

С.В. ЮРЕНЕВА,
В.П. СМЕТНИК,
О.А. ЯКУШЕВСКАЯ,

НЦАГиП им. акад.
В.И. Кулакова
Росмедтехнологий, Москва

Бисфосфонаты в терапии постменопаузального остеопороза

Остеопороз – прогрессирующее системное заболевание скелета, характеризующееся снижением плотности и нарушением микроархитектоники костной ткани, что ведет к увеличению хрупкости костей и риска переломов.

Актуальность проблемы остеопороза в современной медицине обусловлена, прежде всего, социальными и экономическими последствиями переломов. Частота его в последние десятилетия постоянно увеличивается. При этом проблема остеопороза в перспективе должна приобрести еще более глобальный характер, поскольку в современном обществе наблюдается увеличение продолжительности жизни, всеобщее постарение населения (11, 12, 13).

Большую часть людей, подверженных остеопорозу, составляют женщины. За первые 5 лет после наступления менопаузы потеря костной массы у женщин может составить до 1/3 костной массы, утраченной за всю жизнь (1, 2). В постменопаузе почти у 30% женщин отмечается остеопороз, а примерно у 54% – остеопения, что предопределяет их уязвимость для развития остеопороза и остеопоротических переломов. Так, для 50-летней женщины риск перелома позвоночника составляет в среднем 15,5%, шейки бедра 17,5%, костей запястья 16,0%, а любого из трех участков скелета – 39,7% (3). Частота остеопоротических переломов значительно повышается с возрастом.

Остеопороз является основной

причиной переломов шейки бедра, часто встречающихся у женщин старше 65 лет. У лиц пожилого возраста 90% переломов шейки бедра, как показали международные исследования, происходят на фоне остеопороза (1, 2). Последствия переломов шейки бедра катастрофические: от 30,8 до 35,1% больных погибают в течение полугода, у 78% выживших после перелома бедра снижается качество жизни, а 65,5% нуждаются в длительном уходе и оказываются в зависимом состоянии (2, 4, 5). Переломы проксимального отдела бедра считаются наиболее затратными, так как, помимо прочего, требуют госпитализации и оперативного лечения. Так, стоимость года лечения перелома бедра с включением госпитального периода и последующей реабилитацией в Бельгии составляет 15 тыс. евро, в Великобритании – 12 тыс. фунтов стерлингов, в Канаде – 26,5 тыс. канадских долларов. Стоимость только стационарного лечения пациентов с переломами бедра в 2000 г. (Ярославль) составила 1 166 765 руб. По данным ВОЗ, именно переломы проксимального отдела бедренной кости ставят остеопороз на 4-е место среди всех причин инвалидности и смертности (2, 3, 4).

В основе остеопороза лежит нарушение процессов костного ремоделирования с повышением резорбции костной ткани и снижением костеобразования. Полагают, что ремоделирование необходимо для поддержания гомеостаза, структурной интеграции и функциональной активности не только костной

ткани, но и других компонентов организма человека. Объем скелета возрастает в процессе роста всего организма; скелет выполняет функцию опорной системы, реагирует на различные нагрузки и повреждения. «Здоровая» костная ткань при физических воздействиях имеет 10-кратный запас прочности (14).

Раскрыты многие аспекты взаимодействия кости с системными гормонами, идентифицировано большое число локальных факторов костного ремоделирования. Множественность этих факторов, по-видимому, отражает один из принципов устройства сложных регуляторных систем, согласно которому дублирование регуляторов повышает надежность этой системы регуляции. Можно ожидать, что в ходе дальнейших исследований будет уточнена роль целого ряда генов и их полиморфизма в сохранении массы кости, полнее охарактеризованы эффекты цитокинов и факторов роста, контролирующих гомеостаз костной системы, и изменения этих эффектов с возрастом, а также определен вклад различных модифицирующих факторов в потерю кости (14).

МНОГОФАКТОРНАЯ ПРИРОДА ЗАБОЛЕВАНИЯ

При остеопорозе у каждой второй женщины отсутствуют клинические симптомы заболевания. Вместе с тем, проведение остеоденситометрии широкому кругу населения невозможно из-за ограниченности доступа и экономической нецелесообразности. В силу этого значение и учет факторов риска при диа-

гностике и организации профилактики остеопороза приобретает особое значение. Остеопороз следует подозревать, если рост снизился более чем на 2 см за год или на 4 см за жизнь (15).

В существующих клинических рекомендациях утверждается, что следует выделять факторы риска, ассоциирующиеся с остеопорозом, и факторы риска переломов костей, поскольку они могут различаться (16, 22). Остеопороз является только одним из факторов риска переломов костей. Для оценки риска приоритет в обследовании пациентов должен быть отдан изучению риска падений и переломов. Все факторы риска остеопороза и связанных с ним переломов (см. таблицу) можно разделить на *модифицируемые* (потенциально изменяемые) и *немодифицируемые*.

Наличие предшествующих переломов в анамнезе, произошедших при отсутствии значимой травмы, то есть при падении с высоты собственного роста или менее, является наиболее значимым фактором риска остеопороза и остеопоротических переломов, имеющим даже более серьезное значение, чем показатель МПКТ. У людей с переломом любой локализации риск последующего перелома в 2,2 раза выше, чем без предшествующего перелома. В то же время для прогноза имеют значение число и локализация переломов. Так, предшествующие переломы позвонков увеличивают риск последующих переломов более чем в 4 раза, а также являются предикторами переломов других локализаций, в том числе шейки бедра.

Наряду с этим, переломы предплечья могут предшествовать переломам позвонков и бедра, а предыдущие переломы бедра увеличивают риск последующих переломов данной локализации. Кроме того, значительно повышается риск повторного перелома, если с момента предыдущего прошло менее 5 лет. Пациентов с низкотравматичными переломами необходимо рассматривать как пациентов с остеопорозом даже в том случае, если значения МПКТ не соответствуют

Факторы риска	
немодифицируемые	модифицируемые
Предшествующие переломы	Низкое потребление кальция
Возраст старше 65 лет	Дефицит витамина Д
Низкая минеральная плотность костной ткани (МПКТ)	Склонность к падениям
Женский пол	Низкий индекс массы тела и/или низкий вес
Белая раса	Злоупотребление алкоголем
Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травмы у близких родственников в возрасте 50 лет и старше	Низкая физическая активность
Гипогонадизм	Курение.
Преждевременная или ранняя менопауза у женщин	
Прием глюкокортикоидов	
Перенесенная трансплантация органов	
Длительная иммобилизация.	

критериям остеопороза (16, 17).

У людей с семейным анамнезом остеопороза наблюдается более низкая МПКТ. При этом семейный анамнез включает не только диагноз остеопороза, но и наличие кифоза и перелома при минимальной травме у родственников. Было установлено, что мужчины и женщины с наличием остеопороза в семейном анамнезе имели относительно низкие показатели МПКТ. При этом у мужчин наличие остеопороза в семье ассоциировалось с более низкими значениями МПКТ бедра, тогда как у женщин отмечалась значимая ассоциация с более низкими показателями МПКТ позвоночника. Эти данные свидетельствуют о существовании полового диморфизма по МПКТ и дифференцированном риске возникновения остеопоротических переломов, то есть при наличии остеопороза у мужчины риск заболевания для потомков выше, чем при наличии остеопороза у женщин (18, 19, 20).

Возраст является наиболее важной детерминантой массы кости, при этом снижение массы трабекулярной кости начинается значительно раньше, чем кортикальной, возможно даже в 25 лет. С возрастом снижается способность организма адекватно реагировать на эндогенные и экзогенные воздействия. Так, изменения костной ткани у лиц старческого возраста могут быть обусловлены как самим про-

цессом старения, так и возрастными изменениями кровеносных сосудов, питающих кость. Изменение обмена веществ при атеросклерозе и уменьшение в кости содержания альбумина является ведущим фактором в нарушении кальциевого обмена, поскольку альбумин необходим для транспорта кальция в кость и обратно. Снижение МПКТ в среднем начинается с возраста 45-50 лет, но значимое увеличение риска остеопороза подтверждается с возраста 65 лет. Следовательно, возраст 65 лет и старше следует учитывать как предиктор переломов костей (19, 22).

Большое значение в патогенезе остеопороза имеет дефицит в организме женщины половых гормонов. Точный механизм влияния недостаточности эстрогенов на снижение плотности костной ткани до настоящего времени не выявлен, однако доказано наличие эстрогеновых рецепторов на остеобластах (2). Недостаток гормонов вызывает усиление костной резорбции путем уменьшения продукции остеобластами фактора, ингибирующего стимуляцию активности остеокластов. Действие эстрогенов на костные клетки также опосредовано через местные факторы, такие как RANK-RANKL-остеопротегерин, интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор (10). Установлено, что во время

постменопаузы на фоне дефицита половых гормонов костный обмен возрастает на 20-30% (20, 21, 15). Особенности гормонального статуса, меньшие размеры костей, меньшая общая костная масса у женщин предрасполагает к переломам. Кроме того, женщины теряют костную массу быстрее и в большем количестве в связи с менопаузой и большей продолжительностью жизни (15).

Патогенез сенильного остеопороза также может быть связан с инволютивным угасанием функциональной активности остеобластов и относительным повышением активности остеокластов (17).

Низкая масса тела (менее 57 кг) и низкий индекс массы тела (менее 20 кг/м²) являются индикаторами низкой МПКТ и предикторами переломов (4, 15).

У европейских и американских женщин частота переломов выше, чем у женщин, проживающих в Азии и Африке. Например, у афроамериканок переломы происходят в 3 раза реже, чем у белокожих американок. Частота переломов шейки бедра у африканских женщин ниже, чем у представительниц черной и соответственно белой расы в Америке (13).

Причиной остеопороза может быть применение диет, не учитывающих сбалансированного поступления в организм кальция, фосфора, липидов, регулярное употребление рыбы и злаковых, содержание фитина в которых приводит к ацидозу. При этом, как компенсаторное явление, происходит мобилизация кальция и фосфора из скелета за счет стимуляции паратгормона, что в итоге вызывает разрушение костной ткани. Проведенные исследования взаимосвязи потребления

кальция и состояния костной ткани показали, что кальций замедляет возрастную потерю костной ткани и может снизить риск переломов костей (15). Так, при ограниченном поступлении в организм магния тормозится образование фосфата кальция (23). Марганец входит в состав ферментов, необходимых для обмена веществ в хряще и соединительной ткани (22). При дефиците железа отмечаются изменения в костной ткани, напоминающие талассемию, что формирует выраженный остеопороз с расширением костномозговых пространств и деформацией скелета. Возможной причиной остеопороза при дефиците железа может служить гиперплазия костного мозга вследствие неэффективного эритропоэза (20). Существенное значение для обмена в соединительной и костной тканях имеет медь. Она необходима для ковалентной поперечной связи пептидных цепей в коллагеновых и эластических волокнах соединительной ткани.

Алкоголь обладает прямым антипролиферативным эффектом на остеобласты, изменяет обмен паратиреоидного гормона, кальцитонина и витамина D. Если говорить об алкоголизме, то у части больных развитие остеопороза может быть вызвано нарушением всасывания и пристеночного переваривания в кишечнике, а также влиянием на уровень регулирующих костный обмен гормонов. Кроме того, при злоупотреблении алкоголем повышается склонность к падениям, а значит, возрастает риск переломов костей. Большинство ученых считает, что избыточное употребление кофе приводит к уменьшению содержания кальция в организме за счет увеличения выделения с мо-

дой и соответственно выступает в роли фактора риска развития остеопороза. Однако окончательных доказательств этого факта еще нет.

Курение является основным фактором риска здоровья человека, в том числе и остеопороза. По данным последних метаанализов было показано, что при курении снижается МПКТ в 1,5-2 раза и увеличивается риск переломов после 50 лет. Неблагоприятный эффект воздействия курения на костную массу, вероятно, опосредуется через изменение обмена эстрогенов; образование эстрогенов в организме уменьшается. Высказываются мнения, что низкая масса тела курящих женщин, а также прямое или опосредованное влияние никотина на костную резорбцию является одной из причин негативного эффекта курения на костную массу. Также доказано, что курение является предрасполагающим фактором ранней менопаузы (21).

Прием ряда лекарственных препаратов оказывает отрицательное влияние на МПКТ (глюкокортикоиды, цитостатики, иммунодепрессанты, агонисты ГнРГ, антиконвульсанты). Это связано с влиянием препаратов на костную ткань и гомеостаз кальция. Глюкокортикоиды ингибируют всасывание кальция в кишечнике, снижают концентрацию циркулирующих эстрогенов и повышают экскрецию кальция с мочой. Кроме того, они замедляют созревание остеобластов, уменьшают их активность и, как результат, снижают количество костной ткани, образующейся во время каждого цикла ремоделирования. Развивающийся вторичный гиперпаратиреоидизм при использовании глюкокортикоидов также способствует нарушению процессов ремоделирования костной ткани, что в последующем ускоряет резорбцию без компенсаторного роста, приводя к быстрой утрате костной массы (13, 21).

Прием препаратов, влияющих на внимание, таких, как нейролептики, транквилизаторы, сердечно-сосудистые препараты, а также нарушения зрения, постуральная гипотензия, немощность, снижение физической активности, алкого-

Патогенез остеопороза представляет во многом нерешенную проблему. Учитывая многочисленные этиологические факторы, способствующие развитию остеопороза, можно думать о гетерогенном характере данного заболевания, сложном многоступенчатом развитии патологического процесса, что предполагает комплексный подход к фармакотерапии остеопороза и необходимость тщательного обследования больного.

лизм, относятся к факторам риска падений.

Следует учитывать, что некоторые заболевания могут являться причиной вторичного остеопороза. Ревматические болезни, болезни почек и крови, эндокринные заболевания и болезни органов пищеварительного тракта ассоциированы с риском развития остеопороза.

Устойчивости костей к различным воздействиям у взрослых способствуют поступление в организм адекватного количества витамина D, солнечное освещение, механические нагрузки, включая двигательную активность и занятия спортом (2, 3, 14).

В патогенезе остеопороза, независимо от этиологического фактора, большое значение имеют две детерминанты: пик костной массы и скорость последующего ее снижения, которые находятся под влиянием большого количества факторов. В основе процесса, возможно, лежит нарушение баланса двух составляющих, участвующих в поддержании постоянства пика костной массы. При этом к уменьшению его ведет либо усиление активности остеокластов, либо недостаточная активность остеобластов. В ряде случаев возможно сочетание этих двух патогенетических обусловленных механизмов (18, 19).

Согласно R.P. Heaney (1965), все теории остеопороза основаны на нарушении гомеостаза кальция. Костная потеря развивается вследствие изменения чувствительности одного или многих эффекторных органов, реагирующих на воздействие паратгормона. При этом в костной ткани усиливается резорбция, а в почках компенсаторно уменьшается выведение ионов кальция, что связано с пониженной чувствительностью фермента альфа-гидроксилазы в почках к паратгормону. Одновременно в кишечнике происходит компенсаторное усиление абсорбции кальция, однако в последующем, в связи с уменьшением образования витамина D₃, всасывание кальция в кишечнике становится недостаточным. Дефицит кальция особенно выражен при его недостатке в продуктах пи-

тания, а также при дефиците эстрогенов в менопаузе (18).

Патогенез остеопороза представляет во многом нерешенную проблему. Учитывая многочисленные этиологические факторы, способствующие развитию остеопороза, можно думать о гетерогенном характере данного заболевания, сложном многоступенчатом развитии патологического процесса, что предполагает комплексный подход к фармакотерапии остеопороза и необходимость тщательного обследования больного.

Для оценки состояния костной ткани в настоящее время используются следующие технологии: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (ДЭРА), количественная компьютерная томография (ККТ). В последнее время также появились методы магнитно-резонансной визуализации и микрокомпьютерная томография, которые в большей степени отражают параметры микроархитектоники и пока имеют ограниченное распространение. Наиболее широкое признание в диагностике остеопороза получила технология ДЭРА.

Ремоделирование – естественный процесс поддержания прочности кости, заживления микропереломов и регуляции гомеостаза кальция. В процессе ремоделирования остеобласты синтезируют и выделяют в циркулирующую кровь ряд белков, ферментов, цитокинов и факторов роста. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркерам костного формирования относятся остеокальцин (ОК), карбокси- и аминотерминальные пропептиды проколлагена типа I (P1CP, P1NP), общая щелочная фосфатаза (ALP) и ее костный изофермент (bALP). Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся оксипиридинолин и дезоксипиридинолин (PYR, DPYR) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I, связанные по-

перечными шивками (NTX, CTX) в сыворотке крови и моче, а также тартратрезистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркеры костного метаболизма используются в клинической практике для оценки скорости обмена кости, а также с целью мониторинга антирезорбтивной терапии, что позволяет оценить эффект проводимого лечения уже через 1-3 месяца после начала лечения. Определение биохимических маркеров на ранних этапах позволяет выявить лиц, резистентных к терапии.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными антиостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

В настоящее время существуют эффективные программы профилактики и лечения остеопороза, включающие сочетание нефармакологических методов с современными антиостеопоротическими препаратами. Ранняя профилактика и лечение остеопороза позволяют замедлить развитие заболевания, снизить частоту переломов костей и улучшить качество жизни пациента.

В настоящее время ни одна терапевтическая программа лечения остеопороза не планируется без назначения солей кальция и витамина D. Это обусловлено гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов.

С точки зрения доказательной медицины бисфосфонаты рассматриваются сегодня в качестве препаратов первой линии в лечении остеопороза. Несмотря на то, что первые исследования воздействия бисфос-



фонатов на кость были проведены более 30 лет назад, активное их применение в лечении остеопороза начато только в последние 10-15 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделала этот класс соединений перспективным в лечении остеопороза. В результате фармакотерапии бисфосфонатами можно достигнуть существенного сокращения потерь костной массы, добиться нормализации показателей костного обмена с уменьшением более в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных (2, 10, 14, 19).

В настоящее время существуют три поколения бисфосфонатов. К первому поколению относятся: этидронат (Дидронель), клондронат (Бонифос), этидронат калия и натрия (Ксидифон), ко второму поколению – аледронат (Фосамакс), памидронат (Аредия, Аминомакс), а к третьему – ризендронат и ибандронат. Широкое применение нашли Дидронель (этидронат), Ксидифон (этидронат калия и натрия) и Фосамакс (алендронат), Акласта (золедроновая кислота). Антирезорбционная активность отдельных препаратов из этой группы существенно варьирует, что связано с особенностями химической структуры.

Бисфосфонаты в зависимости от их активности (8, 9, 15):

- 1 – этидроновая кислота (Ксидифон, Дидронель);
- 10 – клондроновая кислота (Бонифос, Лодронат, Остак), тилудроновая кислота (Скелид);
- 100 – памидроновая кислота (Аредия, Аминомакс);
- 1000 – алендроновая кислота (Фосамакс, Остеотаб);
- 5000 – ризендроновая кислота (Актонель);
- 10 000 – ибандронат (Бонвива);
- 20 000 – золедроновая кислота (Акласта).

Это класс лекарственных препаратов, созданных на основе неорганических пирофосфатов, синтетические производные фосфоновых кислот, которые отличаются в сво-

ей химической структуре заменой атома кислорода в молекуле пирофосфата на атом углерода –P–C–P. Кроме того, в структуре боковых цепей бисфосфонатов имеются два радикала, один из которых облегчает физико-химическое связывание бисфосфонатов с гидроксиапатитом, а другой определяет биологическое действие препаратов на костные клетки (2, 7). Селективное действие бисфосфонатов на костную ткань связано с их высоким сродством с кристаллами гидроксиапатита. Это свойство определяет их способность откладываться в местах образования новой кости. Бисфосфонаты сохраняются в местах нового костеобразования до тех пор, пока не произойдет замена старой кости на новую кость (1, 9).

Основным фармакологическим эффектом бисфосфонатов является снижение костного ремоделирования с более выраженным угнетением костной резорбции, чем костеобразования, а также снижение частоты активации ремоделирования. Препараты уменьшают или предупреждают отрицательное влияние на кость практически всех известных стимуляторов резорбции (4, 10). Проникая в костную ткань, бисфосфонаты концентрируются вокруг остеокластов, создавая высокую концентрацию в лакунах резорбции. В исследованиях *in vitro* было показано, что бисфосфонаты влияют на глубину лакун резорбции, уменьшая ее.

Механизм действия бисфосфонатов можно представить следующим образом:

- физико-химическое связывание с гидроксиапатитом на резорбтивной поверхности;
- прямое действие на остеокласты, приводящее к нарушению их образования, метаболизма и функциональной активности, индукции их апоптоза и, как следствие, к подавлению костной резорбции;
- стимуляция образования новой кости.

Способность бисфосфонатов подавлять патологическую резорбцию костной ткани и стимулировать образование кости определяет их лечебное действие при остеопорозе.

Однако наличие нежелательных эффектов при пероральном применении бисфосфонатов со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта ограничивает возможности длительного приема, а также снижает приемлемость и эффективность терапии остеопороза. В связи с чем разработка новых форм бисфосфонатов, позволяющих снизить частоту приема лекарственного средства до 1 раза в месяц или даже до одного раза в год, представляется чрезвычайно важной.

Бисфосфонат последнего поколения – золедроновая кислота (Акласта) относится к классу амнобисфосфонатов. После в/в введения золедроновая кислота быстро перераспределяется в кости и, подобно другим бисфосфонатам, распределяется в местах ремоделирования костной ткани. Золедроновая кислота не подвергается метаболизму в печени, выводится почками в неизменном виде. Поэтому золедроновая кислота является альтернативой при невозможности приема препаратов перорально. Продолжительность фармакологического действия золедроновой кислоты определяется высокой аффинностью к активному центру фарнезилпирофосфатсинтетазы и выраженным сродством к кристаллам гидроксиапатита. Кроме того, следует отметить максимальную фармакологическую эффективность данного бисфосфоната при минимальной дозе и кратности приема (5 мг × 1 раз в год) (26, 27, 28).

В трехлетнем двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании HORIZON 7765 женщин в постменопаузе были рандомизированы в группу лечения золедроновой кислотой (5 мг 1 раз в год) и дополнительно принимали 1000-1500 мг кальция и 400-1200 МЕ витамина D. Лечение золедроновой кислотой привело к снижению риска переломов позвонков по данным рентгеноморфометрии за 3 года наблюдения на 70% и снижение риска переломов бедра на 41%. Достоверно отмечено снижение внепозвоночных переломов, всех клинических

переломов и клинических переломов позвонков на 25, 33, 77% соответственно. Кроме того, снижались темпы потери роста, повышалась физическая активность, достоверное повышение МПКТ бедра в целом на 6,02%, шейки бедра на 5,06%, поясничного отдела позвоночника на 6,71%. Уровни всех биохимических маркеров костного обмена в группе лечения достоверно снижались по сравнению с группой плацебо. Препарат также высоко эффективен у пациентов, получавших ранее лечение пероральными бисфосфонатами (27).

Установлено, что у большинства больных при применении золедроновой кислоты терапевтический эффект сохраняется на протяжении всего периода лечения. Отмечается выраженное уменьшение болевого синдрома на 6 месяцев после однократного введения золедроновой кислоты. У пациентов с постменопаузальным остеопорозом золедроновая кислота не влияет на качественное состояние нормальной кости, не нарушает процессов

костного ремоделирования и минерализации и способствует сохранению нормальной трабекулярной архитектоники кости (29).

Золедроновая кислота зарегистрирована в России для лечения постменопаузального остеопороза, профилактики повторных переломов и терапии болезни Педжета.

Перед назначением препарата следует определить уровень кальция и креатинина в сыворотке крови. Почечный клиренс золедроновой кислоты положительно коррелирует с клиренсом креатинина. При наличии гипокальциемии перед началом применения золедроновой кислоты необходимо провести лечение адекватными дозами кальция и витамина D. Не рекомендуется применять золедроновую кислоту у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек (клиренс креатинина < 30 мл/мин) в связи с отсутствием достаточного клинического опыта применения препарата у данной категории пациентов.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуемая

доза золедроновой кислоты составляет 5 мг (1 флакон – 100 мл раствора) в/в 1 раз в год.

После введения препарата в течение 2-3 дней у некоторых пациентов развивались постинфузионные симптомы, связанные с накоплением продуктов мевалонатного метаболизма. Наиболее часто отмечались следующие симптомы: лихорадка (18,1%), миалгии (9,4%), гриппоподобный синдром (7,8%), артралгии (6,8%), головная боль (6,5%).

Золедроновая кислота рекомендуется в качестве препарата первой линии в течение первых трех месяцев после операции по поводу перелома проксимального отдела бедра.

Результаты последних исследований показали, что с фармакоэкономической точки зрения назначение золедроновой кислоты в дозе 5 мг в/в капельно 1 раз в год более предпочтительно по сравнению с пероральными формами бисфосфонатов, назначаемых с большей кратностью приема и дозой. 

Литература

- Davidson M.R. Pharmacotherapeutics for osteoporosis prevention and treatment // J. Midwifery Womens Health. 2003; 48: 39-52.
- Heaney R.P. Advances in therapy for osteoporosis // Clin. med. Res. 2003; 1(2): 93-99.
- Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated // Med. J. Aust. 2004; 180(5): 18-22.
- Риггз Б.Л., Мелтон Л.Д. Остеопороз: Этиология, диагностика, лечение. М.: Бином, 2000.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза. М.: Медицинское информационное агентство, 2002.
- Boivin G.Y., Chavassieux P.M., Santora A.C., Yates J., Meunier P.J. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women // Bone. 2000; 27(5): 678-694.
- Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment // Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20(8): 1291-1300.
- Papapoulos S.E. A potent new bisphosphonate in the management of postmenopausal osteoporosis // IJCP. 2003; 57: 417-422.
- Eastell R. Treatment of Postmenopausal Osteoporosis // N. Engl. Med. J. 2000; 338(11): 736-746.
- Mashiba T., Turner C.N., Hirano T. et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles // Bone. 2001; 28(5): 524-31.
- Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis: Do accepted normal ranges lead too overdiagnosis? // Osteoporosis Int. 1997; 7: 432-438.
- Bauer D.C., Gluer C.C., Cauley J.A. et al. Broadband ultrasound attention predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research // Arch. Inter. Med. 1997; 157: 629-634.
- Branco J.C., Briosa A., Tavares V., Arriano B. Epidemiology of osteoporosis // Osteoporosis Int. 1996; 6 (Suppl 1): 109.
- Беневоленская Л.И. Патогенез остеопороза // Тезисы Российского конгресса по ревматологии-2006.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2006. С. 680-717.
- Brown J.P., Josse R.G. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada // CMAJ. 2002/-167 (10 suppl). P. S1-S34.
- University of Michigan Health System. Guidelines for Clinical Care: Osteoporosis: Prevention and treatment. July, 2005.
- Rogers M.J. New insights into molecular mechanisms of action of bisphosphonates // Curr. Pharm. Des. 2003; 9: 2643-58.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)#71: Management of osteoporosis :a national clinical guidelines. June, 2003. www.sign.ac.uk
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Health Care Guideline: Diagnosis and Treatment of Osteoporosis.-3rd edition. July, 2004. www.icsi.org.
- American Association of endocrinologists (AAE) medical guidelines for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: 2001 edition, with selected updates for 2003 // Endocrine practice. 2003. Vol. 9; №6: 544-564.
- Van Geel A.C. Timing and risk factors for clinical fractures among postmenopausal women: a 5-years prospective study // BMC Med. 2006. Vol. 4: 24.
- Jassal S.K. et al. Measures of renal function, BMD, bone loss and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo Study // J. Bone Miner. Res. 2007; № 22(2): 203-210.
- Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry, Copyright ISCD, October, 2007, Supersedes all prior «Official Positions» publications.
- Abe Y., Ishikawa H., Fukao A. Higher efficacy of urinary bone resorption marker measurements in assessing response to treatment for osteoporosis in postmenopausal women // Tohoku J. Exp. Med. 2008; 214(1): 51-59.
- Reid I.R., Brown J.P., Burckhardt P. et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density // New Engl. J. Med. 2002; Feb 28, 346(9): 653-661.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R. et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // New Engl. J. Med. 2007; May 3, 356(18): P1809-1822.
- Gorbic J.T., Landesberg R., Lin S.Q. et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial // J. Amer. Dent. Assoc. 2008; Jan 139(1): 32-40.
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S. et al. Zoledronic acid in Reducing Clinical Fracture and Mortality after Hip Fracture // New. Engl. J. Med. 2007. P. 357.