris и соавт. включили в метаанализ четыре клинических исследования (BONE, MOBILE, DIVA, IV Dose Fracture Study). Через два года в группе, получавшей высокие дозы ибандроната (ГКД \geq 10,8 мг), отмечено статистически значимое снижение риска всех клинических переломов на 28,8%, всех внепозвоночных переломов на 29,9% и на 34,4% – основных внепозвоночных переломов (ключицы, плеча, запястья, таза, бедра и голени) по сравнению с группой плацебо [15].

Таким образом, применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как позвоночных, так и внепозвоночных переломов.

Логичным продолжением целого ряда РКИ, посвященных оценке эффективности ибандроната, стало ретроспективное исследование, получившее название VIBE (eValuation of IBandronate

Efficacy), в котором в качестве источника информации были использованы базы данных медицинских страховых компаний США, регистрирующие пациентов, которым выписываются рецепты на тот или иной бисфосфонат [16]. Авторами были сформулированы две основные задачи: 1) выяснить, существуют ли различия в рисках переломов у приверженных лечению пациентов, получавших ибандронат 150 мг каждый месяц или любой другой бисфосфонат для перорального приема (алендронат в дозе 35 и 70 мг в неделю, ризедронат 35 мг в неделю); 2) определить, каковы риски переломов у всей популяции пациентов, которым был выписан хотя бы один рецепт на пероральный бисфосфонат, вне зависимости от их приверженности. В исследование вошли женщины старше 45 лет, включенные в программу медицинского страхования, которым был впервые назначен ибандронат, алендронат или ризедронат. В первичный анализ были включены 64 182 пациентки, которые получали лечение на протяжении более 90 дней (ибандронат – $n = 7345$, бисфосфонат еженедельно – $n = 56 837$). Наблюдение за пациентками осуществлялось в среднем в течение 7 месяцев.

Риски переломов шейки бедра, невертебральных переломов и всех клинических переломов оказались одинаковыми в обеих группах пациентов, начавших принимать пероральные бисфосфонаты: частота переломов

в группе, получавшей бисфосфонаты еженедельно, составила 1,5%, а в группе, получавшей ибандронат ежемесячно, – 1,4%, то есть была минимальной. Вместе с тем следует отметить, что количество вертебральных переломов при применении ибандроната оказалось достоверно меньше – примерно в 2 раза (0,11% против 0,24%, $p < 0,006$ соответственно) (рис. 1).

Единственным бисфосфонатом, который имеет форму как для перорального (таблетки), так и для внутривенного применения (шприц), является ибандронат (Бонвива, «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.»).

Поскольку включенные в исследование пациенты различались по некоторым характеристикам, оценивался не только относительный риск остеопоротических переломов, но и скорректированный относительный риск с помощью Соx-регрессионной модели с поправкой на возраст, предшествующие переломы, показатели МПК и предшествующую лекарственную терапию (табл. 3). Сравнительные результаты проведенного анализа не изменились: риск вертебральных переломов на фоне применения ибандроната был достоверно меньше, чем при приеме других

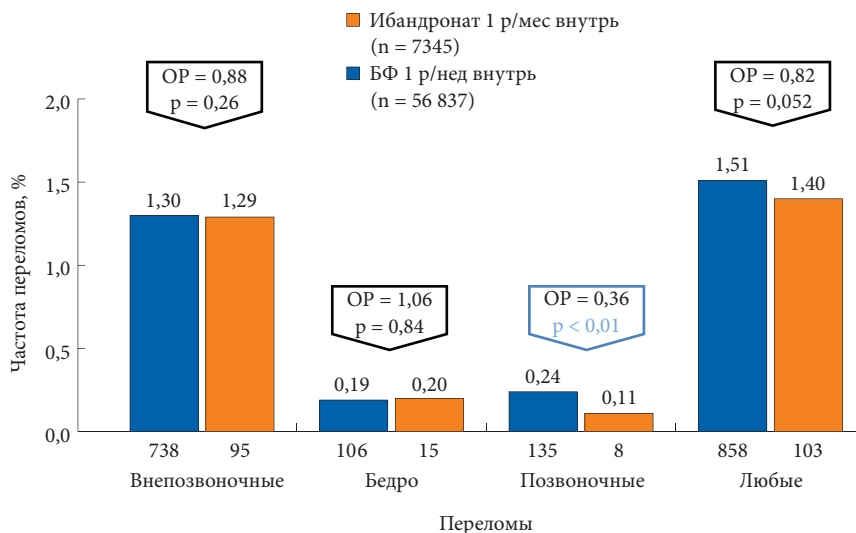


Рис. 1. Частота (%) и риск (ОР) переломов в группах пациентов, получавших бисфосфонаты еженедельно и ибандронат ежемесячно*

* Fx обозначает абсолютное число переломов. ОР отражает скорректированное ОР (отношение рисков) с помощью регрессионной модели Соx в связи с потенциальным смещением переменных.

пероральных бисфосфонатов (ОР = 0,36; p = 0,006).

Сложной задачей при анализе данных ретроспективных сравнительных исследований является учет всех переменных, способных вызвать смещение результатов. В связи с этим авторами была предпринята попытка избежать подобных погрешностей при проведении статисти-

ческие с клинической точки зрения результаты были получены при сопоставлении эффективности ибандроната и алендроната. Так, в исследовании VIBE убедительно показано, что относительный риск вертебральных и всех клинических остеопоротических переломов оказался достоверно меньшим в группе пациентов, получавших ибандронат, чем в группе алендроната (ОР = 0,34; p = 0,004 и ОР = 0,8; p = 0,045 соответственно). При анализе группы пациентов старше 65 лет, которая пополнилась за счет лиц с диагностированным остеопорозом, риск всех клинических переломов был меньше при применении ибандроната по сравнению с использованием других пероральных бисфосфонатов (ОР = 0,65; p = 0,033).

Таким образом, ретроспективное наблюдательное когортное исследование VIBE продемонстрировало, что в условиях реальной клинической практики у пациентов, которые в течение 1 года принимали ибандронат или другой пероральный бисфосфонат в еженедельном режиме, риски невертебральных переломов в целом и переломов шейки бедра

в частности имеют тенденцию к снижению. Это исследование подтвердило, что по эффективности ибандронат сопоставим с другими бисфосфонатами, такими как алендронат и ризедронат. Риск вертебральных переломов оказался существенно ниже у приверженных лечению пациентов, получавших ибандронат в дозе 150 мг один раз в месяц, по сравнению с пациентами, принимавшими другие бисфосфонаты еженедельно.

Программа изучения эффективности и переносимости ибандроната, основанная на рандомизированных клинических исследованиях и когортных проспективных и ретроспективных наблюдательных исследованиях, позволила существенно расширить представления о возможностях бисфосфонатов в лечении остеопороза. Применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального остеопороза. 🌟

Применение ибандроната в дозе 150 мг внутрь ежемесячно и 3 мг внутривенно ежеквартально (зарегистрированные лекарственные формы) способствует снижению риска как вертебральных, так и невертебральных переломов, что является главной целью лечения постменопаузального остеопороза.

ческой обработки. Был выполнен тщательный анализ на чувствительность в подгруппах пациентов. Наиболее значимые и важ-

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, покрытие 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 целиком, заливая 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 органа пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного поражения пищевода следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу.

Особые указания - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию.

Пациентам следует употреблять достаточное количество кальция и витамина D. 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. У пациентов, принимавших бисфосфонаты, имели место случаи остеонекроза челюсти.

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). 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 Lapp или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

Условия отпуска из аптеки. 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).

Дата выхода – февраль 2011 г. 2010-0151

Бонвива®
ибандроновая кислота
Одна-единственная!

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





Патогенез, профилактика и лечение глюкокортикоидного остеопороза у женщин в период постменопаузы

К. м. н. Л.А. МАРЧЕНКОВА, д. м. н., проф. А.В. ДРЕВАЛЬ,
к. м. н. Е.Ю. ПОЛЯКОВА

Среди разнообразных форм вторичного остеопороза по распространенности и медико-социальному значению первое место занимает глюкокортикоидный остеопороз (ГКО), который развивается на фоне длительного постоянного приема глюкокортикоидов (ГК) либо вследствие эндогенной гиперсекреции ГК надпочечниками. В настоящее время прием ГК считается основной причиной развития вторичного остеопороза как у женщин, так и у мужчин [8, 19].

Влияние ГК на кость

В Великобритании системные ГК (СГК) принимает около 1% взрослого населения, а среди возрастной группы 70–79 лет – до 2,4% [37]. ГК-терапия приводит к быстрому снижению минеральной плотности кости (МПК), при этом наиболее существенные потери наблюдаются в первый год использования ГК, особенно в течение первых 6 месяцев, и могут достигать 20% [17]. Женщины в постменопаузе подвержены большому риску развития ГКО в связи с дефицитом половых гормонов, который приводит к активной потере костной массы, поэтому риск развития переломов у данной категории больных очень высок [14, 38].

При использовании СГК быстрое снижение МПК наблюдается в губчатой кости уже в первый год от начала терапии [17]. Именно поэтому, по данным большинства исследований, при ГКО в первую очередь возрастает вероятность развития переломов в костях с трабекулярным типом строения: телах позвонков, ребрах, костях таза, головке бедренной кости, дистальном отделе лучевой и проксимальном отделе плечевой кости [8, 25]. У больных, получающих ГК, относительный риск таких переломов в несколько раз выше, чем

в общей популяции. У женщин в постменопаузе на фоне терапии СГК при снижении МПК на 1 стандартное отклонение риск переломов позвоночника возрастает на 85%, а в случае увеличения суточной дозы на 10 мг – на 62% [38]. Возникающие компрессионные деформации тел позвонков могут вызывать боль, приводить к снижению двигательной активности и влиять на психологическое состояние пациентки. Последние исследования показывают, что длительное использование СГК ведет к снижению МПК и увеличению роста числа переломов также в кортикальной костной ткани, в частности в шейке бедра [37]. Кроме того, имеются данные об увеличении относительного риска переломов бедра даже при периодическом использовании коротких курсов СГК в связи с обострением заболевания [39]. Риск возникновения переломов увеличивается с возрастанием суточной и совокупной доз, а также длительности приема ГК [8, 25, 36]. При этом многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз СГК не существует, так как риск переломов значимо повышается даже при



дозе 2,5–7,5 мг/сут [36]. В этой связи решением Американской коллегии ревматологов доза ГК, не требующая денситометрического контроля, снижена с 7,5 до 5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте [28].

Принимая во внимание выраженное негативное действие СГК на костную ткань, большой практический интерес вызывает внедрение ингаляционных ГК (ИГК). Считается, что ИГК более безопасны по отношению к костной ткани, чем пероральные, поскольку оказывают локальное действие и быстро метаболизируются в печени. В частности, установлено, что относительный риск переломов у больных, принимающих ИГК, несколько выше, чем в группе контроля, но не отличается от группы больных, получавших только бронхорасширяющие препараты [35]. По результатам метаанализа, опубликованного в Cochrane Review, применение ИГК не приводит к снижению МПК и увеличению риска переломов [21]. С другой стороны, имеются данные о нежелательном влиянии ИГК на костную ткань как в случае применения высоких доз ингаляционных препаратов, так и вследствие предшествующего приема пероральных ГК, большой длительности терапии и исходно низкой костной массы у пациентов [1]. Кроме того, некоторые авторы указывают на увеличение костных потерь при приеме ИГК в постменопаузе в связи с низким уровнем эстрогенов [16]. По результатам проведенного в МОНКИ им. М.Ф. Владимирского исследования, включившего 81 женщину в постменопаузе, получавшую терапию различными формами ГК, и 123 женщины в постменопаузе в составе группы контроля, ИГК не оказывают значимого влияния на уровень МПК и риск переломов, однако постоянный прием высоких доз является дополнительным фактором риска развития остеопороза у женщин в постменопаузе [4].

На обратимость изменений в костной ткани при отмене ГК или устранении гиперсекреции ГК надпочечниками указывали многие исследователи [27, 36]. В частности, при достижении ремиссии болезни Иценко – Кушинга происходит увеличение плотности костной ткани как в телах позвонков, так и в бедре, что говорит об обратимости стероидного поражения костей [27]. Как показали наши исследования, восстановление МПК у женщин, страдающих болезнью Иценко – Кушинга, наблюдается в среднем в первые 5 лет лабораторной ремиссии заболевания [3]. Кроме того, у женщин в фазе стойкой ремиссии болезни Иценко – Кушинга и в период физиологической постменопаузы отмечаются в целом более высокие показатели массы тела, значимо большие значения МПК в позвоночнике и проксимальном отделе бедра, а также меньшая активность процессов резорбции и костеобразования по сравнению с женщинами в постменопаузе без гиперкортицизма в анамнезе. Существенное снижение костной массы на фоне ремиссии наблюдается только в поздний период постменопаузы – 10 лет и более [3].

Патогенез ГКО у женщин в постменопаузе

Развитие ГКО связано с нарушением баланса между процессами костного ремоделирования: происходит подавление формирования костной ткани при одновременной активации костной резорбции.

ГК оказывают прямой подавляющий эффект на активность остеобластов, замедля дифференцировку клеток-предшественников остеобластов за счет воздействия на их ядерные стероидные рецепторы. Кроме того, ГК усиливают апоптоз остеобластов, который считается основополагающей причиной развития ГКО. Одним из механизмов усиления апоптоза остеобластов и остецитов счи-

тается ингибирование ГК гена транскрипции интерлейкина-11, что в конечном счете приводит к подавлению костного образования [12]. ГК также ослабляют синтез коллагена I типа за счет угнетения экспрессии соответствующего гена, уменьшают выработку простагландинов, интерлейкинов 1 и 6, местных факторов роста костной ткани ИФР-1, ТФР-β, в результате чего подавляется костеобразование [19]. По данным ряда гистоморфометрических исследований, в результате прямого действия ГК на костное формирование количество обновленной кости в каждом цикле ремоделирования сокращается на 30% [24].

Механизм, ведущий к усилению костной резорбции в результате воздействия ГК, остается до конца не раскрытым. Известно, что ГК снижают абсорбцию кальция в кишечнике, способствуют уменьшению тубулярной реабсорбции кальция, возрастанию его экскреции с мочой, и вследствие негативного кальциевого баланса развивается вторичный гиперпаратиреозидизм, который активизирует процессы резорбции

Многочисленные исследования показали, что безопасных в отношении костной ткани доз системных глюкокортикоидов не существует, так как риск переломов значительно повышается даже при дозе 2,5–7,5 мг/сут.

в костной ткани [15]. Однако, по данным некоторых авторов, у больных, принимающих высокие дозы ГК, абсорбция кальция и уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови соответствовали норме [26]. Другой механизм резорбтивного эффекта ГК заключается в их влиянии на систему регуляторных белков, играющих важную роль в процессе ремоделиро-



вания костной ткани – систему остеопротегерин-RANK-RANKL. Установлено, что ГК снижают продукцию остеопротегерина и увеличивают выработку RANK-лиганда, что приводит к стимуляции пролиферации и повышению резорбтивной активности остеокластов [20].

При заболеваниях, сопровождающихся эндогенным гиперкортицизмом, избыточная продукция эндогенных ГК оказывает негативное действие на репродуктив-

зы снижается на 90%, а уровень циркулирующего тестостерона падает на 25–50% [15]. У женщин с наступлением менопаузы увеличивается скорость костного ремоделирования, повышается резорбция кости и снижается процесс остеосинтеза, что приводит к необратимым потерям костной массы [15]. Избыток ГК ведет к подавлению синтеза андростендиона, вырабатываемого в надпочечниках, и, как следствие, к уменьшению выработки экстрагонального эстрогена и эстрадиола, что увеличивает риск развития остеопороза в постменопаузе [14, 38].

Медикаментозная терапия и профилактика остеопороза у женщин в постменопаузе, принимающих ГК

Подходы к профилактике ГКО имеют определенные особенности в различных группах пациентов. Первичную профилактику необходимо проводить для предупреждения потери МПК у всех больных, начинающих прием ГК длительностью не менее трех месяцев. Целью вторичной профилактики (или лечения) является предотвращение дальнейших костных потерь и переломов у пациентов с низкой МПК и/или наличием переломов в анамнезе на фоне длительной ГК-терапии [5]. Профилактические мероприятия должны быть также направлены на устранение факторов риска и профилактику падений. Имеются данные, что ранняя активная профилактика и лечение могут не только замедлить потерю костной массы у больных, принимающих ГК, но и частично ее восстановить [1].

Препаратами первой линии лечения ГКО в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения

ГКО применяются бисфосфонаты алендронат натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

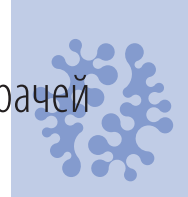
Алендронат натрия. В исследовании К. Saag и соавт. (1998) было выявлено достоверное увеличение МПК позвоночника и бедра при использовании алендроната в дозах 5 и 10 мг/сут в сочетании с кальцием и витамином D независимо от пола и возраста больных, дозы и продолжительности ГК-терапии [32]. Кроме того, через 2 года наблюдения у женщин в постменопаузе было отмечено снижение риска новых переломов тел позвонков на 90% по сравнению с группой плацебо [7]. В другом рандомизированном открытом сравнительном исследовании алендронат в дозе 10 мг/сут за два года лечения более значимо увеличивал МПК позвоночника (на 5,9%) и шейки бедра (на 0,9%) и предотвращал возникновение новых переломов по сравнению с кальцитриолом в дозе 0,5–0,75 мкг/сут и эргокальциферолом в дозе 30 000 МЕ в неделю [34]. Важно, что препарат эффективен у женщин как до наступления менопаузы, так и после.

Несколько плацебоконтролируемых рандомизированных исследований посвящено эффективности *ризедроната натрия* при ГКО. В РКИ, включившем 224 мужчины и женщины, только начинающих длительный прием ГК, пациенты получали ризедронат в дозировке 2,5 или 5 мг/сут в день или плацебо. Через 12 месяцев в группе лечения ризедронатом в дозе 5 мг/сут по сравнению с плацебо была достоверно выше МПК позвоночника (на $3,8 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$), шейки бедра (на $4,1 \pm 1,0\%$, $p < 0,001$) и трохантера (на $4,6 \pm 0,8\%$, $p < 0,001$), а также наметилась тенденция к снижению риска позвоночных переломов ($p = 0,072$) [11]. В другом крупном рандомизированном исследовании с участием 290 мужчин и женщин, уже получающих преднизолон в дозе $\geq 7,5$ мг/сут в течение 6 месяцев и более, ризедронат в дозе 5 мг достоверно по сравнению с плацебо

Препаратами первой линии лечения глюкокортикоидного остеопороза в целом и у женщин в постменопаузе в частности заслуженно считаются бисфосфонаты – аналоги неорганического пирофосфата, которые прочно связываются с кристаллами гидроксиапатита кости в местах костного ремоделирования и подавляют костную резорбцию. В настоящее время для лечения ГКО применяются бисфосфонаты алендронат натрия, ризедронат натрия и золедроновая кислота.

ную систему, снижая продукцию лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрогена, что также является фактором активации костной резорбции. У женщин с аменореей на фоне болезни Иценко – Кушинга уровень эстрадиола существенно ниже, чем у больных с олигоменореей или нормальным менструальным циклом, и зависит в большей степени от уровня сывороточного кортизола, а не от уровня циркулирующих андрогенов [22].

В постменопаузе выраженные костные потери активируются возникающим дефицитом половых гормонов, так как уровень эстрадиола в течение менопау-



через 12 месяцев повышал МПК в позвоночнике, шейке бедра и трохантере и достоверно снижал риск переломов позвонков на 70% по сравнению с плацебо ($p = 0,042$) [30]. Кроме того, ряд исследований продемонстрировал позитивное действие ризедроната на костную ткань у пациентов, получающих ГК по поводу ревматоидного артрита.

Золедроновая кислота обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов. В крупном трехлетнем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании 7765 женщин с постменопаузальным остеопорозом были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой (5 мг внутривенно 1 раз в год) или группу плацебо. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков, по данным рентгеноморфометрии, за три года наблюдения на 70% в сравнении с плацебо (3,3% в группе лечения против 10,9% для плацебо; относительный риск 0,30; 95% ДИ 0,24–0,38) и снижению риска переломов бедра на 41% (1,4% в группе лечения против 2,5% для плацебо; относительный риск 0,59; 95% ДИ 0,42–0,83). Наблюдалось также снижение периферических переломов, всех клинических переломов и клинических переломов позвонков на 25%, 33% и 77% соответственно ($p < 0,001$ для всех сравнений) [10].

Золедроновая кислота продемонстрировала также высокую эффективность в профилактике и лечении ГКО. В мультицентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность однократной внутривенной инфузии золедроновой кислоты в сравнении с терапией ризедронатом в дозе 5 мг в день [29]. 833 мужчины и женщины были рандомизированы на группу лечения золедроновой кислотой ($n = 416$) или ризедронатом ($n = 417$). Из числа рандомизиро-

ванных больных была выделена подгруппа лечения ГКО – пациенты, получавшие ГК уже более трех месяцев (272 пациента на золедроновой кислоте и 273 на ризедронате), и подгруппа профилактики – больные, лечившиеся ГК на момент скрининга менее трех месяцев (по 144 пациента на каждом методе терапии). Уже через 6 месяцев терапии золедроновой кислоты показала более высокую эффективность в отношении МПК позвоночника и бедра по сравнению с ризедронатом в обеих подгруппах. Через 12 месяцев прирост МПК поясничных позвонков при лечении золедроновой кислотой был значимо выше по сравнению с ризедронатом как в подгруппе лечения (различия между группами составили 1,36%; 95% ДИ 0,67–2,05), так и в подгруппе профилактики (соответственно 1,96%; 95% ДИ 1,04–2,88). В обеих подгруппах при лечении золедроновой кислотой по сравнению с ризедронатом наблюдался больший прирост МПК в шейке бедра, трохантере и проксимальном отделе бедра в целом. Кроме того, лечение золедроновой кислотой способствовало более выраженному замедлению костной резорбции по сравнению с ризедронатом – в обеих подгруппах в первом случае через 12 месяцев наблюдалось более значимое снижение маркеров резорбции β -СТх и P1NP. Число новых позвоночных переломов на фоне обоих методов лечения было очень низким и статистически не различалось [29]. Таким образом, однократная внутривенная инфузия золедроновой кислоты, вероятно, более эффективна в предотвращении костных потерь, чем ризедронат, при проведении профилактики и лечения остеопороза у пациентов, получающих ГК.

Другие фармакологические препараты, применяемые для лечения и профилактики ГКО, относятся ко второй линии терапии или применяются в составе комбинированных схем лечения.

Эстроген-гестагенная терапия (ЭГТ). Исследований по оценке эффективности ЭГТ при ГКО сравнительно мало. В большинстве исследований у женщин, получающих ГК в постменопаузальном периоде, на фоне ЭГТ наблюдалось повышение МПК в позвоночнике и шейке бедра без снижения риска переломов [5]. Наше исследование показало, что по влиянию на МПК и биохимические костные маркеры препараты ЭГТ одинаково эффективны в профилактике постменопаузального остеопороза и ГКО [2].

Паратиреоидный гормон. В двойном слепом рандомизированном исследовании продолжительностью 18 месяцев, включившем 428 пациентов, принимающих СГК более трех месяцев в дозе ≥ 5 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте, изучали эффективность терипаратида (20 мкг/сут) в сравнении с алендронатом (10 мг/сут ежедневно) [33]. В группе лечения терипаратидом отмечен значимо больший прирост МПК: через 6 месяцев в поясничном отделе позвоночника, а через 12 месяцев – в проксимальном отделе бедра. Через 18 месяцев повышение МПК поясничного отдела позвоночника составило $7,2 \pm 0,7\%$ в группе

Золедроновая кислота обладает самым мощным антирезорбтивным действием в ряду применяемых в клинической практике современных бисфосфонатов.

терипаратида против $3,4 \pm 0,7\%$ в группе алендроната ($p < 0,001$). Значимые различия получены также по частоте переломов позвонков (0,6% и 6,1% соответственно, $p = 0,004$) [33].

Есть опыт применения паратиреоидного гормона у женщин в менопаузе, принимающих ГК и ЭГТ. При этом терапия паратире-



оидным гормоном в сочетании с ЭГТ оказывала значимо больший эффект на МПК позвоночника, чем только ЭГТ [23].

Кальцитонин. В проведенных в разное время исследованиях показано, что использование кальцитонина с целью профилактики ГКО способствует замедлению потери костной массы, но не приводит к приросту МПК [5]. В то же время в случае развившегося ГКО или при длительной ГК-терапии лечение кальцитонином достоверно повышает МПК [31]. У больных с хронической болью в спине, получающих ГК-терапию, анальгетический эффект кальцитонина сохраняется в течение 6–12 месяцев и не ослабевает при продолжительном лечении [31]. Несмотря на значительное количество работ по применению кальцитонина лососа при ГКО, ни в одной из них не оценивалось влияние терапии на риск переломов.

Кальций и препараты витамина D. В настоящее время установлено, что применение препаратов кальция в виде самостоятельной терапии у больных, принимающих СГК, неэффективно [5]. Тем не менее назначение солей кальция при ГКО необходимо для восстановления кальциевого баланса и предотвращения вторичного гиперпаратиреоза. Результаты применения комбинированных препаратов кальция в сочетании с нативным витамином D при ГКО противоречивы. В одних исследованиях положительного эффекта в отношении остеопороза получено не было [9], по результатам других работ было сделано заключение, что назначение кальция в комбинации с витамином D способно уменьшить костные потери в течение первого года лечения ГК, но неэффективно при развившемся ГКО [6]. Согласно последним рекомендациям, пациенты, принимающие ГК, должны получать не менее 1000–1500 мг элементарного кальция и 800 МЕ витамина D в сутки [5].

Активные метаболиты витамина D более эффективны по сравнению с нативным витамином D

в увеличении МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедра, а также в снижении риска переломов позвонков. В частности, по данным метаанализа, проведенного R.N. de Nijs, активные метаболиты витамина D оказывают значимо более выраженный эффект на МПК позвоночника, а также на риск переломов позвоночника при приеме ГК по сравнению с плацебо, нативным витамином D и/или кальцием [13]. Однако эффективность активных метаболитов витамина D была ниже по сравнению с бисфосфонатами как в воздействии на МПК, так и в предупреждении переломов [13].

Когда начинать фармакологическую терапию?

Поскольку после назначения ГК очень быстро активируется потеря костной массы и повышается риск переломов, терапевтическое вмешательство должно быть осуществлено как можно скорее. Для того чтобы в каждом конкретном клиническом случае врачу было легче принять решение о проведении профилактики или лечения ГКО, некоторые страны разработали клинические рекомендации [5, 18, 28]. Комитет по клиническим рекомендациям Американской коллегии ревматологов предлагает назначать антиостео-

≥ 5 мг/сут и имеющим T-критерий ≥ -1,0 [28]. Аналогично в Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными ГК [5]. Немецкие клинические рекомендации советуют начинать терапию бисфосфонатами при планируемой длительности терапии ГК более трех месяцев всем пациентам при назначении высокой дозы ГК (> 15 мг/сут в преднизолоновом эквиваленте), а также женщинам в постменопаузе и мужчинам старше 70 лет, начинающим применение ГК в средних дозах (≥ 7,5 и ≤ 15 мг/сут) [18]. При этом нет необходимости проводить денситометрическое исследование с целью определения уровня МПК. У женщин в пременопаузе и мужчин моложе 70 лет, получающих ГК в дозе ≥ 7,5 и ≤ 15 мг/сут, а также у всех пациентов, получающих ГК в низких дозах (< 7,5 мг/сут), решение вопроса о назначении терапии может быть принято только после проведения денситометрического исследования и определения степени риска перелома [18]. Таким образом, на сегодняшний день нет общепринятых программ лечения и профилактики ГКО.

В Российских клинических рекомендациях предписывается рассматривать вопрос о проведении профилактических или лечебных мероприятий одновременно с назначением длительной (более трех месяцев) терапии системными глюкокортикоидами.

поротические препараты, если ожидаемая продолжительность лечения ГК – более трех месяцев [47]. В этом случае терапию следует начинать пациентам, получающим ГК в дозе преднизолона

Несмотря на имеющиеся американские, немецкие, российские и другие рекомендации, оптимальные подходы к профилактике и лечению ГКО требуют дальнейшего совершенствования. ❁



XIX РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

23–27 апреля 2012 года

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

- Реформирование здравоохранения. Основные вопросы
- Порядок, стандарты и качество оказания медицинской помощи больным
- Новые методы диагностики и фармакотерапии основных заболеваний человека
- Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике болезней детского возраста
- Стандарты и алгоритмы диагностики и лечения инфекционных болезней у детей и взрослых
- Медикаментозная терапия неотложных состояний
- Вопросы восстановительной медицины
- Персонализированная медицина и лечение редких болезней
- Генетические аспекты болезней человека
- Биомедицина
- Современные информационные технологии в системе образования врачей

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

- Кардиология / пульмонология (междисциплинарная школа)
- Гастроэнтерология
- Гепатология
- Химиотерапия и антибиотики
- Инфекционные болезни
- Эндокринология
- Клиническая фармакология
- Стоматология (для врачей общей практики)
- Наркология
- Педиатрия (оказание догоспитальной помощи)
- Гематология (клиническая гемостазиология)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

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

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» (XIII выпуск).

<i>Прием документов</i>	<i>Дата начала</i>	<i>Дата окончания</i>
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.11	30.12.11
Тезисы	01.09.11	15.12.11
Конкурсные работы	01.09.11	20.01.12
Регистрационные карты	01.09.11	13.04.12
Заявки на участие в выставке	01.09.11	16.03.12

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»



Сосудистая кальцификация и возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек

Л.В. ЕГШАТЯН, д. м. н., проф. Л.Я. РОЖИНСКАЯ,
д. м. н., проф. Н.С. КУЗНЕЦОВ

В статье рассматриваются современные представления о механизмах развития сосудистой кальцификации при хронической болезни почек и ее связи с остеопорозом. Приведены данные о влиянии различных факторов на кальцификацию сосудов, обсуждаются возможности ее коррекции у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек.

Вторичный гиперпаратиреоз (ВГПТ) – наиболее частое нарушение, возникающее при прогрессировании хронической болезни почек, которое развивается при снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 80 мл/мин/1,73м² в течение трех месяцев и более. Вторичный гиперпаратиреоз представляет собой адаптивную реакцию на нарушения фосфорно-кальциевого обмена при ХБП и проявляется экстраренальными осложнениями – почечной остеодистрофией и внескелетной кальцификацией [1, 2]. Известно, что сердечно-сосудистые заболевания и поражение костей у пациентов с терминальной хронической болезнью почек (ХБП) взаимосвязаны [3]. Сочетание сосудистых и костных нарушений значительно ухудшает качество жизни и сокра-

щает ее продолжительность у пациентов с ХБП.

В организме человека 99% всего кальция содержится в костях. Отложение его вне костей называется экстраренальной, или внескелетной, кальцификацией. Признаки внескелетной кальцификации были найдены при исследовании «ледяного человека», жившего 5000 лет назад [4].

Гиперфосфатемия и гиперкальциемия являются важными звеньями патогенеза сосудистой кальцификации у уремических пациентов [5, 6]. Эти факторы непосредственно вызывают кальцификацию сосудов гладкомышечных клеток (СГМК) [7, 8]. Гиперфосфатемия приводит к увеличению синтеза и секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) [9], а также связана с развитием кальцифилаксии [10–12].

По литературным данным, у пациентов с ХБП кальцификация сосудов начинается на 10–20 лет раньше, чем в общей популяции, а у гемодиализных (ГД) пациентов, включая лиц молодого возраста, кальцификация выявляется в 40–92% случаев [13, 14]. W.G. Goodman и соавт. [10] установили, что почти у 90% ГД пациентов в возрасте 20–30 лет при спиральной компьютерной томографии обнаруживается кальцификация коронарных артерий, в то время как при сохранной функции почек она наблюдается лишь у 3 из 60 добровольцев того же возраста. При повторном обследовании больных через 18–24 месяца степень кальцификации артерий возрасла практически вдвое.

Нужно отметить: несмотря на одинаковые факторы риска, не у всех ГД пациентов развивается кальцификация [15, 16]. Многофакторный анализ [17] ГД пациентов продемонстрировал, что скорость сосудистой кальцификации положительно коррелирует с возрастом, с приемом кальций-содержащих фосфат-связывающих препаратов и отрицательно – с размером остеобластической поверхности. Гистоморфометрия показала, что сосудистая кальцификация ас-



социрована также с почечной остеодистрофией (ПОД) с низким обменом (адинамическая костная болезнь). Недавние исследования продемонстрировали: в результате ограничения приема кальций-содержащих фосфатсвязывающих препаратов более 50% пациентов с терминальной ХБП [18, 19] не достигают целевого уровня неорганического фосфата в крови [5, 6]. Следовательно, появление новых фосфатсвязывающих препаратов, не содержащих алюминий и кальций, открывает новые перспективы в предотвращении кальцификации [19, 20].

Впервые, еще в 1855 г., кальцификацию сосудов у пациентов с поражением почек описал R. Virchow. В 1979 г. L.S. Ibels и соавт. [21] показали высокую распространенность сосудистой кальцификации у пациентов с ХБП по сравнению со здоровыми людьми. Однако лишь недавно возник большой интерес к этой патологии, что обусловлено следующими факторами:

- появлением данных, доказывающих роль атеросклероза и артериосклероза в повышении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, как в общей популяции [22, 23], так и среди диализных пациентов [15, 24];
- обнаружением остеобластоподобных клеток, стимулирующих внескелетную кальцификацию [16]. Показано, что индукция фосфатами трансформации СГМК в остеобластоподобные клетки играет главную роль в минерализации клеток, повышении содержания остеогенных белков [25];
- выявлением ключевых белков, стимулирующих или ингибирующих кальцификацию [26];
- установлением связи между ХБП, костной патологией и внескелетной кальцификацией [27]. Подтверждена обратная корреляция между сосудистой кальцификацией и плотностью костей у уремических пациентов [28], такая же ассоциация между остеопорозом и сосуди-

стой кальцификацией выявлена в общей популяции [29];

- пониманием того, что вмешательства для коррекции проявлений ВГПТ могут ускорить кальцификацию.

Из вышесказанного можно сделать вывод: сосудистая кальцификация является не только пассивным процессом с отложением кальция и фосфора, но и с активной оксификацией сосудистых структур [30, 31].

Кальцификация

При уремии различают 2 вида ремоделирования артерий – атеросклеротическое и артериосклеротическое, следовательно, различают интимальную/атеросклеротическую кальцификацию и кальцификацию средней оболочки (медия) эластичных артерий. Первый тип кальцификации – кальцификация интимы сосудов – протекает с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов [32]. Кальцификация интимы сосудов, особенно фиброзных бляшек, тесно связана с атеросклерозом [33–35], являясь «местом встречи биологии костей с хроническим воспалением в бляшках» [35] и «активным и регулируемым процессом, сходным с формированием костей» [36], который также может быть обнаружен в сердечных клапанах [37, 38]. Второй тип кальцификации (склероз Монкеберга (Monckeberg)) характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности эластических слоев медию сосуда.

Опубликован целый ряд обзорных статей, посвященных кальцификации сосудов и ее связи с диабетом, остеопорозом и менопаузой [33], механизмам кальцификации сосудов в контексте биологии костей [34] и связи между кальцификацией артерий и остеопорозом [39]. Кальцификация внескелетного вещества является комплексным и многофакторным процессом [40], который ограничен влиянием матричных протеинов [41] и регулируется ингибиторами и активаторами кальцификации и

формирования костей [42–44]. Изучаются молекулярные механизмы, определяющие склонность артерий и костей к кальцификации и связанные с экспрессией регуляторных протеинов в костном веществе [45] и атеросклеротических бляшках [33, 34, 36, 43, 46].

По данным аутопсии атеросклеротически измененных коронарных артерий у пациентов с терминальной ХБП показано, что по локализации и объему бляшки не отличались от контрольной группы, но кальцификация была более выражена при ХБП [47]. По толщине интимы группы также не различались, но толщина медию была больше у пациентов с ХБП. Авторы сделали вывод, что у пациентов с ХБП нет «ускоренного» атеросклероза, но более выражены процессы кальцификации.

Для понимания механизмов кальцификации при уремии и гиперфосфатемии S.M. Moe и соавт. [16] инкубировали бычьи СГМК с глицерофосфатом. Они подтвердили данные С.М. Giachelli [48] о том, что глицерофосфат вызывает экспрессию остеопонтина (OPN), повышает активность щелочной фосфатазы (ЩФ) и усиливает минерализацию кости. Влияние уремии на экспрессию OPN и активность ЩФ было полностью подавлено фосфономической кислотой (фоскарнет), конкурентным ингибитором Na/Pi ко-транспортера. Однако при этом экспрессия Cbfa1 (ядерный связывающий фактор альфа-1) была частично подавлена [49], в результате чего не блокировалась дифференцировка СГМК в остеобластоподобные клетки. Cbfa1 стимулирует образование остеобластов из мезенхимальных клеток. При дефиците Cbfa1 снижается минерализация кости. Cbfa1 – ключевой регулятор сосудистой кальцификации у диализных пациентов, способствует экспрессии остеопонтина и коллагена I типа в участках интимальной и медиальной кальцификации артерий при ХБП, приводит к превращению СГМК в остеобластоподобные клетки [27, 49].

Эндокринология



Кальцифилаксия

Термин «кальцифилаксия» введен в 1962 г. Н. Selye [50]. С 1960-х начали появляться данные об ишемическом некрозе периферических тканей, сосудистой кальцификации и кожных изъязвлениях у диализных пациентов и у пациентов после трансплантации почек с тяжелым ВГПТ [51]. Синдром напоминает модель, описанную Н. Selye, и был назван уремической кальцифилаксией. Гистопатологической особенностью уремической кальцифилаксии является сосудистая кальцификация, которая отсутствовала в модели Selye. В 1998 г. было рекомендовано переименовать данный синдром в кальцифицирующую уремическую артериопатию [52, 53], исключив из него повреждения кожи, вызванные системным васкулитом или гиперкоагуляцией без сосудистой кальцификации [53]. Кальцифилаксия распространяется и на внутренние органы: легкие, миокард и кишечник [54]. Гистопатологической особенностью кожи является отложение депозитов кальция в стенках мелких сосудов и артериол, эндovasкулярный фиброз, жировой некроз, кальцификация, инфильтрация нейтрофилов и макрофагов, что приводит к ишемическому некрозу [51, 55–57].

Неклассические кардиоваскулярные факторы у пациентов с хронической болезнью почек

Атеросклеротическое поражение сосудов у уремических пациентов развивается чаще и в более ранние сроки, чем в общей популяции [59, 60]. В связи с высокой смертностью больных от сердечно-сосудистых осложнений А. Lindner и соавт. [61] выдвинули гипотезу об ускорении атерогенеза при ХБП. В последние годы получены данные о том, что классические факторы развития атеросклероза (гипертония, диабет, дислипидемия, ожирение, пол, курение, наследственность) при уремии не столь значимы [62], и ведущая роль в этом процессе принадлежит уремическим токсинам. Среди них наиболее атеро-

генными считают конечные продукты гликозилирования, окись азота, гомоцистеин, фосфаты, асимметричный диметиларгинин, продукты оксидативного стресса [63]. Накопление их в процессе развития ХБП и неадекватность удаления при гемодиализе объясняют ускоренный атерогенез. В работах G.M. London, T.B. Drueke [64] и T. Savage и соавт. [65] у лиц с терминальной ХБП (возраст 50 лет) при УЗИ общих сонных артерий атеросклеротические бляшки были обнаружены в 50–60% случаев, тогда как у лиц без поражения почек, сопоставимых по полу, возрасту и уровню артериального давления, они выявлялись в 12–20% случаев. Уремические токсины увеличивают минерализацию СГМК и экспрессию Cbfa1/Runx2 и OPN вне зависимости от концентрации фосфатов. Кроме того, они способствуют увеличению секреции ключевого медиатора остеобластной дифференциации костного морфогенетического белка 2 (BMP-2) гладкомышечными клетками, что приводит к усилению процесса оссификации [66].

Матричные белки и факторы, модулирующие эктопическую кальцификацию

Остеобласты, СГМК, адипоциты, фибробласты и хондроциты происходят из общих мезенхимальных клеток. Костный матрикс, синтезируемый остеобластами, состоит из коллагена I типа, большого количества неколлагеновых белков и веществ, проникающих в него из крови. К неколлагеновым белкам [45], содержащимся в костях и артериальной стенке, относятся BMP-2, сигнальный белок Wnts, остеоопонтин, матриксный Gla-протеин, остеокальцин, остеопротегерин, остеоонектин, фетuin-A. Как показывают исследования с усилением или выключением генов у мышей, эти неколлагеновые белки имеют важное значение для структуры костей, и многие из них также выявлены в интима артерий и клапане аорты, где они синтезируются сосудистыми клетками и регулируют каль-

цификацию и оссификацию [33–35, 37, 38, 43, 46, 67, 68]. Факторы транскрипции, такие как Cbfa1/Runx2, Msx2 и Sox9, способствующие дифференциации остеобластов из их мезенхимальных предшественников, также обнаружены в образцах кальцифицированных артерий в общей популяции и у пациентов с ХБП [16]. Они регулируют процесс кальцификации [68], влияя на фенотип остеокластов [37]. S. Jono и соавт. [69] показали, что СГМК минерализуются в присутствии глицерофосфата (донора фосфата) под влиянием Cbfa1.

Матриксный Gla-протеин (MGP)

MGP – белок семейства минералсвязывающих белков, включающего остеокальцин, коагулянты и антикоагулянты, содержащий γ -карбоксилированные остатки глутамата. MGP является витамин-К-зависимым белком. Будучи коферментом для глутаматкарбоксилазы, витамин К превращает глутамат в γ -карбоксиглутамат. Остатки Gla связывают кальций и включают в кристаллы гидроксипапатита [70]. Спонтанная или вызванная варфарином недостаточность витамина К может привести к снижению МПК [71–73]. K.G. Jie и соавт. [74] обнаружили, что снижение концентрации витамина К в крови у постменопаузальных женщин сопровождалось снижением МПК и кальцификацией атеросклеротических бляшек в брюшной аорте. Некарбоксилированный MGP был также выявлен в кальцифицированных атеросклеротических бляшках пожилых крыс [75]. Применение варфарина может усиливать кальцификацию сосудов у ГД пациентов [76]. Показано, что у мышей с поврежденным аллелем MGP развивается массивная кальцификация аорты и ее ветвей, приводящая к их разрыву и кровотечениям [77]. У этих мышей наблюдаются нарушения кальцификации хрящей, остеопения и переломы [77]. В кальцифицированных артериях выявляется уменьшение экспрессии маркеров СГМК и увеличение экспрессии Runx2 и OPN [78].



MGP имеет высокую аффинность к гидроксиапатиту, играет активную роль в патофизиологии остеопороза и предотвращении сосудистой кальцификации [79]. Эти данные указывают на то, что в норме MGP участвует в формировании костей и ингибирует кальцификацию. Связываясь с BMP-2, MGP блокирует его активность в отношении остеобластной трансдифференциации СГМК. R. Wallin и соавт. отметили, что многие из механизмов, способствующих кальцификации артерий (например, недостаточность витамина К или окислительный стресс), могут действовать посредством модификации MGP, снижая его способность блокировать BMP-2, что приводит к усилению минерализации [80].

Экспрессия MGP, искусственно вызванная в СГМК мышей с недостаточностью MGP, препятствовала процессу кальцификации артерий, при этом минерализация хрящей сохранялась [81]. M.Y. Speer и соавт. [82] также описали эксперимент с мышами, у которых имела место мутация MGP. Их скрещивали с мышами, у которых присутствовала мутация гена OPN, при этом отмечено снижение выживаемости и значительное усиление кальцификации сосудов, более выраженное, чем при изолированной недостаточности MGP, что указывает на важность OPN в качестве «ингибитора кальцификации».

Остеокальцин (OC)

В исследовании на мышках с недостаточностью OC [83] было выявлено увеличение костной массы. Авторы пришли к выводу, что OC в норме ограничивает формирование костей остеобластами, не снижая при этом резорбции или минерализации костей остеокластами.

Остеопротегерин (OPG)

OPG является частью системы, посредством которой остеобласты модулируют остеокластогенез. OPG ингибирует дифференциацию остеокластов и является

ключевым модулятором костной резорбции путем связывания лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа В (RANKL). Подобно MGP и фетуину-А, OPG является ингибитором эктопической кальцификации [84].

M.P. Whyte и соавт. выявили делецию гена, кодирующего OPG, у людей с тяжелыми деформациями скелета, рассматриваемыми в качестве ювенильной формы болезни Педжета [85], которые, по мнению S.M. Krane, следует называть ювенильным кортикальным деформирующим гиперостозом (*hyperostosis corticalis deformans juvenilis*) [86].

OPG также является модулятором кальцификации в стенке сосудов, что подтверждается тем, что у мышшей с делецией гена OPG развивается кальцификация артерий в сочетании с остеопорозом и множественными переломами [87]. Показано, что в кальцифицированных артериях имеется экспрессия OPG [88]. OPG ингибирует активность ЦФ в аорте и предотвращает кальцификацию меди, возможно, благодаря иммуномодулирующему воздействию на умеренный воспалительный процесс в стенке сосуда [89].

M. Schoppet и соавт. [90] отметили, что «OPG может являться той молекулярной связью между кальцификацией артерий и резорбцией костей, которая лежит в основе клинического сочетания сосудистых заболеваний и остеопороза». Введение OPG взрослым мышам при его недостаточности тормозило развитие остеопороза, но не снижало уровень кальцификации; только введение генов OPG благоприятно воздействовало как на артерии, так и на кости [84].

S. Kiechl и соавт. [91] выявили сильную положительную корреляцию между повышением уровня OPG, атеросклерозом и сердечно-сосудистой смертностью.

Данные о том, что при однократном подкожном введении OPG быстро и значительно снижается уровень маркеров костной резорбции, открывают возможности применения OPG в лечении остеопоро-

за с повышенной резорбцией [92]. Сверхэкспрессия OPG у трансгенных мышшей снижала резорбцию костной ткани и предотвращала кальцификацию сосудов [84].

В норме экспрессия RANKL в сосудах отсутствует, но она была выявлена у OPG-дефицитных мышшей [84] и в аортальных клапанах людей с кальцифицированным аортальным стенозом [93]. Процессы костной резорбции и сосудистой кальцификации могут быть связаны с повышенным уровнем RANKL [93]. К настоящему времени получены убедительные доказательства антирезорбтивного и противовоспалительного действия человеческого антитела к RANKL (деносумаб) при остеопорозе. Теоретически нельзя исключить положительного эффекта этого препарата в предотвращении кальцификации сосудов.

Остеопонтин (OPN)

OPN – основной неколлагеновый матриксный белок костей, экспрессирующийся в минерализованных тканях, подавляющий образование гидроксиапатита и активирующий функцию остеокластов [94]. В неизмененных сосудах OPN не экспрессируется, но в изобилии представлен в кальцифицированных артериях. OPN синтезируется в ответ на повреждение сосудов [83]. Медиаторы воспаления вызывают расщепление OPN с формированием фрагментов, способствующих хемотаксису Т-клеток и моноцитов/макрофагов к эндотелиальным и гладкомышечным клеткам [96]. При ИБС OPN обнаружен в кальцифицированных атеросклеротических бляшках [97, 98]. Кальцификация створок аортального клапана, пересаженных мышам без OPN, происходила быстрее, чем у мышшей контрольной группы [99]. Как показано выше, при скрещивании мышшей с мутациями генов OPN и MGP кальцификация сосудов усиливается, что указывает на важное значение OPN как «ингибитора кальцификации» [82].

В костной ткани фосфорилирование OPN способствует дифферен-



цировке остеобластов [96]. Повышенная экспрессия OPN снижает содержание минералов в результате угнетения BMP-2, который усиливает кальцификацию и формирование костей [95]. Резорбция костей, вызванная ПТГ, зависит от OPN [100]. Минерализацию, связанную с OPN, можно модулировать у мышей с недостаточностью белка, связанного с рецептором к ЛПНП, у которых диета с высоким содержанием жира способствовала кальцификации аортальных клапанов. Терапаратид (1–34 фрагмент ПТГ) способствовал синтезу OPN в ткани клапанов, что сопровождалось снижением кальцификации створок [101]. В культуре аортальных гладкомышечных клеток быка добавление органического фосфата способствовало минерализации в результате появления клеток с остеогенным фенотипом, экспрессировавших *Cbfa1*, OPN и ОК [78].

Фетуин-А

(гликопротеин $\alpha 2$ -Heremans-Schmid)

Гликопротеин $\alpha 2$ -Heremans-Schmid (AHSG), также известный как фетуин-А, является кальций-связывающим белком, синтезируется преимущественно в печени. Большое количество этого белка обнаружено в сыворотке эмбриона [102]. Если MGP, OPN и OPG являются локальными факторами, которые функционируют в пределах сосудистой стенки, то фетуин-А – циркулирующий ингибитор сосудистой кальцификации. Фетуин-А действует как «пылесос», очищая плазму от «лишних» молекул кальция и фосфора. СГМК способны депонировать сывороточный фетуин-А. Этот процесс усиливается внеклеточным кальцием (но не фосфатами). Ингибирование фетуином-А процесса кальцификации реализуется путем формирования растворимых коллоидных микросфер, содержащих фетуин-кальций-фосфатные комплексы, в циркулирующей крови [103]. Снижение уровня фетуина-А у ГД пациентов связано с увеличением сердечно-сосудистой смертности [104] и ослабленной *ex vivo* спо-

собностью ингибировать преципитацию гидроксиапатита [105]. Снижение уровня фетуина-А является следствием воспаления [106]. Экспериментальные мыши с дефицитом фетуина-А фенотипически нормальны, но у них развивается массивная эктопическая кальцификация на фоне высокоминеральной и богатой витамином D диеты по сравнению с контрольной группой [107]. Эктопическая кальцификация у этих мышей наблюдается почти во всех мягких тканях миокарда, почек, легких, языка, кожи, сосудов (кроме аорты) [107].

Костный морфогенетический белок 7 (BMP-7)

BMP-7 – часть семейства костных морфогенетических белков. Он экспрессируется в собирательных трубочках почек, имеет большое значение в развитии почек, скелета и сетчатки глаза. Экспрессия BMP-7 снижается при острой ишемии почек [108, 109] и диабетической нефропатии [109, 110]. При ХБП и ПОД лечение BMP-7 восстанавливает нормальную функцию остеобластов [111, 112], как при повышенном, так и низком метаболизме костной ткани. BMP-7 увеличивает объем распределения фосфора, приводя к уменьшению содержания фосфата в сыворотке и таким образом предотвращая кальцификацию сосудов. У мышей с недостаточностью BMP-7, связанного с рецептором к ЛПНП, у которых диета с высоким содержанием жира способствовала кальцификации интимы, введение BMP-7 сопровождалось снижением кальцификации [113]. У этих мышей при ХБП развивается ПОД с низким уровнем костного метаболизма, нормализация которого связана с ограничением фосфата [111].

Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23, ФРФ-23)

FGF-23 – белок с молекулярным весом 30 кДа, продуцируется в основном остеоцитами, преимущественно действует как фосфатурический фактор, супрессор

активности 1α -гидроксилазы и стимулятор секреции ПТГ, что инициирует новый гормональный каскад, защищающий организм от гиперфосфатемии на ранних стадиях ХБП [114–116]. Учитывая, что витамин D является мощным регулятором генной транскрипции FGF-23, использование аналогов витамина D в больших дозах при ХБП может привести к увеличению уровня FGF-23 [117].

FGF-23 вовлечен также в патогенез аутосомно-доминантного гипофосфатемического рахита [118] и опухоль-индуцированной остеомалации [119]. Гомозиготные мыши с нуль-мутацией умирали в течение 13 недель после рождения, аутопсия показала массивную кальцификацию сосудов и почек с увеличением уровня мочевой кислоты. Сосудистая кальцификация, связанная с дефицитом FGF-23, была предотвращена гипофосфатной диетой или восполнением дефицита 1α -гидроксилазы [120]. Целенаправленная делеция FGF-23 гена приводит к гиперфосфатемии, гиперкальцемии, снижению ПТГ и низкообменной остеопении с накоплением остеоида [121]. Недавние исследования показали, что FGF-23 является сильным предиктором смертности ГД пациентов и, вероятно, биомаркером метаболизма фосфата в сосудистой кальцификации [122].

Белок klotho

Klotho – протеин, который экспрессируется преимущественно в дистальных канальцах почек [123]. Экспериментально М. Куро-о установлено, что трансмембранная форма klotho является ко-рецептором для FGF-23 и участвует в регуляции обмена фосфора, кальция и витамина D. Поскольку повышение уровня сывороточного FGF-23 у больных ХБП предшествует гиперфосфатемии, резистентность к FGF-23 может быть одним из ранних проявлений нарушения метаболизма фосфора. Предполагается, что развитие резистентности к FGF-23 вызвано снижением почечной экспрессии klotho. Таким обра-



зом, низкий уровень экспрессии *klotho* в почках может быть фактором неблагоприятного отдаленного прогноза у диализных пациентов [124].

Препараты, влияющие на минерально-костные нарушения

Витамин D

Препараты витамина D и его активные метаболиты широко используются для коррекции проявлений ВГПТ. Рецепторы к витамину D (VDR) обнаружены в тонкой кишке, костях, почках, поджелудочной железе, скелетных мышцах, СГМК, клетках костного мозга, лимфоцитах [125, 126]. Оказалось, что активные метаболиты витамина D влияют на пролиферацию СГМК, процессы гемокоагуляции, фибринолиза и сосудистой релаксации [126].

Прием больших доз активных метаболитов витамина D ведет к развитию гиперкальциемии и гиперфосфатемии, что увеличивает риск сосудистой кальцификации [127, 128]. Молекулярные исследования показали, что витамин D усиливает кальцификацию, повышая активность ЩФ и экспрессию *OPG*, способствует увеличению соотношения *RANKL/OPG* в бычьих СГМК дозозависимым образом [129, 130]. Витамин D подавляет также секрецию связанного с ПТГ пептида (PTHrP). Поскольку PTHrP – эндогенный ингибитор кальцификации, уменьшение его количества может являться ключевым фактором в патогенезе сосудистой кальцификации. Исследования свидетельствуют о способности кальцитриола как стимулировать, так и ингибировать пролиферацию СГМК опосредованно через воздействие на сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [131].

При индуцированной ХБП у мышей с выключенным геном LDL-рецепторов (у которых при кормлении богатой холестерином пищей развивается кальцификация клапанов аорты) терапия кальцитриолом и парикальцитолом продемонстрировала дозо-

зависимый эффект. В дозах, достаточных для подавления ВГПТ, активаторы VDR защищали от кальцификации аорты, однако более высокие дозы стимулировали кальцификацию [132]. Активаторы VDR увеличивают остеобластную поверхность кости и стимулируют остеогенез (парикальцитол в большей степени, чем кальцитриол), следовательно, активаторы VDR могут защитить аорту от кальцификации при ПОД с низким обменом [133].

В ретроспективном анализе данных более 60 000 ГД пациентов показано, что применение парикальцитола по сравнению с кальцитриолом имеет 16-процентное преимущество в выживании [134]. Парикальцитол обладает значительно меньшей способностью увеличивать уровень кальция и фосфора в крови по сравнению с кальцитриолом и доксакальциферолом, что обусловлено различиями в кишечной абсорбции [135]. На преclinical модели крыс E. Slatopolsky и соавт. [136] продемонстрировали, что при лечении парикальцитолом кишечная абсорбция кальция и фосфора снижалась по сравнению с эквивалентными дозами кальцитриола. Преимуществом парикальцитола по сравнению с кальцитриолом, кроме способности умеренно повышать уровни фосфата и кальция, является более высокий кальцитриол-неклассический потенциал, например, в регулировании ренин-ангиотензиновой системы [137] или ингибировании пролиферации гладкомышечных клеток [138].

M. Hirata и соавт. [139] оценили эффективность 22-оксакальцитриола (ОСТ), аналога кальцитриола с меньшим кальциемическим эффектом, в коррекции ВГПТ и кальцификации мягких тканей у нефрэктомированных (субтотально) крыс. Результаты показали аналогичный с кальцитриолом эффект подавления ПТГ, при этом снижение остаточной функции почек, тубулоинтерстициальные изменения, нефрокальциноз и кальцификация сосудов у крыс,

получающих ОСТ, были значительно ниже, чем у животных, которым вводили кальцитриол [139]. Все существующие на сегодняшний день аналоги витамина D, включая новые препараты, в той или иной степени обладают свойством увеличивать уровень кальция или фосфата в крови, но этот эффект не выше, чем у кальцитриола или альфакальцидола [140].

Фосфат-связывающие препараты

Фосфат-связывающие препараты на основе кальция эффективно снижают уровень фосфора и ПТГ, но при этом увеличивают риск

Особенностью кальцимитетиков, отличающей их от препаратов витамина D, является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевого произведения (путем уменьшения количества внеклеточного кальция и фосфора).

гиперкальциемии [141] и кальцифилаксии [142], поскольку 20–30% поступившего кальция поступает в кровотоки [143].

В 1978 г. L.S. Ibels и соавт. [21] показали, что у нефрэктомированных (субтотально) крыс ограничение приема фосфата способствует сохранению функции почек. Два года спустя была доказана нефротоксичность фосфата у крыс [144]. Гиперфосфатемия при ХБП вызывает ВГПТ и нефрокальциноз [145].

В 1980 г. M. Walser [146] обнаружил, что прием карбоната кальция повышает концентрацию креатинина сыворотки через 2–4 недели после лечения. Позже С.Н. Hsu [147] показал, что у диализных пациентов положительный кальциевый баланс приводит к кальцификации мягких тканей.

Учитывая все осложнения при применении кальций- и алюминий-содержащих фосфат-связывающих препаратов, были созданы препараты, не абсорбирующие кальций



и не содержащие алюминий, – севеламер и карбонат лантана. Они эффективно понижают уровень фосфора сыворотки и могут оставаться на определенное время увеличение уровня ПТГ, но прямо не влияют на его секрецию [148–151]. У субтотально нефрэктомированных крыс M. Cozzolino и соавт. [152] сравнили эффекты севеламера и карбоната кальция в коррекции фосфата, ВГПТ и почечной кальцификации [153]. Результаты показали, что севеламер, как и карбонат кальция, снижает уровень фосфата и ПТГ, при этом он не увеличивает уровень кальция, уменьшает фосфорно-кальциевое производство и предотвращает дальнейшее ухудшение функции почек. У крыс, получавших севе-

ламер эффективнее на начальных стадиях ХБП, когда гиперфосфатемия незначительна.

Кальцимитетики

Особенностью кальцимитетиков, отличающей их от препаратов витамина D, является способность одновременно снижать уровень ПТГ и фосфорно-кальциевого производства (путем уменьшения количества внелеточного кальция и фосфора) [156–159]. Длительный прием цинакальцета у диализных пациентов дает стойкий долгосрочный эффект снижения уровня ПТГ и фосфорно-кальциевого производства. Через 4 года терапии рекомендованные K/DOQI целевые показатели ПТГ были достигнуты у 65%, кальция – у 60% пациентов [160, 161]. В исследовании ECHO [162] доля пациентов, достигших рекомендованных K/DOQI целевых показателей по сравнению с исходным состоянием к 12-му месяцу, составила 28% для ПТГ, 68% для СахР производства. К концу исследования RENISET [163] почти половина пациентов (47%) достигли уровня ПТГ < 300 пг/мл.

В настоящее время не решен вопрос, все ли эффекты кальцимитетиков на риск сердечно-сосудистых заболеваний связаны со снижением уровня ПТГ, кальция и фосфорно-кальциевого производства или они кроме этого оказывают непосредственное воздействие на сосудистую стенку и липидный обмен. В сосудах [164] и жировой ткани [165] также содержатся кальций-чувствительные рецепторы, через которые кальций оказывает модулирующее действие на тонус сосудов [164] и подавляет дифференцировку преадипоцитов [165]. Таким образом, кальцимитетики могут оказывать благотворное влияние на факторы риска атерогенеза [166].

С внедрением цинакальцета в клиническую практику стало возможным влиять на исходы ВГПТ. При дополнительном анализе [167] клинических исследований по применению цинакальцета отмечено снижение риска перело-

мов на 64% по сравнению с базисной терапией. Н.Н. Malluche и соавт. [168] показали, что цинакальцет значительно снижает уровень N-телопептида сыворотки (маркера костной резорбции) по сравнению с контрольной группой, хотя при исследовании костных биоптатов не было различий между пациентами, получавшими цинакальцет и базисную терапию. Появились также данные о положительном влиянии цинакальцета на минеральную плотность костей (МПК). В исследовании Y.H. Lien и соавт. [169] показан достоверный прирост МПК в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с плацебо ($p < 0,05$). При этом динамики в отношении трубчатых костей (позвоночник) не наблюдалось.

Связь применения цинакальцета со снижением количества паратиреоидэктомии на 93%, переломов на 54%, госпитализаций из-за сердечно-сосудистой патологии на 39% в сравнении с плацебо была продемонстрирована J. Cunningham и соавт. [170] в метаанализе данных четырех рандомизированных клинических исследований (1184 пациента).

Влияние цинакальцета на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых событий было оценено в обсервационном исследовании G.A. Block и соавт. [171]. Исследование, проводившееся с участием 19 186 пациентов в течение 26 месяцев, показало, что прием цинакальцета (Мимпара) значительно снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность любой этиологии у ГД пациентов. В рандомизированном контролируемом исследовании ADVANCE [172] с участием 360 ГД пациентов с ВГПТ было показано, что сочетание цинакальцета с низкими дозами витамина D может ослабить прогрессирование сосудистой кальцификации (особенно клапанов сердца). Влияние препарата на общую смертность и смертность от сердечно-сосудистых причин в настоящее время изучается в рандомизационном исследовании EVOLVE. Ⓞ

Исследование, проводившееся с участием 19 186 пациентов в течение 26 месяцев, показало, что прием цинакальцета (Мимпара) значительно снижает сердечно-сосудистую смертность и смертность любой этиологии у ГД пациентов.

ламер, нефрокальциноз был менее выражен по сравнению с нелечеными уремическими крысами или животными, получающими карбонат кальция. Нужно отметить, что степень тубулоинтерстициального фиброза была также заметно ниже на фоне севеламера [153].

У крыс с аденин-индуцированной почечной недостаточностью севеламер уменьшает аортальную кальцификацию и улучшает течение ПОД [154]. По данным A.J. Collins и соавт. [155], в течение 17 месяцев наблюдения частота госпитализаций у ГД пациентов, принимающих севеламер, была ниже, чем у пациентов группы контроля.

G.M. Chertow и соавт. [18] в результате четырехлетнего наблюдения пришли к выводу, что севе-

Мимпара® – оцените отличия в терапии



реклама

Режим терапии ВГПТ, основанный на приеме Мимпары®, позволяет снизить риск осложнений.¹

- Если не достигнут контроль основных лабораторных показателей ВГПТ, риск переломов, сосудистой кальцификации и других осложнений увеличивается.^{2,3}
- Основанный на Мимпаре® режим терапии обеспечивает надежный контроль одновременно паратиреоидного гормона, фосфора и кальция путем непосредственного воздействия на паращитовидные железы.⁴⁻⁶
- Мимпара® показана для лечения вторичного гиперпаратиреоза у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, находящихся на диализе.⁶

Литература: 1. Cunningham J, Danese M, Olson K, Klassen P, Chertow GM. Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2005;68:1793-1800. 2. Danese MD, Kim J, Doan QV, Dylan M, Griffiths R, Chertow GM. PTH and the risks for hip, vertebral, and pelvic fractures among patients on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:149-156. 3. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients: a link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:695-701. 4. Messa P, Macário F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA Study: Assessing a new cinacalcet (Sensipar®/Mimpara®) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3:36-45. 5. Mimpara® (cinacalcet) SmPC. Amgen Breda, Netherlands; 2008. 6. Инструкция по применению препарата Мимпара®.

AMGEN®

000 "Амджен"
123317, Москва, Пресненская наб., 10,
тел.: +7 (495) 641 18 68, факс: +7 (495) 641 18 72

Мимпара®
цинакалцет

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПОБОЧНЫЕ ЯВЛЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ СЛЕДУЕТ ВНИМАТЕЛЬНО ОЗНАКОМИТЬСЯ С «ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА»

RUS-MP-AMG-008-2010



¹ Российский
сотрудничающий
центр Института
микроэлементов
ЮНЕСКО, Москва

² ФГУ «Российский
кардиологический
научно-
производственный
комплекс»

Минздравсоцразвития
России

³ ГОУ ВПО «Ивановская
государственная
медицинская академия»
Минздравсоцразвития
России

Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция и витамина D₃?

Д. м. н., проф. О.А. ГРОМОВА^{1, 3}, д. м. н., проф. И.Ю. ТОРШИН¹,
д. м. н., проф. Е.В. ОЩЕПКОВА²

Кальций – структурообразующий макроэлемент, участвующий в разнообразных физиологических процессах. Помимо формирования гидроксиапатита – основного минерального компонента кости, кальций специфически взаимодействует более чем с 1700 белками и является необходимым участником различных процессов, включая апоптоз, сокращение мышцы, секрецию нейротрансмиттеров, контроль всех этапов свертывания крови. Как правило, уровень цитозольного кальция поддерживается в узких пределах, но при определенных условиях (избыточное поступление кальция, нарушение путей выведения) он растет. Нарушения гомеостаза кальция у конкретного пациента увеличивают риск остеопороза, атеросклероза и кальцификации артерий.

Часто, однако, реальной сложностью молекулярных каскадов, в которых участвует кальций, пренебрегают и считают, что «кальций нужен только для костей, но опасен для артерий». В настоящей работе разбираются молекулярные механизмы действия кальция и его основного синергиста – холекальциферола (витамина D₃), без которого невозможно осуществление биологических эффектов кальция. Анализируются молекулярные основы антиатеросклеротического действия физиологических доз витамина D₃ и кальция, приводятся данные доказательной медицины. Результаты фундаментальных и клинических исследований указывают на важность совместного назначения кальция и витамина D₃ для патогенетической терапии остеопороза и профилактики атеросклероза.

какая разница?!» и др. К сожалению, такого рода «дикарская логика» встречается достаточно часто не только в публичных выступлениях некоторых деятелей от медицины, но даже и в научных статьях. Совершенно ясно, что реальная ситуация намного сложнее, чем это кажется при таком тривиальном подходе.

Вот уже более века прошло с тех пор, как врачи заметили, что у пациентов с остеопорозом чаще встречаются сосудистые заболевания, в том числе атеросклероз и кальцификация артерий. Ежедневная клиническая практика показывает: пациенты, госпитализированные с переломами вследствие остеопороза, гораздо чаще, чем пациенты без остеопороза, страдают от сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, инсульт [1]). Остеопороз связан с потерями кальция костной тканью, гиподинамией, возрастным снижением уровней стероидных гормонов, нарушениями всасывания кальция вследствие дисбиозов и процессов старения слизистой ЖКТ, нарушений функции печени и т.д. Клинические исследования демонстрируют: остеопороз успешно профилактируется и лечится сочетанным приемом кальция и витамина D₃, которые значительно уменьшают риск переломов бедра [2]. В то же время атеросклероз характеризуется нарушениями липидного обмена и накоплением нерастворимого осадка кристаллического фосфата кальция на атеросклеротических бляшках даже на ранних стадиях атеросклеротических поражений [3–5].

Вопрос, вынесенный в заголовок данной статьи, может показаться нелепым. Общеизвестно, что «кальций откладывается на стенках сосудов». При упрощенном взгляде из этой аксиомы вытекают абсурдные выводы: «кальций опасен для артерий», «кальций вызывает кальцификацию плаценты» и т.п. Другое, не менее «логическое»

умозаключение: «витамин D₃ – синергист кальция, кальций опасен, следовательно, витамин D₃ тоже опасен!». Дальнейшее развитие этого «рассуждения» приводит к еще более «блестящим» выводам: «все витамины опасны», «препараты витамина D₃ приводят к зарастанию родничков», «беременным не надо витаминов», «магний и кальций –



Следует отметить, что у лиц пожилого возраста по мере развития остеопороза отмечается параллельное усиление проявлений атеросклероза [6, 7]. Часто принято рассматривать остеопороз и атеросклероз у одного и того же пациента как независимые друг от друга процессы. При этом упускается из виду, что на уровне тканей оба процесса стартуют практически одновременно и всегда включают значительные нарушения обмена и кальция, и витамина D₃. Крупномасштабные клинические исследования [8–10], в том числе результаты 25-летних наблюдений за Фрамингемской когортой [10], указывают на неоспоримую связь между кальцификацией артерий и остеопорозом как у женщин, так и мужчин. Например, крупномасштабное исследование толщины стенки интимы и плотности люмбарных костей у 2000 человек показало, что толщина стенки интимы (показатель прогрессии атеросклероза) обратно пропорциональна плотности костей (отражающей состояние кальциевого депо организма, $p < 0,02$) [9].

В данной статье вопрос о взаимосвязи кальция, витамина D₃, остеопороза и атеросклероза рассматривается на основе фундаментальных исследований в области молекулярной биологии и биохимии с использованием данных эпидемиологии, клинической и экспериментальной фармакологии и доказательной медицины.

Кальций и атеросклероз

Как любой микронутриент, кальций необходим организму в строго определенном количестве, в физиологических дозах. Изменение физиологически необходимого количества потребления кальция и его синергиста витамина D₃ – как снижение, так и увеличение – приводит к патологии. Именно поэтому с точки зрения риска развития атеросклероза кальций, несомненно, играет двойственную роль.

С одной стороны, повышенные уровни фосфата и кальция в плазме крови увеличивают риск ИБС, инсульта и смертности. Исследование ARIC (Atherosclerosis Risk

in Communities), проводившееся в течение более 10 лет и включившее наблюдения за когортой из 15 700 человек, подтвердило, что повышенные уровни кальция (ОШ 1,16; 95% ДИ 1,07–1,26, $p = 0,0005$) и фосфата (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,02–1,21; $p = 0,02$) в плазме являются факторами риска этих заболеваний [11]. Как правило, в эпидемиологических исследованиях степень коронарной кальцификации определяется при многослойной томографии как сумма баллов по шкале САС (coronary artery calcium). Результаты эпидемиологических исследований показывают, что более высокие значения этого параметра соответствуют повышенному риску ИБС [12, 13].

С другой стороны, те же крупномасштабные исследования свидетельствуют: избыток кальция – не единственный фактор риска атеросклероза [14, 15]. Исследование MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [14] включило наблюдения за когортой из 5880 участников 45–84 лет, каждый из которых прошел компьютерную томографию аорты. Факторами риска кальцификации аорты являлись индекс массы тела, курение, использование антилипидных и антигиперлипидемических препаратов. Действительно, степень накопления кальция на стенках аорты коррелировала со степенью тяжести стеноза ($p < 0,001$). Однако у 13–18% пациентов были тяжелые формы стеноза (более 75%) и крайне низкая степень кальцификации аорты [15]. Таким образом, связь между тяжестью стеноза и накоплением кальция в атеросклеротических бляшках далеко не очевидна.

Здесь представляется уместным напомнить историю применения антикальциевых препаратов при атеросклерозе. До 2003 г. в западной литературе было модно говорить о перспективах применения антикальциевых препаратов как потенциально антиатеросклеротических. В самом деле, результаты больших исследований REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study), VHAS (Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study) и др. указали на возможность того, что

антагонисты кальция обладают потенциальным антиатеросклеротическим эффектом [16]. Тем не менее уже с 2004 г. дискуссии об антикальциевых препаратах и атеросклерозе неожиданно прекратились. Возможным объяснением этого является осознание давно известного в фармакологии факта: антикальциевые препараты являются аналогами статинов. Статины ингибируют HMG-CoA редуктазу (3-гидрокси-3-метил-глутарил-кофермент А редуктазу) – фермент синтеза эндогенного холестерина, необходимого для синтеза стероидных гормонов и витамина D [17]. Поскольку взаимодействия антикальциевых препаратов с HMG-CoA редуктазой неспецифичны, блокаторы кальциевых каналов заведомо являются гораздо более слабыми антиатеросклеротическими препаратами, чем статины. Таким образом, антиатеросклеротическое действие антикальциевых препаратов не имеет ничего общего с гомеостазом кальция.

Не следует также забывать о том, что кальций – эссенциальный элемент. Кальций не только участвует в метаболизме костей, сокращении мышц, свертывании крови. Кальций также обязательный компонент (так называемый «вторичный мессенджер») многочисленных внутриклеточных сигнальных каскадов, посредством которых эндотелиальные клетки реагируют на внешние стимулы. Кальций является важным медиатором сигнальных путей как митогенеза, так и апоптоза [18]. Эти сигнальные пути достаточно сложны, вовлекают множество белков-посредников и действуют через систему Ca²⁺-зависимого белка кальмодулина. Исследования показали, что риск сосудистых заболеваний увеличивается и при повышенных, и при низких уровнях эндотелиального кальция [19].

Витамин D и атеросклероз

Витамин D – один из главных посредников кальциевого метаболизма. Жирорастворимые витамины группы D сначала преобразуются в активную форму посредством биотрансформаций, а затем взаи-

эндокринология



модействуют со специфическими рецепторами. Основные процессы биотрансформации витамина D происходят в коже, печени и почках. В коже под действием ультрафиолетового облучения образуется витамин D₃. В печени витамин D₃ путем гидроксирования превращается в 25-оксихолекальциферол (25-ОН-D₃) при посредстве 25-гидроксилазы. В почках, при их нормальном функционировании, 25-ОН-D₃ трансформируется в 1,25-дихидроксиолекальциферол (1,25-(ОН)D₃), наиболее активную форму витамина, которая переносится в кровяном русле витамин-D-связывающим белком (VDBP). Биологическое действие активной формы витамина реализуется путем связывания с рецептором витамина D (VDR). Рецептор витамина D, подобно эстроген-рецептору, является фактором транскрипции, который регулирует синтез белков, вовлеченных в гомеостаз кальция и фосфора [20, 21].

Экспериментальные данные показывают, что физиологические эффекты витамина D включают торможение секреции провоспалительных цитокинов, молекул адгезии и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток – процессов, которые имеют важное значение для кальцификации артерий [22].

Данные эпидемиологических исследований когорт пациентов и здоровых доноров свидетельствуют: дефицит витамина D ассоциируется с повышенным артериальным давлением, атеросклерозом, сахарным диабетом и активацией процессов воспаления [23]. Например, при исследовании 654 пациентов 55–96 лет (средний возраст 75,5 лет) без ИБС и инсульта в анамнезе установлено, что толщина интимы сонной артерии снижалась с увеличением в плазме уровня 25-(ОН)-D₃ – одного из основных метаболитов витамина (p = 0,02) [24]. В крупномасштабном исследовании когорты из 16 600 человек старше 18 лет было установлено, что сниженные уровни 25-(ОН)-D₃ соответствовали повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний (ОШ 1,2; 95% ДИ

1,01–1,36; p = 0,03) [25]. Данное исследование отличается от других тщательным анализом данных и достоверным установлением эффектов витамина D вне зависимости от возраста, пола, этнической принадлежности, сезона, физической активности, индекса массы тела, курения, гипертонии, диабета, повышенных уровней триглицеридов, холестерина и липопротеидов низкой плотности, хронических заболеваний почек и др.

Эпидемиологические данные указывают на достаточно узкий физиологический диапазон потребления витамина D. Выход за рамки этого диапазона (дефицит либо гипервитаминоз D) увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Следует различать физиологические (так называемые рекомендованные суточные) дозы витамина и терапевтическое применение витамина D₃. Ежедневный и длительный прием витамина D₃ в физиологических дозах является нормой питания и абсолютно необходим для долговременной профилактики сосудистой патологии и остеопороза.

В то же время при терапевтическом приеме кратковременными курсами дозировка может значительно превышать рекомендованные уровни в 200–600 МЕ/сут [27]. Например, после трехмесячного приема в дозе 3000 МЕ/сут с целью компенсации гиповитаминоза D у пациентов наблюдались уменьшение стеноза артерий и увеличение уровней лептина (гормона, регулирующего метаболизм жировой ткани) [28]. В целом вопрос дозировки витамина D для профилактики/терапии сосудистых заболеваний остается открытым. Индивидуально пациентам, вероятно, могут назначаться несколько повышенные дозы витамина D₃. Физиологические дозы витамина D₃, особенно в период низкой инсоляции, необходимы практически каждому пациенту.

Физиология атеросклероза и кальцификации артерий

К общим факторам патогенеза остеопороза и сосудистых заболеваний относятся хроническое воспаление

(например, при ревматоидном артрите), окисление липидов и образование активных форм кислорода, курение, сахарный диабет, дефицит эстрогенов, гиповитаминозы С, D, К и почечная недостаточность. Исследования с использованием комплексных неинвазивных методов, таких как мультidetекторная компьютерная томография, показали, что кальцификация сосудов может возникнуть в результате двух патологических процессов: атеросклероза и васкулярной оссификации. Атеросклероз (происходящий, как правило, в интима сосуда) соответствует пассивной кальцификации и включает отложения кальция вследствие некротических и апоптотических поражений на поздних стадиях формирования атеросклеротических бляшек. Оссификация сосудов (как правило, медиальная область) рассматривается как активная кальцификация в результате процессов, имеющих некоторое сходство с остеогенезом [1].

Пассивная кальцификация предполагает, что кальций и неорганический фосфат-анион образуют нерастворимый осадок фосфатов кальция в области дегенерации тканей, обусловленной воспалением и последующим некрозом. Этот процесс усиливается макрофагами. Существует несколько потенциальных ингибиторов кальцификации, которые могут действовать локально или системно. К ним относятся матриксный Gla-белок (ген MGP), витамин-К-зависимый ингибитор кальцификации, действующий в области атеросклеротических бляшек, и фетуин-А, усиливающий фагоцитоз минеральных осадков [29].

Активная кальцификация (оссификация) подтверждается гистологическими образованиями, напоминающими костную ткань; наличием в зоне кальцификации остеобласт-подобных и остеокласт-подобных клеток; повышенными уровнями секреции белков-маркеров кости в зоне артериальной кальцификации. Вероятно, васкулярная оссификация протекает по аналогии с процессом формирования костей и включает дифференциацию мультипотентных мезенхимальных



Таблица 1. Гены, регулируемые рецептором витамина D*

Ген	Название белка	Функция	VDR
COX1	Циклооксигеназа 1	Синтез простаглицлина	+
TRPV6	Ионный канал TRPV6	Абсорбция кальция в кишечнике	+
CALB1	Кальбиндин	Транспорт кальция в кровяное русло	+
OC	Остеокальцин	Минерализация кости, гомеостаз кальция	+
OPN	Остеопонтин	Закрепление клеток на поверхности кости	+/-
REN	Ренин	Регуляция артериального давления	-
CYP7A1	Холестерин гидроксилаза	Синтез желчных кислот	-
CYP24A1	24-гидроксилаза	Деградация 1,25-(ОН) ₂ -D ₃	+
CYP27B1	25(ОН) D ₃ гидроксилаза	Синтез 1,25-(ОН) ₂ -D ₃	-
HDAC	Гистон деацетилаза	Модуляция роста клеток и апоптоза	+
IGFBP	Связывающий белок инсулин-подобного фактора роста	Усиливает действие инсулин-подобного фактора роста	+
PPAR-δ	Фактор пролиферации пероксисом	Регуляция роста клеток	+

* «+» – увеличение экспрессии; «-» – уменьшение экспрессии; «+/-» – модуляция экспрессии в зависимости от дополнительных условий.

стволовых клеток в остеобласт-подобные клетки, которые минерализуют внеклеточный матрикс [30]. Активной кальцификации препятствуют факторы, подавляющие остеогенную дифференцировку стволовых клеток. Отметим, что активная кальцификация артерий является более тяжелой стадией кальцификации, обусловленной как генетическим фоном пациента, так и степенью прогрессии атеросклероза. Витамин D «направляет» кальций в ткани костей, поэтому в случае активной кальцификации у данного пациента следует с осторожностью относиться к дозировке препаратов кальция и витамина D.

Витамин D и молекулярные механизмы кальцификации артерий

Управляя гомеостазом кальция, витамин D может способствовать прекращению и пассивной, и активной кальцификации. Особое внимание следует обратить на экспериментальные и биохимические исследования влияния витамина D на экспрессию генов и результаты исследований трансгенных животных с делециями определенных генов, вовлеченных в метаболизм костной ткани.

Как было отмечено выше, витамин D обладает гормоноподобным эффектом и через взаимодействие с

одноименным рецептором участвует в регуляции транскрипции сотен генов. Исследования влияния витамина D на экспрессию генов [31, 32] позволило установить список генов, на основе которых синтезируются белки, обеспечивающие характерные биологические эффекты витамина (табл. 1). Гены и соответствующие белки, имеющие наиболее вероятное отношение к атеросклерозу, липидному метаболизму и кальцификации артерий, рассмотрены ниже более подробно.

Основными витамин-D-зависимыми регуляторами гомеостаза кальция являются ионный канал TRPV6, кальбиндин, остеокальцин и остепонтин. TRPV6 отвечает за адсорбцию кальция в ворсинчатом эпителии кишечника [33]; кальбиндин транспортирует кальций через энтероциты к базолатеральной стороне энтероцита, где кальций секретируется в кровяное русло посредством кальциевых насосов. Остеокальцин и остепонтин способствуют закреплению остеоцитов на поверхности кости и необходимы для направления потоков кальция в кальциевое депо костной ткани. Уровни остеокальцина, как известно, отражают минеральную плотность кости [34]. Кроме того, остепонтин вовлечен в синтез и секрецию γ -интерферона и интерлейкинов IL-10 и IL-12 [35].

Другие гены, активируемые рецептором витамина D (табл. 1), оказывают положительное воздействие на липидный метаболизм и вазодилатацию, тем самым способствуя уменьшению риска атеросклероза и связанной с ним кальцификации артерий. Витамин D₃ стимулирует синтез противовоспалительного простаглицлина в сосудах гладкомышечных клеток через активацию транскрипции циклооксигеназы без изменения активности фосфолипазы A2 [36]. Активация рецептора витамина D тормозит избыточный синтез 7-альфа-холестерин-гидроксилазы (ген CYP7A1), что приводит к нормализации синтеза желчных кислот в гепатоцитах человека [37]. Витамин D способствует снижению активности транскрипции ренина – основного медиатора ренин-ангиотензиновой системы регуляции артериального давления [38] (рис. 1). Нормальная обеспеченность витамином D – признанный фактор нормализации артериального давления.

Инсулиноподобный фактор роста (IGF) является одним из важнейших факторов, поддерживающих баланс между жировой и мышечной тканью. При дефиците IGF или снижении его активности жировая ткань начинает преобладать над мышечной. В результате ускоряются

Эндокринология

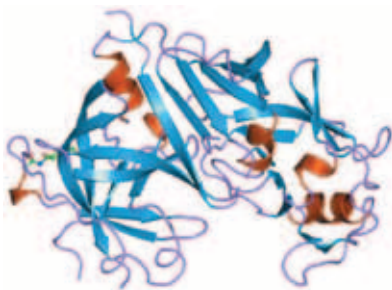


Рис. 1. Пространственная структура ренина, фермента-медиатора ренин-ангиотензиновой системы

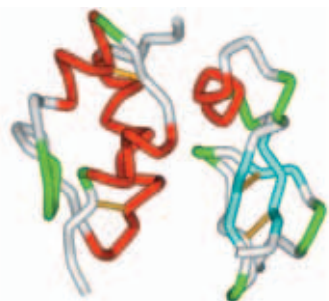


Рис. 2. Пространственная структура комплекса инсулиноподобного фактора роста (IGF) с IGF-связывающим белком (IGFBP). Витамин-D-зависимый белок IGFBP (слева), связываясь с IGF (справа), продлевает период полураспада IGF и усиливает антиатеросклеротический эффект IGF

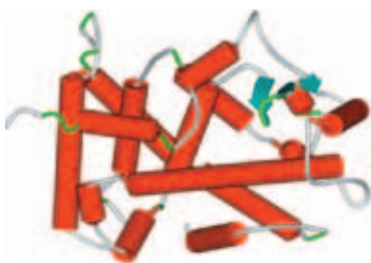


Рис. 3. Пространственная структура белка PPAR- δ , способствующего экскреции избыточного холестерина

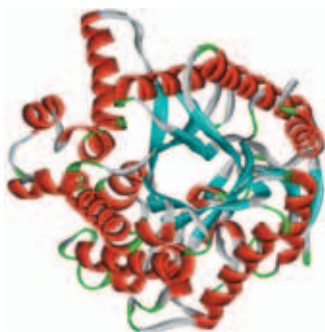


Рис. 4. Пространственная структура белка клотто, способствующего замедлению процессов кальцификации сосудов

процессы атеросклероза и старения. Витамин D стимулирует синтез IGF-связывающих белков (IGFBP), которые продлевают период полураспада IGF, тем самым усиливая его антиатеросклеротические эффекты (рис. 2). Исследования показали, что витамин D усиливает транскрипцию генов IGFBP1, IGFBP3 и IGFBP5. Сывороточные уровни IGF-1 и IGFBP-3 были измерены у 96 пациентов с периферической болезнью артерий и у 89 добровольцев. У больных были найдены более низкие уровни белка IGFBP-3 ($p < 0,01$), так что IGFBP-3 действительно связан с торможением процесса атеросклероза [39].

Не менее важно отметить, что витамин D активирует синтез белка PPAR- δ (активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип дельта), способствующего выведению избытка холестерина [40]. Белок PPAR- δ (рис. 3) активирует процессы бета-окисления жирных кислот, то есть активация синтеза PPAR- δ витамином D₃ приводит к снижению интенсивности атеросклеротических процессов. Исследование примерно 2000 пациентов с ИБС (в сравнении со здоровыми индивидуумами) [41] показали, что полиморфизм гена PPAR- δ определяет плазменные уровни липидов и тяжесть коронарного атеросклероза. Таким образом, витамин D₃ способствует активации синтеза нескольких важнейших антиатеросклеротических и вазодилатирующих факторов.

Естественно, что перечисленные в таблице 1 гены – далеко не полный список генов, транскрипция которых модулируется рецептором витамина D. Дополнительным источником информации являются исследования экспериментальных моделей кальцификации сосудов у животных с делециями определенных генов.

Результаты исследований трансгенных животных с делециями генов, вовлеченных в регуляцию гомеостаза кальция в костях, выявили важные детали молекулярных механизмов, посредством которых может осуществляться кальцификация артерий по активному и пассивному

механизму (см. выше) [1]. Результаты суммированы в таблице 2, в которой также проводится сравнение с известными на сегодняшний день редкими моногенными заболеваниями человека, связанными с нарушениями кальциевого обмена. Рассмотрим детальнее белки, участвующие в защите от кальцификации артерий, и их взаимосвязь с витамином D.

Матричный Gla-белок (ген MGP) содержит остаток гамма-карбоксиглутаминовой аминокислоты (GLA), благодаря которым обладает высоким сродством к гидроксиапатиту костей [29]. Решающую роль MGP для костного и хрящевого метаболизма подчеркивают результаты исследований мышей с делецией гена, у которых наблюдалась повсеместная оссификация хряща и артериальная кальцификация. Важно отметить, что экспрессия гена MGP регулируется рядом факторов, в том числе производными витамина A, витамином D и внеклеточным кальцием [42].

Остеопонтин – неколлагеновый белок внеклеточной матрицы костей, который связывается с интегринами и имеет решающее значение для миграции остеокластов к сайтам резорбции костей [43]. Остеопонтин улучшает связывание остеокластов и тормозит апоптоз эндотелиальных клеток. Делеции гена в эксперименте были связаны с усилением кальцификации артерий; полиморфизм гена ассоциируется с артериальной кальцификацией у пациентов с прогрессирующим атеросклерозом [44]. Витамин D модулирует экспрессию гена остеопонтина [45].

Фетуин-А циркулирует в сыворотке крови и служит в качестве ингибитора осаждения кальция и неорганического фосфата на стенках сосудов [46]. Фетуин-А также стимулирует фагоцитоз, способствуя, таким образом, удалению уже образовавшихся нерастворимых остатков кальция. Экспериментальные модели с делецией гена фетуина-А показали хроническую почечную недостаточность на фоне повсеместной сосудистой кальцификации [47]. Низкие уровни фетуина-А в сыворотке могут



Таблица 2. Экспериментальные исследования с делециями генов и соответствующие генетически-обусловленные заболевания человека*

Ген	Белок	Делеция гена у мышей	Заболевания человека
MGP	Матричный Gla-белок	Оссификация хряща, артериальная кальцификация	Синдром Кейтеля (OMIM 245150)
OPN	Остеопонтин	Усиление артериальной кальцификации у мышей с делецией гена MGP	Нарушения образования дентина (OMIM 125490)
AHSG	Фетуин-А	Почечная недостаточность, повсеместная кальцификация, в том числе артерий	Может регулировать набор жировой массы (OMIM 138680)
Smad6	Сигнальный белок Smad6	Гиперплазия клапана сердца, оссификация артерий	-
KL	Клото	Остеопороз, атеросклероз, артериальная кальцификация	Риск ИБС, кальциноз (OMIM 604824)

* Составлено по данным [1]. Приведены коды заболеваний по базе данных генетических заболеваний человека (OMIM, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>).

предрасполагать пациентов с хронической почечной недостаточностью к кальцификации артерий [48]. Низкие уровни фетуина-А также обуславливают прогрессирование атеросклеротических поражений сердечно-сосудистой системы [49]. Пока не имеется данных о влиянии витамина D на экспрессию фетуина-А.

Клото – белковый гормон (рис. 4), общий биологический эффект которого может быть условно описан как «подавление старения» [50]. Известны две формы белка клото – мембранная и секретрируемая. Мембранная форма образует комплекс с факторами роста фибробластов, что усиливает выделение фосфата в моче. Секретрируемая форма белка регулирует многочисленные гликопротеины на поверхности клеток, включая рецепторы факторов роста, в том числе факторов роста инсулина (IGF) [51].

Мыши с целевыми делециями гена *klotho* обладали более короткой продолжительностью жизни и, что характерно, демонстрировали многие особенности преждевременного старения, в том числе бесплодие, атрофию вилочковой железы, старение кожи, уменьшение количества клеток Пуркинью, физическую инертность, эмфизему легких, тяжелый остеопороз и прогрессирующий атеросклероз с медиальной кальцификацией. Сосудистые нарушения у трансгенных животных полностью исчезали при генной терапии посредством вне-

дрения в организм животного гена *klotho* [52]. Генетический полиморфизм в промоторной области гена *klotho* (G395A) был ассоциирован с минеральной плотностью костей у женщин в постменопаузе, он также влияет на риск развития ИБС [53]. Рецептор витамина D связывает 1,25-дигидроксивитамин-D₃ и регулирует транскрипцию гена *klotho* [54], тем самым замедляя кальцификацию артерий.

Таким образом, результаты проведенного анализа указывают на конкретные механизмы, осуществляющие комплексное воздействие витамина D на процессы атеросклероза и кальцификации (рис. 5). Во-первых, витамин D «направляет» потоки кальция в депо костей (остеокальцин, остеопонтин), таким образом способствуя удалению избытка кальция из плазмы и, одновременно, профилактике атеросклероза. Во-вторых, витамин D активирует гены, кодирующие белки (7-альфа-холестерингидроксилаза, связывающие белки инсулиноподобного фактора роста, активированный рецептор дельта пролифераторов пероксисом), которые способствуют нормализации метаболизма жирных кислот. В-третьих, витамин D модулирует транскрипцию генов вовлеченных в активную кальцификацию белков (матричный Gla-белок, остеопонтин, клото), замедляя патофизиологические процессы, ведущие к кальцификации артерий. В-четвертых, витамин D регулирует синтез вазо-

дилататоров (увеличение простаглицлина, уменьшение ренина). Все эти эффекты способствуют профилактике атеросклероза, кальцификации артерий и тромбозов.

Препараты кальция и витамина D₃, терапия и профилактика атеросклероза

Для профилактики кальциевого дефицита хорошо подходят комплексные кальциевые препараты с невысокой дозировкой кальция и дополненные потенциаторами его обмена и усвоения. Для терапии дефицита кальция, остеопороза и, возможно, атеросклероза более эффективно использование специальных препаратов с повышенными дозами кальция и витамина D₃ – Наткаль Д3 (1500 мг карбоната кальция, что эквивалентно 600 мг Ca²⁺ и 400 МЕ холекальциферола), Витрум кальций (карбонат кальция – 1250 мг, витамин D₃ – 200 МЕ) и Идеос (карбонат кальция – 1250 мг, витамин D₃ – 400 МЕ). Установленная в РФ потребность в кальции и витамине D₃ у лиц старше 60 лет составляет 1200 Ca²⁺ мг/сут и 600–800 МЕ/сут соответственно.

В пожилом возрасте очень важно выбрать приемлемую форму препарата кальция. Дело в том, что многие таблетированные формы препаратов кальция отличаются твердостью, и это делает их употребление затруднительным у лиц пожилого возраста. Кроме того, при разжевывании таблетки проявляют абразивные свойства, что способ-

Эндокринология

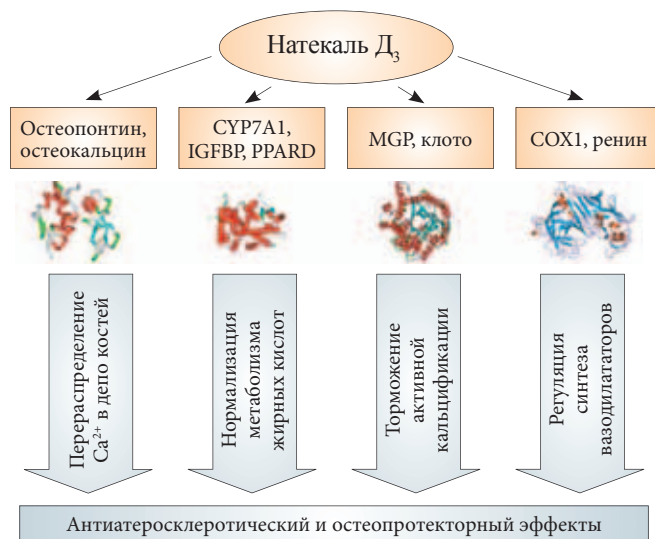


Рис. 5. Молекулярные механизмы воздействия витамина D на торможение атеросклероза*

* CYP7A1 – 7-альфа-холестерин-гидроксилаза; IGFBP – связывающий белок инсулиноподобного фактора роста; PPARD – активированный рецептор пролифераторов пероксисом, тип δ; MGP – матричный Gla-белок; клото – ген klotho; COX1 – циклооксигеназа-1.

ствует повреждению эмали зубов. Именно поэтому для пожилых людей и пациентов со слабой эмалью зубов предпочтительно использовать препараты кальция и витамина D₃ в форме таблеток для рассасывания (Натекаль D₃).

Натекаль D₃, препарат кальция и витамина D в форме таблеток для рассасывания, не только не проявляет абразивные свойства, но и создает высокие концентрации кальция и его синергиста витамина D в слюне. Отметим: о том, что низкое содержание кальция в слюне является риском развития кариеса, известно по меньшей мере 80 лет [55]. Поддержание достаточной концентрации кальция в слюне является важным профилактическим мероприятием, защищающим от развития кариеса и пародонтоза, повышающим срок службы постоянных зубных протезов. Например, использование жевательных резинок с повышенным содержанием кальция способствует реминерализации повреждений эмали [56]. Может показаться парадоксальным, но поддержание достаточных концентраций кальция в слюне также способствует терапии атеросклероза по физиологическому механизму, независимому от рассмотренных выше молекулярных механизмов биологического действия кальция и витамина D.

Дело в том, что кариес зубов неразрывно связан с минеральным обменом – обеспеченностью кальцием, магнием, пиридоксином, цинком, фтором. Этот патологический процесс проявляется деминерализацией и последующим разрушением твердых тканей зуба с образованием дефекта в виде полости. Эмаль зуба повреждается при действии молочной и пировиноградной кислот, образующихся вследствие ферментации моно- и дисахаридов микроорганизмами зубного налета. По мере развития кариеса бактерии все глубже и глубже проникают в ткань зуба, разрушают дентин и попадают в кровяное русло. Адсорбируясь на эндотелии сосудов, эти бактерии способствуют росту атеросклеротических бляшек. Таким образом, поддержание достаточных уровней кальция в слюне способствует профилактике кариеса и уменьшению количества бактерий. Поскольку кариес связан с повышенным риском атеросклероза и ИБС [57], поддержание достаточных уровней кальция в слюне способствует и снижению риска образования новых атеросклеротических бляшек.

Заключение

При современном образе жизни (гиподинамия, недостаточная ин-

соляция, нерациональное питание: потребление продуктов с высоким содержанием фосфора, таких как сосиски, колбасы; недостаток в рационе свежей зелени, кальция, витамина D и т.д.) риск остеопороза и кальцификации артерий резко возрастает. Необходимость терапии и профилактики остеопороза препаратами кальция и его основного синергиста витамина D общепризнана. В то же время применение этих препаратов для терапии и профилактики атеросклероза все еще считается своего рода табу среди некоторых врачей. В настоящей работе была проанализирована взаимосвязь между кальцификацией, остеопорозом и биологическими эффектами витамина D. Анализ позволил установить молекулярные механизмы, посредством которых осуществляется защитное действие витамина D, тормозящее процессы атеросклероза и кальцификации артерий. В целом результаты проведенного анализа указывают на то, что на риск развития остеопороза и атеросклероза влияет не уровень кальция, а его дисбаланс в организме, особенно при дефиците витамина D₃. Следует еще раз подчеркнуть, что антиатеросклеротический и остеопротекторный эффект оказывает сочетанный прием кальция и витамина D. Прием препаратов кальция без витамина D и магния не будет способствовать физиологическому распределению кальция в организме и может приводить к усилению кальцификации атеросклеротических бляшек. Очевидно и другое: прием витамина D на фоне дефицита кальция также не будет эффективно восстанавливать кальциевый гомеостаз. Сочетанный прием кальция и витамина D (Натекаль D₃ и др.) будет способствовать как накоплению кальция в депо костей, так и уменьшению риска кальцификации артерий. В следующем планируется детально разработать диагностические критерии обеспечения кальцием и витамином D₃ для более персонализированного подхода к выбору профилактических и лечебных доз кальция и витамина D₃. [®]

НАТЕКАЛЬ Д₃



- Уникальная форма выпуска – таблетки для рассасывания, которые быстро тают во рту;
- Оптимальная доза Ca^{2+} – 600 мг и витамина Д₃ – 400 МЕ в каждой таблетке;
- Выгодная цена;
- Удобная упаковка № 60.

**НОВЫЙ
ОРИГИНАЛЬНЫЙ
ВКУС!**

СКАЖИ ОСТЕОПОРОЗУ - НЕТ!



Литература

И.В. КУЗНЕЦОВА

**Менопаузальный остеопороз:
возможности первичной профилактики**

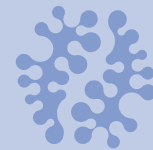
1. Rizzoli R., Bianchi M.L., Garabédian M., McKay H.A., Moreno L.A. Maximizing bone mineral mass gain during growth for the prevention of fractures in the adolescents and the elderly // *Bone*. 2010. Vol. 46. № 2. P. 294–305.
2. Eisman J.A. Pharmacogenetics of the vitamin D receptor and osteoporosis // *Drug Metab. Dispos.* 2001. Vol. 29. № 4. Pt. 2. P. 505–512.
3. Шварц Г.Я. Строение и физиология костной ткани // Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицина, 2002. С. 29–31.
4. Adams Hillard P.J., Nelson L.M. Adolescent girls, the menstrual cycle, and bone health // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2003. Vol. 16. Suppl. 3. P. 673–681.
5. Сметник В.П. Постменопаузальный остеопороз // Медицина климатерия / Под ред. В.П. Сметник. Ярославль: ООО «Издательство Литера», 2006. С. 656–686.
6. Cromer V.A. Menstrual cycle and bone health in adolescents // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2008. Vol. 1135. P. 196–203.
7. Сухих Г.Т., Стрижова Н.В., Абусева Н.А., Файзуллин Л.З. Молекулярно-генетические факторы развития постменопаузального остеопороза // *Журнал РОАГ*. 2005. № 4. С. 34–36.
8. Cashman K.D. Calcium intake, calcium bioavailability and bone health // *Br. J. Nutr.* 2002. Vol. 87. Suppl. 2. P. S169–S177.
9. Рожинская Л.Я., Дзеранова Л.К., Марова Е.И., Сазонова Н.И., Мищенко Б.П., Колесникова Г.С., Сергеева Н.И. Применение кальция и витамина D для профилактики остеопороза у женщин в постменопаузе // *Остеопороз и остеопатии*. 2001. № 1. С. 29–33.
10. Ott S. Osteoporosis and bone physiology. World Health Organizations definitions // www.uwcm.org/courses/bonephys/whodef.html.
11. Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / Под ред. Л.И. Беневоленской, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
12. Civitelli R., Armento-Villareal R., Napoli N. Bone turnover markers: understanding their value in clinical trials and clinical practice // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 6. P. 843–851.
13. Johnell O., Oden A., Caulin F., Kanis J.A. Acute and long-term increase in fracture risk after hospitalization for vertebral fracture // *Osteoporos. Int.* 2001. Vol. 12. № 3. P. 207–214.
14. Lindsay R., Kleerekoper M. Estrogens for the prevention of osteoporosis / Ed. by R. Lindsay // *Drugs Osteopor.* 2005. P. 1–27.
15. Davas I., Altintas A., Yoldemir T., Varolan A., Yazgan A., Baksu B. Effect of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density in postmenopausal women // *Fertil. Steril.* 2003. Vol. 80. № 3. P. 536–540.
16. Lips P. Invest in your bones: quality of life. Why prevent the first fracture? International Osteoporosis Foundation, 2003.
17. Devine A., Prince R.I., Dhalival S.S. et al. Results of a 5 year double blind, placebo controlled trial of calcium supplementation (CAIFOS): bone density outcomes // *J. Bone Miner. Res.* 2004. P. SA416.
18. Grados F., Brazier M., Kamel S., Duver S., Heurtebize N., Maamer M., Mathieu M., Garabédian M., Sebert J.L., Far-

dellone P. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency // *Joint Bone Spine*. 2003. Vol. 70. № 3. P. 203–208.

Е.В. БИРЮКОВА, Е.В. РОМАНОВА

**Постменопаузальный остеопороз: современные
возможности лечения и профилактики переломов**

1. Cauley J.A., Thompson D.E., Ensrud K.C., Scott J.C., Black D. Risk of mortality following clinical fractures // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. № 7. P. 556–561.
2. Genant H.K. Assessment of vertebral fractures in osteoporosis research // *J. Rheumatol.* 1997. Vol. 24. № 6. P. 1212–1214.
3. Lawrence V.A., Hilsenbeck S.G., Noveck H., Poses R.M., Carson J.L. Medical complications and outcomes after hip fracture repair // *Arch. Intern. Med.* 2002. Vol. 162. № 18. P. 2053–2057.
4. Dufresne T.E., Chmielewski P.A., Manhart M.D., Johnson T.D., Borah B. Risedronate preserves bone architecture in early postmenopausal women in 1 year as measured by three-dimensional microcomputed tomography // *Calcif. Tissue Int.* 2003. Vol. 73. № 5. P. 423–432.
5. Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated // *Med. J. Aust.* 2004. Vol. 180. № 5. Suppl. P. S18–S22.
6. Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // *J. Midwifery Womens Health.* 2003. Vol. 48. № 1. P. 39–52.
7. Heaney R.P. Advances in therapy for osteoporosis // *Clin. Med. Res.* 2003. Vol. 1. № 2. P. 93–99.
8. Reginster J., Minne H.W., Sorensen O.H., Hooper M., Roux C., Brandi M.L., Lund B., Ethgen D., Pack S., Roumagnac I., Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group // *Osteoporos. Int.* 2000. Vol. 11. № 1. P. 83–91.
9. Harrington J.T., Ste-Marie L.G., Brandi M.L., Civitelli R., Fardellone P., Grauer A., Barton I., Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2004. Vol. 74. № 2. P. 129–135.
10. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M., Chesnut C.H. 3rd, Brown J., Eriksen E.F., Hoseney M.S., Axelrod D.W., Miller P.D. 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.
11. United States Surgeon General (2006) Surgeon General's Report on Osteoporosis and Bone Health for the American Society of Bone and Mineral Research. Part Two. Chapter 4. The Frequency of Bone Disease.
12. Mauck K.F., Clarke B.L. Diagnosis, screening, prevention, and treatment of osteoporosis // *Mayo Clin. Proc.* 2006. Vol. 81. № 5. P. 662–672.



Литература

13. Mashiba T., Turner C.H., Hirano T., Forwood M.R., Johnston C.C., Burr D.B. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // *Bone*. 2001. Vol. 28. № 5. P. 524–531.
14. Green J.R., Müller K., Jaeggi K.A. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound // *J. Bone Miner. Res.* 1994. Vol. 9. № 5. P. 745–751.
15. Hochberg M.C., Greenspan S., Wasnich R.D., Miller P., Thompson D.E., Ross P.D. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002. Vol. 87. № 4. P. 1586–1592.
16. Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Henneman Z., Gulde S., Wu W., Mangood A., Russell R.G.G., Ebetino F.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: Differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone*. 2006. Vol. 38. № 5. P. 617–627.
17. Hughes D.E., Wright K.R., Uy H.L., Sasaki A., Yoneda T., Roodman G.D., Mundy G.R., Boyce B.F. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo // *J. Bone Miner. Res.* 1995. Vol. 10. № 10. P. 1478–1487.
18. Rogers M.J. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates // *Curr. Pharm. Des.* 2003. Vol. 9. № 32. P. 2643–2658.
19. Borah B., Ritman E.L., Dufresne T.E., Jorgensen S.M., Liu S., Sacha J., Phipps R.J., Turner R.T. The effect of risedronate on bone mineralization as measured by micro-computed tomography with synchrotron radiation: correlation to histomorphometric indices of turnover // *Bone*. 2005. Vol. 37. № 1. P. 1–9.
20. Brown J.P., Kendler D.L., McClung M.R., Emkey R.D., Adachi J.D., Bolognese M.A., Li Z., Balske A., Lindsay R. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2002. Vol. 71. № 2. P. 103–111.
21. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., Adami S., Fogelman I., Diamond T., Eastell R., Meunier P.J., Reginster J.Y.; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 5. P. 333–340.
22. Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D., Lange J.L., Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 1. P. 25–34.
23. Siris E.S., Simon J.A., Barton I.P., McClung M.R., Grauer A. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia // *Osteoporos. Int.* 2008. Vol. 19. № 5. P. 681–686.
24. Mellström D.D., Sörensen O.H., Goemaere S., Roux C., Johnson T.D., Chines A.A. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis // *Calcif. Tissue Int.* 2004. Vol. 75. № 6. P. 462–468.
25. Wells G., Cranney A., Peterson J., Boucher M., Shea B., Robinson V., Coyle D., Tugwell P. Risedronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008. Vol. 1. CD004523.
26. Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H., Hosking D.J., Gennari C., Mellstrom D., Pack S., Wenderoth D., Cooper C., Reginster J.Y. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience // *Bone*. 2003. Vol. 32. № 2. P. 120–126.

О.В. ДОБРОВОЛЬСКАЯ, Н.В. ДЕМИН, Н.В. ТОРОПЦОВА Состояние минеральной плотности костной ткани у пациентов с малотравматичными переломами в пожилом возрасте: как повысить приверженность лечению

1. Osteoporosis: prevention and treatment. Guidelines for clinical care. University of Michigan health system. July 2010. 15 p.
2. Papaioannou A., Morin S., Cheung A.M., Atkinson S., Brown J.P., Feldman S., Hanley D.A., Hodsman A., Jamal S.A., Kaiser S.M., Kvern B., Siminoski K., Leslie W.D.; Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary // *CMAJ*. 2010. Vol. 182. № 17. P. 1864–1873.
3. McClung M.R., Geusens P., Miller P.D., Zippel H., Bensen W.G., Roux C., Adami S., Fogelman I., Diamond T., Eastell R., Meunier P.J., Reginster J.Y.; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 344. № 5. P. 333–340.
4. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva: World Health Organization, 2003.
5. Curtis J.R., Westfall A.O., Cheng H., Lyles K., Saag K.G., Delzell E. Benefit of adherence with bisphosphonates depends on age and fracture type: results from an analysis of 101,038 new bisphosphonate users // *J. Bone Miner. Res.* 2008. Vol. 23. № 9. P. 1435–1441.
6. Ström O., Borgstrom F., Zethraeus N., Johnell O., Lidgren L., Ponzer S., Svensson O., Abdon P., Ornstein E., Ceder L., Thorngren K.G., Sernbo I., Jonsson B. Long-term cost and effect on quality of life of osteoporosis-related fractures in Sweden // *Acta Orthop.* 2008. Vol. 79. № 2. P. 269–280.
7. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Клинические рекомендации / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
8. Древаль А.В., Марченкова Л.А., Добрицына М.А. Уровень потребления кальция с продуктами питания у здорового населения Московской области // *Остеопороз и остеопатии*. 2010. Прил. № 1. С. 54.
9. Торопцова Н.В., Никитинская О.А., Беневоленская Л.И. Профилактика первичного остеопороза с помощью различных препаратов кальция // *Научно-практическая ревматология*. 2005. № 1. С. 36–39.
10. Heaney R.P. Bone health // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. № 1. P. 300S–303S.
11. Farkas S., Kocsis P., Bielik N., Gémesi L., Trafikánt G. Analysis of the mechanism of action, relationship between pharmacodynamics and pharmacokinetics of silperisone, a new centrally acting muscle relaxant / 19th European Winterconference



Литература

- on Brain Research. 1999. Abstract 98 // www.ewcbr.risc.cnrs.fr/documents/EWCBR1999/abstrat/abst9998.htm.
12. Pratzel H.G., Alken R.G., Ramm S. Efficacy and tolerance of repeated oral doses of tolperisone hydrochloride in the treatment of painful reflex muscle spasm: results of a prospective placebo-controlled double-blind trial // *Pain*. 1996. Vol. 67. № 2–3. P. 417–425.
 13. Sakaue A., Honda M., Tanabe M., Ono H. Antinociceptive effects of sodium channel-blocking agents on acute pain in mice // *J. Pharmacol. Sci.* 2004. Vol. 95. № 2. P. 181–188.
 14. Hinck D., Koppenhöfer E. Tolperisone – a novel modulator of ionic currents in myelinated axons // *Gen. Physiol. Biophys.* 2001. Vol. 20. № 4. P. 413–429.
 15. Kocsis P., Tarnawa I., Kovács G., Szombathelyi Z., Farkas S. Mydeton: a centrally acting muscle relaxant drug from Gedeon Richter LTD // *Acta Pharm Hung.* 2002. Vol. 72. № 1. P. 49–61.
 16. Добровольская О.В., Торопцова Н.В., Короткова Т.А. Симптоматическое лечение больных остеопорозом: применение толперизона для купирования боли в спине // *Клиническая фармакология и терапия*. 2011. Т. 20. № 2. С. 1–4.
 6. Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P., Horowitz Z., Richardson P., Trechsel U., Widmer A., Devogelaer J.P., Kaufman J.M., Jaeger P., Body J.J., Brandi M.L., Broell J., Di Micco R., Genazzani A.R., Felsenberg D., Happ J., Hooper M.J., Ittner J., Leb G., Mallmin H., Murray T., Ortolani S., Rubinacci A., Saaf M., Samsioe G., Verbruggen L., Meunier P.J. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. № 9. P. 653–661.
 7. Reginster J.Y., Neuprez A., Bruyère O. Ibandronate in profile: drug characteristics and clinical efficacy // *Expert. Opin. Drug. Metab. Toxicol.* 2008. Vol. 4. № 7. P. 941–951.
 8. Ravn P., Clemmesen B., Riis B.J., Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: a new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study // *Bone*. 1996. Vol. 19. № 5. P. 527–533.
 9. Chesnut III C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gilbride J., Schimmer R.C., Delmas P.D.; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). 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.
 10. Reginster J.Y., Wilson K.M., Dumont E., Bonvoisin B., Barrett J. Monthly oral ibandronate is well tolerated and efficacious in postmenopausal women: results from the monthly oral pilot study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 9. P. 5018–5024.
 11. Miller P.D., McClung M.R., Macovei L., Stakkestad J.A., Luckey M., Bonvoisin B., Reginster J.Y., Recker R.R., Hughes C., Lewiecki E.M., Felsenberg D., Delmas P.D., Kendler D.L., Bolognese M.A., Mairon N., Cooper C. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study // *J. Bone Miner. Res.* 2005. Vol. 20. № 8. P. 1315–1322.
 12. Reginster J.Y., Adami S., Lakatos P., Greenwald M., Stepan J.J., Silverman S.L., Christiansen C., Rowell L., Mairon N., Bonvoisin B., Drezner M.K., Emkey R., Felsenberg D., Cooper C., Delmas P.D., Miller P.D. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study // *Ann. Rheum. Dis.* 2006. Vol. 65. № 5. P. 654–661.
 13. Delmas P.D., Adami S., Strugala C., Stakkestad J.A., Reginster J.Y., Felsenberg D., Christiansen C., Civitelli R., Drezner M.K., Recker R.R., Bolognese M., Hughes C., Masanauskaitė D., Ward P., Sambrook P., Reid D.M. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study // *Arthritis Rheum.* 2006. Vol. 54. № 6. P. 1838–1846.
 14. Cranney A., Wells G.A., Yetisir E., Adami S., Cooper C., Delmas P.D., Miller P.D., Papapoulos S., Reginster J.Y., Sambrook P.N., Silverman S., Siris E., Adachi J.D. Ibandronate for the prevention of nonvertebral fractures: a pooled analysis of individual patient data // *Osteoporos. Int.* 2009. Vol. 20. № 2. P. 291–297.

Е.Г. ЗОТКИН, Ю.А. САФОНОВА

**Клиническое обоснование применения
ибандроната в лечении остеопороза**

1. Ismail A.A., O'Neill T.W., Cooper C., Finn J.D., Bhalla A.K., Cannata J.B., Delmas P., Falch J.A., Felsch B., Hozowski K., Johnell O., Diaz-Lopez J.B., Lopez Vaz A., Marchand F., Raspe H., Reid D.M., Todd C., Weber K., Woolf A., Reeve J., Silman A.J. Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) // *Osteoporos. Int.* 1998. Vol. 8. № 3. P. 291–297.
2. Klotzbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B., Abbott T.A. 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 4. P. 721–739.
3. Center J.R., Nguyen T.V., Schneider D., Sambrook P.N., Eisman J.A. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9156. P. 878–882.
4. Ensrud K.E., Black D.M., Palermo L., Bauer D.C., Barrett-Connor E., Quandt S.A., Thompson D.E., Karpp D.B. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial // *Arch. Intern. Med.* 1997. Vol. 157. № 22. P. 2617–2624.
5. Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K., McKeever C.D., Hangartner T., Keller M., Chesnut C.H. 3rd, Brown J., Erikson E.F., Hoseney M.S., Axelrod D.W., Miller P.D. 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.



15. *Harris S.T., Blumentals W.A., Miller P.D.* Ibandronate and the risk of non-vertebral and clinical fractures in women with postmenopausal osteoporosis: results of a meta-analysis of phase III studies // *Curr. Med. Res. Opin.* 2008. Vol. 24. № 1. P. 237–245.
16. *Harris S.T., Blumentals W.A., Poston S.A., Silverman S.L.* Fracture risk with once-monthly oral ibandronate compared with weekly bisphosphonates: primary and sensitivity analyses from the eValuation of Ibandronate Efficacy (VIBE). Database Fracture Study // *ASBMR 30th Annual Meeting* (September 12–16, 2008). Poster 408.

Л.А. МАРЧЕНКОВА, А.В. ДРЕВАЛЬ, Е.Ю. ПОЛЯКОВА
Патогенез, профилактика и лечение
глюкокортикоидного остеопороза у женщин
в период постменопаузы

1. *Баранова И.А., Чучалин А.Г.* Остеопороз в пульмонологии: особенности возникновения, течения, диагностики и лечения у больных бронхиальной астмой // *Руководство по остеопорозу* / Под ред. Л.И. Беневоленской. М.: Бином, 2003. С. 397–429.
2. *Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю., Крюкова И.В., Тишенина Р.С., Гаспарян Н.Д., Григорьева Д.В., Королева А.В.* Опыт лечения препаратом фемостон женщин в перименопаузе, получающих пероральную кортикостероидную терапию // *Акушерство и женские болезни.* 2004. № 2. С. 55–59.
3. *Древаль А.В., Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю. и др.* Состояние костной ткани и риск развития остеопороза у женщин в стадии полной ремиссии болезни Иценко – Кушинга на фоне физиологической менопаузы // *Остеопороз и остеопатии.* 2007. № 3. С. 8–12.
4. *Марченкова Л.А., Полякова Е.Ю., Древаль А.В. и др.* Влияние системных и ингаляционных глюкокортикоидов на риск развития остеопороза у женщин, страдающих бронхиальной астмой, в периоде постменопаузы // *Остеопороз и остеопатии.* 2004. № 3. С. 8–12.
5. *Остеопороз: диагностика, профилактика и лечение (клинические рекомендации)* / Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 272 с.
6. *Adachi J.D., Bensen W.G., Bianchi F., Cividino A., Pillersdorf S., Sebaldt R.J., Tugwell P., Gordon M., Steele M., Webber C., Goldsmith C.H.* Vitamin D and calcium in the prevention of corticosteroid induced osteoporosis: a 3 year followup // *J. Rheumatol.* 1996. Vol. 23. № 6. P. 995–1000.
7. *Adachi J.D., Saag K.G., Delmas P.D., Liberman U.A., Emkey R.D., Seeman E., Lane N.E., Kaufman J.M., Poubelle P.E., Hawkins F., Correa-Rotter R., Menkes C.J., Rodriguez-Portales J.A., Schnitzer T.J., Block J.A., Wing J., McIlwain H.H., Westhovens R., Brown J., Melo-Gomes J.A., Gruber B.L., Yanover M.J., Leite M.O., Siminoski K.G., Nevitt M.C., Sharp J.T., Malice M.P., Dumortier T., Czachur M., Carofano W., Daifotis A.* Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-con-

8. *Adinoff A.D., Hollister J.R.* Steroid-induced fractures and bone loss in patients with asthma // *N. Engl. J. Med.* 1983. Vol. 309. № 5. P. 265–268.
9. *Buckley L.M., Leib E.S., Cartularo K.S., Vacek P.M., Cooper S.M.* Calcium and vitamin D3 supplementation prevents bone loss in the spine secondary to low-dose corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Ann. Intern. Med.* 1996. Vol. 125. № 12. P. 961–968.
10. *Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C., Man Z., Mautalen C., Mesenbrink P., Hu H., Caminis J., Tong K., Rosario-Jansen T., Krasnow J., Hue T.F., Sellmeyer D., Eriksen E.F., Cummings S.R.; HORIZON Pivotal Fracture Trial.* Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 356. № 18. P. 1809–1822.
11. *Cohen S., Levy R.M., Keller M., Boling E., Emkey R.D., Grenwald M., Zizic T.M., Wallach S., Sewell K.L., Lukert B.P., Axelrod D.W., Chines A.A.* Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study // *Arthritis Rheum.* 1999. Vol. 42. № 11. P. 2309–2318.
12. *De Nijs R.N.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: a review on pathophysiology and treatment options // *Minerva Med.* 2008. Vol. 99. № 1. P. 23–43.
13. *De Nijs R.N., Jacobs J.W., Algra A., Lems W.F., Bijlsma J.W.* Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis with active vitamin D3 analogues: a review with meta-analysis of randomized controlled trials including organ transplantation studies // *Osteoporos. Int.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 589–602.
14. *Eastell R., Reid D.M., Compston J., Cooper C., Fogelman I., Francis R.M., Hosking D.J., Purdie D.W., Ralston S.H., Reeve J., Russell R.G., Stevenson J.C., Torgerson D.J.* A UK Consensus Group on management of glucocorticoid-induced osteoporosis: an update // *J. Intern. Med.* 1998. Vol. 244. № 4. P. 271–292.
15. *Eastell R.* Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis // *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* / Ed. by M.J. Favus. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
16. *Gallagher J.C.* The effects of calcitriol on falls and fractures and physical performance tests // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2004. Vol. 89–90. № 1–5. P. 497–501.
17. *Gennari C., Imbimbo B., Montagnani M., Bernini M., Nardi P., Avioli L.V.* Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans // *Calcif. Tissue Int.* 1984. Vol. 36. № 3. P. 245–252.
18. *Geusens P.P., de Nijs R.N., Lems W.F., Laan R.F., Struijs A., van Staa T.P., Bijlsma J.W.* Prevention of glucocorticoid osteoporosis: a consensus document of the Dutch Society for Rheumatology // *Ann. Rheum. Dis.* 2004. Vol. 63. № 3. P. 324–325.
19. *Gulko P.S., Mulloy A.L.* Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis, prevention and treatment // *Clin. Exp. Rheumatol.* 1996. Vol. 14. № 2. P. 199–206.
20. *Hofbauer L.C., Gori F., Riggs B.L., Lacey D.L., Dunstan C.R., Spelsberg T.C., Khosla S.* Stimulation of osteoprotegerin ligand



Литература

- and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis // *Endocrinology*. 1999. Vol. 140. № 10. P. 4382–4389.
21. Jones A., Fay J.K., Burr M.L., Stone M., Hood K., Roberts G. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. № 1. CD003537. DOI: 10.1002/14651858.CD003537.
 22. Lado-Abeal J., Rodriguez-Arnao J., Newell-Price J.D., Perry L.A., Grossman A.B., Besser G.M., Trainer P.J. Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. № 9. P. 3083–3088.
 23. Lane N.E., Sanchez S., Modin G.W., Genant H.K., Pierini E., Arnaud C.D. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis: results of a randomized controlled clinical trial // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 5. P. 944–951.
 24. Lane N.E. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2001. Vol. 27. № 1. P. 235–253.
 25. Luengo M., Picado C., Del Rio L., Guañabens N., Montserrat J.M., Setoain J. Vertebral fractures in steroid dependent asthma and involutional osteoporosis: a comparative study // *Thorax*. 1991. Vol. 46. № 11. P. 803–806.
 26. Luengo M., Picado C., Piera C., Guañabens N., Montserrat J.M., Rivera J., Setoain J. Intestinal calcium absorption and parathyroid hormone secretion in asthmatic patients on prolonged oral or inhaled steroid treatment // *Eur. Respir. J.* 1991. Vol. 4. № 4. P. 441–444.
 27. Manning P.J., Evans M.C., Reid I.R. Normal bone mineral density following cure of Cushing's syndrome // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 1992. Vol. 36. № 3. P. 229–234.
 28. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis // *Arthritis Rheum.* 2001. Vol. 44. № 7. P. 1496–1503.
 29. Reid D.M., Devogelaer J.P., Saag K., Roux C., Lau C.S., Reginster J.Y., Papanastasiou P., Ferreira A., Hartl F., Fashola T., Mesenbrink P., Sambrook P.N.; HORIZON investigators. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial // *Lancet*. 2009. Vol. 373. № 9671. P. 1253–1263.
 30. Reid D.M., Hughes R.A., Laan R.F., Sacco-Gibson N.A., Wenderoth D.H., Adami S., Eusebio R.A., Devogelaer J.P. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 6. P. 1006–1013.
 31. Ringe J.D., Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1987. Vol. 33. № 1. P. 35–39.
 32. Saag K.G., Emkey R., Schnitzer T.J., Brown J.P., Hawkins F., Goemaere S., Thamsborg G., Liberman U.A., Delmas P.D., Malice M.P., Czachur M., Daifotis A.G. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 339. № 5. P. 292–299.
 33. Saag K.G., Shane E., Boonen S., Marín F., Donley D.W., Taylor K.A., Dalsky G.P., Marcus R. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. № 20. P. 2028–2039.
 34. Sambrook P.N., Kotowicz M., Nash P., Styles C.B., Nagathan V., Henderson-Briffa K.N., Eisman J.A., Nicholson G.C. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a comparison of calcitriol, vitamin D plus calcium, and alendronate plus calcium // *J. Bone Miner. Res.* 2003. Vol. 18. № 5. P. 919–924.
 35. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Cooper C. Use of inhaled corticosteroids and risk of fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2001. Vol. 16. № 3. P. 581–588.
 36. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures // *J. Bone Miner. Res.* 2000. Vol. 15. № 6. P. 993–1000.
 37. Van Staa T.P., Leufkens H.G., Abenhaim L., Begaud B., Zhang B., Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom // *QJM*. 2000. Vol. 93. № 2. P. 105–111.
 38. Van Staa T.P., Laan R.F., Barton I.P., Cohen S., Reid D.M., Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy // *Arthritis Rheum.* 2003. Vol. 48. № 11. P. 3224–3229.
 39. Vestergaard P., Olsen M.L., Paaske Johnsen S., Rejnmark L., Sørensen H.T., Mosekilde L. Corticosteroid use and risk of hip fracture: a population-based case-control study in Denmark // *J. Intern. Med.* 2003. Vol. 254. № 5. P. 486–493.

Л.В. ЕГШАТЯН, Л.Я. РОЖИНСКАЯ, Н.С. КУЗНЕЦОВ
Сосудистая кальцификация и возможности
ее коррекции у пациентов с терминальной стадией
хронической болезни почек

1. Block G.A., Klassen P.S., Lazarus J.M., Ofsthun N., Lowrie E.G., Chertow G.M. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 8. P. 2208–2218.
2. Fukagawa M., Kazama J.J., Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 10. P. 2–5.
3. Kurz P., Monier-Faugere M.C., Bognar B., Werner E., Roth P., Vlachoianis J., Malluche H.H. Evidence for abnormal calcium homeostasis in patients with adynamic bone disease // *Kidney Int.* 1994. Vol. 46. № 3. P. 855–861.
4. Murphy W.A. Jr., Neddén D., Gostner P., Knapp R., Recheis W., Seidler H. The iceman: discovery and imaging // *Radiology*. 2003. Vol. 226. № 3. P. 614–629.
5. Block G.A., Hulbert-Shearon T.E., Levin N.W., Port F.K. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients:



Литература

- a national study // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 31. № 4. P. 607–617.
6. Ganesh S.K., Stack A.G., Levin N.W., Hulbert-Shearon T., Port F.K. Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 10. P. 2131–2138.
 7. Yang H., Curinga G., Giachelli C.M. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66. № 6. P. 2293–2299.
 8. Jono S., McKee M.D., Murry C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K., Morii H., Giachelli C.M. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. № 7. P. E10–E17.
 9. Block G.A., Port F.K. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 35. № 6. P. 1226–1237.
 10. Goodman W.G., Goldin J., Kuizon B.D., Yoon C., Gales B., Sider D., Wang Y., Chung J., Emerick A., Greaser L., Elashoff R.M., Salusky I.B. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 20. P. 1478–1483.
 11. London G.M., Pannier B., Marchais S.J., Guerin A.P. Calcification of the aortic valve in the dialyzed patient // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000. Vol. 11. № 4. P. 778–783.
 12. Bleyer A.J., Choi M., Igwemezie B., de la Torre E., White W.L. A case control study of proximal calciphylaxis // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 3. P. 376–383.
 13. Kawagishi T., Nishizawa Y., Konishi T., Kawasaki K., Emoto M., Shoji T., Tabata T., Inoue T., Morii H. High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia // *Kidney Int.* 1995. Vol. 48. № 3. P. 820–826.
 14. Cannata-Andía J.B., Rodríguez-García M. Hyperphosphataemia as a cardiovascular risk factor – how to manage the problem // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. Suppl. 11. P. 16–19.
 15. Block G.A., Raggi P., Bellasi A., Kooienga L., Spiegel D.M. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2007. Vol. 71. № 5. P. 438–441.
 16. Moe S.M., Chen N.X. Pathophysiology of vascular calcification in chronic kidney disease // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95. № 6. P. 560–567.
 17. London G.M., Marty C., Marchais S.J., Guerin A.P., Métivier F., de Vernejoul M.C. Arterial calcifications and bone histomorphometry in end-stage renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. № 7. P. 1943–1951.
 18. Chertow G.M., Burke S.K., Dillon M.A., Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 12. P. 2907–2914.
 19. Hergesell O., Ritz E. Stabilized polynuclear iron hydroxide is an efficient oral phosphate binder in uraemic patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999. Vol. 14. № 4. P. 863–867.
 20. Hutchison A.J. Calcitriol, lanthanum carbonate, and other new phosphate binders in the management of renal osteodystrophy // *Perit. Dial. Int.* 1999. Vol. 19. Suppl. 2. P. S408–S412.
 21. Ibels L.S., Alfrey A.C., Huffer W.E., Craswell P.W., Anderson J.T., Weil R. 3rd. Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis // *Am. J. Med.* 1979. Vol. 66. № 5. P. 790–796.
 22. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M., Rönnemaa T., Laakso M. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996. Vol. 16. № 8. P. 978–983.
 23. Schmermund A., Möhlenkamp S., Erbel R. Coronary artery calcium and its relationship to coronary artery disease // *Cardiol. Clin.* 2003. Vol. 21. № 4. P. 521–534.
 24. London G.M., Guérin A.P., Marchais S.J., Métivier F., Pannier B., Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1731–1740.
 25. Giachelli C.M., Speer M.Y., Li X., Rajachar R.M., Yang H. Regulation of vascular calcification: roles of phosphate and osteopontin // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96. № 7. P. 717–722.
 26. El-Abbadi M., Giachelli C.M. Mechanisms of vascular calcification // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2007. Vol. 14. № 1. P. 54–66.
 27. Moe S.M. Vascular calcification and renal osteodystrophy relationship in chronic kidney disease // *Eur. J. Clin. Invest.* 2006. Vol. 36. Suppl. 2. P. 51–62.
 28. Braun J., Oldendorf M., Moshage W., Heidler R., Zeitler E., Luft F.C. Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1996. Vol. 27. № 3. P. 394–401.
 29. Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M., Hofman A., Witteman J.C. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20. № 8. P. 1926–1931.
 30. Jakoby M.G. 4th, Semenkovich C.F. The role of osteoprogenitors in vascular calcification // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2000. Vol. 9. № 1. P. 11–15.
 31. Cozzolino M., Dusso A.S., Slatopolsky E. Role of calcium-phosphate product and bone-associated proteins on vascular calcification in renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 11. P. 2511–2516.
 32. Sprague S.M., Llach F., Amdahl M., Taccetta C., Batlle D. Paricalcitol versus calcitriol in the treatment of secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 4. P. 1483–1490.
 33. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2004. Vol. 24. № 7. P. 1161–1170.
 34. Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C., Shah P.K., Rajavashisth T.B. Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. № 4. P. 629–672.
 35. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A., Qiao J.H., Wilkin D.J., Detrano R.C., Dunstan C.R., Shah P.K., Rajavashisth T.B. Calcification in atherosclerosis: bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003. Vol. 100. № 20. P. 11201–11206.



Литература

36. Rubin M.R., Silverberg S.J. Vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 9. P. 4243–4245.
37. Rajamannan N.M., Subramaniam M., Rickard D., Stock S.R., Donovan J., Springett M., Orszulak T., Fullerton D.A., Tajik A.J., Bonow R.O., Spelsberg T. Human aortic valve calcification is associated with an osteoblast phenotype // *Circulation.* 2003. Vol. 107. № 17. P. 2181–2184.
38. Mohler E.R. III, Gannon F., Reynolds C., Zimmerman R., Keane M.G., Kaplan F.S. Bone formation and inflammation in cardiac valves // *Circulation.* 2001. Vol. 103. № 11. P. 1522–1528.
39. Parhami F., Demer L.L. Arterial calcification in face of osteoporosis in ageing: can we blame oxidized lipids? // *Curr. Opin. Lipidol.* 1997. Vol. 8. № 5. P. 312–314.
40. Dziak R. Role of lipids in osteogenesis: cell signaling and matrix calcification // *Calcification in biological systems* / Ed. by E. Bonucci. Boca Raton: CRC Press, 1992. P. 59–71.
41. Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix calcification: where is the action? // *Nat. Genet.* 1999. Vol. 21. № 2. P. 150–151.
42. Tintut Y., Demer L.L. Recent advances in multifactorial regulation of vascular calcification // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. Vol. 12. № 5. P. 555–560.
43. Dhore C.R., Cleutjens J.P., Lutgens E., Cleutjens K.B., Geusens P.P., Kitslaar P.J., Tordoir J.H., Spronk H.M., Vermeer C., Daemen M.J. Differential expression of bone matrix regulatory proteins in human atherosclerotic plaques // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2001. Vol. 21. № 12. P. 1998–2003.
44. Boskey A.L. Bone mineral and matrix. Are they altered in osteoporosis? // *Orthop. Clin. North Am.* 1990. Vol. 21. № 1. P. 19–29.
45. Robey P.G. Vertebrate mineralized matrix proteins: structure and function // *Connect. Tissue Res.* 1996. Vol. 35. № 1–4. P. 131–136.
46. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 286. № 5. P. E686–E696.
47. Schwarz U., Buzello M., Ritz E., Stein G., Raabe G., Wiest G., Mall G., Amann K. Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. № 2. P. 218–223.
48. Giachelli C.M. Vascular calcification: in vitro evidence for the role of inorganic phosphate // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 9. Suppl. 4. P. S300–S304.
49. Moe S.M., Duan D., Doehle B.P., O'Neill K.D., Chen N.X. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 3. P. 1003–1011.
50. Selye H. Calciphylaxis. Chicago: University of Chicago Press, 1962. P. 1–16.
51. Chan Y.L., Mahony J.F., Turner J.J., Posen S. The vascular lesions associated with skin necrosis in renal disease // *Br. J. Dermatol.* 1983. Vol. 109. № 1. P. 85–95.
52. Coates T., Kirkland G.S., Dymock R.B., Murphy B.F., Brealey J.K., Mathew T.H., Disney A.P. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 3. P. 384–391.
53. Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 3. P. 514–518.
54. Asirvatham S., Sebastian C., Sivaram C.A., Kaufman C., Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia // *Am. J. Kidney Dis.* 1998. Vol. 32. № 3. P. 499–502.
55. Adrogué H.J., Frazier M.R., Zeluff B., Suki W.N. Systemic calciphylaxis revisited // *Am. J. Nephrol.* 1981. Vol. 1. № 3–4. P. 177–183.
56. Ross C.N., Cassidy M.J., Thompson M., Russell Jones R., Rees A.J. Proximal cutaneous necrosis associated with small vessel calcification in renal failure // *Q. J. Med.* 1991. Vol. 79. № 289. P. 443–450.
57. Budisavljevic M.N., Cheek D., Ploth D.W. Calciphylaxis in chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1996. Vol. 7. № 7. P. 978–982.
58. Patetsios P., Bernstein M., Kim S., Mushnick R., Alfonso A. Severe necrotizing mastopathy caused by calciphylaxis alleviated by total parathyroidectomy // *Am. Surg.* 2000. Vol. 66. № 11. P. 1056–1058.
59. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* 1998. Vol. 9. № 12. Suppl. P. S16–S23.
60. Iseki K., Fukiyama K. Long-term prognosis and incidence of acute myocardial infarction in patients on chronic hemodialysis. The Okinawa Dialysis Study Group // *Am. J. Kidney Dis.* 2000. Vol. 36. № 4. P. 820–825.
61. Lindner A., Charra B., Sherrard D.J., Scribner B.H. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 1974. Vol. 290. № 13. P. 697–701.
62. Cheung A.K., Sarnak M.J., Yan G., Dwyer J.T., Heyka R.J., Rocco M.V., Teehan B.P., Levey A.S. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. № 1. P. 353–362.
63. Vanholder R., Glorieux G., De Smet R., Lameire N.; *European Uremic Toxin Work Group*. New insights in uremic toxins // *Kidney Int. Suppl.* 2003. Vol. 84. P. S6–S10.
64. London G.M., Drueke T.B. Atherosclerosis and arteriosclerosis in chronic renal failure // *Kidney Int.* 1997. Vol. 51. № 6. P. 1678–1695.
65. Savage T., Clarke A.L., Giles M., Tomson C.R., Raine A.E. Calcified plaque is common in the carotid and femoral arteries of dialysis patients without clinical vascular disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998. Vol. 13. № 8. P. 2004–2012.
66. Chen N.X., Duan D., O'Neill K.D., Wolisi G.O., Koczman J.J., Laclair R., Moe S.M. The mechanisms of uremic serum-induced expression of bone matrix proteins in bovine vascular smooth muscle cells // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. № 6. P. 1046–1053.
67. Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids // *Int. J. Epidemiol.* 2002. Vol. 31. № 4. P. 737–741.
68. Tyson K.L., Reynolds J.L., McNair R., Zhang Q., Weissberg P.L., Shanahan C.M. Osteo/chondrocytic transcription factors and their target genes exhibit distinct patterns of expression in human arterial calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2003. Vol. 23. № 3. P. 489–494.
69. Jono S., McKee M.D., Murry C.E., Shioi A., Nishizawa Y., Mori K., Morii H., Giachelli C.M. Phosphate regulation of vascular smooth muscle cell calcification // *Circ. Res.* 2000. Vol. 87. № 7. P. E10–E17.



Литература

70. Bügel S. Vitamin K and bone health // *Proc. Nutr. Soc.* 2003. Vol. 62. № 4. P. 839–843.
71. Price P.A. Vitamin K nutrition and postmenopausal osteoporosis // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 91. № 4. P. 1268.
72. Vergnaud P., Garnero P., Meunier P.J., Bréart G., Kamihagi K., Delmas P.D. Undercarboxylated osteocalcin measured with a specific immunoassay predicts hip fracture in elderly women: the EPIDOS Study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 3. P. 719–724.
73. Seibel M.J., Robins S.P., Bilezikian J.P. Serum undercarboxylated osteocalcin and the risk of hip fracture // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82. № 3. P. 717–718.
74. Jie K.G., Bots M.L., Vermeer C., Witteman J.C., Grobbee D.E. Vitamin K status and bone mass in women with and without aortic atherosclerosis: a population-based study // *Calcif. Tissue Int.* 1996. Vol. 59. № 5. P. 352–356.
75. Sweatt A., Sane D.C., Hutson S.M., Wallin R. Matrix Gla protein (MGP) and bone morphogenetic protein-2 in aortic calcified lesions of aging rats // *J. Thromb. Haemost.* 2003. Vol. 1. № 1. P. 178–185.
76. Bennett W.M. Should dialysis patients ever receive warfarin and for what reasons? // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 1. № 6. P. 1357–1359.
77. Luo G., Ducy P., McKee M.D., Pinero G.J., Loyer E., Behringer R.R., Karsenty G. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein // *Nature.* 1997. Vol. 386. № 6620. P. 78–81.
78. Steitz S.A., Speer M.Y., Curinga G., Yang H.Y., Haynes P., Aebbersold R., Schinke T., Karsenty G., Giachelli C.M. Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers // *Circ. Res.* 2001. Vol. 89. № 12. P. 1147–1154.
79. Shearer M.J. Role of vitamin K and Gla proteins in the pathophysiology of osteoporosis and vascular calcification // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2000. Vol. 3. № 6. P. 433–438.
80. Wallin R., Wajih N., Greenwood G.T., Sane D.C. Arterial calcification: a review of mechanisms, animal models, and the prospects for therapy // *Med. Res. Rev.* 2001. Vol. 21. № 4. P. 274–301.
81. Murshed M., Schinke T., McKee M.D., Karsenty G. Extracellular matrix mineralization is regulated locally; different roles of two gla-containing proteins // *J. Cell Biol.* 2004. Vol. 165. № 5. P. 625–630.
82. Speer M.Y., McKee M.D., Goldberg R.E., Liaw L., Yang H.Y., Tung E., Karsenty G., Giachelli C.M. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo // *J. Exp. Med.* 2002. Vol. 196. № 8. P. 1047–1055.
83. Ducy P., Desbois C., Boyce B., Pinero G., Story B., Dunstan C., Smith E., Bonadio J., Goldstein S., Gundberg C., Bradley A., Karsenty G. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice // *Nature.* 1996. Vol. 382. № 6590. P. 448–452.
84. Min H., Morony S., Sarosi I., Dunstan C.R., Capparelli C., Scully S., Van G., Kaufman S., Kostenuik P.J., Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S. Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis // *J. Exp. Med.* 2000. Vol. 192. № 4. P. 463–474.
85. Whyte M.P., Obrecht S.E., Finnegan P.M., Jones J.L., Podgornik M.N., McAlister W.H., Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 3. P. 175–184.
86. Krane S.M. Genetic control of bone remodeling – insights from a rare disease // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 347. № 3. P. 210–212.
87. Bucay N., Sarosi I., Dunstan C.R., Morony S., Tarpley J., Capparelli C., Scully S., Tan H.L., Xu W., Lacey D.L., Boyle W.J., Simonet W.S. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification // *Genes. Dev.* 1998. Vol. 12. № 9. P. 1260–1268.
88. Simonet W.S., Lacey D.L., Dunstan C.R., Kelley M., Chang M.S., Lüthy R., Nguyen H.Q., Wooden S., Bennett L., Boone T., Shimamoto G., DeRose M., Elliott R., Colombero A., Tan H.L., Trail G., Sullivan J., Davy E., Bucay N., Renshaw-Gegg L., Hughes T.M., Hill D., Pattison W., Campbell P., Sander S., Van G., Tarpley J., Derby P., Lee R., Boyle W.J. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density // *Cell.* 1997. Vol. 89. № 2. P. 309–319.
89. Morony S., Tintut Y., Zhang Z., Cattley R.C., Van G., Dwyer D., Stolina M., Kostenuik P.J., Demer L.L. Osteoprotegerin inhibits vascular calcification without affecting atherosclerosis in *ldlr*($-/-$) mice // *Circulation.* 2008. Vol. 117. № 3. P. 411–420.
90. Schoppet M., Preissner K.T., Hofbauer L.C. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002. Vol. 22. № 4. P. 549–553.
91. Kiechl S., Schett G., Wenning G., Redlich K., Oberhollenzer M., Mayr A., Santer P., Smolen J., Poewe W., Willeit J. Osteoprotegerin is a risk factor for progressive atherosclerosis and cardiovascular disease // *Circulation.* 2004. Vol. 109. № 18. P. 2175–2180.
92. Bekker P.J., Holloway D., Nakanishi A., Arrighi M., Leese P.T., Dunstan C.R. The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women // *J. Bone Miner. Res.* 2001. Vol. 16. № 2. P. 348–360.
93. Kaden J.J., Bickelhaupt S., Grobholz R., Haase K.K., Sarikoç A., Kiliç R., Brueckmann M., Lang S., Zahn I., Vahl C., Hagl S., Dempfle C.E., Borggreffe M. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin regulate aortic valve calcification // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2004. Vol. 36. № 1. P. 57–66.
94. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin: a multifunctional molecule regulating chronic inflammation and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007. Vol. 27. № 11. P. 2302–2309.
95. Mazzali M., Kipari T., Ophascharoensuk V., Wesson J.A., Johnson R., Hughes J. Osteopontin – a molecule for all seasons // *Q. J. Med.* 2002. Vol. 95. № 1. P. 3–13.
96. Denhardt D.T., Noda M., O'Regan A.W., Pavlin D., Berman J.S. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival // *J. Clin. Invest.* 2001. Vol. 107. № 9. P. 1055–1061.
97. Ohmori R., Momiyama Y., Taniguchi H., Takahashi R., Kusuvara M., Nakamura H., Ohsuzu F. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease // *Atherosclerosis.* 2003. Vol. 170. № 2. P. 333–337.



Литература

98. *Giachelli C.M., Bae N., Almeida M., Denhardt D.T., Alpers C.E., Schwartz S.M.* Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest.* 1993. Vol. 92. № 4. P. 1686–1696.
99. *Steitz S.A., Speer M.Y., McKee M.D., Liaw L., Almeida M., Yang H., Giachelli C.M.* Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification // *Am. J. Pathol.* 2002. Vol. 161. № 6. P. 2035–2046.
100. *Ihara H., Denhardt D.T., Furuya K., Yamashita T., Muguruma Y., Tsuji K., Hruska K.A., Higashio K., Enomoto S., Nifuji A., Rittling S.R., Noda M.* Parathyroid hormone-induced bone resorption does not occur in the absence of osteopontin // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 16. P. 13065–13071.
101. *Shao J.S., Cheng S.L., Charlton-Kachigian N., Loewy A.P., Towler D.A.* Teriparatide (human parathyroid hormone (1-34)) inhibits osteogenic vascular calcification in diabetic low density lipoprotein receptor-deficient mice // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 50. P. 50195–50202.
102. *Elzanowski A., Barker W.C., Hunt L.T., Seibel-Ross E.* Cystatin domains in alpha-2-HS-glycoprotein and fetuin // *FEBS Lett.* 1988. Vol. 227. № 2. P. 167–170.
103. *Chen N.X., O'Neill K.D., Chen X., Duan D., Wang E., Sturek M.S., Edwards J.M., Moe S.M.* Fetuin-A uptake in bovine vascular smooth muscle cells is calcium dependent and mediated by annexins // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 2. P. F599–F606.
104. *Ketteler M.* Fetuin-A and extraosseous calcification in uremia // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2005. Vol. 14. № 4. P. 337–342.
105. *Ketteler M., Bongartz P., Westendorf R., Wildberger J.E., Mahnken A.H., Böhm R., Metzger T., Wanner C., Jahn-Dechent W., Floege J.* Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9360. P. 827–833.
106. *Lebreton J.P., Joisel F., Raoult J.P., Lannuzel B., Rogez J.P., Humbert G.* Serum concentration of human alpha 2 HS glycoprotein during the inflammatory process: evidence that alpha 2 HS glycoprotein is a negative acute-phase reactant // *J. Clin. Invest.* 1979. Vol. 64. № 4. P. 1118–1129.
107. *Schafer C., Heiss A., Schwarz A., Westendorf R., Ketteler M., Floege J., Muller-Esterl W., Schinke T., Jahn-Dechent W.* The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. № 3. P. 357–366.
108. *Simon M., Maresh J.G., Harris S.E., Hernandez J.D., Arar M., Olson M.S., Abboud H.E.* Expression of bone morphogenetic protein-7 mRNA in normal and ischemic adult rat kidney // *Am. J. Physiol.* 1999. Vol. 276. № 3. Pt. 2. P. F382–F389.
109. *Wang S., Chen Q., Simon T.C., Strebeck F., Chaudhary L., Morrissey J., Liapis H., Klahr S., Hruska K.A.* Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy // *Kidney Int.* 2003. Vol. 63. № 6. P. 2037–2049.
110. *Wang S.N., Lapage J., Hirschberg R.* Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001. Vol. 12. № 11. P. 2392–2399.
111. *Davies M.R., Lund R.J., Mathew S., Hruska K.A.* Low turnover osteodystrophy and vascular calcification are amenable to skeletal anabolism in an animal model of chronic kidney disease and the metabolic syndrome // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 4. P. 917–928.
112. *González E.A., Lund R.J., Martin K.J., McCartney J.E., Tondravi M.M., Sampath T.K., Hruska K.A.* Treatment of a murine model of high-turnover renal osteodystrophy by exogenous BMP-7 // *Kidney Int.* 2002. Vol. 61. № 4. P. 1322–1331.
113. *Davies M.R., Lund R.J., Hruska K.A.* BMP-7 is an efficacious treatment of vascular calcification in a murine model of atherosclerosis and chronic renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. Vol. 14. № 6. P. 1559–1567.
114. *Liu S., Tang W., Zhou J., Stubbs J.R., Luo Q., Pi M., Quarles L.D.* Fibroblast growth factor 23 is a counter-regulatory phosphaturic hormone for vitamin D // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 5. P. 1305–1315.
115. *Saito H., Maeda A., Ohtomo S., Hirata M., Kusano K., Kato S., Ogata E., Segawa H., Miyamoto K., Fukushima N.* Circulating FGF-23 is regulated by 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and phosphorus in vivo // *J. Biol. Chem.* 2005. Vol. 280. № 4. P. 2543–2549.
116. *Inoue Y., Segawa H., Kaneko I., Yamanaka S., Kusano K., Kawakami E., Furutani J., Ito M., Kuwahata M., Saito H., Fukushima N., Kato S., Kanayama H.O., Miyamoto K.* Role of the vitamin D receptor in FGF23 action on phosphate metabolism // *Biochem. J.* 2005. Vol. 390. Pt. 1. P. 325–331.
117. *Nishi H., Nii-Kono T., Nakanishi S., Yamazaki Y., Yamashita T., Fukumoto S., Ikeda K., Fujimori A., Fukagawa M.* Intravenous calcitriol therapy increases serum concentrations of fibroblast growth factor-23 in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephron. Clin. Pract.* 2005. Vol. 101. № 2. P. c94–c99.
118. *ADHR Consortium.* Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23 // *Nat. Genet.* 2000. Vol. 26. № 3. P. 345–348.
119. *Shimada T., Mizutani S., Muto T., Yoneya T., Hino R., Takeda S., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Yamashita T.* Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. № 11. P. 6500–6505.
120. *Razzaque M.S., Sitara D., Taguchi T., St-Arnaud R., Lanske B.* Premature aging-like phenotype in fibroblast growth factor 23 null mice is a vitamin D-mediated process // *FASEB J.* 2006. Vol. 20. № 6. P. 720–722.
121. *Shimada T., Kakitani M., Yamazaki Y., Hasegawa H., Takeuchi Y., Fujita T., Fukumoto S., Tomizuka K., Yamashita T.* Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism // *J. Clin. Invest.* 2004. Vol. 113. № 4. P. 561–568.
122. *Gutiérrez O.M., Mannstadt M., Isakova T., Rauh-Hain J.A., Tamez H., Shah A., Smith K., Lee H., Thadhani R., Jüppner H., Wolf M.* Fibroblast growth factor 23 and mortality among patients undergoing hemodialysis // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 6. P. 584–592.
123. *Kuro-o M.* Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence // *Biol. Chem.* 2008. Vol. 389. № 3. P. 233–241.



Литература

124. Kuro-o M. Klotho in chronic kidney disease – what's new? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 6. P. 1705–1708.
125. Эндокринология / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. М.: Практика, 1999. С. 413–454.
126. Wu-Wong J.R., Nakane M., Ma J., Ruan X., Kroeger P.E. Effects of vitamin D analogs on gene expression profiling in human coronary artery smooth muscle cells // *Atherosclerosis.* 2006. Vol. 186. № 1. P. 20–28.
127. Henley C., Colloton M., Cattley R.C., Shatzken E., Towler D.A., Lacey D., Martin D. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 but not cinacalcet HCl (Sensipar/Mimpara) treatment mediates aortic calcification in a rat model of secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 7. P. 1370–1377.
128. Wolisi G.O., Moe S.M. The role of vitamin D in vascular calcification in chronic kidney disease // *Semin. Dial.* 2005. Vol. 18. № 4. P. 307–314.
129. Cardus A., Panizo S., Parisi E. et al. Differential effects of vitamin D analogs on vascular calcification // *J. Bone Miner. Res.* 2007. Vol. 22. P. 860–866.
130. Jono S., Nishizawa Y., Shioi A., Morii H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 increases in vitro vascular calcification by modulating secretion of endogenous parathyroid hormone-related peptide // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 13. P. 1302–1306.
131. Cardús A., Parisi E., Gallego C., Aldea M., Fernández E., Valdivielso J.M. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates vascular smooth muscle cell proliferation through a VEGF-mediated pathway // *Kidney Int.* 2006. Vol. 69. № 8. P. 1377–1384.
132. Mathew S., Strebeck F., Hruska K.A. The protective actions of vitamin D analogs in the vascular calcification of chronic kidney disease (CKD) // *J. Am. Soc. Nephrol.* In press.
133. Mathew S., Lund R.J., Chaudhary L.R., Geurs T., Hruska K.A. Vitamin D receptor activators can protect against vascular calcification // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 19. № 8. P. 1509–1519.
134. Teng M., Wolf M., Lowrie E., Ofsthun N., Lazarus J.M., Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. № 5. P. 446–456.
135. Brown A.J., Finch J., Slatopolsky E. Differential effects of 19-nor-1,25-dihydroxyvitamin D(2) and 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on intestinal calcium and phosphate transport // *J. Lab. Clin. Med.* 2002. Vol. 139. № 5. P. 279–284.
136. Slatopolsky E., Cozzolino M., Finch J.L. Differential effects of 19-nor-1,25-(OH)(2)D(2) and 1 α -hydroxyvitamin D(2) on calcium and phosphorus in normal and uremic rats // *Kidney Int.* 2002. Vol. 62. № 4. P. 1277–1284.
137. Li Y.C., Kong J., Wei M., Chen Z.F., Liu S.Q., Cao L.P. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system // *J. Clin. Invest.* 2002. Vol. 110. № 2. P. 229–238.
138. Cardús A., Gallego C., Muray S., Marco M.P., Parisi E., Aldea M., Fernández E. Differential effect of vitamin D analogues on the proliferation of vascular smooth muscle cells // *Nefrologia.* 2003. Vol. 23. Suppl. 2. P. 117–121.
139. Hirata M., Katsumata K., Endo K., Fukushima N., Ohkawa H., Fukagawa M. In subtotaly nephrectomized rats 22-oxacalcitriol suppresses parathyroid hormone with less risk of cardiovascular calcification or deterioration of residual renal function than 1,25(OH)₂ vitamin D3 // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. № 9. P. 1770–1776.
140. Schroeder N.J., Cunningham J. What's new in vitamin D for the nephrologist? // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15. № 4. P. 460–266.
141. Meric F., Yap P., Bia M.J. Etiology of hypercalcemia in hemodialysis patients on calcium carbonate therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 1990. Vol. 16. № 5. P. 459–464.
142. Zacharias J.M., Fontaine B., Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study // *Perit. Dial. Int.* 1999. Vol. 19. № 3. P. 248–252.
143. Garrett J.E., Capuano I.V., Hammerland L.G., Hung B.C., Brown E.M., Hebert S.C., Nemeth E.F., Fuller F. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs // *J. Biol. Chem.* 1995. Vol. 270. № 21. P. 12919–12925.
144. Haut L.L., Alfrey A.C., Guggenheim S., Buddington B., Schrier N. Renal toxicity of phosphate in rats // *Kidney Int.* 1980. Vol. 17. № 6. P. 722–731.
145. Loghman-Adham M. Role of phosphate retention in the progression of renal failure // *J. Lab. Clin. Med.* 1993. Vol. 122. № 1. P. 16–26.
146. Walser M. Calcium carbonate-induced effects on serum Ca x P product and serum creatinine in renal failure: a retrospective study // *Adv. Exp. Med. Biol.* 1980. Vol. 128. P. 281–287.
147. Hsu C.H. Are we mismanaging calcium and phosphate metabolism in renal failure? // *Am. J. Kidney Dis.* 1997. Vol. 29. № 4. P. 641–649.
148. Bleyer A.J., Burke S.K., Dillon M., Garrett B., Kant K.S., Lynch D., Rahman S.N., Schoenfeld P., Teitelbaum I., Zeig S., Slatopolsky E. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 1999. Vol. 33. № 4. P. 694–701.
149. Chertow G.M., Dillon M., Burke S.K., Steg M., Bleyer A.J., Garrett B.N., Domoto D.T., Wilkes B.M., Wombolt D.G., Slatopolsky E. A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients // *Clin. Nephrol.* 1999. Vol. 51. № 1. P. 18–26.
150. Hutchison A.J., Maes B., Vanwalleghem J., Asmus G., Mohamed E., Schmieder R., Backs W., Jamar R., Vosskühler A. Long-term efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: results from a 3-year study // *Nephron. Clin. Pract.* 2006. Vol. 102. № 2. P. c61–c71.
151. Joy M.S., Finn W.F.; LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia // *Am. J. Kidney Dis.* 2003. Vol. 42. № 1. P. 96–107.
152. Cozzolino M., Brancaccio D., Gallieni M., Slatopolsky E. Pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 2. P. 429–436.
153. Cozzolino M., Dusso A.S., Liapis H., Finch J., Lu Y., Burke S.K., Slatopolsky E. The effects of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate on kidney calcification in uremic rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002. Vol. 13. № 9. P. 2299–2308.



Литература

154. *Katsumata K., Kusano K., Hirata M., Tsunemi K., Nagano N., Burke S.K., Fukushima N.* Sevelamer hydrochloride prevents ectopic calcification and renal osteodystrophy in chronic renal failure rats // *Kidney Int.* 2003. Vol. 64. № 2. P. 441–450.
155. *Collins A.J., St Peter W.L., Dalleska F.W., Ebben J.P., Ma J.Z.* Hospitalization risks between Renagel phosphate binder treated and non-Renagel treated patients // *Clin. Nephrol.* 2000. Vol. 54. № 4. P. 334–341.
156. *Hofer A.M., Brown E.M.* Extracellular calcium sensing and signaling // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003. Vol. 4. № 7. P. 530–538.
157. *Shahapuni I., Mansour J., Harbouche L., Maouad B., Benyahia M., Rahmouni K., Oprisiu R., Bonne J.F., Monge M., El Esper N., Presne C., Moriniere P., Choukroun G., Fournier A.* How do calcimimetics fit into the management of parathyroid hormone, calcium, and phosphate disturbances in dialysis patients? // *Semin. Dial.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 226–238.
158. *Lindberg J.S.* Calcimimetics: a new tool for management of hyperparathyroidism and renal osteodystrophy in patients with chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2005. Vol. 95. Suppl. P. S33–S36.
159. *Moe S.M., Chertow G.M., Coburn J.W., Quarles L.D., Goodman W.G., Block G.A., Drüeke T.B., Cunningham J., Sherrard D.J., McCary L.C., Olson K.A., Turner S.A., Martin K.J.* Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl // *Kidney Int.* 2005. Vol. 67. № 2. P. 760–771.
160. *Moe S.M., Cunningham J., Bommer J., Adler S., Rosansky S.J., Urena-Torres P., Albizem M.B., Guo M.D., Zani V.J., Goodman W.G., Sprague S.M.* Long-term treatment of secondary hyperparathyroidism with the calcimimetic cinacalcet HCl // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 10. P. 2186–2193.
161. *Cunningham J., Urena P., Reichel H., Holzer H., Drueke T., Zani V., Hutton S., Turner S., Braun J.* Long term efficacy of cinacalcet in secondary hyperparathyroidism (HPT) of end stage renal disease (ESRD) // *XLII Congress of the ERA-EDTA, June 4–7, 2005, Istanbul, Turkey* // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. Suppl. 5. Abstr. SP210. P. V89.
162. *Ureña P., Jacobson S.H., Zitt E., Vervloet M., Malberti F., Ashman N., Leavey S., Rix M., Os I., Saha H., Ryba M., Bencova V., Baños A., Zani V., Fouque D.* Cinacalcet and achievement of the NKF/K-DOQI recommended target values for bone and mineral metabolism in real-world clinical practice – the ECHO observational study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. № 9. P. 2852–2859.
163. *Bover J., Perez R., Molina M., Benavides B., Ariza F., Miguel J.L., Tornero F., Torregrosa J.V.; Renal Osteodystrophy Group of Spanish Society of Nephrology and all investigators from REHISSET study.* Cinacalcet treatment for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients: an observational study in routine clinical practice // *Nephron. Clin. Pract.* 2011. Vol. 118. № 2. P. c109–c121.
164. *Ohanian J., Gatfield K.M., Ward D.T., Ohanian V.* Evidence for a functional calcium-sensing receptor that modulates myogenic tone in rat subcutaneous small arteries // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005. Vol. 288. № 4. P. H1756–H1762.
165. *Jensen B., Farach-Carson M.C., Kenaley E., Akanbi K.A.* High extracellular calcium attenuates adipogenesis in 3T3-L1 preadipocytes // *Exp. Cell Res.* 2004. Vol. 301. № 2. P. 280–292.
166. *Odenwald T.R.E., Roesch F., Schaefer F., Schmitt C.P.* The calcimimetic R568 lowers blood pressure, but not total body sodium content, in rats // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. Abstract 279.
167. *Foley R.N., Li S., Liu J., Gilbertson D.T., Chen S.C., Collins A.J.* The fall and rise of parathyroidectomy in U.S. hemodialysis patients, 1992 to 2002 // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005. Vol. 16. № 1. P. 210–218.
168. *Malluche H.H., Monier-Faugere M.C., Wang G., Frazā O.J.M., Charytan C., Coburn J.W., Coyne D.W., Kaplan M.R., Baker N., McCary L.C., Turner S.A., Goodman W.G.* An assessment of cinacalcet HCl effects on bone histology in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism // *Clin. Nephrol.* 2008. Vol. 69. № 4. P. 269–278.
169. *Lien Y.H., Silva A.L., Whittman D.* Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20. № 6. P. 1232–1237.
170. *Cunningham J., Danese M., Olson K., Klassen P., Chertow G.M.* Effects of the calcimimetic cinacalcet HCl on cardiovascular disease, fracture, and health-related quality of life in secondary hyperparathyroidism // *Kidney Int.* 2005. Vol. 68. № 4. P. 1793–1800.
171. *Block G.A., Zaun D., Smits G., Persky M., Brillhart S., Nieman K., Liu J., St Peter W.L.* Cinacalcet hydrochloride treatment significantly improves all-cause and cardiovascular survival in a large cohort of hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2010. Vol. 78. № 6. P. 578–589.
172. *Raggi P., Chertow G.M., Torres P.U., Csiky B., Naso A., Nossuli K., Moustafa M., Goodman W.G., Lopez N., Downey G., Dehmel B., Floege J.; ADVANCE Study Group.* The ADVANCE study: a randomized study to evaluate the effects of cinacalcet plus low-dose vitamin D on vascular calcification in patients on hemodialysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26. № 4. P. 1327–1339.

О.А. ГРОМОВА, И.Ю. ТОРШИН, Е.В. ОЩЕПКОВА Возможна ли профилактика атеросклероза препаратами кальция и витамина D₃?

1. *Hofbauer L.C., Brueck C.C., Shanahan C.M., Schoppert M., Dobnig H.* Vascular calcification and osteoporosis – from clinical observation towards molecular understanding // *Osteoporos. Int.* 2007. Vol. 18. № 3. P. 251–259.
2. *Chapuy M.C., Arlot M.E., Duboeuf F., Brun J., Crouzet B., Arnaud S., Delmas P.D., Meunier P.J.* Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women // *N. Engl. J. Med.* 1992. Vol. 327. № 23. P. 1637–1642.
3. *Detrano R., Molloy S.* Radiographically detectable calcium and atherosclerosis: the connection and its exploitation // *Int. J. Card. Imaging.* 1992. Vol. 8. № 3. P. 209–215.
4. *Nayler W.G.* Calcium, calcium antagonism, atherosclerosis, and ischemia // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 19. Suppl. 2. P. S17–S21.



Литература

5. *Phair R.D.* Cellular calcium and atherosclerosis: a brief review // *Cell. Calcium*. 1988. Vol. 9. № 5–6. P. 275–284.
6. *Moon J., Bandy B., Davison A.J.* Hypothesis: etiology of atherosclerosis and osteoporosis: are imbalances in the calciferol endocrine system implicated? // *J. Am. Coll. Nutr.* 1992. Vol. 11. № 5. P. 567–583.
7. *Leli C., Pasqualini L., Vaudo G., Gaggioli S., Scarponi A.M., Mannarino E.* Carotid intima-media thickness and bone turnover: the role of C-terminal telopeptide of type I collagen // *Intern. Emerg. Med.* 2010. Vol. 5. № 2. P. 127–134.
8. *Schulz E., Arfai K., Liu X., Sayre J., Gilsanz V.* Aortic calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004. Vol. 89. № 9. P. 4246–4253.
9. *Hyder J.A., Allison M.A., Barrett-Connor E., Detrano R., Wong N.D., Sirlin C., Gapstur S.M., Ouyang P., Carr J.J., Criqui M.H.* Bone mineral density and atherosclerosis: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, Abdominal Aortic Calcium Study // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 209. № 1. P. 283–289.
10. *Kiel D.P., Kauppila L.I., Cupples L.A., Hannan M.T., O'Donnell C.J., Wilson P.W.* Bone loss and the progression of abdominal aortic calcification over a 25 year period: the Framingham Heart Study // *Calcif. Tissue Int.* 2001. Vol. 68. № 5. P. 271–276.
11. *Foley R.N., Collins A.J., Ishani A., Kalra P.A.* Calcium-phosphate levels and cardiovascular disease in community-dwelling adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156. № 3. P. 556–563.
12. *Pessana F., Armentano R., Chironi G., Megnien J.L., Mousseaux E., Simon A.* Subclinical atherosclerosis modeling: integration of coronary artery calcium score to Framingham equation // *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2009. Vol. 2009. P. 5348–5351.
13. *Thompson G.R., Partridge J.* Coronary calcification score: the coronary-risk impact factor // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9408. P. 557–559.
14. *Owens D.S., Katz R., Takasu J., Kronmal R., Budoff M.J., O'Brien K.D.* Incidence and progression of aortic valve calcium in the Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Am. J. Cardiol.* 2010. Vol. 105. № 5. P. 701–708.
15. *Rosen B.D., Fernandes V., McClelland R.L., Carr J.J., Detrano R., Bluemke D.A., Lima J.A.* Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2009. Vol. 2. № 10. P. 1175–1183.
16. *Simon A., Levenson J.* Effects of calcium channel blockers on atherosclerosis: new insights // *Acta Cardiol.* 2002. Vol. 57. № 4. P. 249–255.
17. *Block L.H., Buhler F.R.* Atherosclerosis, cell motility, calcium, and calcium-channel blockers // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1992. Vol. 19. Suppl. 2. P. S1–S3.
18. *Hajnoczky G., Csordás G., Das S., Garcia-Perez C., Saotome M., Sinha Roy S., Yi M.* Mitochondrial calcium signalling and cell death: approaches for assessing the role of mitochondrial Ca²⁺ uptake in apoptosis // *Cell. Calcium*. 2006. Vol. 40. № 5–6. P. 553–560.
19. *Plank M.J., Wall D.J., David T.* Atherosclerosis and calcium signalling in endothelial cells // *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2006. Vol. 91. № 3. P. 287–313.
20. *Ребров В.Г., Громова О.А.* Витамины, макро- и микро-элементы. М.: Геотар-Мед., 2008. 936 с.
21. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Физиологическая модель взаимосвязи витамина D3 с онкологическими заболеваниями и данные доказательной медицины // *Трудный пациент*. 2008. № 11. С. 21–26.
22. *Zittermann A., Schleithoff S.S., Koerfer R.* Vitamin D and vascular calcification // *Curr. Opin. Lipidol.* 2007. Vol. 18. № 1. P. 41–46.
23. *Mertens P.R., Muller R.* Vitamin D and cardiovascular risk // *Int. Urol. Nephrol.* 2010. Vol. 42. № 1. P. 165–171.
24. *Reis J.P., von Muhlen D., Michos E.D., Miller E.R. 3rd, Appel L.J., Araneta M.R., Barrett-Connor E.* Serum vitamin D, parathyroid hormone levels, and carotid atherosclerosis // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 207. № 2. P. 585–590.
25. *Kendrick J., Targher G., Smits G., Chonchol M.* 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Atherosclerosis*. 2009. Vol. 205. № 1. P. 255–260.
26. *Hsu J.J., Tintut Y., Demer L.L.* Vitamin D and osteogenic differentiation in the artery wall // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3. № 5. P. 1542–1547.
27. *Moats C., Rimm E.B.* Vitamin intake and risk of coronary disease: observation versus intervention // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2007. Vol. 9. № 6. P. 508–514.
28. *Tarcin O., Yavuz D.G., Ozben B., Tellı A., Ogunc A.V., Yuksel M., Toprak A., Yazici D., Sancak S., Deyneli O., Akalin S.* Effect of vitamin D deficiency and replacement on endothelial function in asymptomatic subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 94. № 10. P. 4023–4030.
29. *Shanahan C.M.* Mechanisms of vascular calcification in renal disease // *Clin. Nephrol.* 2005. Vol. 63. № 2. P. 146–157.
30. *Doherty T.M., Fitzpatrick L.A., Inoue D., Qiao J.H., Fishbein M.C., Detrano R.C., Shah P.K., Rajavashisth T.B.* Molecular, endocrine, and genetic mechanisms of arterial calcification // *Endocr. Rev.* 2004. Vol. 25. № 4. P. 629–672.
31. *Wang T.T., Tavera-Mendoza L.E., Laperriere D., Libby E., MacLeod N.B., Nagai Y., Bourdeau V., Konstorum A., Lallemand B., Zhang R., Mader S., White J.H.* Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes // *Mol. Endocrinol.* 2005. Vol. 19. № 11. P. 2685–2695.
32. *Carlberg C., Seuter S.* A genomic perspective on vitamin D signaling // *Anticancer Res.* 2009. Vol. 29. № 9. P. 3485–3493.
33. *Peng J.B., Chen X.Z., Berger U.V., Vassilev P.M., Tsukaguchi H., Brown E.M., Hediger M.A.* Molecular cloning and characterization of a channel-like transporter mediating intestinal calcium absorption // *J. Biol. Chem.* 1999. Vol. 274. № 32. P. 22739–22746.
34. *Owen T.A., Aronow M., Shalhoub V., Barone L.M., Wilming L., Tassinari M.S., Kennedy M.B., Pockwinse S., Lian J.B., Stein G.S.* Progressive development of the rat osteoblast phenotype in vitro: reciprocal relationships in expression of genes associated with osteoblast proliferation and differentiation during formation of the bone extracellular matrix // *J. Cell. Physiol.* 1990. Vol. 143. № 3. P. 420–430.
35. *Staal A., van Wijnen A.J., Birkenhager J.C., Pols H.A., Prah J., DeLuca H., Gaub M.P., Lian J.B., Stein G.S., van Leeuwen J.P.*



Литература

- Stein J.L. Distinct conformations of vitamin D receptor/retinoid X receptor-alpha heterodimers are specified by dinucleotide differences in the vitamin D-responsive elements of the osteocalcin and osteopontin genes // *Mol. Endocrinol.* 1996. Vol. 10. № 11. P. 1444–1456.
36. Wakasugi M., Noguchi T., Inoue M., Kazama Y., Tawata M., Kanemaru Y., Onaya T. Vitamin D3 stimulates the production of prostacyclin by vascular smooth muscle cells // *Prostaglandins.* 1991. Vol. 42. № 2. P. 127–136.
37. Han S., Chiang J.Y. Mechanism of vitamin D receptor inhibition of cholesterol 7alpha-hydroxylase gene transcription in human hepatocytes // *Drug Metab. Dispos.* 2009. Vol. 37. № 3. P. 469–478.
38. Shi Q., Gross K.W., Sigmund C.D. Retinoic acid-mediated activation of the mouse renin enhancer // *J. Biol. Chem.* 2001. Vol. 276. № 5. P. 3597–3603.
39. Brevetti G., Colao A., Schiano V., Pivonello R., Laurenzano E., Di Somma C., Lombardi G., Chiariello M. IGF system and peripheral arterial disease: relationship with disease severity and inflammatory status of the affected limb // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* 2008. Vol. 69. № 6. P. 894–900.
40. Vrins C.L., Van der Velde A.E., Van den Oever K., Levels J.H., Huet S., Oude Elferink R.P., Kuipers F., Groen A.K. Peroxisome proliferator-activated receptor delta activation leads to increased transintestinal cholesterol efflux // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50. № 10. P. 2046–2054.
41. Chen S., Tsybouleva N., Ballantyne C.M., Gotto A.M. Jr., Marian A.J. Effects of PPARalpha, gamma and delta haplotypes on plasma levels of lipids, severity and progression of coronary atherosclerosis and response to statin therapy in the lipoprotein coronary atherosclerosis study // *Pharmacogenetics.* 2004. Vol. 14. № 1. P. 61–71.
42. Proudfoot D., Shanahan C.M. Molecular mechanisms mediating vascular calcification: role of matrix Gla protein // *Nephrology (Carlton).* 2006. Vol. 11. № 5. P. 455–461.
43. Gravallese E.M. Osteopontin: a bridge between bone and the immune system // *J. Clin. Invest.* 2003. Vol. 112. № 2. P. 147–149.
44. Fitzpatrick L.A., Severson A., Edwards W.D., Ingram R.T. Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis // *J. Clin. Invest.* 1994. Vol. 94. № 4. P. 1597–1604.
45. Christakos S., Dhawan P., Benn B., Porta A., Hediger M., Oh G.T., Jeung E.B., Zhong Y., Ajibade D., Dhawan K., Joshi S. Vitamin D: molecular mechanism of action // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2007. Vol. 1116. P. 340–348.
46. Heiss A., DuChesne A., Denecke B., Grötzinger J., Yamamoto K., Renné T., Jahnen-Dechent W. Structural basis of calcification inhibition by alpha 2-HS glycoprotein/fetuin-A. Formation of colloidal calciprotein particles // *J. Biol. Chem.* 2003. Vol. 278. № 15. P. 13333–13341.
47. Jahnen-Dechent W., Schafer C., Ketteler M., McKee M.D. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification // *J. Mol. Med.* 2008. Vol. 86. № 4. P. 379–389.
48. Ketteler M., Bongartz P., Westenfeld R., Wildberger J.E., Mahnen A.H., Böhm R., Metzger T., Wanner C., Jahnen-Dechent W., Floege J. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study // *Lancet.* 2003. Vol. 361. № 9360. P. 827–833.
49. Pertosa G., Simone S., Ciccone M., Porreca S., Zaza G., Dalfino G., Memoli B., Procino A., Bonomini M., Sirolli V., Castellano G., Gesualdo L., Ktena M., Schena F.P., Grandaliano G. Serum fetuin a in hemodialysis: a link between derangement of calcium-phosphorus homeostasis and progression of atherosclerosis? // *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 53. № 3. P. 467–474.
50. Kurosu H., Yamamoto M., Clark J.D., Pastor J.V., Nandi A., Gurnani P., McGuinness O.P., Chikuda H., Yamaguchi M., Kawaguchi H., Shimomura I., Takayama Y., Herz J., Kahn C.R., Rosenblatt K.P., Kuro-o M. Suppression of aging in mice by the hormone Klotho // *Science.* 2005. Vol. 309. № 5742. P. 1829–1833.
51. Kuro-o M. Klotho // *Pflugers Arch.* 2010. Vol. 459. № 2. P. 333–343.
52. Kuro-o M., Matsumura Y., Aizawa H., Kawaguchi H., Suga T., Utsugi T., Ohyama Y., Kurabayashi M., Kaname T., Kume E., Iwasaki H., Iida A., Shiraki-Iida T., Nishikawa S., Nagai R., Nabeshima Y.I. Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing // *Nature.* 1997. Vol. 390. № 6655. P. 45–51.
53. Imamura A., Okumura K., Ogawa Y., Murakami R., Torigoe M., Numaguchi Y., Murohara T. Klotho gene polymorphism may be a genetic risk factor for atherosclerotic coronary artery disease but not for vasospastic angina in Japanese // *Clin. Chim. Acta.* 2006. Vol. 371. № 1–2. P. 66–70.
54. Haussler M.R., Haussler C.A., Whitfield G.K., Hsieh J.C., Thompson P.D., Barthel T.K., Bartik L., Egan J.B., Wu Y., Kubicek J.L., Lowmiller C.L., Moffet E.W., Forster R.E., Jurutka P.W. The nuclear vitamin D receptor controls the expression of genes encoding factors which feed the “Fountain of Youth” to mediate healthful aging // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 2010. Vol. 121. № 1–2. P. 88–97.
55. Horton K., Marrack J., Price I. The relation of calcium in the saliva to dental caries // *Biochem. J.* 1929. Vol. 23. № 5. P. 1075–1078.
56. Cai F., Shen P., Walker G.D., Reynolds C., Yuan Y., Reynolds E.C. Remineralization of enamel subsurface lesions by chewing gum with added calcium // *J. Dent.* 2009. Vol. 37. № 10. P. 763–768.
57. Mattila K.J. Dental infections as a risk factor for acute myocardial infarction // *Eur. Heart J.* 1993. Vol. 14. Suppl. K. P. 51–53.

КНИЖНЫЙ МАГАЗИН



ТОЛЬКО НОВИНКИ!

ТОЛЬКО ЛУЧШЕЕ!

ТОЛЬКО У НАС!

Мы выбрали для вас самые популярные книги по эндокринологии.

Не тратьте время на поиск книг в магазинах своего города,

воспользуйтесь нашим предложением или

интернет-магазином на сайте www.webmed.ru

Приобрести книгу у нас быстро и просто –
позвоните по телефону (495) 234-07-34 доб. 195, 190
или отправьте бланк заказа по факсу: (495) 234-07-34 доб. 194
или по электронной почте: medbooks@webmed.ru

ДОСТАВКА

- ✓ курьером (для Москвы)
- ✓ курьером (для регионов, данная услуга предоставлена EMS-Почта России)
- ✓ почтой (для регионов)

ОПЛАТА

- ✓ наличными курьеру (для Москвы)
- ✓ наличными курьеру (для регионов)
- ✓ предоплата (оплата квитанции)
- ✓ в любом отделении Сбербанка России)

Стоимость доставки рассчитывается индивидуально
в зависимости от веса книги и региона

• Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа • Бланк заказа •

Платательщик:

юридическое лицо

физическое лицо

Выберите способ оплаты:

наличными (для Москвы)

наличными (для регионов)

предоплата

ФИО/ Полное название организации _____

ФИО и должность руководителя для оформления договора _____

(заполняется юр. лицами)

ИНН/КПП (заполняется юр. лицами) _____

Почтовый адрес для доставки с индексом _____

Телефон, факс (с кодом города) _____

Адрес электронной почты (e-mail) _____

Заказ _____



Цена 850 рублей
(без учета доставки)

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

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 1700 рублей
(без учета доставки)

Репродуктивная эндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



Цена 1400 рублей
(без учета доставки)

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

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



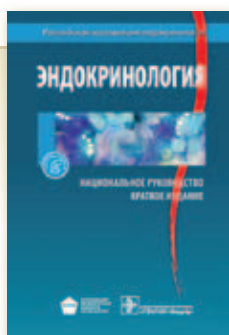
Цена 2100 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



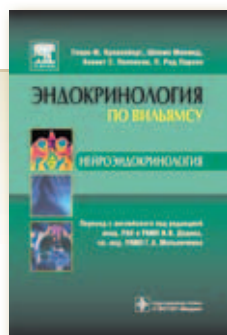
Цена 900 рублей
(без учета доставки)

Эндокринология. Национальное руководство. Краткое издание (+ CD)

Издательский дом «ГЭОТАР»

Абрамова Н.А., Александров А.А., Андреева Е.Н. и др. / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко
2010 год, 752 страницы, обложка

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



Цена 1550 рублей
(без учета доставки)

Нейроэндокринология. Серия «Эндокринология по Вильямсу»

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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



**Диабетическая нейропатия.
2-е издание**

Издательский дом «МИА»

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

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

Цена 650 рублей
(без учета доставки)



**Эндокринология в таблицах
и схемах**

Издательский дом «МИА»

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

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

Цена 900 рублей
(без учета доставки)



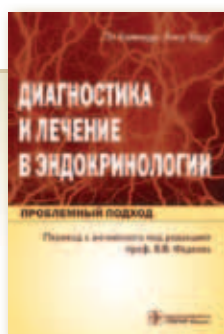
**Заболевания коры
надпочечников и эндокринная
артериальная гипертензия.
Серия «Эндокринология по
Вильямсу»**

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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

Цена 900 рублей
(без учета доставки)



**Диагностика и лечение
в эндокринологии.
Проблемный подход**

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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

Цена 500 рублей
(без учета доставки)



**Клинические рекомендации.
Эндокринология**

Издательский дом «ГЭОТАР»

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

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

Цена 550 рублей
(без учета доставки)

ООО «Медфорум»

Адрес: 127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, тел. (495) 234-07-34

Образец заполнения платежного поручения

ИНН 7713571722	КПП 771301001	Сч. №	40702810700422001372
Получатель ООО «Медфорум»			
Банк получателя ОАО «УРАЛСИБ», г. Москва		БИК Сч. №	044525787 30101810100000000787

СЧЕТ № ЭФЭнд/11 от 20 декабря 2010 г.

Заказчик:

Плательщик:

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена	Сумма
1	Подписка на журнал «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» на 2011 год (комплект №1-6) + 2 спецвыпуска	шт.	1	2700-00	2700-00
Итого:					2700-00
Без налога (НДС).					-
Всего к оплате:					2700-00

Всего наименований 1, на сумму 2700.00

Две тысячи семьсот рублей 00 копеек

Руководитель предприятия



(Синичкин А.А.)

Главный бухгалтер

(Синицына С.А.)

Подписка осуществляется также через альтернативные агентства:

ООО «Интер-Почта»	(495) 500-00-60
ООО «Артос-Гал»	(495) 160-58-48
ООО «ЦДИ Орикон-Плюс»	(495) 937-49-58
ООО «Урал-Пресс»	(495) 789-86-36 (37)
ООО «Коммерсант-Курьер»	(843) 291-09-99
ООО «Медико-фармацевтическое агентство»	(495) 332-03-10
МК-Периодика	(495) 672-70-89

Для стран СНГ и зарубежья:

ООО «Информнаука»	(495) 787-38-73
-------------------	-----------------

ГРУППА КОМПАНИЙ МЕДФОРУМ

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

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

Профессионалы выбирают высокий уровень услуг Группы компаний «МЕДФОРУМ»!

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

РЕЗОКЛАСТИН

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

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

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

