



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

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

К. м. н. Е.В. ДОСКИНА

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

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

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

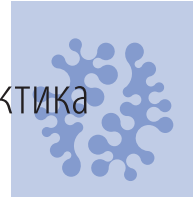
Согласно данным Международного фонда остеопороза (International Osteoporosis Foundation – IOF) [1], в Российской Федерации остеопорозом страдают 14 млн человек (10% населения страны), еще 20 млн имеют остеопению. Таким образом, 34 млн наших соотечественников имеют высокий риск переломов. Каждую минуту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

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

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

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

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

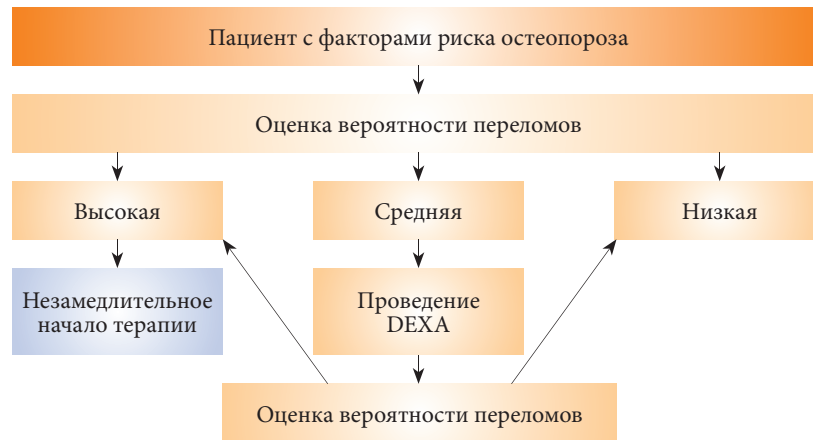


идиопатического или вторичного остеопороза представляют серьезные трудности для практического врача.

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

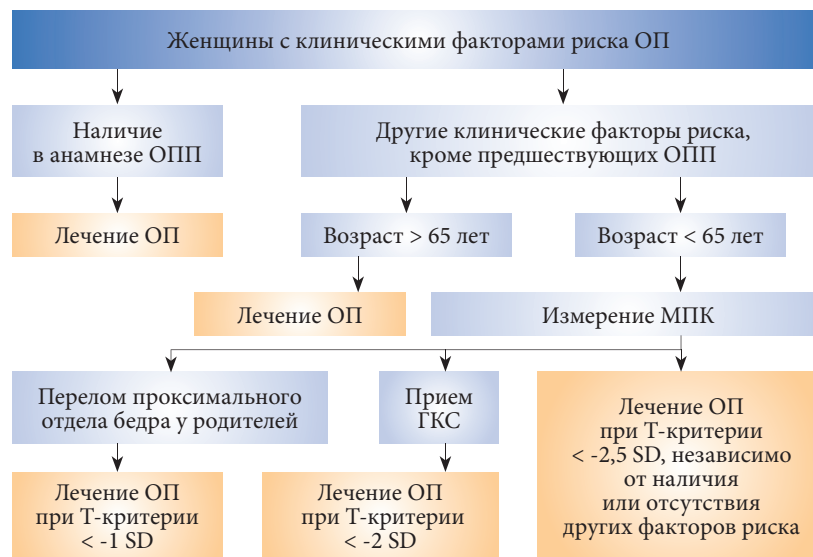
- обеспечивающие положительный кальциевый баланс (препараты кальция, витамина D, активных метаболитов витамина D, тиазиды);
- преимущественно подавляющие резорбцию костной ткани (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, бисфосфонаты);
- преимущественно стимулирующие образование костной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

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



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

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



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

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

Таблица 1. Сравнительная характеристика некоторых антиостеопоротических препаратов

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

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

Эндокринология



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

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

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

* Препараты зарегистрированы, но не импортируются.

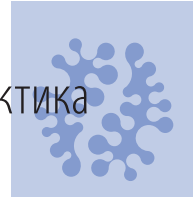
шении снижения частоты ОПП (табл. 1). Препараты группы БФ – средства с наиболее доказанной эффективностью. Этот факт стал основанием для включения БФ в первую линию терапии во всех международных и национальных рекомендациях и руководствах [2, 3]. За последние 10–15 лет группа разрешенных для лечения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

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

тологиями, мужского пола, детей и т.д. В качестве примера приведем историю болезни пациента В., 1945 года рождения. Он обратился с жалобами на боли в костях и суставах различной локализации, нарушение походки, чувство неустойчивости при ходьбе, снижение роста (со 175 до 173 см). При первичном осмотре отмечены изменение осанки, наличие кожных складок на боковой поверхности грудной клетки более выражено слева, расстояние между реберной дугой и краем подвздошной кости составляло 3,7 см. На рисунке 3 представлены основные анамнестические данные пациента В. Подчеркнем, что в предоперационном периоде (эндопротезирование тазобедренного сустава) пациенту не проводилось исследование МПК, хотя у него присутствовали факторы риска развития ОП. Про-

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

эндокринология



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

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

Далее при выборе метода лечения учитывались следующие факторы:

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

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

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



ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертония.

* Падение.

Ремиссия 15 лет.

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

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

^ Данные анамнеза на апрель 2011 г.

Рис. 3. Основные анамнестические данные пациента В.

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

Таблица 3. Результаты исследования DEXA у пациента В.

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

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

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



Таблица 4. Данные лабораторных исследований пациента В.

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

Таблица 5. Основные механизмы действия бисфосфонатов и стронция ранелата

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

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

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

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

Анализ описанного клинического примера позволяет сделать следующие выводы:

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

Литература
→ С. 60