

Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я
Фармакотерапия
В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

сентябрь 2010

СПЕЦИАЛЬНЫЙ
ВЫПУСК

ОСТЕОПОРОЗ

Миссия журнала. Создание издания, способствующего своей деятельностью и публикациями развитию и материализации идеи гармоничного сочетания интересов государства, бизнеса, медицинской общественности и потребителей услуг здравоохранения для улучшения качества жизни и здоровья населения России. Способствовало бы привлечению внимания социума (а не только медицинской общественности) к состоянию системы здравоохранения и социальным проблемам россиян, связанным с медико-демографическими факторами (рождаемость, смертность, распространение социально-значимых заболеваний, формирование повсеместной потребности в здоровом образе жизни).



Здравоохранение сегодня

Федеральные программы в области профилактики и лечения социально-значимых заболеваний сахарного диабета, щитовидной железы, метаболического синдрома, остеопороза. Статистический и медико-эпидемиологический обзор заболеваемости в области эндокринологии и пограничных областей – кардиологии, неврологии, ревматологии, гинекологии.

Фармакоэкономика

Оценка и расчет затрат на лечение основных заболеваний и побочных эффектов. Анализ схем лечения с позиции качества жизни пациента и совокупных затрат общества.

Доказательная медицина

Стандартизация и качество медицинской помощи. Клинико-экономический анализ медицинских вмешательств. Эффективность и безопасность лекарственных средств. Клинические и эпидемиологические исследования.

Непрерывное образование

Медицинская кафедра: инновации, технологии, методики. Практические школы и лекции для лечащих врачей. Обзоры, рефераты, дайджесты, зарубежный опыт.

Форум

(календарь медицинских мероприятий) Тематический календарь основных российских и международных выставок, конгрессов, конференций. Международные проекты и исследования. Зарубежные новости медицины.

Компании и их продукция

Производители лекарственных средств: марка качества (новости, интервью, обзоры стратегий, маркетинговые программы фармацевтических компаний). Фармакологический справочник – информация о современных препаратах.

Основные рубрики журнала ЭФ

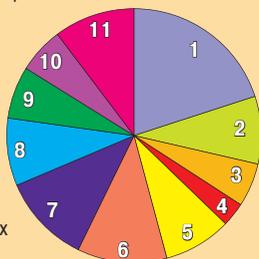
Здравоохранение сегодня	Непрерывное образование врачей
Фармакоэкономика	Наука
Эффективная фармакотерапия	Компании и их продукция
Доказательная медицина	Социальная ответственность бизнеса
Качественная клиническая практика	Форум

СИСТЕМА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИЗДАНИЯ (17 500 экз.)

- **Бесплатное распространение издания** по управлениям здравоохранения, медицинским учреждениям, медицинским вузам, НИИ, коммерческим медицинским центрам, страховым и фармацевтическим компаниям.
- **Прямая адресная доставка** эндокринологам, диабетологам, ревматологам, кардиологам, гинекологам, неврологам, терапевтам Москвы, Санкт-Петербурга, Екатеринбурга, Ростова-на-Дону, Новосибирска, Хабаровска с использованием адресных баз главных эндокринологов и диабетологов, ревматологов, кардиологов, гинекологов. **Бесплатное распространение издания на профильных и междисциплинарных конференциях, выставках.**
- **Включение издания в подписные каталоги** «Роспечать», «Пресса России», «Объединенный каталог», а также в альтернативные и региональные подписные агентства.
- **Рассылка по домашним адресам врачей** (обновление читательской базы происходит за счет публикации в журнале анкеты бесплатной подписки, а также обработки анкет, полученных на медицинских выставках, конференциях, конгрессах).
- **Распространение по имеющейся базе данных** профильных медицинских учреждений (ЛПУ, клиник, диспансеров).
- **Распространение через членов общественных ассоциаций** и профессиональных объединений (всероссийские и региональные ассоциации эндокринологов и диабетологов, учебно-консультационные центры международной программы «Диабет», общественные диабетические организации в 56 регионах России).
- **Распространение через базы данных фармацевтических компаний**, на лончах и сателлитных мероприятиях компаний, а также через службу их медицинских представителей в регионах России.
- **Вручение журнала каждому слушателю курсов повышения квалификации врачей** в качестве учебного материала.
- **Электронная рассылка дайджестов журнала врачам**, зарегистрированным пользователям интернет-ресурса «ЭФ в эндокринологии».

Структура распространения журнала

- 1 3500 экз. – эндокринологи, диабетологи
- 2 1500 экз. – ЛПУ эндокринологического профиля
- 3 1000 экз. – учебно-консультативные центры международной программы «Диабет»
- 4 500 экз. – участники движения «Веймарская инициатива»
- 5 1500 экз. – общественные диабетические организации России
- 6 2000 экз. – терапевты, врачи общей практики
- 7 2000 экз. – кардиологи
- 8 1500 экз. – гинекологи
- 9 1200 экз. – ревматологи
- 10 1000 экз. – неврологи
- 11 1800 экз. – распространение на выставках, конференциях, курсах повышения квалификации, постоянно действующих семинарах для эндокринологов



Актуальные проблемы профилактики и лечения в эндокринологии

- Сахарный диабет
- Осложнения сахарного диабета
- Метаболический синдром
- Гипотиреоз
- Синдром тиреотоксикоза
- Йододефицитные заболевания
- Эндокринная офтальмопатия
- Гиперпролактинемия
- Гипопитуитаризм
- Несахарный диабет
- Синдром патологического гиперкортицизма
- Задержка полового развития
- Полигландулярная гиперфункция
- Ожирение
- Остеопороз
- Синдром поликистозных яичников
- Гипофункция яичников
- Регуляторные нарушения половой функции у мужчин
- Детская эндокринология



ЭФФЕКТИВНАЯ Фармакотерапия В ЭНДОКРИНОЛОГИИ

менеджер проекта **Г. Манукян**
руководитель проекта **А. Синичкин**
(e-mail: sinmed@mail.ru)

сентябрь 2010

СОДЕРЖАНИЕ

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)

Редакция журнала

шеф-редактор **Е. Стойнова**
(e-mail: stoinova@mail.ru)
выпускающие редакторы **Я. Соловьева**,
В. Павлова
арт-директор **Д. Иллин**
дизайнер **Г. Шингарев**
корректор **В. Монакова**
набор **Е. Виноградова**
подписка и распространение **Т. Кудрешова**
(e-mail: podpiska@webmed.ru)

Контактная информация

127422, Москва, ул. Тимирязевская, д. 1, стр. 3, офис 3515
Тел. (495) 234-07-34
www.webmed.ru

Тираж 17 500 экз.
Перепечатка материалов разрешается
только с письменного разрешения редакции
Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-23066 от 27.09.2005 г.

Медицинские новости **4**

роль витамина D

А.М. Мкртумян, Е.В. Бирюкова
Сахарный диабет и остеопороз: современные возможности лечения **6**

диагностика и профилактика

А.М. Лиля
Кальцецин Адванс в профилактике остеопороза **12**

Ж.М. Сизова
Современные возможности лечения и профилактики остеопороза
в амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта **18**

клиническая эффективность

Н.В. Торопцова, О.А. Никитинская
Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических
маркеров костного метаболизма **24**

Н.В. Торопцова
Что мы знаем об эффективности ризедроната при остеопорозе **30**

препараты первой линии

О.Б. Ершова, К.Ю. Белова
Бивалос: использование результатов проведенных исследований
в клинической практике **34**

клинические исследования

В.П. Сметник, А.А. Гависова, А.Г. Бурдули
Эффективность двухфазной гормонотерапии при сниженной минеральной
плотности костной ткани, обусловленной аменореей **40**

лекции для врачей

В.М. Ермоленко, Н.Н. Чернышева
Кальцитриол: новые возможности известного соединения **46**

Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская
Бисфосфонаты: мифы и реальность **52**

Строгие диеты приводят к остеопорозу в пожилом возрасте

Остеопороз называют «бесмолвной эпидемией», так как заболевание протекает бессимптомно. В настоящее время снижение прочности костей у женщин стало одной из наиболее важных проблем здоровья.

Ученые из Великобритании пришли к выводу, что строгие диеты у женщин 35 лет с исключением целых групп продуктов увеличивают риск развития остеопороза. Резкое снижение потребления молочных и зерновых продуктов молодыми женщинами может привести к хрупкости костей в пожилом возрасте. Ученые опросили 4,5 тысячи британских женщин. Опрос показал, что около 30% из них отказываются от сбалансированного рациона, чтобы поухудеть к летнему сезону.

Почти треть худеющих заявили, что они отказались от сыра, а 11% перестали

есть все молочные продукты. Более 40% женщин, сидящих на диете, не едят хлеб, который по законам Великобритании обогащается кальцием. При этом более четверти опрошенных говорят, что при выборе продуктов они смотрят только на его калорийность и жирность, игнорируя сведения о других питательных веществах. А нехватку кальция организм занимает в костях. Они становятся еще более хрупкими, а потому стоит обратить внимание на здоровое и рациональное питание.

Чем старше женщина становится, тем более важна для нее профилактика. Остеопороз сильнее всего поражает лучезапястные, бедренные и позвоночные кости и становится причиной 230 тысяч переломов в год в одной только Великобритании, отмечают диетологи.

Источник: woman-today.ru

Беременным особенно нужен витамин D

Английские ученые пришли к выводу, что женщины, ожидающие ребенка, должны во время беременности каждый день употреблять необходимое количество витамина D. Нехватка этого витамина влияет на здоровье новорожденного и может привести к ряду заболеваний.

Доктор Элина Хиппонен из колледжа детского здоровья при университете Лондона рекомендует будущим мамам не слишком-то надеяться на еду и солнечные лучи (или облучение ультрафиолетовой лампой). По словам эксперта, суточная норма витамина D для беременных составляет 10 микрограмм. Обеспечение организма витамином D необходимо для нормального роста и развития костей, профилактики рахита и остеопороза.

Также от количества в организме этого витамина зависит наша подверженность кожным, сердечно-сосудистым и даже онкологическим заболеваниям. Витамин D регулирует функции нервной системы, препятствует появлению и делению раковых клеток, снижает риск развития атеросклероза, артрита и диабета.

Источник: osteoporoz.ru

Дефицит кальция у женщин чреват гипертонией и остеопорозом в пожилом возрасте

Женщины, которые потребляют мало кальция, рискуют развить остеопороз и гипертонию в пожилом возрасте.

В исследовании Института Газзано Пини в Милане (Италия) приняли участие 825 женщин, 35,4% из которых получали с пищевыми продуктами мало кальция. Врачи установили связь между дефицитом кальция и высоким риском гипертонии и остеопороза у этих участниц. Риск гипертонии при нехватке кальция в организме возрастал в 1,5 раза, а болезней суставов – почти в два раза.

По мнению ревматологов, существует долгосрочная связь между повышенным артериальным давлением и снижением массы костной ткани у пожилых женщин в результате недостаточного потребления кальция. Основным фактором риска для обоих диагнозов медики называют уменьшенное употребление молочных продуктов среди женщин – одного из основных источников кальция. Специалисты рекомендуют женщинам получать в неделю хотя бы 300 мг кальция с молочными продуктами.

Источник: ami-tass.ru

Фолликулостимулирующий гормон влияет на развитие остеопороза

Ученые из медицинского колледжа Джорджии обнаружили влияние фолликулостимулирующего гормона на плотность костей после менопаузы.

Уровень фолликулостимулирующего гормона постепенно увеличивается на протяжении пяти лет, пока достижение его пикового значения не приводит к менопаузе и снижению уровня эстрогена. Кости становятся более хрупкими в тот самый период.

Известно, что плотность костной массы — это баланс между остеокластами (разрушающими кости) и остеобластами (восстанавливающими кость). Во время менопаузы остеокласты становятся активнее остеобластов. Цитокины, вырабатываемые клетками иммунной системы моноцитами, также играют роль в развитии остеопороза. Так, интерлейкин-1β активизирует работу остеокластов. Ученые считают, что фолликулостимулирующий гормон влияет на состояние костей, регулируя выработку цитокинов.

Гипотезу ученые проверили на 26 женщинах от 20 до 50 лет, измеряя уровни фолликулостимулирующего гормона и плотность костной массы с помощью рентгена. Выявилось, что избыток гормона действительно делал кости более хрупкими.

Тогда ученые изучили действие фолликулостимулирующего гормона на клеточном уровне, изолировав из крови моноциты. Оказалось, что клетки, вырабатывающие интерлейкин, обладают рецепторами ФСГ. Проведя анализ, они подтвердили, что уровень гормона влияет на уровень интерлейкина. Повышение его концентрации приводило к разрушению костной ткани, как показал сравнительный анализ.

Ученые сейчас раздумывают над методом влияния ФСГ на рецепторы клеток для того, чтобы предотвратить остеопороз.

Источник: osteoporoz.ru

Туфли на высоких каблуках способствуют развитию остеопороза

Обувь на высоких каблуках с течением времени может негативно повлиять на женские колени и суставы, предупреждают американские ортопеды. Врачи из Университета штата Айова доказали, что длительное ношение и хождение в обуви на высоких каблуках способствует суставному и колленному остеоартриту. Медики предупреждают, что если женщина регулярно носит туфли на шпильке, риск развития болезней суставов увеличивается в несколько раз. И чем выше каблук, тем больше опасность повреждения суставов. Специалисты выбрали для исследования три различных вида обуви – туфли с плоской подошвой и с каблуками длиной 5 и 9 сантиметров. Участницы эксперимента симулировали пешую ходьбу в этой обуви в лабораторных условиях. Ученые измерили силу, действующую на коленный сустав, и ударную волну от каблука, которая перемещается вверх по телу при ходьбе. С помощью датчиков,

акселерометров и лабораторного оборудования эксперты обнаружили, что высокие каблуки повышают давление на медиальной стороне колена, тем самым провоцируя повреждение суставов и развитие симптомов остеоартрита. Особенно сильный ущерб зафиксирован в лодыжке, коленных и голеностопных суставах.

Нагрузка на колени становится выше с каждым шагом, сделанным женщиной на шпильках. Более того, туфли на высоких каблуках меняют положение тела при ходьбе, действуя на лодыжки, колена, бедра и туловище, создавая дополнительную нагрузку на поясницу. Понятно, что полный отказ дам от каблуков – это утопия, но клиницисты рекомендуют носить такую обувь редко и отдавать предпочтение невысоким каблукам.

Источник: *ami-tass.ru*

Любовь к спиртному в юности портит кости до конца жизни

Регулярные возлияния в молодости приводят к увеличению риска остеопороза и переломов костей в более зрелом возрасте. Алкоголь способен оказывать серьезное влияние на формирование костной массы. К таким выводам пришли ученые из Университета Лойолы в США, ставившие опыты на животных. Они уверены, что полученные ими результаты распространяются и на человека.

Исследователи поили алкоголем крысят, давая им порцию, эквивалентную пяти бутылкам пива объемом 0,33 литра для человека. Выяснилось, что у пьющих крысят костной ткани выросло на 15% меньше, чем у их сверстников из контрольной группы, которым давали пить только физраствор.

От употребления алкоголя страдает не только скелет, но и гены, отвечающие за рост костей. Исследователи обнаружили, что около 300 генов, отвечающих за формирование костей, пострадали у крысят в результате запоев и еще 180 генов — из-за хронического употребления алкоголя.

Это нарушение работы генов оказалось очень долговечным. У подопытных животных эта функция не восстановилась и через месяц полной трезвости. Для человека это три года жизни.

Источник: *osteoporoz.ru*

Пиво спасает женщин от остеопороза

Недавнее исследование показало, что кости женщин, которые регулярно пьют пиво, меньше подвержены остеопорозу. Это объясняется высоким содержанием в пиве силикона, уменьшение которого в костных тканях приводит к трещинам и ломкости.

Ученые опросили почти 1700 женщин в возрасте около 48 лет, выяснив их предпочтения в напитках. Затем с помощью ультразвука они изучили руки этих женщин, так как кости пальцев прежде других подвержены остеопорозу. В итоге выяснилось, что кости тех, кто регулярно пьет пиво, более крепкие и здоровые. Причем таким был результат даже у тех женщин, которые выпивали менее пол-литра пива в день.

Испанские исследователи пришли к выводу, что силикон имеет большое значение в формировании костей. А пиво названо одним из важнейших источников силикона в западной кухне. Пиво также богато веществом фитострогеном, разновидностью эстрогена растительного происхождения, который необходим для формирования новых костных тканей.

Опубликованные в *Journal Nutrition*, результаты исследования вызвали большой общественный резонанс. Ведь в одной только Англии от остеопороза страдают по меньшей мере три миллиона человек.

Однако медики предупреждают, что употребление пива должно быть умеренным. Шведские ученые даже определили норму потребления пива для мужчин и женщин. Максимальное ежедневное количество пива для мужчин составляет 0,5–1,0 литра, а для женщин – 200–500 мл.

Источник: *osteoporoz.ru*

Прочность женских костей зависит от белков

Американские ученые провели исследование, по результатам которого выяснилось, что недостаточное получение женским организмом белка, называемого неогенин, особенно в детском и подростковом возрасте, крайне негативно влияет на костную систему девушек, делая ее более хрупкой на всю жизнь.

Как отметил профессор нейробиологии медицинского колледжа в Джорджии доктор Вен-Ченг Сюн, в ходе экспериментов с участием мышей было замечено, что те грызуны, которые испытывали дефицит белка, также имели меньший размер по сравнению со своими сородичами.

Неогенин выступает в качестве своего рода модулятора, который помогает предотвратить изменения в костных и хрящевых тканях, избежать их преждевременного истирания. Кроме того, он способен поворачивать вспять подобные процессы, если они уже начались, и тем самым оказывать положительное воз-

действие при лечении остеопороза. Изначально человеческий скелет формируется как мягкий каркас из хрящей, кровеносных сосудов и остеобластов. После того, как ребенок появляется на свет, твердые и мягкие кости соединяются.

Так, по мнению медиков, достаточное употребление белка представительницами прекрасного пола имеет особенное значение во время беременности, как для плода, так и для самой будущей матери. Среди факторов, под воздействием которых формируется остеопороз, выделяют питание, гормональный фон, слишком высокую концентрацию железа, а также воспалительные процессы. Белок же помогает урегулировать уровень железа, которое присутствует в костной системе, в хрящах, а также других тканях, и тем самым значительно снизить риск развития этого заболевания.

Источник: *raut.ru*

А.М. МКРТУМЯН,
Е.В. БИРЮКОВА

Кафедра эндокринологии
и диабетологии МГМСУ,
Москва

Сахарный диабет и остеопороз: современные возможности лечения

Дефицит кальция и витамина D приводит к развитию ряда заболеваний, среди которых наибольшее внимание врачей привлекает остеопороз в связи с его широкой распространенностью, отрицательным влиянием на качество и продолжительность жизни людей, а также все более улучшающимися возможностями его диагностики (8, 21, 30). Большую часть лиц, подверженных остеопорозу, составляют женщины: за первые пять лет после наступления менопаузы потеря костной массы может составить до 1/3 от костной массы, утраченной за всю жизнь. В постменопаузе у трети женщин отмечается остеопороз, а у 54% – остеопения, что предопределяет их уязвимость для остеопоретических переломов.

Обычно остеопороз рассматривается, как заболевание, характерное для лиц женского пола, однако выявляется примерно у 4-6% мужчин в возрасте старше 50 лет, а в 33,4-47% случаев обнаруживается остеопения (8, 10).

Последствия заболевания часто недооцениваются как пациентами, так и врачами. 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%, и половина женщин старше 50 лет в течение своей последующей жизни переносит остеопоретический перелом (8, 20). Каждый восьмой мужчина, достигший возраста 59 лет, также переносит в последующие годы остео-

поретический перелом, при этом почти треть всех переломов шейки бедра и 20% позвоночных переломов имеют место именно у мужчин (1).

В последние годы, обратив особое внимание на распространенность остеопороза у больных сахарным диабетом (СД), врачи назвали остеопороз «недооцененным осложнением СД» (15, 17). СД является одной из важнейших медико-социальных проблем здравоохранения: к 2030 году, согласно прогнозу Международной диабетической федерации, число больных в мире достигнет 438 млн. В Российской Федерации, как и во всех странах мира повсеместно отмечается рост заболеваемости СД 2. Суммарный процент остеопороза при СД среди всех вторичных форм заболевания составляет от 6 до 10% (27).

Метаболические нарушения, сосудистые и неврологические осложнения диабета приводят к развитию изменений практически всех органов и тканей, в том числе и костной системы (15, 27). Патологические изменения костной ткани при СД, по данным различных авторов, встречаются в среднем у половины больных, что предопределяет их уязвимость для остеопоретических переломов. Многочисленные исследования доказали, что потеря костной массы наблюдается чаще и более выражена при СД типа 1, чем при СД типа 2 (27, 28). По мнению большинства исследователей, наиболее ранним признаком является остеопения (17).

К счастью, остеопороз – это одно из немногих заболеваний, когда

возможна эффективная профилактика. В настоящее время определены факторы риска остеопороза, часть из которых модифицируемые, разработаны методы первичной и вторичной профилактики, постоянно совершенствуются методы лечения заболевания. Вместе с тем, не вызывает сомнения тот факт, что сохранение костной массы – задача более легкая, чем прекращение потери или ее восстановление. Существует целый ряд эффективных антиостеопоретических препаратов, среди которых наиболее хорошо изучены соли кальция и витамин D, составляющие основу профилактики и любой терапевтической программы остеопороза, как первичного, так и вторичного, вместе с активным образом жизни, начиная с детства и на протяжении всей жизни (1, 8, 10, 23).

РЕГУЛЯЦИЯ БАЛАНСА КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ, РОЛЬ ВИТАМИНА D

Костная ткань представляет собой активную динамическую систему, в которой постоянно происходят процессы резорбции старой кости и образования новой. Эти процессы составляют цикл костного ремоделирования, который начинается еще в утробе матери и продолжается в течение всей жизни человека (2, 13, 22). Достаточное поступление кальция в организм необходимо в любом возрасте, однако основная масса костной ткани формируется в детстве и пубертатном периоде, когда процессы костеобразования преобладают над костной резорбцией, поэтому в это

время особенно важно адекватное потребление кальция (13, 16, 23). Согласно имеющимся данным, 90% костной массы формируется до 18 лет (2, 23). На протяжении жизни человека скорость и направленность костного ремоделирования меняются. До 35-40 лет поддерживается нулевой баланс; 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 (1, 14). У женщин до начала периода климактерия костная масса ежегодно снижается на 0,7-1,3%, а после наступления менопаузы ее потери достигают 2-3% в год. При этом наибольшие потери происходят в течение первых 5-10 лет после наступления менопаузы и могут достигать 3-5% ежегодно (25).

В настоящее время в разных странах разработаны клинические рекомендации оптимального суточного потребления кальция в различные периоды жизни, основанные на возрастных и половых особенностях организма, его потребностях при различных состояниях, характеризующиеся общими тенденциями (8, 21). Согласно рекомендациям Национального института здоровья США, повышенное потребление кальция – 1200-1500 мг/сут. – необходимо подросткам, беременным и кормящим женщинам (32). Рекомендуемое потребление кальция для женщин в возрасте 25-50 лет, для женщин в постменопаузе, получающих гормональную заместительную терапию, и для мужчин 25-65 лет составляет 1000 мг/сут. Для женщин в постменопаузе, не получающих гормональную заместительную терапию, и для всех мужчин и женщин старше 65 лет оптимальное потребление кальция составляет 1500 мг/сут. Существенно, что поступление кальция в организм в количестве 1000 мг и более в сутки может способствовать замедлению потери костной массы в постменопаузе (14). Очевидно, что реальное потребление кальция населением значительно меньше рекомендованных нормативов. Практика показывает, что в обычном суточном рационе чело-

века, как правило, содержится не более 600-800 мг кальция (13, 14, 22). В этой связи, в любом возрасте необходимо своевременно корригировать дефицит поступления кальция с пищей.

Более половины объема кости составляют минералы, поэтому для поддержания оптимальной костной массы необходимо регулярное поступление кальция, достаточное для возмещения его ежедневных потерь (8, 23). В зависимости от возраста, содержание кальция в организме колеблется в пределах от 0,8 до 1,7%, что в абсолютных цифрах составляет около 25-30 г у новорожденных и 850-1400 г – у взрослых. 99% кальция находится в костях скелета в виде кристаллов гидроксиапатита ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) – основного депо кальция в организме, и только 1% – во внеклеточной жидкости и мягких тканях (14, 21, 22).

Функции кальция в организме многообразны. Кальций активно участвует во всех физиологических процессах, протекающих в костной ткани, – минерализации, моделировании и ремоделировании (12, 23, 25). Наряду с этим, кальций регулирует клеточное деление, дифференцировку, пролиферацию и апоптоз, проведение нервных импульсов, цикл сокращения-расслабления скелетной мускулатуры, синтез и секрецию гормонов, ферментов, нейротрансмиттеров (13, 22). Существенно, что кальций участвует в поддержании тонуса сосудов, процессах свертывания крови и регуляции метаболизма гликогена, оказывает влияние на липидный обмен (14, 26). Наибольшее значение имеет ионизированный кальций, участвующий в регуляции ряда важных процессов жизнедеятельности (14, 21).

Существует тесная взаимосвязь между уровнем ионизированного кальция крови и концентрацией кальцийрегулирующих гормонов. Повышение концентрации Ca^{2+} на 1-2% вызывает незамедлительное снижение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) на 40-50% (14). Интересно, что при старении нарушается чувствительность клеток паращитовидной железы к Ca^{2+} и

повышается стартовый порог для концентрации, при котором подавляется секреция ПТГ (20).

Нормальный кальциевый баланс в организме поддерживается четким взаимодействием трех систем, включая желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), кости и почки. Кальций поступает во внеклеточную жидкость в результате его всасывания в кишечнике и резорбции кости, а покидает ее путем отложения в костной ткани, а также выделяясь с секретом ЖКТ, мочой и в небольшом количестве через кожу (13, 26, 30). Поддержание положительного кальциевого баланса зависит от всасывания кальция в кишечнике.

Максимальная абсорбция кальция, составляющая около 50-60% от его суточного потребления, характерна для детского и подросткового возраста, с возрастом она снижается до 30% (12, 16). В пожилом возрасте всасывание кальция снижается до 20%, причем, чем ниже потребление кальция, тем больше выражено возрастное уменьшение его абсорбции (20). Пожилые люди плохо адаптируются к изменчивости в потреблении кальция, при этом кальциевый баланс у них в большей степени зависит от поступления кальция в организм, чем у лиц молодого возраста (9, 20, 25). Поэтому крайне важным является своевременное восполнение дефицита пищевого кальция в этой возрастной группе. Следует помнить, что ряд лекарственных препаратов, в том числе некоторые антибиотики (тетрациклины), антиконвульсанты, кортикостероиды при длительном использовании снижают абсорбцию кальция в ЖКТ (21, 22).

Важную роль в поддержании кальциевого гомеостаза и функционировании костной ткани принадлежит витамину D, роль дефицита которого в развитии остеопороза представляется очень важной (20, 25, 31). Наряду с регуляцией кальциевого обмена, витамин D влияет на ряд систем организма, таких как иммунная и кроветворная, контролирует экспрессию более 200 генов, ответственных за регуляцию клеточной пролиферации, дифференцировки, апоптоза и ангиогенеза (14, 18, 19). В β -клетках поджелу-



Таблица 1. Критерии дефицита витамина D

Степень D-дефицита	25(OH)D ₃	
	нмоль/л	нг/мл
Легкая	25-50	10-20
Средняя	12,5-25	5-10
Тяжелая	< 12,5	< 5

дочной железы установлено наличие рецепторов к витамину D и экспрессии 1 α -гидроксилазы; в условиях его дефицита в эксперименте на животных моделях нарушается глюкозоопосредованная секреция инсулина. Витамин D участвует в поддержании концентрации внутриклеточного кальция в β -клетках, регулируя уровень кальбидина, цитозольного кальцийсвязывающего протеина, контролирует ток иона в клетку.

Для реализации своего биологического действия витамин D, поступающий с пищей (эргокальциферол), и образующийся в коже из 7-дигидрохолестерола под воздействием ультрафиолетового света (холекальциферол), после 25-гидроксилирования в печени превращаются в 25(OH)D₃ (кальцидиол) – транспортную форму витамина D (14, 19, 31). Примерно 80% витамина D образуется эндогенно и только 20% поступает из экзогенных источников (например, яйца, кисломолочные продукты, сливочное масло, печень рыб). После последнего 1 α -гидроксилирования в почках при участии фермента 1 α -гидроксилазы из 25(OH)D₃ образуется 1,25(OH)₂D₃ (кальцитриол) – активная форма витамина D. Регуляция синтеза 1,25(OH)₂D₃ в почках

является непосредственной функцией ПТГ; на его концентрацию по механизму обратной связи влияет содержание активного метаболита витамина D и Ca²⁺. Снижение уровня сывороточного 25(OH)D₃ является наиболее информативным показателем дефицита витамина D (таблица 1) (19).

Синтез кальцитриола в почках резко замедляется, если концентрация 25(OH)D₃ снижается до уровня менее 30 нг/мл (20). Недостаток витамина D может привести к вторичному гиперпаратиреозу, что в свою очередь вызывает остеопороз, повышение риска переломов. Кроме того, дефицит витамина D вносит свой вклад в нарушение двигательной активности, координации движений и как следствие – повышению риска падений, особенно у пожилых лиц.

Уровень витамина D в организме зависит от многих факторов, включая время года, географическую широту, возраст человека, массу его тела, особенности пигментации кожи (14, 20, 23, 26). Зимой в высоких широтах синтез витамина D в коже значительно снижается, что сопровождается понижением уровня 25(OH)D₃ (22). Способность синтезировать и абсорбировать витамин D уменьшается с возрастом человека. Так, у пожилых людей в возрасте 65 лет и старше способность к синтезу витамина D в коже уменьшается в 4 раза (20). Результаты ряда исследований выявили значительную распространенность гиповитаминоза D и дефицита витамина D у людей пожилого возраста, составляющую 25-57% (9, 14).

В то же время, недостаток витамина D может быть характерен и для лиц молодого возраста, особенно в зимнее время: им страдает 32% здоровых людей 18-29 лет [26]. Избыточная масса тела также часто сопровождается недостаточностью витамина D (23, 32). Среди женщин с постменопаузальным остеопорозом, по данным мета-анализа, у трети концентрация 25(OH)D₃ составляла менее 20 нг/мл (4). Вместе с тем, в клинической практике дефицит витамина D часто не диагностируется.

Основной механизм, обеспечивающий всасывание 90% кальция, представляет собой витамин D-зависимый, активный транспорт кальция через энтероциты, который активизируется при дефиците витамина (14, 19). Наряду с кальцитриолом, основной формой витамина D, ответственной за регуляцию активного транспорта кальция в ЖКТ, 25(OH)D₃ также принимает участие в этом процессе. Эффективность абсорбции кальция существенно возрастает, если на фоне терапии витамином D уровень 25(OH)D₃ повышается с 50 до 80 нмоль/л и не изменяется при дальнейшем росте концентрации 25(OH)D₃ (22, 25). Снижение концентрации 25(OH)D₃ до величин менее 80 нмоль/л вызывает повышение выработки ПТГ, а повышенный уровень ПТГ, в свою очередь, ведет к усилению костной резорбции, что ассоциируется с высоким риском переломов (19).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ОСТЕОПОРОЗ

С современных позиций остеопению/остеопороз при СД рассматривают в качестве одной из форм вторичного остеопороза (15, 21). Многочисленные метаболические изменения, характеризующие СД, приводят к нарушению процессов костного ремоделирования. Инсулин, как известно, принимает непосредственное участие в процессах костеобразования: стимулирует биосинтез белка, обладает анаболическим эффектом на метаболизм костной ткани и прямым стимулирующим влиянием на синтез коллагена и гиалуроната (17, 27). Усиливая всасывание аминокислот

Одним из эффективных комбинированных препаратов, содержащих кальций и витамин D, является Кальций-Д₃ Никомед. Удобство использования препарата обеспечивается наличием двух его форм (500 мг карбоната кальция + 200 МЕ витамина D₃). Препарат рекомендуется в основном для профилактики и включения в схемы лечения остеопороза у лиц более молодого возраста. Кальций-Д₃ Никомед Форте (500 мг карбоната кальция + 400 МЕ витамина D₃). Препарат рекомендуется для лечения сенильного остеопороза, при назначении антирезорбтивных препаратов, для профилактики остеопороза у лиц старше 50 лет.

КАЛЬЦИЙ-Д₃ НИКОМЕД ФОРТЕ

Эффективная формула
для профилактики и лечения
остеопороза за счёт удвоенной
дозировки витамина Д₃¹

и кальция в кишечнике, инсулин способствует увеличению захвата, транспорта аминокислот, их включению в костную ткань и синтезу костного матрикса. Обладая стимулирующим влиянием на остеобластогенез (вызывает пролиферацию и репликацию остеобластов), инсулин повышает количество остеобластов; он необходим для поддержания и обеспечения процессов дифференцировки остеобластов и их способности отвечать на другие гормональные влияния (15, 17, 24). Кроме того, инсулин влияет на продукцию инсулиноподобного фактора роста 1 типа (ИПРФ-1), который также участвует в образовании костной ткани.

Дефицит инсулина, проявляющийся плохим метаболическим контролем, создает условия для формирования остеопении и остеопороза. Чаще всего больные СД с костными нарушениями – это пациенты с неудовлетворительным гликемическим контролем. На взаимосвязь степени компенсации метаболических процессов и выраженности процессов деминерализации костной ткани указывают многие авторы (17, 28). В условиях недостатка инсулина снижается активность остеобластов, напротив, активность остеокластов увеличивается, и костная резорбция усиливается (15, 17). Эти изменения сопровождаются отрицательным азотистым балансом, увеличением секреции глюкокортикоидов, которое приводит к уменьшению белковой костной матрицы. Важную роль играет прямое влияние высокой концентрации глюкозы – глюкозотоксичность: за счет высокой концентрации конечных продуктов гликозилирования в костном коллагене может усиливаться остеокластическая резорбция кости (24). Метаболический ацидоз также ассоциируется с отрицательным кальциевым балансом.

Среди предполагаемых механизмов ускоренного развития остеопороза при СД большое значение придают диабетическим микроангиопатиям, ухудшающим кровоснабжение костей (17, 27). Наряду с этим повышенное выделение кальция, ассоциирующееся с глюкозурией, – также значимый фактор риска развития остеопороза. Гиперкальциурия особенно часто наблюдается у больных СД при неудовлетворительном контроле гликемии, то есть при неадекватной фармакотерапии; ее повышение прямо коррелирует со степенью глюкозурии. Кроме того, сахароснижающая терапия – лечение тиазолидиндионами – ассоциируется с повышенным риском переломов, особенно у пожилых женщин (17, 24).

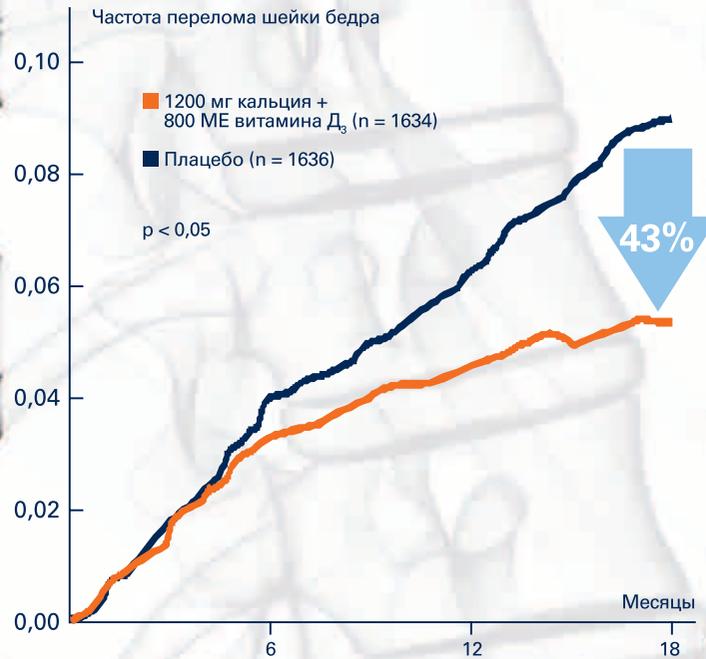
В условиях недостаточности инсулина страдает функция остеобластов, которые имеют рецепторы инсулина: снижается выработка коллагена и щелочной фосфатазы, необходимых для образования костного матрикса и его минерализации. Кроме того, снижение концентрации ИПРФ-1, часто обнаруживаемое при СД, ведет к снижению числа остеобластов и их активности (17, 27).

Обсуждается и такой важный механизм, как недостаток активных метаболитов витамина D: дефицит инсулина приводит к нарушению метаболизма, биологической активности и рецепции витамина D (17, 24). Это ведет к снижению всасывания кальция в кишечнике, усилению секреции и активности ПТГ, а, в конечном итоге, создает отрицательный баланс кальция в организме, усиливая резорбцию костной ткани. Особо следует выделить возникновение остеопороза у части больных диабетической нефропатией, при которой нарушается образование в почках активных форм витамина D.

Известно, что у женщин старше 50 лет с СД типа 1

- Большинство врачей России доверяют препарату Кальций-Д₃ Никомед/ Кальций-Д₃ Никомед Форте²
- Оптимальная доза компонентов в двух таблетках в день
- Норвежское качество

Снижение риска переломов³



1. 1000 мг кальция и 800 МЕ витамина Д₃ рекомендовано Международным Фондом по борьбе с остеопорозом для пожилых пациентов, лечения остеопороза и ожирения.
2. Комкон-фарма, Приндекс, 2009 / Comcon-pharma, Prindex, 2009.
3. М.К. Чепуй и соавт. Новый английский медицинский журнал, 1992; 237: 1637–42 / M.C. Charpy et al. N Engl Med J, 1992; 237: 1637–42.

ООО «Никомед Дистрибушн Сентэ»: 119048, ул. Усачёва, 33, стр. 4.
т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625.
www.nicomed.ru, www.calciumd3.ru, www.osteoporosis.ru.
Рег. уд. П N013478/01 от 29.12.2006, П N013355/01 от 29.12.2006.
Информация для специалистов здравоохранения.



NYCOMED

О ПРИМЕНЕНИИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯХ
ЧИТАЙТЕ В ИНСТРУКЦИИ

Таблица 2. Содержание элементарного кальция в различных препаратах кальция

Препарат	Содержание элементарного кальция (мг/1,0 г)	Процент элементарного кальция в 1,0 г
Кальция карбонат	400	40
Кальция цитрат	211	21
Кальция глицерофосфат	191	19
Кальция лактат	130	13
Кальция глюконат	90	9

относительный риск частоты переломов шейки бедра в 7 раз и более превышает таковой у женщин без диабета (24, 27). У женщин с СД типа 2 в период менопаузы риск переломов шейки бедра почти вдвое выше, чем у женщин, которые им не страдают. Следует отметить, что учащение переломов костей различной локализации при сочетании СД и остеопороза связано также с увеличением случаев падения этих больных. Факторы риска падения при СД весьма специфичны, и на них следует обращать особое внимание. К ним относятся гипогликемические состояния; нарушение равновесия в связи с автономной и периферической невропатией; поли- и никтурия; нарушение зрения вследствие ретинопатии и других офтальмологических осложнений; изменение структуры стопы (язвы, деформации, остеоартропатия Шарко); полипрагмазия, а также резкое снижение артериального давления при сердечно-сосудистой форме диабетической автономной невропатии (24, 27, 28).

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ И ВИТАМИНА D

За последние годы накоплено немало данных, свидетельствующих об участии кальция и витамина D в процессах регуляции массы тела, толерантности к глюкозе и чувствительности тканей к инсулину, например, выявлена обратная зависимость между потреблением кальция и массой тела, объемом жировой массы (23, 24, 32). Исследователями экспериментальным путем выявлено, что при высоком потреблении кальцийсодержащих продуктов достоверно снижается активность липогенеза, увеличивается интенсивность липолиза и скорость окисления жирных кислот [33].

В β -клетках поджелудочной железы установлено наличие рецепторов к витамину D, там же экспрессирован фермент 1 α -гидроксилаза, т.е. при участии этого фермента путем 1 α -гидроксилирования из 25(OH) $_2$ D $_3$ может образовываться 1,25(OH) $_2$ D $_3$ (кальцитриол) – активная форма витамина D (3, 17, 29). Интересно, что в условиях его дефицита (продемонстрировано в эксперименте на животных моделях) нарушается глюкозоопосредованная секреция инсулина, ухудшается чувствительность органов и тканей к инсулину (5, 6). Показано, что недостаточность 25(OH) $_2$ D $_3$ характерна не только для СД 2, но и для нарушения толерантности к глюкозе (29). Регулируя уровень кальбицина, цитозольного кальцийсвязывающего протеина, витамин D участвует в поддержании концентрации внутриклеточного кальция и, что важно, контролирует ток иона в β -клетках. В свою очередь кальций необходим для инсулинзависимых внутриклеточных процессов, происходящих в скелетных мышцах и жировой ткани. Также показано, что нарушение фосфорилирования инсулинового рецептора, как кальцийзависимого процесса, может лежать в основе снижения активности ГЛЮТ-4 (17). В целом неадекватное потребление кальция и витамин D-недостаточность могут нарушать баланс между вне- и внутриклеточным пулом кальция в β -клетках, что в последующем влияет на нормальный секреторный ответ инсулина на нагрузку глюкозой (24, 29).

Обладая онкопротективным действием, кальций и витамин D снижают риск развития рака кишечника, простаты и молочной железы (22). Своевременная компенсация их дефицита способствует улучшению течения ряда заболеваний (например,

ревматоидный артрит, артериальная гипертензия), а также повышает эффективность их лечения (18, 22).

Эффективность и безопасность применения кальция и витамина D подтверждена результатами различных демографических исследований, существенно, что наибольшая клиническая эффективность имеет место при их комбинированном использовании (9, 14, 30). Наибольшая эффективность с точки зрения снижения риска переломов достигается при назначении комбинации кальция в дозе 1000-1200 мг/сут. и витамина D в дозе 700-800 МЕ/сут., что в целом приводит к снижению риска переломов шейки бедра на 35-50%, снижению частоты переломов костей скелета – на 25-70% и повышает МПК на 2-10% (29).

К сожалению, не всегда усилия врачей приводят к желанной цели, в том числе и из-за отсутствия комплаентности у пациентов. Длительное лечение любого хронического заболевания, в том числе остеопороза, как правило, вызывает у пациентов определенные трудности с соблюдением режима приема препарата. Действительно, одновременный прием нескольких лекарственных препаратов все шире признается как препятствие к эффективному лечению. Результаты ряда исследований показывают, что около 47-50% пациентов с остеопорозом не соблюдают рекомендованную терапию (8, 25). Следовательно, упрощение схемы фармакотерапии является одной из эффективных стратегий профилактики и лечения остеопороза.

В практическом плане важно, что биоусвояемость кальция в значительной степени определяется химическими свойствами солей кальция, каждая из которых содержит различное количество элементарного кальция, обуславливающего основные эффекты (4, 22). Усваиваться может только элементарный кальций, что крайне важно оценивать при использовании на практике конкретных препаратов для достижения оптимального потребления кальция (таблица 2).

Как видно, наибольшее количество элементарного кальция (40%) содержит его карбонатная соль. Для

минимизации побочных эффектов и улучшения абсорбции препараты, содержащие кальций, следует принимать во время или после еды. Абсорбция кальция прекращается через 4 часа после приема пищи. Ранее считалось, что однократный прием кальция не должен превышать 600 мг. При увеличении однократно принимаемой дозы кальция до 1000 мг, несколько уменьшается процент его всасывания, что клинически не является значимым. С целью повышения приверженности в некоторых странах появились лекарственные формы с содержанием кальция 1000 мг и витамина D 800 МЕ в одной таблетке. При применении указанных доз кальция и витамина D₃ не наблюдается роста побочных эффектов.

Прием кальция, как у пациентов, так и у врачей, часто ассоциируется с риском почечнокаменной болезни. Следует помнить, что именно дефицит кальция имеет большое значение в патогенезе камнеобразования в почках (23, 28). В настоящее время установлено, что при высоком потреблении кальция

снижается частота камнеобразования у мужчин и женщин, а низкое потребление кальция (683 мг/сут. и меньше), особенно в постменопаузе, является достоверным фактором риска образования камней в почках у женщин (23). Также известно, что при нормальной функции почек потребление кальция до 2,5 г/сут. не вызывает развития гиперкальциемии и камнеобразования, в то же время риск камнеобразования может увеличиваться при приеме кальция натошак (3, 14).

Одним из эффективных комбинированных препаратов, содержащих кальций и витамин D, является Кальций-Д₃ Никомед. Удобство использования препарата обеспечивается наличием двух его форм (500 мг карбоната кальция + 200 МЕ витамина D₃). Препарат рекомендуется в основном для профилактики и включения в схемы лечения остеопороза у лиц более молодого возраста. Кальций-Д₃ Никомед Форте (500 мг карбоната кальция + 400 МЕ витамина D₃). Препарат рекомендуется для лечения сенильного остеопороза, при назначении

антирезорбтивных препаратов, для профилактики остеопороза у лиц старше 50 лет.

Применяя комбинированные препараты, содержащие кальций и витамин D в профилактике и комплексной терапии остеопороза и его осложнений ни в коей мере нельзя забывать и о немедикаментозных методах коррекции: сбалансированное питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, адекватной физической активности и профилактике падений.

В заключение хотелось бы отметить, что компенсация хронического дефицита кальция и витамина D, широко распространенного состояния, характерного и для сахарного диабета, представляет собой важный аспект современной медицины, имеющей профилактическую направленность. Большой и длительный опыт клинического применения солей кальция и витамина D позволяет эффективно использовать их как безопасную и доступную стратегию профилактики и лечения как первичных, так и вторичных форм остеопороза. 

Литература

- Amin S., Felson D.P. Osteoporosis in men. *Rheumatic disease clinics of North America* 2001; 27(1): 19-47.
- Bachrach L.K. Calcium and Peak Bone Mass: How much is needed and when? *IBMS Bone Key* 2005; 2(4): 11-4.
- Bland R., Markovic D., Hills C.E., Hughes S.V., Chan S.L., Squires P.E., Hewison M. Expression of 25-hydroxyvitamin D₃-1 α -hydroxylase in pancreatic islets. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004; 89-90:121-5.
- Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative metaanalysis of randomized controlled trials. *J. Clinical Endocrinology&Metabol.* 2007; 92 (4): 1415-23.
- Borissova A.M., Tankova T., Kirilov G. et al. The effect of vitamin D₃ on insulin secretion and peripheral insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. *Int J Clin Pract.* 2003;57:258-61.
- Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:820-5.
- Cumming R.G. Calcium intake and bone mass: a quantitative review of the evidence. *Calcif Tissue Int* 1990; 47(4):194-201.
- Davidson M., DeSimone M.E. Confronting osteoporosis: what we know, where we're headed. *Clin Rev* 2002; 12: 76-82.
- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E.A. et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337(10):670-6.
- Eastell R., Reid D.M., Compston J. Secondary prevention of osteoporosis: when should a non-vertebral fracture be a trigger for action? *QJM* 2001;94:575-97.
- Hall W.D., Pettinger M., Oberman A. et al. Risk factors for kidney stones in older women in the southern United States. *Am. J. Med. Sci.* 2001; 322 (1): 12-8.
- Harkness L.S., Bonny A.E. Calcium and vitamin D status in the adolescent: key roles for bone, body weight, glucose tolerance, and estrogen biosynthesis. *J Ped Adolesc Gynecol* 2005; 18(5):305-11.
- Heaney R.P. How does bone support calcium homeostasis? *Bone* 2003; 33(3):264-8.
- Heaney R.P., Weaver C.M. Calcium and vitamin D. *Endocrin Metab Clin NA* 2003; 32(1):181-94.
- Janghorbani M., Van Dam R.M., Willett W.C., F.B. Hu. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Amer J Epidem* 2007 166(5):495-505.
- Lanou A.J., Berkow S.E., Barnard N.D. Calcium, dairy products, and bone health in children and young adults: a reevaluation of the evidence. *Pediatrics* 2005; 115(3):736-43.
- Lecka-Czernik B. Bone as a target of type 2 diabetes treatment. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009; 10(10):1085-90.
- Lee J.H., O'Keefe J.H., Bell D., Hensrud, D.D., Holick, M.F. Vitamin D deficiency: An important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949-56.
- Lin R., White J.H. The pleiotropic actions of vitamin D. *Bioessays* 2004; 26(1): 21-8.
- Mosekilde L. Vitamin D and the elderly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 265-81.
- Nguyen T.V., Center J.R., Eisman J.A. Osteoporosis: underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180(5): 18-22.
- Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *CJASN* 20105: S. 23-30.
- Peterlik M., Cross H.S. Vitamin D and calcium deficits predispose for multiple chronic diseases. *Eur J Clin Invest* 2005; 35(5):290-304.
- Pittas A.G., Lau J., F. Hu, Dawson-Hughes B. The role of vitamin D and calcium in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(6): 2017-29.
- Rizzoli R., Boonen S., Brandi M.L. et al. The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 2008; 42: 246-9.
- Rucker D., Allan J.A., Fick G.F. et al. Vitamin D insufficiency in a population of healthy western Canadians. *Can Med Assoc J* 2002; 166:1517-24.
- Schwait A.V. Diabetes Mellitus: Does it Affect Bone? *Calcif Tissue Int.* 2003; 73(6): 515-9.
- Schwartz A.V., Sellmeyer D.E. Diabetes, fracture, and bone fragility. *Curr Osteoporosis Rep.* 2007; 5(3): 105-11.
- Scragg R., Holdaway L., Singh V. Serum 25-hydroxyvitamin D₃ levels decreased in impaired glucose tolerance and diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995; 27: 181-8.
- Tang B.M.P., Eslick G.D., Nowson C. et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- Weaver C.M., Fleet J.C. Vitamin D requirements: current and future. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:17355-95.
- Wright J.D., Wang C.Y., Kennedy-Stephenson J., Ervin R.B. Dietary intake of ten key nutrients for public health, United States: 1999-2000. *Adv Data* 2003; 17:1.
- Zemel M.B., Shi H., Greer B. et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000; 14:1132-8.

А.М. ЛИЛА

Санкт-Петербургская
медицинская академия
последипломного
образования

Кальцемин Адванс в профилактике остеопороза

Остеопороз (ОП) является одним из наиболее частых заболеваний опорно-двигательного аппарата. Для заболевания характерна потеря костной массы, которая происходит постепенно, скрыто и зачастую диагностируется после переломов тел позвонков, шейки бедренной кости, проксимального отдела плечевой кости или переломов других локализаций. В настоящее время ОП является одной из главных причин инвалидности, снижения качества жизни и преждевременной смертности пожилых людей. По данным отечественных эпидемиологических исследований, этим заболеванием страдают более 30% женщин в возрасте 50 лет и старше, при этом в среднем 24% из них перенесли по крайней мере один перелом (1). Мужчины старших возрастных групп также подвержены ОП.

Выделяют два основных типа ОП – первичный (постменопаузальный и сенильный) и вторичный, развивающийся как следствие другого патологического процесса (например, при длительном приеме глюкокортикоидов и др.). В патогенезе постменопаузального ОП основное значение приобретает дефицит эстрогенов, основными причинами развития сенильного ОП являются снижение потребления кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, следствием чего является вторичный гиперпаратиреоз и ускорение костного ремоделирования.

Диагностика остеопороза. Современная диагностика остеопороза

позволяет во многих случаях провести коррекцию кальциевого обмена в организме и предотвратить развитие осложнений. Трудность заключается в том, что в 50% случаев наблюдается бессимптомное течение заболевания, при этом осложнения (переломы позвонков и трубчатых костей – шейки бедра, дистального отдела предплечья и др.) являются первыми его клиническими проявлениями. Характерным для ОП является то, что переломы чаще всего развиваются спонтанно или при минимальной травме (например, падение с высоты не выше собственного роста и т.д.).

Нередко первым симптомом ОП является боль в спине – грудном отделе позвоночника, пояснично-крестцовой области или крестце. При отсутствии переломов причиной болей могут быть микропереломы трабекулярной зоны тел позвонков, а также раздражение надкостницы деформирующейся порозной массой. Характерные симптомы при ОП – уменьшение роста больных (на 1-3 см при переломе одного позвонка и на 9-15 см и более при множественных переломах), ограничение движений в поясничном отделе позвоночника, образование кожных складок на боковой поверхности грудной клетки и др.

Для диагностики остеопороза используется рентгенографическое исследование грудного и поясничного отделов позвоночника в двух проекциях, костей таза с проксимальными отделами бедренных костей и др. Общим рентгенологическим признаком для всех форм ОП является снижение плотности тени исследуемых от-

делов скелета. Характерны усиление двояковогнутости тел позвонков, их клиновидная деформация. Однако в связи с тем, что рентгенографические изменения появляются при потере не менее 30-40% минеральных веществ, содержащихся в костной ткани, то для ранней диагностики ОП (остеопении) необходимо использовать другие инструментальные методы.

В настоящее время «золотым стандартом» диагностики является измерение минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA). Костную массу оценивают по содержанию минералов на единицу площади кости, а также в процентном отношении к нормативным показателям у людей соответствующего пола и возраста и к пиковой костной массе. Наряду с абсолютными показателями плотности кости в результатах денситометрии автоматически вычисляются T- и Z-критерии в процентах и величинах стандартного отклонения (SD) (2). T-критерий представляет собой количество стандартных отклонений от среднего значения МПКТ здоровых лиц в возрасте 20-40 лет, а Z-критерий оценивается в сравнении со средними значениями, нормативными для данного возраста и пола. Согласно критериям ВОЗ, значения МПКТ, отклоняющиеся по T-критерию менее чем на -1 SD, рассматриваются как норма, значения от -1 SD до -2,5 SD – как остеопения, превышающие -2,5 SD – как остеопороз. Следует подчеркнуть, что показатели МПКТ для оценки риска переломов имеют такое же значение, как,

например, уровень артериального давления для оценки риска развития инсульта.

Для прогнозирования риска возникновения перелома шейки бедренной кости при ОП наиболее информативна оценка костной массы именно в шейке бедренной кости, в меньшей степени – в поясничных позвонках, пяточных костях. Определение МПКТ в ненагружаемых отделах скелета (предплечье, кисть), по мнению ряда исследователей, не так информативно, так как эти сегменты подвергаются менее интенсивному механическому напряжению.

Для диагностики ОП используются также показатели, характеризующие процессы резорбции кости и костеобразования. Среди маркеров костной резорбции «золотым стандартом» в настоящее время является уровень пиридинолина или дезоксипиридинолина в моче. Для исследования содержания этих маркеров рекомендуется исследование второй утренней порции мочи (с 7 до 11 час). Исследование пиридинолина и дезоксипиридинолина в моче показано не только для диагностики, но и для динамического наблюдения – лечение считается эффективным, если экскреция пиридинолина и особенно дезоксипиридинолина снижается на 25% и более в течение 3-6 месяцев после назначения антиостеопоротической терапии (3).

Информативными и доступными маркерами костеобразования являются активность щелочной фосфатазы и ее костного изофермента, а также уровень остеокальцина, который представляет собой витамин К-зависимый неколлагеновый белок костной ткани (3). Витамин D₃ стимулирует синтез остеокальцина в остеообластах и повышает его концентрацию в крови. Концентрация остеокальцина повышается при болезнях, характеризующихся увеличением костного обмена (болезнь Педжета, первичный гиперпаратиреоз, почечная остеодистрофия, диффузный токсический зоб и др.).

Лечение и профилактика остеопороза. Основной задачей лечения ОП является нормализация процессов костного ремоделирования, т.е. подавление костной резорбции и стимуляция костеобразования, что

приводит к стабилизации и увеличению МПКТ, улучшению качества кости и снижению частоты переломов. Это достигается посредством применения немедикаментозных (профилактических) и фармакологических методов (патогенетическая терапия).

Среди немедикаментозных методов важное значение придают образовательным программам, отказу от вредных привычек (курения, злоупотребления алкоголем, употребления крепкого кофе, тяжелых физических нагрузок), занятиям физкультурой (лечебной гимнастикой, плаванием). Сюда также относятся и меры по профилактике падений – отмена снотворных, седативных и психотропных препаратов, коррекция зрения, лечение сопутствующих заболеваний внутренних органов, а при высоком риске переломов шейки бедренной кости – ношение протекторов бедра. Профилактика остеопороза заключается также в адекватном потреблении кальция, других макро- и микроэлементов с продуктами питания.

Патогенетическая терапия ОП включает препараты, замедляющие костную резорбцию (бисфосфонаты, кальцитонины, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, эстрогены), усиливающие костеобразование (паратиреоидный гормон, фториды, анаболические стероиды, андрогены), а также лекарственные средства, оказывающие многостороннее действие на костную ткань (соли кальция, витамин D и его активные метаболиты и др.) (4).

С учетом того, что кальций является основной структурной единицей костей скелета (99% всего кальция организма содержится в костной ткани), то он играет значимую роль в профилактике и лечении остеопороза (остеопении). Известно, что потребность в кальции меняется в зависимости от возраста. Так, по данным Национальной академии наук США, в детском возрасте (4-8 лет) она составляет в среднем 500 мг в сутки, в возрасте 9-18 лет – 1300 мг в сутки, 19-50 лет – 1000 мг, а старше 51 года – в среднем 1200 мг в сутки. Однако данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что большинство населения, тем не менее, недополучает с продуктами

питания до 500 мг кальция ежедневно (5). Таким образом, с течением времени у многих пациентов может сформироваться дефицит кальция, в связи с чем требуется его прием в виде лекарственных препаратов.

На сегодняшний день доступны результаты проведенных рандомизированных контролируемых исследований, в которых оценивалось влияние кальция на показатели костной массы с использованием метода DXA. Практически все авторы отмечают тенденцию к повышению МПКТ (в среднем на 0,25% в год) на фоне приема препаратов кальция. Метаанализ 20 проспективных рандомизированных исследований показал, что потери МПКТ у лиц, получавших адекватное количество кальция, существенно ниже 1% в год, а у тех, кто не получал препараты кальция, эти потери превышали 1% в год (5).

В настоящее время доказано, что потребление кальция до 2500 мг/сут. не вызывает гиперкальциурию или формирование камней в почках. Вместе с тем пациентам с мочекаменной болезнью предпочтительнее назначение цитрата кальция, не влияющего на процесс нефролитиаза. При приеме препаратов кальция необходимо соблюдать водный режим (1,2-1,5 л жидкости в сутки) и ограничивать потребление поваренной соли, так как избыток натрия повышает экскрецию кальция с мочой. Частым побочным эффектом является возникновение запоров. В этом случае необходимо увеличить потребление воды и продуктов растительного происхождения.

Для лечения и профилактики ОП, наряду с препаратами кальция, широко применяются и препараты витамина D. Доказано, что наиболее целесообразно применение активных метаболитов витамина D, улучшающих абсорбцию кальция в кишечнике, активирующих процессы костного ремоделирования, а также обладающих способностью подавлять повышенный уровень ПТГ и усиливать нервно-мышечную проводимость, уменьшая проявления миопатии у таких больных. 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



Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Показатель	I группа (n = 30)	II группа (n = 15)
Возраст, годы	56,4 ± 5,3	58,1 ± 6,6
Масса тела, кг	62,7 ± 5,9	66,8 ± 7,3
Рост, см	158,5 ± 4,8	156,7 ± 7,8
DXA (T ± SD)	-1,69 ± 0,41	-1,84 ± 0,57

для лиц старшего возраста.

Группа экспертов Американского национального фонда по изучению остеопороза в 1998 г. представила следующие рекомендации относительно применения препаратов кальция и витамина D (6):

- для назначения кальция и витамина D не обязательно определение минеральной плотности кости;
- лечение препаратами кальция эффективно у женщин даже с нормальной 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 витамином 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.

Все препараты, содержащие соли кальция, можно разделить на три группы:

- 1) монопрепараты, содержащие только соль кальция;
- 2) комбинированные препараты, в состав которых входят соли кальция, витамин D или витамин С, а также минеральные элементы (магний, цинк, бор и др.);
- 3) поливитамины с солями кальция, которые, однако, не могут рассматриваться как лекарственные средства для профилактики ОП, так как содержание кальция в них низкое.

Наиболее оптимальными для профилактики и лечения ОП являются либо монопрепараты кальция, содержащие в 1 таблетке 200-500 мг

кальция, либо комбинированные препараты, содержащие не менее 400 мг кальция и 200-400 МЕ витамина D.

Одним из таких препаратов является Кальцемин, в одной таблетке которого содержится 250 мг кальция в виде его солей – цитрата и карбоната и 50 МЕ витамина D₃. Еще один препарат – Кальцемин Адванс содержит в 2 раза больше кальция (500 мг) и в 4 раза больше витамина D₃ (200 МЕ), что позволяет использовать его у лиц с повышенной потребностью в витамине D. Постоянный прием Кальцемина Адванс особенно эффективен у лиц старшего и пожилого возраста, имеющих предрасположенность к дефициту витамина D. Обе формы препарата предполагают ежедневный прием двух таблеток в день с соблюдением общих правил к препаратам кальция (водный режим, диета).

Мы провели собственное исследование влияния препарата Кальцемин Адванс, содержащего 500 мг элементарного кальция в цитратной и карбонатной форме и 200 МЕ витамина D₃ в одной таблетке, на изменение МПКТ, уровень маркеров костной резорбции и костеобразования (дезоксипиридинолина и остеокальцина), ионизированного кальция и паратгормона в сыворотке крови у женщин с остеопеническим синдромом.

На визите скрининга пациенткам, отвечающим критериям включения и подписавшим информированное согласие, было проведено физикальное обследование с определением МПКТ в области шейки бедренной кости на денситометре Hologic QDR-4500C. Всего было скринировано 78 женщин, по результатам скрининга у 21 женщины МПКТ была в пределах нормальных значений (Т-критерий > -1SD), у 12 был диагностирован остеопороз (Т-критерий < -2,5SD), у 45 – остеопенический синдром (-1SD < Т-критерий < -2,5SD).

В последующем 45 женщин в возрасте 49-65 лет в постменопаузе с

остеопеническим синдромом были рандомизированы в две группы: пациенткам I группы (30 женщин) был назначен препарат Кальцемин Адванс в дозе 2 таблетки в сутки в течение 12 месяцев, пациенткам II группы (15 женщин) – карбонат кальция, 500 мг элементарного кальция в одной таблетке в дозе 2 таблетки в сутки. До назначения препаратов всем пациенткам был выполнен забор крови на следующие показатели: остеокальцин, паратгормон, кальций, ионизированный кальций, общий белок, АЛТ, АСТ, креатинин. Кроме того, у всех исследуемых определялась концентрация дезоксипиридинолина в моче. Повторная денситометрия и лабораторное исследование крови и мочи выполнялось спустя 12 месяцев на фоне приема исследуемых препаратов.

Характеристика обследованных пациенток представлена в таблице 1. Как видно из данной таблицы, исследуемые группы женщин были сопоставимы по возрасту, антропометрическим данным и показателю минеральной плотности костной ткани в области шейки бедренной кости (-1,69 ± 0,41 и -1,84 ± 0,57 соответственно, p > 0,05).

В I группе лечение завершили 29 пациенток (96,7%), побочные явления во время лечения наблюдались у 5 исследуемых – тошнота (у 3 больных), боли в эпигастральной области, носившие умеренный характер (у одной больной) и запоры (у одной больной). Во II группе лечение завершили 12 пациенток (80%). Неблагоприятные побочные явления в виде различных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, боли в эпигастральной области, запоры) развились у 7 пациенток (46,7%), при этом у 3 из них карбонат кальция был отменен в течение первых 4-х месяцев лечения. У одной больной во время исследования развился аллергический дерматит, который был купирован приемом Телфаста (180 мг в сутки в течение 12 дней). На фоне длительного приема препаратов кальция в обеих группах исследуемых повышения печеночных ферментов и креатинина зарегистрировано не было.

Эффективность терапии остеопенического синдрома препаратом



ВИТАМИН D₃
ЦИТРАТ КАЛЬЦИЯ
КАРБОНАТ КАЛЬЦИЯ
МИКРОЭЛЕМЕНТЫ

КАЛЬЦЕМИН

Рег. уд. П №015747/01 от 26.05.2009
Рег. уд. П №015890/01 от 30.06.2009

КАЛЬЦЕМИН

ОСНОВА ЗДОРОВЫХ КОСТЕЙ

Содержит комбинацию цитратной и карбонатной солей кальция, витамина D₃ и остеотропных микроэлементов (цинк, медь, марганец, бор)

Клинически доказано:

- КАЛЬЦЕМИН обеспечивает усвоение Кальция вне зависимости от функционального состояния ЖКТ¹
- КАЛЬЦЕМИН препятствует разрушению костной ткани²

1. Recker R. Calcium absorption and achlorhydria. N. Engl. J. Med. 1985, July, 11; 313 (2): 70-73
2. 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
Consumer Care

Таблица 2. Минеральная плотность костной ткани у обследованных больных в динамике

Показатели	I группа		II группа	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
DXA (Т ± SD)	-1,69 ± 0,41	-1,63 ± 0,46	-1,84 ± 0,57	-1,87 ± 0,74
% прироста/потери костной массы	+3,55%		-1,02%	

Таблица 3. Лабораторные показатели у обследованных больных

Показатели	До лечения		После лечения	
	I группа (n = 30)	II группа (n = 15)	I группа (n = 29)	II группа (n = 12)
	Парат-гормон, нг/л	76,4 ± 12,4	69,3 ± 13,9	71,8 ± 14,4
Кальций в сыворотке крови, ммоль/л	2,37 ± 0,09	2,33 ± 0,06	2,38 ± 0,09	2,35 ± 0,05
Ионизированный кальций, ммоль/л	1,18 ± 0,02	0,19 ± 0,02	1,21 ± 0,02	1,20 ± 0,03
Дезоксипиридинолин в моче, нмоль/моль креатинина	7,64 ± 0,81	8,23 ± 1,04	6,56 ± 0,66	8,01 ± 0,95
Остеокальцин в сыворотке крови, ммоль/л	22,1 ± 5,4	23,9 ± 6,1	21,4 ± 5,8	23,6 ± 6,3

Кальцецин Адванс оценивалась по результатам денситометрии в динамике (таблица 2). При анализе показателей МПКТ было установлено, что у пациенток I группы, принимавших Кальцецин Адванс, отмечалось, как минимум, сохранение исходной МПКТ в исследуемой области или ее повышение (прирост костной массы составил в среднем 3,55%), в то время как у больных II группы, принимавших карбонат кальция, наблюдалась отрицательная динамика (снижение МПКТ в исследуемой области на 1,02%) через 12 месяцев терапии.

Показатели кальция и ионизированного кальция в сыворотке крови, а также паратиреоидного гормона у исследуемых больных были в пределах нормальных значений и достоверно не различались на фоне проводимой терапии (таблица 3).

Важным, с нашей точки зрения, является изучение маркеров костной резорбции и костеобразования у исследуемых пациенток. У больных I группы наблюдалось уменьшение концентрации дезоксипиридинолина в моче (в среднем на 14,1%), что может быть отражением некоторого снижения активности процессов костной резорбции на фоне дли-

тельного приема препарата кальция и витамина D₃. У пациенток II группы также наблюдалось снижение этого показателя, однако значительно менее выраженное (в среднем на 6,7%). Концентрация остеокальцина в сыворотке крови – основного показателя процессов костеобразования у обследованных пациенток была в пределах нормальных значений и в процессе терапии не претерпела существенных изменений (таблица 3).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности длительной терапии комбинированным препаратом Кальцецин Адванс. В частности, применение данного препарата, содержащего 500 мг кальция и 200 МЕ витамина D₃ женщинам в постменопаузальном периоде способствовало не только стабилизации, но и некоторому увеличению МПКТ в области шейки бедренной кости. Важным является установленная хорошая переносимость Кальцецина Адванс при его длительном применении.

Преимуществом препарата Кальцецин Адванс является комбинированная цитратно-карбонатная форма, а также наличие в его составе витамина D₃ (холекальциферола) и микро-

элементов – цинка (7,5 мг в одной таблетке), меди (1 мг), марганца (1,8 мг), бора (250 мкг) и магния (40 мг). Цинк, входящий в состав Кальцецина обеспечивает активность более 200 ферментов, в том числе и щелочной фосфатазы. Медь участвует в синтезе коллагена и эластина, препятствуя деминерализации костей. Марганец нормализует синтез гликозаминогликанов, необходимых для формирования костной и хрящевой ткани. Бор регулирует активность паратиреоидного гормона, ответственного за обмен кальция, магния, фосфора. Таким образом, бор способствует нормализации метаболизма костной ткани независимо от витамина D. Как известно, цитратная форма препятствует образованию оксалатных камней и снижает риск развития мочекаменной болезни, обеспечивает нормальное всасывание кальция и не блокирует всасывание железа. Содержащийся в препарате магний является дополнительным фактором повышения биодоступности кальция.

В заключение необходимо отметить, что длительное применение препарата Кальцецин Адванс является эффективным средством профилактики остеопороза (остеопенического синдрома).

Профилактическое лечение следует начинать всем женщинам в постменопаузе, имеющим два и более факторов риска остеопороза. Кальцецин Адванс целесообразно принимать два раза в сутки, так как в низких дозах наблюдается лучшая всасываемость кальция. Препарат лучше принимать в обеденное время и вечером (во время еды), что предотвращает ускоренную потерю кальция во второй половине ночи вследствие циркадного ускорения резорбтивных процессов в кости. С учетом хорошей переносимости препарат может назначаться длительно как в варианте монотерапии, так и в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами. 

Литература

- Беневоленская Л.И., Никитинская О.А., Торпцова Н.В. Остеопороз – социальная проблема XXI века // Русский медицинский журнал. 2007. № 4. С. 315-318.
- Родионова С.С., Морозов А.К. Возможности и ошибки неинвазивной количественной оценки МПКТ для диагностики остеопороза // Остеопороз и остеопатии. 2005. № 1. С. 41-44.
- Кишкун А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 800 с.
- Зоткин Е.Г., Косильникова Е.Н. Остеопороз: от организации помощи больным к лечению // Медлайн экспресс. 2007. № 1 (190). С. 56-59.
- Торпцова Н.В., Михайлов Е.Е., Беневоленская Л.И. Проблема остеопороза в современном мире // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13. № 24 (248). С. 1582-1585.
- Банникова М.Б., Бондарюк Т.О., Верткин А.Л. и др. Остеопороз и дегенеративные заболевания позвоночника в общетерапевтической практике // Русский медицинский журнал. 2006. № 25. С. 1794-1798.

Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российский кардиологический научно-производственный комплекс
Всероссийское научное общество кардиологов

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «НЕОТЛОЖНАЯ КАРДИОЛОГИЯ – 2010»



23-24 ноября 2010 года, Москва

В работе конференции будут рассмотрены самые современные аспекты неотложной кардиологии в России и за рубежом. В конференции примут участие известные российские ученые кардиологи, неврологи, кардиохирурги, эндокринологи, терапевты, а также зарубежные специалисты.

Вопросы для обсуждения

- Организационные вопросы оказания неотложной кардиологической помощи
- Острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST
- Возможности интервенционной кардиологии в лечении ОКС
- Хирургическое лечение ОКС
- Нарушения ритма и проводимости
- Острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок, вспомогательное кровообращение
- Внезапная смерть
- Сердечно-легочная реанимация
- Тромбозы глубоких вен и тромбоэмболия легочной артерии
- Биомаркеры в неотложной кардиологии
- Неотложные состояния при артериальной гипертензии

ОРГКОМИТЕТ

Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росздрава

Адрес: 121552, Москва, 3-я Черепковская, 15а.

Телефон для справок (495)414-62-70,

тел./факс (495) 414-62-14, (499) 149-08-51.

www.cardioweb.ru

e-mail: CONGRESS@CARDIOWEB.RU; Snn_cardio@mail.ru

Тезисы для публикации принимаются с 20 февраля 2010 г. до 30 сентября 2010 г. Публикация тезисов – бесплатно. Ранее опубликованные тезисы печататься не будут. Тезисы представляются на русском языке в электронном виде на сайт www.cardioweb.ru, присланные по почте или факсом – рассматриваться не будут.

Ж.М. СИЗОВА

Первый московский
государственный
медицинский университет
им. И.М. Сеченова

Современные возможности лечения и профилактики остеопороза в амбулаторно-поликлинической практике врача-терапевта

Несмотря на возможности современной фармакотерапии, остеопороз остается одним из самых распространенных заболеваний и является достаточно частой причиной инвалидизации и смертности больных. Вероятность развития остеопороза и переломов увеличивается пропорционально возрасту. Состояние костной ткани зависит от ряда факторов: наследственность, эндокринный статус, двигательная активность, особенности диеты. В возрасте 30-35 лет начинается потеря костной ткани с интенсивностью около 1% в год (4). По данным многолетних наблюдений, распространенность остеопороза в России среди женщин в возрасте 50 лет и старше составляет от 25% до 33%, среди мужчин – 22,8-24,1% (5). Аналогичные показатели распространенности остеопороза у женщин отмечены среди белого населения Северной Америки и ряда стран Западной Европы (19).

Качество жизни таких больных, как правило, находится на низком уровне со значительными ограничениями в повседневной жизни, главным образом, из-за возникающих переломов. Как показали эпидемиологические исследования, в России ежегодная частота остеопоротических переломов проксимального отдела бедренной кости у лиц 50 лет и старше составляет в среднем 105,9 на 100000 населения того же возраста (78,8 у мужчин и 122,5 у женщин) (5).

В нормальной костной ткани на протяжении всей жизни человека

постоянно протекают процессы костного ремоделирования, которые включают два взаимосвязанных, взаимообусловленных, но по своей сути противоположных процесса: разрушение старой костной ткани (костная резорбция) и образование новой (костное формирование). Благодаря этим процессам костная ткань постоянно обновляется. С возрастом интенсивность костного обмена снижается, приводя к возрастной атрофии костной ткани. Развитие остеопороза обусловлено дисбалансом костной резорбции и костного формирования (14).

Известно, что уменьшение массы кости или минеральной плотности костной ткани (МПК) является важным фактором риска переломов (18). С разработкой метода остеоденситометрии и созданием остеоденситометров, позволяющих с большой точностью измерять массу (и/или плотность) костной ткани в различных отделах скелета, появилась возможность использовать этот показатель для оценки результатов лечения. Было установлено, что имеется прямая связь между прочностью кости и массой содержащейся в ней костной ткани. Однако, поскольку вклад МПК в суммарную прочность кости не превышает 70%, немаловажное значение в развитии остеопоротических переломов играют другие факторы. К ним относят нарушение качества костной ткани (нарушение микроархитектоники, микротравмы, дефекты минерализации и т.д.), а также «нескелетные» факторы, например, механизм падения.

В реальной клинической практике значение остеопороза в первую очередь определяется увеличением риска переломов костей, связанных с минимальной травмой: переломы позвонков, проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья. Более того, у пациентов с остеопорозом чаще, чем у лиц без остеопороза, развиваются переломы и других участков скелета: костей таза, проксимального отдела плечевой кости, дистального отдела бедренной кости, ребра. Наиболее тяжелые последствия связаны с переломами шейки бедра, после которых треть пациентов становятся инвалидами, а каждый пятый умирает в течение года после травмы (7).

В связи с этим, поиск путей рациональной фармакотерапии больных остеопорозом по-прежнему остается одной из наиболее актуальных проблем современной медицины и находится в центре внимания практических врачей. Однако, несмотря на понимание важности проблемы, профилактикой и лечением этого заболевания до сих пор занимается достаточно узкий круг специалистов.

Известно, что остеопоротические переломы позвоночника сопровождаются хронической болью, приводящей к значительному снижению качества жизни больных. Наряду с этим остро возникающие переломы предплечья и бедра также сопровождаются, хотя и временным, интенсивным болевым синдромом. Именно боль в пояснице и костях является основным поводом для обраще-

ния пациентов с остеопорозом за медицинской помощью к врачу амбулаторно-поликлинического звена.

К сожалению, на первоначальном этапе наблюдения врачи часто при постановке диагноза испытывают затруднения, и наиболее популярным диагнозом является остеохондроз позвоночника. В связи с этим, учитывая распространенность заболевания, современные возможности диагностики и наличие эффективных и безопасных способов профилактики и лечения остеопороза, существует необходимость более широкого привлечения к своевременной диагностике и ведению таких больных врачей амбулаторно-поликлинического звена: терапевтов и врачей общей практики. Именно на приеме у терапевта необходимо обучать пациентов правилам первичной профилактики остеопороза.

Первичная профилактика остеопороза заключается в воздействии на модифицируемые факторы риска, важнейшими из которых является недостаточное поступление кальция с пищей и дефицит витамина D на протяжении жизни. Потребность в кальции у мужчин и женщин в предменопаузальном периоде в возрасте до 50 лет составляет 1000 мг в сутки, у мужчин старше 50 лет и женщин в постменопаузе – 1500 мг. У больных необходимо выяснять их пищевые предпочтения. Поскольку наилучшим образом кальций усваивается из молочных продуктов, необходимо рекомендовать пациентам корректировать дневной рацион в пользу увеличения в нем молочных и кисло-молочных продуктов. Истинная лактозная недостаточность у лиц белой расы встречается в 5-30% случаев, что может приводить к непереносимости цельного молока. Однако даже пациенты с подобной патологией обычно хорошо переносят продукты с частичной или полной ферментацией лактозы (сыры, творог, кисло-молочные продукты). В случае невозможности обеспечения достаточного поступления кальция с пищей возможно применение лекарственных препара-

тов, предпочтительно содержащих кальций в виде карбоната и цитрата. Прием препаратов кальция должен осуществляться во время еды во второй половине дня. Суточная потребность в витамине D составляет у лиц до 50 лет 400 МЕ, старше 50 лет 800 МЕ. Во избежание дефицита витамина D необходимо рекомендовать прогулки на открытом воздухе, употребление в пищу жирного молока, продуктов, содержащих масло из рыб и рыбий жир. При каждом визите к врачу пациентов с угрозой развития остеопороза, необходимо рекомендовать им отказаться от курения и злоупотребления алкоголем. Следует предостерегать пациенток от чрезмерного снижения массы тела.

Основными задачами фармакотерапии остеопороза являются нормализация процесса костного ремоделирования, в первую очередь, снижение увеличенной костной резорбции и стимуляция сниженного костеобразования, что приводит к увеличению минеральной плотности костной ткани или, по крайней мере, к ее стабилизации, улучшению качества кости и снижению частоты новых переломов. Клинически это проявляется уменьшением болевого синдрома, расширением двигательной активности, улучшением качества жизни больного.

Для лечения уже развившегося остеопороза и предупреждения возникновения новых переломов в клинической практике используется весь арсенал современных лекарственных средств как в виде моно-, так и комбинированной терапии. Фармакотерапия остеопороза обычно проводится непрерывно длительно. Основным критерием эффективности антирезорбтивного препарата является снижение частоты новых переломов костей при 3-5 летнем наблюдении и увеличение МПК (9).

Остеоденситометрия имеет важное значение также для оценки индивидуального эффекта лечения; в зависимости от динамики МКТ может быть осуществлен подбор препарата и/или его оптимальной дозы. К сожалению, существую-

щие пределы точности измерений не позволяют проводить повторные исследования чаще, чем один раз в 6-12 мес. Поэтому не вполне ясно, как быстро начинают оказывать действие антиостеопорозные средства. Судя по динамике уровня биохимических маркеров костной резорбции, действие алендроната, например, развивается уже в первые недели лечения (15).

В настоящее время в арсенале практикующего врача имеется достаточное количество лекарственных препаратов, обладающих антирезорбтивным действием: селективные модуляторы рецепторов эстрогена, бисфосфонаты, кальцитонины, эстрогены; препараты, преимущественно влияющие на костеобразование (соли фтора, анаболические стероиды, андрогены, паратиреоидный гормон и т.д.) и препараты, обладающие двойным действием, одновременно стимулирующие образование кости и подавляющие резорбцию, в частности стронция ранелат.

Препаратами первой линии для лечения остеопороза признаны бисфосфонаты и стронция ранелат, высокая эффективность и удовлетворительная переносимость которых хорошо доказаны (12, 16). К настоящему времени в реальной клинической практике накоплен большой опыт применения бисфосфонатов при лечении остеопороза.

Бисфосфонаты – синтетические аналоги неорганического пирофосфата, обладающего свойствами эндогенного регулятора костного обмена. Бисфосфонаты отличаются от пирофосфата тем, что атом кислорода у них заменен на атом углерода (P-C-P), благодаря чему они приобретают устойчивость к ферментному гидролизу сывороточными пирофосфатазами. Кроме того, наличие молекулы углерода позволяет, проводя разнообразные замены боковых цепей, синтезировать препараты с различными биологическими характеристиками.

Несмотря на то, что первые исследования воздействия бисфосфонатов на кость были проведены более 40 лет назад, активное их



применение в лечении остеопороза начато только в последние 15-20 лет. Разработка нескольких поколений препаратов бисфосфонатов с различной антирезорбтивной активностью и модифицирующими свойствами сделало 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 болей в костях, снижением риска возникновения переломов и улучшением качества жизни больных.

По данным экспериментальных исследований, бисфосфонаты ингибируют костную резорбцию и предотвращают остеолит, индуцированный многими факторами, такими как паратиреоидный гормон, ретиноиды, кальцитриол, цитокины, длительное применение прямых антикоагулянтов, в частности, гепарина, глюкокортикоиды, недостаточность гонадотропной функции, злокачественные новообразования и т.д., имеющими патогенетическое значение в развитии различных форм остеопороза (13).

Результаты плацебо-контролируемых исследований и данные мета-анализа свидетельствуют о том, что лечение бисфосфонатами приводит к дозозависимому увеличению МПК и снижению риска позвоночных и непозвоночных переломов на 30-50% у больных с первичным и глюкокортикоидным остеопорозом (8).

В настоящее время среди бисфосфонатов выделяют препараты алендроновой кислоты, ризедроновой, этидроновой и ибандроновой кислот.

Особого внимания заслуживает препарат отечественного производства Ксидифон, представляющий собой калий-натриевую соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты, которая, также как и этидронат (двунатриевая соль 1-гидроксиэтилендифосфоновой кислоты), является производной этидроновой кислоты. Ксидифон регулирует кальциевый

обмен: предупреждает чрезмерный выход кальция из костей, тем самым, препятствуя развитию остеопороза, предупреждает патологическую кальцификацию мягких тканей (2, 10). Выпускается в виде 20% раствора для приготовления 2% раствора для приема внутрь во флаконах по 50 мл и 100 мл. В отличие от наиболее часто используемого в клинической практике алендроната, Ксидифон применяется в виде 2% раствора (суточная доза 5-7 мг/кг веса тела) прерывистыми курсами.

Ксидифон обладает широким спектром применения в клинической практике. Доказана необходимость применения Ксидифона при кальциевом нефролитиазе, гиперпаратиреозе, гипервитаминозе D, для лечения и профилактики остеопороза, а также как средство, предупреждающее развитие остеопении и остеопороза при длительной иммобилизации ревматоидного артрита, повышающее массу костной ткани при вторичном остеопорозе (3).

Согласно экспериментальным и клиническим данным, синтетический аналог неорганического пирофосфата Ксидифон восстанавливает нормальный минеральный обмен, предотвращает чрезмерный вывод кальция из костных тканей и отложение его в виде малорастворимых солей в мягких тканях и суставах; снижает количество и активность остеокластов (2).

Эффективность перорального приема Ксидифона на модели остеопороза у крыс была показана в экспериментальных исследованиях. Результаты исследования Ксидифона показали, что подкожное введение препарата в дозе, эквивалентной человеческой 1 и 5 мг/кг, препятствует потере губчатой кости из трубчатых костей туловища и тазовых костей при иммобилизации. Под действием Ксидифона у животного в условиях иммобилизации достоверно предотвращается рост пула остеокластов по сравнению с контрольной группой (В.Н. Швец, А.С. Панкова, О.Е. Кабицкая, 1988 г.).

Результаты открытого сравнительного клинического исследования по применению Ксидифона при системном остеопорозе показали, что применение препарата приводит к увеличению числа остеобластов губчатой и кортикальной кости, восстановлению объема остеоидной ткани и увеличению объема губчатой кости. При этом при монотерапии Ксидифоном положительные результаты лечения были получены у 70% больных, при сочетании Ксидифона с другими антиостеопоротическими препаратами — у 84%.

Опыт применения Ксидифона в Центральном институте травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова у больных с постменопаузным и вторичным остеопорозом при ревматических заболеваниях также показал, что у таких больных под влиянием приема препарата снижается скорость резорбции и повышается МПК в среднем на 2%. Похожие результаты были получены при лечении Ксидифоном 146 больных остеопорозом при системной красной волчанке. Длительность лечения в данном наблюдении составила 12 месяцев.

Кроме того, было доказано, что Ксидифон достоверно снижает содержание сывороточного и внутриклеточного холестерина, пролиферирующую активность клеток, нормализует энзимотический спектр лизосом адипоцитов и тромбоцитов. Это послужило основанием для рекомендации препарата в качестве антиатеросклеротического средства, что может иметь важное значение в клинической практике при лечении больных остеопорозом с нарушениями липидного обмена (3).

Важным аспектом любой фармакотерапии является переносимость лекарственных препаратов. Известно, что применение бисфосфонатов лимитировано развитием побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются желудочно-кишечные нежелательные лекарственные реакции (6). В связи с этим не менее важными являются преимущества Ксидифона, которые выражаются в его



КСИДИФОН



Регулирует обмен кальция, препятствует
остеопорозу
Эффективен при мочекаменной болезни и
гиперпаратиреозе
Применяется для выведения из организма
тяжёлых металлов
Средство комплексной терапии
бронхиальной астмы

Доказанная эффективность
и безопасность применения

ул. Большие Каменщики, д. 9, г. Москва, 115172
Тел. (495) 912-46-24; Факс (495) 912-01-80



МОСХИМФАРМПРЕПАРАТЫ
ИМ. Н. А. СЕМАШКО
Более 125 лет традиций и инноваций

хорошей переносимости и отсутствии серьезных побочных явлений, что обусловлено курсовым приемом препарата. Из побочных эффектов препарата следует отметить послабление стула в начале лечения. Кроме того, длительный прием больших доз Ксидифона может вызвать недостаточность магния, в связи с этим целесообразно назначение минимальных доз магнийсодержащих препаратов.

Кальцитонин является препаратом второго ряда для лечения остеопороза. Его достоинством служит собственный анальгезирующий эффект, реализующийся через центральные механизмы действия (17). Подавляя костную резорбцию, кальцитонин, как и бисфосфонаты, подавляет и костеобразование, но в меньшей степени, чем резорбцию. Кальцитонин снижает риск преимущественно позвоночных переломов. Наиболее целесообразно его использование при остеопоротических компрессионных переломах позвонков, особенно в раннем периоде при наличии болевого синдрома. Эффективен при остеолитических метастазах, сопровождающихся развитием гиперкальциемического синдрома, так как способствует быстрому снижению уровня кальция в сыворотке крови. При применении парентеральной формы возможны тошнота, рвота, гиперемия лица и верхней половины туловища, при-

ливы жара клицу. При применении назального спрея эти симптомы выражены в меньшей степени, но возможно присоединение раздражения слизистой оболочки носа.

Заместительная гормональная терапия (ЗГТ) у женщин в постменопаузе с низкой МПК эффективна для профилактики переломов позвонков и внепозвоночных переломов при проведении ее в течение 5 лет (11). Нецелесообразно назначение ЗГТ женщинам старше 60 лет. Ограничения в применении этой группы препаратов связаны с риском рака молочной железы и эндометрия, венозных тромбозов, ИБС и инсульта (6).

Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (ралоксифен) обладают эстрогеноподобным действием на кость и антиэстрогенным действием на матку и молочные железы. Через 3 года приема риск переломов позвонков снижается на 50% (6). Ограничением служит высокая вероятность венозных тромбозов. Использование ралоксифена не влияет на риск инсульта в целом, но может усиливать тяжесть инсульта и повышать смертность.

Паратиреоидный гормон повышает активность костного обмена, ускоряет и резорбцию, и костеобразование с положительным балансом в сторону образования кости. Значительно увеличивается прочность как кортикальной, так и

трабекулярной кости. С осторожностью должен применяться у пациентов с мочекаменной болезнью, так как усиливает экскрецию кальция с мочой. Побочные эффекты при его применении: ортостатическая гипотензия, судороги в ногах, тошнота, гипокальциемия. Не применяется в массовых масштабах для лечения остеопороза. Показания к применению – пациенты с тяжелой формой болезни, резистентной к другой терапии остеопороза. При применении фторидов повышается МПК, но не прочность кости. Возможно, это обусловлено нарушением структуры кристаллов гидроксипатита (1).

Таким образом, раннее выявление контингента пациентов врачами амбулаторно-поликлинического звена, нуждающихся в адекватной фармакотерапии остеопороза, позволит контролировать рост числа неизбежных при отсутствии лечения переломов. При выборе адекватной фармакотерапии остеопороза необходимо учитывать не только особенности индивидуального течения заболевания, но и анализировать возможность применения вместо длительно леченного функционально более обоснованной, прерывистой курсовой терапии. С этой целью отечественный препарат Ксидифон может успешно применяться в профилактике и лечении остеопороза. 

Литература

- Беляева Е.А. Остеопороз в клинической практике: от своевременного диагноза к рациональной терапии. *Consilium Medicum*. т. 11. 2009. № 2. с. 13-16.
- Валеева И.Х., Зиганшина Л.Е., Бурнашова З.А., Зиганшин А.У. Влияние димефосфона и ксидифона на минеральный обмен и перекисное окисление липидов крыс на модели «пульс-терапии» преднизолоном. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2003. № 1. с. 16-20.
- Ершова А.К. О применении препарата Ксидифон при нарушении кальциевого обмена. *Русский медицинский журнал*. 2010. № 14 (378). с. 884-886.
- Михайлов Е.Е., Беневольская Л.И., Мылов Н.М. Распространенность переломов позвоночника в популяционной выборке лиц 50 лет и старше. *Вестн. травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова*. 1997. № 3. с. 20-27.
- Михайлов Е.Е., Беневольская Л.И. Эпидемиология остеопороза и переломов. *Руководство по остеопорозу*. М.: Бином. 2003. с. 10-53.
- Моисеев С.В. Антирезорбтивные средства и остеопоротические переломы. *Клин. фармакол. и тер.* 2004. 11: 5-7.
- Насонов Е.Л. Остеопороз: стандарты диагностики и лечения. *Consilium Medicum*. 2001. 3 (9): 416-21.
- Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. *Клинические рекомендации*. Под редакцией проф. Л.И. Беневольской и проф. О.М. Лесняк. Москва. «Геотар-Медиа». 2006. 171 с.
- Остеопороз. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневольской (серия «Клинические рекомендации»). 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009.
- Родионова С.С., Соловов В.Д., Дорохов В.В., Банаков В.В. Сравнительная оценка минеральной плотности костной ткани у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС методом ультразвуковой денситометрии // *Настоящее и будущее костной патологии*. М. 1997. с. 116-118.
- Пасмян Н.М., Белова А.Е. Постменопаузальный остеопороз. *Медико-фармацевтический журнал «Консилиум»*. № 2. 1999. с. 6-8.
- Скрипникова И.А. Эффективность Бивалоса (стронция ранелата) в снижении риска остеопоротических переломов у женщин постменопаузального периода. *Научно-практ. ревматол.* 2006. 2: 31-6.
- Шварц Г.Я. Фармакотерапия остеопороза (лекарственные средства для лечения и профилактики). М.: МИА. 2002.
- Ahmed A.I.H., Blake G.M., Rymer J.M., Fogelman I. Screening for osteopenia and osteoporosis. Do assepted normal ranges lead too overdiagnosis Osteoporos. *Int.* 1997. Vol. 157. P. 432-438.
- Adami S., Passeri M., Ortolani S., et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1995. 17: 383-90. № 4.
- Ammann P, Barrauld S., Shen V. et al. Strontium ranelat improves bone microarchitecture and intrinsic bone quality. *Bone*. 2005. 36: 138. Abstract P006-TU.
- Azria M. Возможные механизмы анальгетического действия кальцитонина. *Bone*. 2002. 30 (5): 80S-35S.
- Klotsbuecher C.M., Ross P.D., Landsman P.B. et al. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000. 15: 721-7.
- Low S.L., Goh C.H., DasDe S. et al. Ethnic differences in bone density and hip axis length in Singapore *Ibid*. 2000. Vol. 11. Suppl. 2. P. 75.



Министерство здравоохранения и социального развития РФ
Российское научное медицинское общество терапевтов
Национальное научно-практическое общество скорой медицинской помощи
Всероссийское научное общество кардиологов
Всероссийское общество неврологов
Научное общество гастроэнтерологов России
Российское общество клинических исследователей
Российский государственный медицинский университет
Институт повышения квалификации Федерального
медико-биологического агентства России

24–26 ноября 2010 года

Москва, проспект Вернадского, 84

Национальный конгресс терапевтов

115 лет со дня рождения Е. М. Тареева

Секретариат Конгресса:

117420, Москва, а/я 1
НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 518-26-70
электронная почта congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Выставка:

НП «Дирекция
«Национального конгресса терапевтов»
телефон (495) 786-25-57
электронная почта congress@nc-i.ru
Дмитрий Смирнов,
Дмитрий Альперович

В рамках Конгресса:

11-й ежегодный форум
Скорая помощь  **2010**

Основные вопросы программы:

- Современные диагностические технологии в практике врача-терапевта.
- Нефрологическая патология в практике терапевта.
- Актуальные вопросы современной кардиологии.
- Профилактическая кардиология.
- Инфекционные эндокардиты, миокардиты и кардиомиопатии.
- Ревматические заболевания в клинике внутренних болезней.
- Диагностика, профилактика и лечение артериальных и венозных тромбозов.
- Патология желудочно-кишечного тракта в практике врача-терапевта.
- Отдельные аспекты гепатологии.
- Современные тенденции антибактериальной терапии в общеклинической практике.
- Внедрение клинических рекомендаций и стандартов лечения основных терапевтических заболеваний, стандартизация терапевтической помощи.

Генеральные
информационные партнеры:

МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ
ФАРМАТЕКА

МЕДИЦИНСКИЙ ВРАЧ
ВЕСТИК

Информационные спонсоры:



Прогноз эффективности терапии с помощью биохимических маркеров костного метаболизма

Н.В. ТОРОПЦОВА,
О.А. НИКИТИНСКАЯ
НИИ ревматологии РАМН,
Москва

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди пожилых людей, характеризующееся хрупкостью скелета вследствие низкой массы кости и ее микроархитектурных изменений. В связи с тем, что основной целью лечения ОП является снижение риска переломов, а их отсутствие в течение первых лет лечения не обязательно свидетельствует об эффективности терапии, существует потребность в применении суррогатных маркеров для более быстрой и информативной оценки медикаментозного вмешательства при ОП. Использование измерения минеральной плотности костной ткани (МПК) в качестве суррогатного маркера широко используется в клинических исследованиях и практике, однако оценить данный показатель можно не ранее чем через год после начала терапии, что связано с точностью измерений и ошибкой аппарата. Другой суррогатный маркер – лабораторные параметры костного обмена, которые можно использовать вместо клинически значимого показателя (перелом) для оценки эффективности лечения ОП.

Для ОП свойственен дисбаланс между процессами костного ремоделирования, при котором процессы костной резорбции превалируют над костеобразованием, что становится причиной необратимой потери кости и приводит к перфорации трабекул в месте резорбции, а, следовательно, к нарушению микроархитектоники и

снижению ее плотности.

Известно, что метаболизм кости характеризуется двумя разнонаправленными процессами: образованием новой костной ткани остеобластами и разрушением (резорбцией) старой – остеокластами, которые связаны между собой. Уровни синтеза костной ткани и ее разрушения могут быть оценены путем измерения активности ферментов, синтезируемых преимущественно остеобластами или остеокластами, либо путем анализа компонентов костного матрикса, высвобождаемых в кровь и выделяемых с мочой. 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 (ОС), 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: окси- и дезоксипиридинолы (PYR, DPYR), оксипролин (ONPr) и кальций в моче, N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа, связанные поперечными

сшивками (NTX, CTX) в сыворотке крови или моче, а также тартра-резистентная кислая фосфатаза (TRACP) в плазме крови, характеризующая активность остеокластов. Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости и спаренности процессов ремоделирования (таблица 1).

Несколькими проспективными исследованиями, включающими большие когорты женщин в постменопаузе, было также показано, что маркеры костного обмена (NTX, CTX, ОС, bALP и P1NP) являются предикторами переломов тел позвонков и периферических переломов, а у престарелых и старых женщин – предикторами переломов бедра (1, 2, 3). При этом установлено, что сочетание повышенных маркеров резорбции (чаще CTX) или маркеров формирования (bALP) у женщин в постменопаузе со сниженной МПК и/или предшествующими переломами ассоциируется с увеличением риска возникновения переломов в 2-2,5 раза (4).

Тем не менее, существующие маркеры имеют некоторые ограничения:

- 1) большинство биохимических маркеров представляют собой продукты деградации коллагена I типа, которые не являются специфичными для костной ткани;
- 2) некоторые маркеры костной резорбции, представляющие собой продукты деградации коллагена I типа, отличаются значитель-

Таблица 1. Маркеры костного метаболизма, применяемые в клинической практике

Образование костной ткани	Резорбция костной ткани
Сыворотка	Сыворотка/плазма
Костно-специфическая щелочная фосфатаза (bALP)	Аминотерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (NTX)
Общий остеокальцин (OC)	Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (CTX)
Амино- и карбокси- терминальные пропептиды проколлагена I типа (PICP, PINP)	Комплекс матричных металлопротеиназ и C-терминального телопептид коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками (CTX-MMP)
	Моча:
	общий и свободный пиридинолин (PYD)
	общий и свободный дезоксипиридинолин (DPYD)
	Аминотерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uNTX)
	Карбокситерминальный телопептид коллагена I типа, связанный с поперечными сшивками (uCTX)

ной индивидуальной вариабельностью, что делает невозможным их использование для мониторинга костного метаболизма;

3) уровни биохимических маркеров отражают общий уровень метаболизма в костной ткани и не позволяют оценить активность в разных компонентах кости (периосте, гаверсовой системе, эндосте и трабекулярной системе), относительный вклад которых может изменяться с возрастом, при различных заболеваниях и в ответ на лечение;

4) современные маркеры отражают в основном количественные изменения в костной ткани и не представляют информации о нарушениях структурных характеристик костного матрикса, определяющего прочность кости.

Для того чтобы преодолеть указанные ограничения, недавно были предприняты разработки новых маркеров костного метаболизма, а именно: среди неколлагеновых белков костного матрикса – костный сиалопротеин в сыворотке крови и фрагменты средней части молекулы остеокальцина в моче; катепсин К и изоформа 5b-тартрат-резистентной кислой фосфатазы как ферменты остеокластов; регуляторы активности остеокластов – это комплекс лиганда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В, соб-

Таблица 2. Характеристика женщин, включенных в наблюдение			
Характеристика выборки	Группа лечения Осталоном® (n = 30)	Группа сравнения (n = 15)	P
Возраст (лет)	65,7 ± 6,78	64,8 ± 5,20	НД
МПКТ Л1-Л4 (г/см²)	0,733 ± 0,059	0,75 8 ± 0,054	НД
МПКТ шейки бедра (г/см²)	0,599 ± 0,076	0,617 ± 0,083	НД
МПКТ общий показатель бедра (г/см²)	0,723 ± 0,094	0,785 ± 0,104	НД
T-критерий Л1-Л4	-2,86 ± 0,53	-2,65 ± 0,50	НД
T-критерий шейки бедра	-2,2 ± 0,70	-2,1 ± 0,74	НД
T-критерий общего показателя бедра	-1,79 ± 0,77	-1,28 ± 0,85	НД

ственного рецептора-активатора ядерного фактора каппа-В и остеопротегерина (RANKL/RANK/OPG), а так же регуляторы активности остеобластов – сигнальные молекулы Wnt enb (Dkk1/sFRP) и склеростин. Кроме этого в качестве кандидатов на роль биохимических маркеров костного обмена изучаются маркеры качества костного матрикса, например, пентозид, как неферментная поперечная сшивка коллагена I типа, α- и β-изомеры карбокситерминального телопептида коллагена I типа, связанного с поперечными сшивками, и модификации неколлагеновых белков, например, карбоксилирование и изомеризация остеокальцина (5, 6, 7).

Вместе с тем, проблема выбора и возможности использования различных маркеров костного

обмена для прогноза степени снижения МПК и риска переломов у постменопаузальных женщин в различные временные интервалы постменопаузы, а также для оценки эффективности различных схем лечения постменопаузального остеопороза остается актуальной. Так, в нескольких рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях было показано, что назначение препаратов, подавляющих костную резорбцию (бисфосфонаты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, кальцитонин, антитела к RANKL и ингибиторы катепсина К) приводит к быстрому снижению уровня маркеров костной резорбции, которое может быть обнаружено уже через несколько недель от начала терапии и достигает плато в течение 3-6 месяцев лечения (8).



Таблица 3. Показатели биохимических маркеров костного ремоделирования до начала лечения

	Группа лечения Осталон® (n = 30)	Группа сравнения (n = 15)	P
Костная щелочная фосфатаза (bALP)	35,95 ± 10,85	42,41 ± 14,17	НД
C-телопептид коллагена I типа (CTX)	0,44 ± 0,29	0,42 ± 0,31	НД

Таблица 4. Изменение показателей биохимических маркеров через 3 месяца

Группа	Костная щелочная фосфатаза		p	C-телопептид коллагена I типа		p
	0 мес.	3 мес.		0 мес.	3 мес.	
Осталон®	35,95 ± 10,85	29,04 ± 7,53	0,000006	0,44 ± 0,29	0,20 ± 0,15	0,001
Группа сравнения	42,41 ± 14,17	37,02 ± 12,8	0,12	0,42 ± 0,31	0,28 ± 0,18	0,09

Таблица 5. Динамика маркеров костного метаболизма через 3 месяца лечения

C-телопептид коллагена I типа		P	Костная щелочная фосфатаза		P
Осталон®	Группа сравнения		Осталон®	Группа сравнения	
-38,6 ± 38,8	-9,9 ± 44,9	0,032	-15,2 ± 22,2	-8,5 ± 26,1	0,38

Таблица 6. Динамика показателей МПК за 12 месяцев

Отдел	Группа	Осталон®	Группа сравнения	P
		ΔМПК, (M ± SD, %)		
Поясничный отдел		5,96 ± 3,6	-0,56 ± 3,4	< 0,0000
Шейка бедра		2,9 ± 4,5	-0,9 ± 2,5	0,0043
Общий показатель бедра		2,10 ± 3,89	-1,06 ± 2,55	0,007

Снижение уровня маркеров образования костной ткани происходит несколько позже в связи с физиологической сопряженностью процессов образования и резорбции кости, при этом максимальное снижение обычно достигается в течение 6-12 месяцев (2, 3, 4, 9-14).

На основании проведенного анализа литературных данных в Российских клинических рекомендациях указано, что повторное определение маркеров резорбции (CTX в сыворотке крови и NTX в моче) и маркеров формирования (bALP и P1NP) через 3 месяца лечения может быть

использовано для ранней оценки прогноза эффективности лечения. Изменение уровня маркеров на 30% и больше (снижение при антирезорбтивной терапии и увеличение при лечении анаболическими препаратами) прогнозирует хорошую эффективность лечения (15).

Примером, иллюстрирующим данные изменения, может служить проведенное нами клиническое наблюдение по оценке эффективности терапии препаратом генерического алендроната (Осталон® 70 мг 1 раз/нед.), в котором изучалось влияние антирезорбтивной терапии на уровень маркеров костного обмена через 3 и 12 месяцев на фоне приема препарата и сопоставление этих данных с динамикой МПК через 1 год лечения.

Клиническое наблюдение осуществлялось за 30 пациентами с постменопаузальным ОП, принимавших данный препарат и препараты кальция с витамином D. Группу сравнения составили 15 женщин с ОП, получавших только препараты кальция и витамина D (таблица 2).

Пациентки с ОП, включенные в наблюдение, не отличались по возрасту, величине МПК в поясничном отделе позвоночника, шейке бедренной кости и общем показателе бедра.

Для оценки биохимических маркеров костного ремоделирования мы использовали маркер костеобразования – костный изофермент щелочной фосфатазы (bALP) и маркер костной резорбции – C-телопептид коллагена I типа (CTX). Пациенты обеих групп не имели различий по показателям данных маркеров костного ремоделирования (таблица 3).

Доказательством эффективности лечения является снижение этих маркеров уже через 3 месяца от начала терапии. Статистически достоверное уменьшение уровней CTX и bALP было получено только в группе пациенток, получавших исследуемый препарат, в то время как в группе сравне-

Проведенное клиническое наблюдение в амбулаторной практике и статистический анализ материала по результатам использования антиостеопоротического препарата Осталон® показали, что его применение у пациентов с постменопаузальным остеопорозом приводит к снижению костного обмена за счет, в первую очередь, маркеров костной резорбции, достоверному значимому увеличению МПК у большинства больных, что может служить признаком эффективности проводимого антирезорбтивного лечения с целью профилактики последующих переломов.

ОСТАЛОН®

— алендроновая кислота 70 мг —
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТЕОПОРОЗА



БЕЗ ЛОМАНЫХ ЛИНИЙ!



Увеличивает минеральную плотность костей

Уменьшает риск развития переломов

Удобный прием – 1 раз в неделю

Отличная переносимость



ГЕДЕОН РИХТЕР

www.g-richter.ru

ния так же отмечалось снижение показателей маркеров ремоделирования, но оно было статистически не значимое. Это снижение, вероятно, связано с регулярным приемом пациентами препаратов кальция, обладающих слабым антирезорбтивным эффектом (таблица 4).

Выявленное через 3 месяца от начала наблюдения снижение СТХ на 38,6% у пациентов, получавших терапию Осталон[®], по сравнению с его исходным уровнем, может служить ранним доказательством эффективности антирезорбтивного действия данного препарата (таблица 5). Снижение уровня маркера bALP было в 2 раза ниже, чем показателя резорбции, что свидетельствует о более позднем ответе на лечение процесса костеобразования.

Снижение уровней СТХ и bALP сохранялось и через 12 месяцев терапии Осталон[®] (-33,5% и -20,5% соответственно, $p < 0,001$), в то время как в группе сравнения изменение маркеров костного обмена было не достоверным.

Анализ МПК через 12 месяцев наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию Осталон[®], отмечалось повышение МПК в поясничном отделе позвоночника и проксимальном отделе бедра, в то время как в группе,

получавшей терапию кальцием и витамином D, минеральная плотность уменьшилась во всех оцениваемых зонах (таблица 6).

Клинический пример. Больная К.М.М., 71 год, продолжительность постменопаузы 20 лет. В анамнезе малотравматичные переломы обоих предплечий и правой плечевой кости. При денситометрии выявлено снижение МПК по Т-критерию в поясничном отделе позвоночника -3 SD, в шейке бедра -1,5 SD и общем показателе -1,4 SD. В ходе рандомизации включена в группу антирезорбтивной терапии Осталон[®] 70мг 1 раз в неделю в сочетании с ежедневным приемом кальция и витамина D. На фоне терапии через 3 месяца отмечалось достоверное снижение СТХ на 76%, а через 12 месяцев – на 78% по сравнению с исходным уровнем данного маркера при включении в наблюдение. В то же время отмечалось незначительное снижение и маркера костеобразования (bALP) соответственно на 6% и 12%. Таким образом, снижение у данной больной уровня маркера костной резорбции более, чем на 30% через 3 месяца лечения, уже позволило ожидать хороший эффект от проводимой терапии. Знание значения изменения суррогатного маркера костного

обмена повлияло и на приверженность терапии у данной пациентки, которая составила 100%. Все это привело к приросту МПК: 7% – в поясничном отделе позвоночника, 4% – в шейке бедра и 5% – в общем показателе бедра через год приема препарата. В настоящее время пациентка продолжает лечение.

Проведенное клиническое наблюдение в амбулаторной практике и статистический анализ материала по результатам использования антиостеопоротического препарата Осталон[®] показали, что его применение у пациентов с постменопаузальным остеопорозом приводит к снижению костного обмена за счет, в первую очередь, маркеров костной резорбции, достоверному значимому увеличению МПК у большинства больных, что может служить признаком эффективности проводимого антирезорбтивного лечения с целью профилактики последующих переломов.

В заключение хочется отметить, что использование костных маркеров для мониторинга лечения предоставляет возможность отдаленной оценки эффективности терапии, способствует увеличению комплаентности и связанной с ней продолжительности лечения. 

Литература

- Delmas P.D., Eastell R., Garnero P. et al. (Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation). The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. Osteoporos Int. 2000. 11 Suppl 6: S2-17.
- Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. Osteoporos Int. 2000. 11 Suppl 6: S55-65.
- Garnero P., Sornay-Rendu E., Claustrat B. et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res. 2000. 15 (8): 1526-36.
- Garnero P., Delmas P.D. Contribution of bone mineral density and bone turnover markers to the estimation of risk of osteoporotic fracture in postmenopausal women. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2004. Mar. 4 (1): 50-63.
- Vaaranemi J., Hallen J.M., Kaarlonen K. et al. Inter cellular machinery of matrix degradation in bone-resorbing osteoclasts. J Bone Miner Res. 2004. 19: 386-393.
- Lhoste Y., Vergnaud P., Garnero P. A new specific immunoassay for intact serum TRACP5b demonstrates increased sensitivity in osteoporosis. J Bone Miner Res. 2007. 22 (suppl 1): S192.
- Kearns A.E., Khosla S., Kostenuik P. Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. Endocr. Rev. 2008. 29: 155-192.
- Cremers S., Garnero P. Biochemical markers of bone turnover in clinical development of drugs for osteoporosis and metastatic bone disease: potential uses and pitfalls. Drug. 2006. 66: 2031-2058.
- 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): 51-9.
- Bauer D.C., Black D.M., Garnero P., Hochberg M., Ott S., Orloff J., Thompson D.E., Ewing S.K., Delmas P.D. Fracture Intervention Trial Study Group. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2004 Aug. 19 (8): 1250-8.
- Bauer D.C., Garnero P., Hochberg M.C., Santora A., Delmas P., Ewing S.K., Black D.M.; for the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res. 2006. 21 (2): 292-9.
- Favus M.J. Postmenopausal osteoporosis and the detection of so-called secondary causes of low bone density. J Clin Endocrinol Metab. 2005. 90 (6): 3800-1.
- Garnero P., Vergnaud P., Hoyle N. Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis. Clin Chem. 2008. 54 (1): 188-96.
- Russell R.G.G., Watts N.B., Ebetino F.N., Rogers M.J. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporosis Int. 2008. 19: 733-759.
- Клинические рекомендации. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. Под ред. О.М. Лесняк, Л.И. Беневоленской. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. 270 с.



28 сентября – 1 октября 2010 г.
Москва, МВЦ «Крокус Экспо»

XI Всероссийский научный форум

Мать и дитя

XII Международная специализированная выставка



**Охрана здоровья
матери и ребенка 2010**

Организаторы:

Министерство здравоохранения и социального развития РФ

ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени В.И. Кулакова»

Конгресс-оператор ЗАО «МЕДИ-Экспо»

МЕДИ Экспо

Телефон/Факс: +7 (495) 721-88-66

e-mail: expo@mediexpo.ru

www.mediexpo.ru

www.mother-child.ru



Н.В. ТОРОПЦОВА

Научно-исследовательский
институт ревматологии
РАМН, Москва

Что мы знаем об эффективности ризедроната при остеопорозе

Остеопороз (ОП) – одно из наиболее распространенных заболеваний среди пожилых людей, для которого характерны снижение минеральной плотности и ухудшение качества кости, следствием чего является повышенная ее хрупкость. Последствия ОП в виде переломов позвонков и трубчатых костей обуславливают значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности. Риск любого перелома в течение жизни составляет около 40% и эквивалентен риску возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (1). Для женщин риск перелома бедра, наиболее грозного осложнения ОП, составляет 1:6, в то время как риск, например, рака молочной железы – 1:9 (2).

В соответствии с международной классификацией болезней ОП относится к 13 классу – «Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани». В связи с использованием передовых, в первую очередь, радиологических методов исследования, разработкой и внедрением новых методов профилактики и лечения, а также активной и целеустремленной просветительской

деятельностью Международного фонда остеопороза (IOF) и его 186 национальных обществ в 90 странах мира, в том числе и Российской Ассоциации по Остеопорозу (РАОП), социальная и медицинская значимость заболевания значительно возросли. Официальная регистрация заболеваемости ОП началась в РФ с 1999 г., а за прошедшие 10 лет (1999-2008 гг.) общее число зафиксированных случаев ОП среди взрослых жителей России увеличилось почти в 4 раза (с 31500 чел. в 1999 г. до 115530 чел. в 2008 г.). Существенное влияние на частоту выявляемости болезни оказало улучшение технической базы для диагностики, а именно, поставка в медицинские учреждения костных денситометров, что позволило измерять минеральную плотность костной ткани (МПК) и ставить диагноз ОП.

ОП развивается постепенно и клинически нередко выявляется уже после переломов, что послужило основанием называть его «скрытой эпидемией». Следует отметить, что частота ОП повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в последние десятилетия увели-

чение продолжительности жизни в развитых странах и связанной с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию частоты этого заболевания, делая его одной из важнейших проблем здравоохранения во всем мире.

В 2005 г. эксперты РАОП, специалисты различных областей медицины, разработали клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению ОП, включая глюкокортикоидный ОП, а в 2009 г. они были переработаны и дополнены (3). Рекомендации ранжированы по единой международной системе уровней доказательности. Несмотря на общие рекомендации, лечение ОП у конкретного больного нередко трудная задача и зависит как от интерпретации врачом состояния больного, так и от готовности пациента к длительной терапии. Оказание медицинской помощи больным ОП проводится на амбулаторном этапе, лечение и наблюдение длительное, в течение нескольких лет, при выявлении вторичных причин следует направлять на консультацию к специалисту (ревматологу, эндокринологу и др.).

Лечение ОП включает в себя как нефармакологические способы вмешательства, так и лекарственную терапию.

Медикаментозное лечение ОП представляет непростую задачу, особенно когда в анамнезе уже имеются переломы различной локализации, должно быть длитель-

Ризедронат необходимо принимать натощак сразу после подъема с постели, таблетку нужно запивать 1 стаканом чистой воды, а после приема следует находиться в вертикальном положении (сидя или стоя), в течение как минимум 30 минут. Результаты разных исследований свидетельствуют об эффективности ризедроната в лечении остеопороза, снижении риска переломов и вполне удовлетворительной переносимости.

ным, в связи с чем идет постоянный поиск высокоэффективных и недорогих препаратов. В настоящее время спектр лекарственных средств для лечения и профилактики ОП значительно расширился, их применение снижает риск отдельных переломов на 20-70%. Препаратами первого выбора патогенетической терапии являются азотсодержащие бисфосфонаты (БФ), в основе механизма их действия лежит подавление процессов резорбции остеокластами и восстановление процессов метаболизма костной ткани до предменопаузального уровня, что предотвращает микроархитектурные нарушения и потерю костной ткани. Сегодня в нашей стране уже достаточно хорошо известны врачам три препарата этого класса – алендронат, ибандронат и золедроновая кислота. Однако во всем мире, наряду с этими препаратами, широко применяется еще один препарат этого класса, который наряду с алендронатом является «золотым стандартом» лечения ОП – это ризедронат.

Эффективность применения ризедроната у больных ОП была доказана в ходе проведения нескольких рандомизированных клинических двойных слепых плацебо-контролируемых исследований (РКИ). Так, в двух 3-х летних РКИ у 3684 женщин в постменопаузе с установленным остеопорозом и переломами позвонков в анамнезе ризедронат назначался ежедневно в дозах 2,5 мг или 5,0 мг одновременно с 1000 мг кальция и 500 МЕ витамина D. Уже через год лечения частота новых переломов позвонков снизилась при приеме 5,0 мг на 61-65%, а через 3 года это снижение также оставалось на достаточно высоком уровне – 41-49% по сравнению с контролем ($p < 0,001$). Частота периферических переломов в течение 3-х лет терапии также уменьшилась на 33-39% (4, 5). Прием ризедроната уже в течение первых 6 месяцев привел к достоверному повышению МПК в поясничном отделе позвоночника, а через 3 года лечения прирост минеральной плотности составил +5,9%

в позвоночнике, +6,4% – в области большого вертела бедренной кости, +3,1 – в шейке бедра, +2,1% – в дистальном отделе предплечья по сравнению с приростом МПК в контрольной группе ($p < 0,001$).

На биопсийном материале при гистологическом исследовании не было выявлено нарушения процессов минерализации кости, а также повреждения костного мозга при приеме 5,0 мг ризедроната. Основываясь на гистоморфометрическом анализе, было показано, что прием данного препарата снижал костный обмен почти на 50% по сравнению с таковым при приеме плацебо. Прием ризедроната приводил к положительному балансу на уровне единицы ремоделирования, в результате чего отмечалось увеличение толщины кортикального слоя (+20%), в то время как в группе плацебо была отрицательная динамика (-11%) через 3 года лечения (5).

Переносимость препарата была удовлетворительная, при этом следует отметить, что частота нежелательных явлений (НЯ), связанных с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), была схожей во всех трех группах наблюдения. Большинство НЯ были легкой или средней степени тяжести, притом, что у 35% включенных в исследование больных в анамнезе были зафиксированы заболевания ЖКТ (5). Не было отмечено увеличения количества данных НЯ у больных, получавших в качестве сопутствующего лечения нестероидные противовоспалительные препараты и аспиринсодержащие препараты. При гастродуоденальной эндоскопии у больных, получавших в течение 3-х лет ежедневно ризедронат, изменения в пищеводе, желудке и 12-перстной кишке были схожими с таковыми при приеме плацебо (6).

В опубликованном в 2008 г. систематическом обзоре (7) проведена оценка эффективности ризедроната на снижение риска переломов на основе пяти мета-анализов, объединивших в целом десять РКИ,

и четырнадцати РКИ, не вошедших ни в один из этих мета-анализов. Объединенный анализ данных мета-анализов показал снижение риска переломов позвонков у женщин в постменопаузе через год лечения 2,5 мг/сут. и 5 мг/сут. ризедроната по сравнению с плацебо на 47% (95% ДИ 23%; 63%) и 62% (95% ДИ 44%; 75%) соответственно. В шести исследованиях, не включенных в мета-анализы, переломы были первичной точкой оценки. Значительное снижение риска переломов позвонков и периферических переломов при лечении ризедронатом по сравнению с плацебо показано в четырех из этих исследований, проведенных на популяции с высоким риском переломов (8-11). В одном РКИ, проведенном на молодых военнослужащих, не выявлено снижение риска стресс-переломов при профилактическом приеме ризедроната по сравнению с плацебо (12).

Кроме того, опубликовано 3 РКИ по сравнению различных доз ризедроната. Риск переломов не различался между группами. Однако переломы в этих исследованиях оценивались как нежелательные явления (вторичная точка оценки), а размер выборки не позволил определить различий между группами. В исследованиях, оценивавших переломы как первичную точку, но не сравнивавших различные дозы ризедроната в рамках одного исследования, показано снижение риска всех переломов, периферических переломов и переломов бедра при приеме 2,5 мг/сут. и снижение риска переломов позвонков на дозах 5,0 мг/сут. и 35 мг/нед. по сравнению с плацебо (7).

Эффективность ризедроната по снижению риска переломов у женщин в постменопаузе с остеопенией (МПК по Т-критерию от -1 до -2,5 SD) и без предшествующих деформаций позвонков была показана при проведении ретроспективного анализа 4-х РКИ. Было обнаружено, что прием 5,0 мг ризедроната в течение 3-х лет уменьшал риск любых переломов (позвонков и периферических)



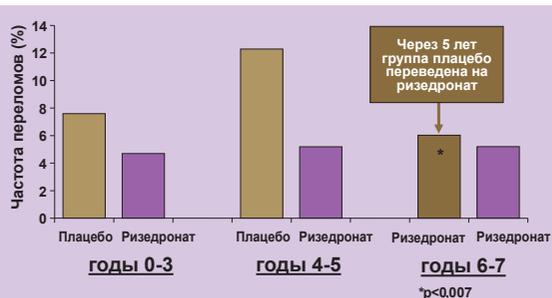


Рисунок 1. Влияние ризедроната на риск переломов позвонков: результаты 7-летнего исследования

на 73% (OR = 0,27, 95% ДИ 0,09-0,83, $p = 0,023$), а при раздельном анализе это снижение составляло для переломов позвонков – 56% ($p = 0,249$), для периферических переломов – 99% (OR = 0,09, 95% ДИ 0,01-0,71, $p = 0,022$) (13).

Изучение последствий ризедроната в течение года после прекращения приема препарата хотя и продемонстрировало снижение МПК в позвоночнике и шейке бедренной кости у пациентов, однако минеральная плотность в этих регионах оставалась достоверно выше этих показателей при включении в исследование и выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Также было отмечено увеличение уровней маркеров костного обмена до показателей в контрольной группе, выявленных через год после отмены плацебо. Однако, несмотря на эти «негативные» данные, риск переломов позвонков оставался низким и был на 46% ниже в группе, получавшей в течение 3-х лет ризедронат, по сравнению с груп-

пой плацебо (OR = 0,54, 95% ДИ 0,34-0,86, $p = 0,009$) (14).

На сегодняшний день имеются данные длительного приема ризедроната (5 и 7 лет) в ходе продления 3-х летнего РКИ. Так, 265 женщин принимали ризедронат ($n = 135$) или плацебо ($n = 130$) в течение 5 лет, при этом конечными точками исследования были не только динамика МПК и маркеров костного обмена, но и переломы (15). Риск переломов позвонков в группе получавшей исследуемый препарат был значимо снижен на 59% (95% ДИ 19-79%, $p = 0,01$), в то же время снижение риска периферических переломов составило 41%, однако из-за небольшого количества произошедших переломов этот показатель не достиг уровня статистической достоверности. Через 5 лет на фоне лечения был отмечен дальнейший прирост МПК в позвоночнике, который составил 9,3%, в области шейки бедра – +2,2%, а большого вертела – +5,7%, в то время как в группе плацебо отмечалась потеря костной массы. Ризедронат привел к снижению уровня маркеров костной резорбции уже через 3 месяца лечения, и это снижение было стабильным в течение всего 5-летнего периода лечения. Кроме того, через 6 месяцев терапии было зафиксировано снижение маркеров костеобразования в группе лечения и составило 18,4% к 5 году наблюдения. Во второй фазе продления (6-7 год) принимали участие всего 164 женщины, а закончили его 136 человек, при этом все пациенты получали ризедронат, включая группу плацебо.

В течение этого периода отмечался дальнейший подъем МПК (например, в позвоночнике он составил 11,5%), маркеры костного обмена оставались на предменопаузальном уровне, а частота переломов позвонков не отличалась от таковой в первой фазе продления (6%), что демонстрирует отсутствие снижения эффективности в отношении риска переломов по сравнению с 4-5 годом наблюдения. В тоже время отмечалось достоверное снижение риска переломов позвонков и во второй группе, которая стала принимать ризедронат только через 5 лет наблюдения ($p = 0,007$) (рисунок 1) (16).

Несколько плацебо-контролируемых РКИ посвящено эффективности ризедроната при глюкокортикоидном остеопорозе. В наиболее крупном из них (509 больных) продемонстрировано снижение риска переломов позвонков через 12 мес. на 58% и 70% при приеме 2,5 мг/сут. и 5 мг/сут. соответственно по сравнению с плацебо (17).

В 2008 г. опубликован систематический обзор Кокрановской электронной библиотеки, оценивший эффективность ризедроната 5 мг/сут. по сравнению с плацебо у женщин в постменопаузе. В мета-анализ включено 7 РКИ (14049 женщин). При первичной профилактике не было выявлено влияния ризедроната на риск переломов позвонков и периферических переломов. При вторичной профилактике показано снижение относительного риска переломов позвонков на 39% (OR = 0,61, 95% ДИ 0,50; 0,76) со снижением абсолютного риска на 5%. Отмечено значимое снижение относительного риска периферических переломов на 20% (OR = 0,80, 95% ДИ 0,72; 0,90) со снижением абсолютного риска на 2%, а риска перелома бедра – на 26% (OR = 0,74, 95% ДИ 0,59; 0,94) со снижением абсолютного риска на 1%. При объединении исследований по первичной и вторичной профилактике снижение риска переломов оставалось значимым как для переломов позвонков (OR = 0,63, 95% ДИ 0,51;

Оригинальный ризедронат зарегистрирован в России еще в 2001 г., однако в аптечной сети его нет. В 2010 г. зарегистрирован генерический ризедронат производства фирмы «Зентива» (Чешская Республика), 35 мг 1 раз/нед. Проведенные исследования по сопоставимости действия этих двух препаратов *in vitro* и *in vivo* показали их биоэквивалентность в отношении фармакокинетики и биодоступности. Таким образом, сегодня в нашей стране расширена линейка препаратов, с успехом применяющихся во всем мире для лечения ОП.

0,77), так и для периферических переломов (ОР = 0,80, 95% ДИ 0,72; 0,90). Ни в одном из проанализированных исследований не было определено значимых различий по нежелательным явлениям между группами. Однако по данным наблюдения возможен риск повреждений верхних отделов ЖКТ и в крайне малом числе случаев – остеонекроза челюсти (18).

И еще одна работа по изучению эффективности ризедроната в отношении периферических переломов, и в частности, переломов бедра, была проведена в ходе наблюдательного исследования в течение первого года лечения в реальной клинической практике. Одновременно изучалась по тем же параметрам и эффективность хорошо известного в нашей стране препарата алендроната (19). Для этого были сформированы 2 когорты женщин 65 лет и старше, одна из них составила 12215 человек, принимавших 35 мг ризедроната 1 раз в неделю, вторая (21615 пациенток) – 70 мг алендроната по той же схеме. Частота периферических переломов была на 18% ниже среди лиц, получавших ризедронат (2,0%), по сравнению с принимавшими алендронат (2,3%), а переломов бедра – ниже на 43% (0,4% и 0,6% соответственно). Ав-

торы не исключают влияние возможных систематических ошибок, которые встречаются при проведении такого рода работ, например, в данном случае изначально когорты различались по ряду входящих характеристик, которые могли в последующем привести к различиям в частоте переломов. Поэтому была проведена дополнительная статистическая обработка полученного материала, исключены из анализа пациентки с факторами риска, которые могли повлиять на частоту переломов. В конечном итоге результаты исследования не претерпели значимых изменений, а выводы этой работы остались прежними.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об эффективности ризедроната в лечении остеопороза, снижении риска переломов и вполне удовлетворительной переносимости.

Ризедронат необходимо принимать натощак сразу после подъема с постели, таблетку нужно запивать 1 стаканом чистой воды, а после приема следует находиться в вертикальном положении (сидя или стоя), в течение как минимум 30 минут. БФ могут вызывать побочные эффекты, связанные с поражением ЖКТ, а так же головную боль, боли в мышцах и костях,

снижение уровня кальция и фосфора в сыворотке крови, в редких случаях – сыпь и эритему. Соблюдение рекомендаций по приему препарата значительно снижает риск возникновения желудочно-кишечных НЯ. Противопоказания к их назначению: гиперчувствительность к препарату, тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 30 мл/мин.), гипокальциемия, беременность и грудное вскармливание, детский возраст. Следует помнить, что прием препаратов, влияющих на патогенез ОП, в частности БФ, должен проходить на фоне достаточного поступления кальция и витамина D с пищей или в виде лекарственных средств.

Оригинальный ризедронат зарегистрирован в России еще в 2001 г., однако в аптечной сети его нет. В 2010 г. зарегистрирован генерический ризедронат производства фирмы «Зентива» (Чешская Республика), 35 мг 1 раз/нед. Проведенные исследования по сопоставимости действия этих двух препаратов *in vitro* и *in vivo* показали их биоэквивалентность в отношении фармакокинетики и биодоступности. Таким образом, сегодня в нашей стране расширена линейка препаратов, с успехом применяющихся во всем мире для лечения ОП. 

Литература

- Kanis J.A. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet*. 2002. 359: 1929-1936.
- Cumming S.R., Melton L.J. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*. 2002. 359: 1761-1767.
- Клинические рекомендации «Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение». (под ред. проф. Л.И. Беневоленской и проф. О.М. Лесняк). ГЭОТАР-Медиа. Москва. 2009. 272 с.
- Harris S.T., Watts N.B., Genant H.K. et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and non-vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized control trial. *JAMA*. 1999. 282: 1344-1352.
- Reginster J.Y., Minne H.W., Sorensen O.H. and VERT Study Group. «Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis». *Osteoporos Int*. 2000. 11. 83-91.
- Lanza F.L., Rack M.F., Li L. et al. «Placebo-controlled, randomized, evaluator-blinded endoscopy study of risedronate vs. aspirin in healthy postmenopausal women». 2001. 2. S227.
- MacLean C., Newberry S., Maglione M. et al. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2008. 148 (3): 197-213.
- Sato Y., Kanoko T., Satoh K., et al. The prevention of hip fracture with risedronate and ergocalciferol plus calcium supplementation in elderly women with Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005. 165 (15): 1737-42.
- Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005. 64 (5): 811-6.
- Palomba S., Orio F.Jr., Manguso F. et al. Efficacy of risedronate administration in osteoporotic postmenopausal women affected by inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int*. 2005. 16 (9): 1141-9.
- Sato Y., Iwamoto J., Kanoko T. et al. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med*. 2005. 165 (15): 1743-8.
- Milgrom C., Finestone A., Novack V. et al. The effect of prophylactic treatment with risedronate on stress fracture incidence among infantry recruits. *Bone*. 2004. 35 (2): 418-24.
- Siris E.S., Simon J.A., Barton I.P. et al. Effects of risedronate on fracture risk in postmenopausal women with osteopenia. *Osteoporos Int*. 2008. 19: 681-686.
- Watts N.B., Chines A., Olszynski W.P. et al. Fracture risk remains reduced one year after discontinuation of risedronate. *Osteoporos Int*. 2008. 19: 365-372.
- Sorensen O.H., Crawford G.M., Mulder H. et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003. 32 (2): 120-126.
- Mellstrom D.D., Sorensen O.H., Goemaere S. et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2004. 75: 462-468.
- Wallach S., Cohen S., Reid D.M. et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int*. 2000. 67 (4): 277-85.
- 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. Jan. 23. (1): CD004523.
- Silverman S.L., Watts N.B., Delmas P.D. et al. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int*. 2007. 18: 25-34.

О.Б. ЕРШОВА,
К.Ю. БЕЛОВА

Ярославская
государственная
медицинская академия

Бивалос: использование результатов проведенных исследований в клинической практике

Остеопороз – это заболевание скелета, для которого характерно снижение прочности кости и повышение риска переломов. Прочность кости отражает интеграцию двух главных характеристик: минеральной плотности кости и качества кости (архитектоника, обмен, накопление повреждений, минерализация). Остеопороз является заболеванием опорно-двигательного аппарата, имеющим огромную социальную и экономическую значимость. Распространенность его неуклонно возрастает, что позволяет в настоящее время говорить об эпидемии этой патологии в мире. Социальная значимость остеопороза в первую очередь определяется его последствиями – переломами позвонков и костей периферического скелета, обуславливающими значительный подъем заболеваемости, инвалидности и смертности.

Вопросы лечения остеопороза в настоящее время активно и успешно разрабатываются. Если препарат признается патогенетическим средством для лечения остеопороза, то на этапе проведения клинических исследований он должен доказать свою эффективность в отношении целого ряда основных параметров. Прежде всего, это снижение риска одновременно **переломов позвоночника и внепозвоночных переломов** при длительном наблюдении (5 лет). Для внепозвоночных переломов должны быть оценены как переломы проксимального отдела бедренной кости, так и переломы крупных костей (таз, дисталь-

ный отдел бедра, проксимальный отдел большеберцовой кости, ребра, проксимальный отдел плечевой кости, предплечье). В первую очередь выполняются исследования для оценки эффективности при постменопаузальном остеопорозе, поэтому в исследуемую группу включаются женщины в постменопаузе с **высоким риском остеопоротических переломов**, основанном на известных факторах риска (возраст, МПК, предшествующие переломы, высокий костный метаболизм, семейная история переломов бедра, низкий ИМТ, курение или употребление алкоголя), которые могут привести к повышению 10-летней вероятности переломов, независимо от длительности постменопаузы.

Кроме того, препарат для лечения остеопороза должен продемонстрировать повышение минеральной плотности костной ткани (МПК), улучшение качественных параметров костной микроархитектоники, положительное влияние на параметры скорости костного метаболизма (влияние на маркеры костной резорбции и образования) и на показатели качества жизни.

Препараты первой линии для лечения остеопороза обладают всеми вышеперечисленными свойствами, доказанными в проведенных клинических многоцентровых рандомизированных исследованиях. К ним, в том числе, согласно Российским клиническим рекомендациям (1), относятся: стронция ранелат, бисфосфонаты, терипаратид.

Препарат **Бивалос** (стронция ра-

нелат) представляет собой соль органической ранеловой кислоты и два атома стабильного (нерадиоактивного) стронция. Отличительной чертой данного препарата является двунаправленность его действия, то есть он наряду со снижением активности костной резорбции является стимулятором костного образования. При этом результаты исследований *in vivo* полностью совпадают с данными *in vitro*, когда также получены доказательства снижения костной резорбции остеокластами в сочетании с увеличением костной формации остеобластами при применении стронция ранелата (2, 3). При этом механизм активного действия препарата на клеточном уровне изучается. Молекулярная близость стронция к кальцию позволяет предположить, что Sr^{2+} является агонистом экстрацеллюлярного кальций-чувствительного рецептора (CaR). На основании экспериментальных и клинических исследований были получены доказательства того, что стронция ранелат (Бивалос) обладает двойным механизмом действия, одновременно повышая активность образования костной ткани и снижая активность резорбции. Бивалос создает новую костную ткань благодаря стимуляции пролиферации клеток – предшественников остеобластов (пре-osteобластов). При этом, одновременно уменьшая дифференцировку клеток – предшественников остеокластов, стронция ранелат приводит к снижению количества зрелых остеокластов, подавляет активность самих остео-

кластов, что, в конечном итоге, еще больше снижает активность костной резорбции.

В нескольких работах показано, что стронция ранелат снижает дифференцировку и активность остеокластов, при этом, стимулируя клеточную пролиферацию преостеобластов и увеличивая количество остеобластов, что приводит к усилению костной формации (2, 3, 4). Есть данные, что CaR участвует во всех стадиях развития остеобластов.

Предварительные данные свидетельствуют, что CaR может содержать не только Ca²⁺, но и еще Sr²⁺. Можно предположить, что именно этот рецептор определяет анаболическую активность стронция в отношении кости, что и было показано в исследовании N. Chatteropadhyay et al. (4). Оказалось, что Sr²⁺ является агонистом кальций-чувствительного рецептора (CaR), и что этот рецептор запускает механизм целой серии биологических эффектов стронция ранелата. При этом стронций является более эффективным, чем CaR в некоторых клетках, используя другие пути утилизации и модулируя клеточный ответ. Данные исследования помогают лучше понять анаболический эффект стронция ранелата на остеобласты.

В другом исследовании (5) были обнаружены 2 эффекта стронция ранелата на остеобласты человека: увеличение дифференциации и минерализации с остеоцит-подобной клеточной формацией и увеличение соотношения OPG/RANKL. Будущие исследования должны подтвердить полученные результаты у пациентов, принимающих стронция ранелат, что поможет в установлении механизма влияния стронция на разобщение процессов костной формации и резорбции.

Более ясное понимание двойного механизма действия стронция ранелата пришло с получением данных о его влиянии на повышение экспрессии OPG остеобластами. Бивалос способствует репликации остеобластов и повышению экспрессии OPG, что приводит к снижению дифференцировки и актив-

ности остеокластов. Таким образом, Бивалос позитивно разобщает взаимосвязанные процессы костного обмена. Комбинация костеобразующих и антирезорбтивных эффектов Бивалоса приводит к восстановлению костного баланса в пользу образования костной ткани.

В настоящее время имеются данные двух крупных многоцентровых рандомизированных исследований III фазы SOTI и TROPOS. Целью исследования SOTI была оценка влияния препарата на переломы позвоночника, а в исследовании TROPOS основной конечной точкой были внепозвоночные переломы. В оба исследования были включены 6740 женщин с постменопаузальным остеопорозом, средний возраст составил 74,0 ± 6,2 года. Исследования проводились на протяжении 5 лет, больным назначался Бивалос в дозе 2 г в сутки или плацебо и ежедневно – дополнительные препараты кальция и витамина D.

При оценке влияния данного препарата на риск возникновения переломов были получены довольно значимые положительные результаты. При длительной терапии отмечено снижение риска возникновения перелома позвонков на 49% через 1 год, на 41% через 3 года и на 24% – через 5 лет лечения по сравнению с плацебо. Что касается внепозвоночных переломов, риск их возникновения уменьшался на 16% через 3 года лечения (6) и на 15% – через 5 лет, что говорит о продолжительности действия препарата в отношении снижения риска переломов (7). Снижение риска переломов проксимального отдела бедренной кости было отмечено только в популяции с высоким риском этого события (женщины в возрасте 74 лет и старше, с минеральной плотностью костной ткани поясничного отдела позвоночника и шейки бедра ≤ -2,4) на 43% через 5 лет терапии (8).

Таким образом, проведенные исследования показали эффективность данного препарата по всем основным критериям. В настоящее время стронция ранелат, согласно большинству национальных рекомендаций по остеопорозу, является препаратом выбора для лечения постменопаузального остеопороза.

Кроме того, на основании проведенных исследований были выделены и некоторые особые подгруппы пациентов, у которых получен значимый положительный результат. Во-первых, следует отметить тот факт, что лечение стронция ранелатом получила большая подгруппа женщин пожилого и даже старческого возраста (старше 80 лет). В связи с этим был проведен, так называемый, интегральный анализ эффективности по результатам

Препарат Бивалос (стронция ранелат) представляет собой соль органической ранеловой кислоты и два атома стабильного (нерадиоактивного) стронция. Отличительной чертой данного препарата является двунаправленность его действия, то есть он наряду со снижением активности костной резорбции является стимулятором костного образования. При этом результаты исследований *in vivo* полностью совпадают с данными *in vitro*, когда также получены доказательства снижения костной резорбции остеокластами в сочетании с увеличением костной формации остеобластами при применении стронция ранелата.

обоих исследований, который показал высокую эффективность Бивалоса по профилактике возникновения новых переломов. Так, риск переломов позвонков снижался на 59% через 1 год терапии, на 32% и 31% через 3 и 5 лет соответственно. Такие же значимые результаты получены и по внепозвоночным переломам (41%, 31% и 26% через 1, 3 и 5 лет соответственно). Столь высокая эффективность препарата в данной группе пациентов объясняется в первую очередь механиз-



мом его действия. Бивалос стимулирует костное образование, что особенно значимо при сенильном остеопорозе (9, 10).

Среди пациенток, принимавших участие в исследовании, были и женщины с остеопенией. При проведении подобного анализа оказалось, что использование стронция ранелата эффективно и в этой подгруппе больных, риск переломов тел позвонков у них уменьшился значительно (на 62% через 3 года) (11).

В ходе проведения анализа результатов был высчитан еще один показатель, который особенно удобен и понятен при работе с пациентами – параметр NNT (Number Need to Treat). Он отражает снижение абсолютного риска события (ARR), то есть арифметического различия между частотой какого-то исхода при назначении лечения (или при его отсутствии), за конкретный промежуток времени. В случае лечения остеопороза показатель NNT дает нам ответ на простой вопрос: сколько больных мы должны пролечить данным препаратом в течение определенного промежутка времени, чтобы предотвратить один перелом? (12). В соответствии с этим получены следующие результаты: при приеме стронция ранелата в течение 3-х лет для предотвращения одного перелома позвонка нужно пролечить 9 пациентов с остеопорозом (для сравнения, у ибандроната этот показатель составляет 21). Число женщин, которые должны принимать препарат на протяжении 3-х лет для

предотвращения одного перелома проксимального отдела бедренной кости также меньше, чем у бисфосфонатов (48 против 91).

Часто в клинической практике возникает вопрос: насколько эффективно использование препарата у данного пациента? Если мы видим изменение МПК, полученное в динамике на фоне регулярного приема препарата, то насколько мы уверены в снижении риска переломов у него?

Проведенные эпидемиологические исследования показали, что у нелеченных пациентов низкая МПК достоверно коррелирует с повышением риска переломов (13, 14). Множество рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали, что препараты для лечения остеопороза улучшают МПК и снижают риск переломов (15, 16, 17, 18, 19). Однако предполагаемый уровень изменений МПК, который приводит к снижению риска переломов, абсолютно неодинаков для разных лекарственных средств. И хотя степень изменения МПК при лечении фармакологическими агентами колеблется в широких пределах, полученные в исследованиях данные по снижению риска переломов у них достаточно схожи. Каждый лекарственный препарат воздействует на силу кости через свои механизмы действия на уровне костной ткани, улучшая параметры качества кости, поэтому и взаимодействие между изменением МПК и риском переломов у них различны (20).

Для стронция ранелата в проведенных исследованиях было показано достоверное снижение риска позвоночных (6), внепозвоночных (7) переломов, а также снижение риска переломов проксимального отдела бедра в группе пациентов высокого риска. Более того, все проведенные исследования показали достоверное повышение МПК в позвоночнике, шейке бедра и общем показателе бедренной кости во всех леченных группах больных (6, 7, 21, 22). Взаимоотношения между измеренной МПК и снижением риска переломов при длительном лечении данным препаратом тем более интересны, так как известно, что стронций обладает большей атомной массой, чем кальций, что влияет на полученный результат. В связи с этим был проведен анализ между параметрами, измеренными при проведении рентгеновской абсорбциометрии через 1 и 3 года лечения, и снижением риска позвоночных и внепозвоночных переломов. В результате проведенного анализа были получены следующие данные: на каждый процент повышения МПК в шейке бедра и общем показателе бедра приходится снижение риска переломов позвонков на 3% (95% CI = 1-5%) и 2% (95% CI = 1-4%), соответственно за 3-летний период (23). При продолжении терапии на каждый 1% прироста МПК риск клинических переломов снижался на 5%. В то же время изменения МПК в позвоночнике за 3 года лечения не ассоциировались достоверно со снижением риска новых переломов позвонков ($p = 0,10$). Не было получено также достоверной взаимосвязи с появлением новых внепозвоночных переломов, хотя отмечена тенденция по МПК шейки бедра ($p = 0,09$) и общего показателя бедренной кости ($p = 0,07$). Таким образом, повышение МПК шейки бедра через 3 года терапии Бивалосом позволяет объяснить 76% эффективности этого препарата в снижении риска переломов за этот период. Полученные данные дают возможность не только оценить эффективность препарата, но и повысить приверженность пациентов к лечению. ➡

На основании экспериментальных и клинических исследований были получены доказательства того, что стронция ранелат (Бивалос) обладает двойным механизмом действия, одновременно повышая активность образования костной ткани и снижая активность резорбции. Бивалос создает новую костную ткань благодаря стимуляции пролиферации клеток – предшественников остеобластов (пре-osteобластов). При этом, одновременно уменьшая дифференцировку клеток – предшественников остеокластов, стронция ранелат приводит к снижению количества зрелых остеокластов, подавляет активность самих остеокластов, что, в конечном итоге, еще больше снижает активность костной резорбции.

БИВАЛОС®

Стронция ранелат

- ▶ Единственный препарат, который одновременно стимулирует образование и уменьшает резорбцию кости¹

«Восстанавливает и нормализует физиологический обмен в костной ткани»²

- ▶ Снижает риск переломов позвонков и шейки бедра³⁻⁴



Состав: Одно саше содержит действующее вещество: Стронция ранелат 2 г. Вспомогательные вещества: аспартам (E951), мальтодекстрин, маннитол. **Способ применения и дозы:** Внутрь. Рекомендуемая доза составляет 2 г (содержимое одного саше) в сутки. Рекомендуется препарат БИВАЛОС перед сном. **Показания к применению:** Лечение остеопороза у женщин в период менопаузы с целью снижения риска переломов позвонков и шейки бедра. **Свойства:** БИВАЛОС является негормональным лекарственным препаратом для лечения остеопороза у женщин в постменопаузе. Стимулирует формирование и ингибирует резорбцию костной ткани, нормализует структуру кости, значительно уменьшает риск переломов позвонков и шейки бедра. **Противопоказания:** Известная повышенная чувствительность к стронция ранелату и любому из вспомогательных веществ препарата. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** Молоко и молочные продукты, а также лекарственные средства, содержащие кальций, могут уменьшить биодоступность стронция ранелата примерно на 60-70%. В этой связи прием препарата БИВАЛОС и указанных веществ должен разделяться промежутком времени не менее 2 часов. Прием антацидных препаратов через 2 часа после приема стронция ранелата. При назначении антибиотиков из группы тетрациклинового или хинолонового ряда лечение препаратом БИВАЛОС следует приостановить. **Побочное действие:** общие: тошнота, диарея, головная боль и раздражение кожи. Данные эффекты выражены слабо, носят кратковременный характер и обычно не требуют прекращения приема препарата. **Предосторожность в применении:** В связи с отсутствием данных по безопасности применения стронция ранелата у больных с тяжелой почечной недостаточностью, препарат не рекомендуется назначать больным с клиренсом креатинина менее 30 мл/мин. БИВАЛОС должен с осторожностью применяться у больных с высоким риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ), в том числе, у больных с эпизодами ВТЭ в анамнезе. Наличие в препарате БИВАЛОС вспомогательного вещества аспартам может вызвать нежелательную реакцию у больных фенилкетонурией.



1 пакетик (саше) в день

Стронция ранелат, согласно проведенным исследованиям, оказывает значимое влияние и на качество жизни пациенток. Известно, что данное заболевание сопровождается развитием болевого синдрома в спине, который связан с наличием деформационных изменений тел позвонков. Чаще боли носят хронический характер, усиливаются в вертикальном положении и при физической нагрузке, выполнении домашней работы, при сотрясении тела. Периодически, при возникновении новых переломов тел позвонков, боль приобретает острый характер. Наличие болевого синдрома ограничивает способность пациентов к выполнению привычных физических нагрузок, самообслуживанию, занятиям хобби, что часто приводит к формированию депрессии. Поэтому при лечении лиц с остеопорозом немаловажную роль играет борьба с болью и улучшение в целом качества жизни пациентов.

В проведенном исследовании SOTI был использован специфический опросник качества жизни для пациентов, страдающих остеопоро-

зом, QUALIOST и широко известный SF-36. В течение 3-х лет проводилось сравнение качества жизни больных, страдающих остеопорозом, на фоне приема стронция ранелата и при применении плацебо (24). Отмечено достоверное улучшение качества жизни в основной группе при оценке по шкале QUALIOST ($p = 0,016$). У этих пациентов оказались более благоприятные показатели по эмоциональной и физической составляющей ($p = 0,019$ и $0,032$ соответственно, против плацебо). Отмечена тенденция к более высокому качеству жизни и по опроснику SF-36, хотя и недостоверная между группами. Через 3 года лечения в группе, принимавшей препарат, число пациенток без боли в спине было существенно выше (+ 31%), $p = 0,005$, с достоверным эффектом с первого года лечения ($p = 0,023$).

Что касается переносимости стронция ранелата, отмечена высокая безопасность данного вида лечения. Частота побочных эффектов и серьезных нежелательных явлений не превышала таковую в группе плацебо. Наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота,

диарея, головная боль, дерматит и экзема. Указанные нежелательные явления в целом были характерны в начальной стадии лечения препаратом и в дальнейшем проходили. Кроме того, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении данного препарата у больных с наличием венозной тромбоэмболии в анамнезе. Проведенный анализ показал повышение частоты венозных тромбозов по сравнению с группой плацебо (0,9% в группе Бивалоса против 0,6% в группе плацебо), хотя частота возникновения данного осложнения при этом была сопоставима с таковой по данным эпидемиологических исследований у пациентов этой возрастной группы (в целом в возрасте старше 75 лет частота тромбоэмболий составляет 1,2%) (25).

Таким образом, препарат Бивалос (стронция ранелат) является препаратом первой линии для лечения остеопороза, который значительно снижает риск переломов, улучшает качество жизни пациентов, хорошо переносится и является удобным для применения его в клинической практике. 

Литература

1. Под ред. Лесняк О.М., Беневоленской Л.И. Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 270 с.
2. Baron R., Tsouderos Y. In vivo effects of S12911-2 on osteoclasts function and bone marrow macrophage differentiation. *Eur J Pharmacol.* 2002. 450: 11-7.
3. Takahashi N., Saaki T., Tsouderos Y., Suda T. S12911-2 inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. *J Bone Mineral Res.* 2003. 18: 1082-1087.
4. Chattopadhyay N., Quinn S.J., Kifor O., Ye C., Brown E.M. The calcium-sensing receptor (CaR) in involved un stroncium ranelate-induced osteoblast proliferation. *Biochemical Pharmacology.* 2007. 438-447.
5. Boivin G., Meunier P.J. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporosis Int.* 2003. 14 (Suppl 3): S19-S24.
6. Meunier P.J., et al. 2004. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 350: 459-468.
7. Reginster J.Y., et al. 2005. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2816-2822.
8. Reginster J.Y., et al. Osteoporosis Int. 2007. 18 (suppl 13): OC4.
9. Seeman E., Vellas B., Benhamou C., et al. Strontium ranelate reduced the risk of vertebral and nonvertebral fractures in women eighty years of age and older. *J Bone Miner Res.* 2006. 21: 1113-1120.
10. Seeman E., Vellas B., Benhamou C., et al. Sustained 5-year vertebral and nonvertebral fracture risk reduction with strontium ranelate in elderly women with osteoporosis. *Osteoporosis int.* 2006. 18: 1-13.
11. Sawicki A. et al. Osteoporosis Int. 2004. 15: S119 (P4305A).
12. Ringe J.D., Doherty J.G. Absolute risk reduction in osteoporosis: assessing treatment efficacy by number needed to treat. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-009-1311-y.
13. Cummings S.R., et al. 1993. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 341: 72-75.
14. Melton 3rd L.J., et al. 1993. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res.* 8: 1227-1233.
15. Marshall D., Johnell O., Wedel H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 312: 1254-1259.
16. Reginster J., et al. 2000. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporosis Int.* 11 :83-91.
17. Ettinger B, et al. 1999. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 282: 637-645.
18. Neer R.M., et al. 2001. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 344: 1434-1441.
19. Harris S.T., et al. 1999. 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.* 282: 1344-1352.
20. Meunier P.J., et al. 2004. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 350: 459-468.
21. Reginster J.Y., et al. 2005. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 90: 2816-2822.
22. Reginster J.Y., Meunier P.J. 2003. Strontium ranelate phase 2 dose-ranging studies: PREVOS and STRATOS studies. *Osteoporosis Int.* 14. Suppl 3: S56-S65.
23. Bruyere O. Relationship between bone mineral density changes and fracture risk reduction in patients treated with strontium ranelate. *J. of Clin. End.& Met.* 92 (8): 3076-3081.
24. Marquis P. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in postmenopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2008. 19: 503-510.
25. Protelos European Summary of Product Characteristics.

Всемирная Ассоциация Репродуктивной Медицины (WARM)
Клиника экстракорпорального оплодотворения
(ЭКО) «Альтравита», г. Москва, Россия



5-й Международный Конгресс Всемирной Ассоциации Репродуктивной Медицины WARM-2010

Центр Международной Торговли
10-13 октября 2010

www.warm2010.ru

Тел./Факс: +7 (495) 726-5135

E-mail: warm2010@onlinereg.ru



В.П. СМЕТНИК,
д.м.н., профессор

А.А. ГАВИСОВА,
к.м.н.,

А.Г. БУРДУЛИ

Научный центр
акушерства, гинекологии
и перинатологии
им. В.И. Кулакова

Эффективность двухфазной гормонотерапии при сниженной минеральной плотности костной ткани, обусловленной аменореей

Дефицит половых гормонов, наблюдаемый при аменореях, может приводить к снижению плотности костной ткани. Использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ) является патогенетическим видом антирезорбтивной терапии при снижении минеральной плотности костной ткани (МПК).

В исследовании были включены 54 пациентки с вторичной аменореей и с диагностированной остеопенией, из них 34 пациентки принимали ЗГТ в течение года и 20 пациенток с аменореями без гормонотерапии (группа контроля). Минеральную плотность костной ткани определяли методом двухэнергетической рентгеновской остеоденситометрии (DXA). В качестве биохимического маркера резорбции исследовался β -CrossLaps исходно, через 3 и 6 месяцев. По результатам было выявлено, что у пациенток с аменореями имеется снижение МПК в

поясничном отделе позвоночника (L_1 - L_{IV}) и дистальном отделе предплечья (RUD), а также повышение активности β -CrossLaps исходно. Применение ЗГТ тормозит процессы костной резорбции с достоверным снижением β -CrossLaps через 3-6 месяцев от начала терапии. Прибавка МПК в L_1 - L_{IV} и RUD у пациенток с гормонотерапией составила 4,5% и 3,2% соответственно. Полученные нами результаты позволяют заключить, что маркер костной резорбции β -CrossLaps является важным диагностическим критерием в оценке снижения МПК в L_1 - L_{IV} и RUD и эффективности ЗГТ на ранних этапах.

Известно, при дефиците половых гормонов в репродуктивном периоде возможно развитие различных метаболических нарушений, в том числе снижение минеральной плотности костной ткани (МПК) с развитием остеопении или остеопороза и остеопоротических переломов (6, 13). Предполагается, что

механизмы костных потерь при гипогонадизме аналогичны постменопаузальным потерям.

При длительной гипоэстрогении поражаются кости скелета, богато представленные метаболически активной губчатой тканью за счет активации обмена костной ткани и, в частности, доминирования резорбции. В настоящее время существуют лечебные подходы, направленные на остановку или замедление резорбции костной ткани и развития остеопороза. Антирезорбтивный эффект позволяет предотвратить дальнейшее снижение костной массы и активировать костеобразование. Одним из видов антирезорбтивной терапии является заместительная гормональная терапия (ЗГТ). Для оценки процессов костного ремоделирования наиболее информативны биохимические маркеры костной ткани, так как они могут применяться многократно для контроля эффективности лечения в отличие DXA.

Целью проведенного исследования явилось изучение эффективности комбинированной эстроген-гестагенной гормональной терапии (Фемостон 2/10) у пациенток со вторичной аменореей и снижением МПК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В соответствии с поставленной целью обследовано 54 пациентки в возрасте от 20 до 40 лет со вторичной гипер- и гипогонадотропной аменореей с диагностированным снижением МПК без переломов и не принимавшие ранее ЗГТ. В исследование не вошли пациентки с маточ-

Одним из половых стероидов, входящих в состав ЗГТ, является прогестерон, обладающий способностью предотвращать потерю костной ткани. В настоящее время актуальным является вопрос поиска «идеального» гестагена с минимальными побочными действиями. Подобными свойствами обладает дидрогестерон, который входит в состав препарата Фемостон 2/10. Установлено, что Фемостон 2/10 является эффективным остеопротекторным средством, которое может использоваться для профилактики и лечения симптомов эстрогендефицита не только у женщин старшей возрастной группы, но и для коррекции метаболических изменений у молодых женщин.

ной формой аменореи, синдромом Рокитанского-Кюстера; аменореей на фоне эндокринных заболеваний (патология щитовидной железы, коры надпочечников и т.д.), аменореей, вызванной приемом лекарственных средств (глюкокортикоидов, метоклопрамида, фенотиазина), а также имеющие указания на возможные тромбофилические состояния в анамнезе; пациентки с хронической почечной, печеночной недостаточностью и кишечной мальабсорбцией. В итоге, в лечебную группу вошли 34 пациентки (с преждевременной недостаточностью яичников $n = 17$; гипогонадотропной аменореей $n = 17$), группу контроля составили 20 пациенток с аменореями и сниженной МПК (по Т-кр. < -1 SD), отказавшиеся от гормонотерапии по объективным и субъективным причинам. Группы сопоставимы по возрасту, длительности аменореи. Средний возраст пациенток составил $30,6 \pm 1,4$ года. Продолжительность аменореи составила $6,0 \pm 0,9$ года.

Клиническая характеристика группы контроля представлена в таблице 1.

Минеральную плотность костной ткани (МПК) определяли методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Lunar Prodigy (ID 13113). МПК измеряли в поясничном отделе позвоночника (L_1-L_{IV}), в шейке бедренной кости (Neck) и в дистальном отделе предплечья (RUD), областях, наиболее подверженным переломам. Оценка МПК у молодых женщин проводилась по Т-критерию – в стандартных отклонениях (SD) от нормативных показателей пиковой костной массы здоровых женщин, так как использование Z-критерия неинформативно для определения остеопороза (11). В зависимости от выраженности снижения МПК различают неизмененную МПК до -1 SD, остеопению от -1 до $-2,5$ SD, остеопороз – менее $-2,5$ SD и более. Динамику МПК в ходе исследования оценивали по изменению в процентах от исходного абсолютного значения МПК через 12 месяцев.

Поскольку контрольная денситометрия показана только через 9-12 месяцев, эффективность проводи-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток с аменореями		
Критерии	Группа ЗГТ (n = 34)	Группа контроля (n = 20)
Возраст	$30,6 \pm 1,4$	$28,6 \pm 2,1$
ИМТ, кг/м ²	$21,6 \pm 1,1$	$21,5 \pm 1,4$
Длительность аменореи	$6,0 \pm 0,9$	$5,8 \pm 1,3$
Эстрадиол, пмоль/л	$102 \pm 8,4$	$97,1 \pm 7,6$
Употребление кофе (более 5 чашек в день)	29 (85,3%)	18 (90%)
Гиподинамия	27 (79,4%)	18 (90%)
Употребление молочных продуктов	17 (50,0%)	8 (40%)

Таблица 2. Характеристика исходных данных о МПК в различных отделах скелета		
Исследуемый сегмент по T _{sp} (SD)	Лечебная группа (n = 34)	Группа контроля (n = 20)
L ₁ -L _{IV}	$-1,63 \pm 1,07$	$-1,78 \pm 0,93$
Neck	$-0,40 \pm 0,06$	$-0,27 \pm 0,03$
RUD	$-1,54 \pm 0,88$	$-1,40 \pm 0,61$

мой терапии в ранние сроки оценивалась с помощью биохимических тестов. Активность костной резорбции и мониторинг антирезорбтивной терапии определяли по уровню маркера костной резорбции в сыворотке крови β -CrossLaps (продукта деградации С-телопептида коллагена 1 типа) исходно и через 3,6 месяцев терапии. Измерение β -CrossLaps в сыворотке крови проводилось радиоиммунометрическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Orion Diagnostica» (Finland) (норма менее 0,573 нг/мл для женщин репродуктивного возраста). Исходно всем пациенткам проводилось общеклиническое обследование.

Пациенткам, не имеющим противопоказаний и согласным принимать гормональную терапию, с целью восполнения дефицита эстрогенов был назначен двухфазный комбинированный эстроген-гестагенный препарат, представленный 17β -эстрадиолом (2 мг) и дидрогестероном (10 мг). Дидрогестерон лишен анаболических и андрогенных эффектов, не оказывает отрицательного влияния на систему гемостаза, липидный и углеводный обмен. Препарат применялся в непрерывном режиме по 1 табл. в день по схеме в течение 12 месяцев. Все пациенты принимали кальций (1000 мг) и витамин D₃ (800 ME) в качестве базисной терапии.

Математическая обработка данных проведена с помощью стан-

дартных статистических методов (t-критерия Стьюдента и критерия χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Поскольку на состояние костной ткани оказывают влияние и средовые факторы, мы уточнили некоторые показатели образа жизни. Так число пациенток-вегетарианок составило 50% ($n = 17$), употребляющих более 5 чашек кофе в день – 85,3% ($n = 29$), и 79,4% ($n = 27$) женщин охарактеризовали уровень своей физической активности, как гиподинамия. Более детально клиническая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1.

Исходная характеристика МПК по различным отделам скелета по данным остеоденситометрии представлена в таблице 2. Средние значения Т-кр. в лечебной группе в поясничном отделе позвоночника L_1-L_{IV} и в дистальном отделе предплечья (RUD) составили $-1,63 \pm 1,07$ SD и $-1,54 \pm 0,88$ SD. Статистически достоверной разницы по степени снижения МПК между группами не выявлено.

Как следует из таблицы 2, снижение МПК исходно более выражено в области поясничного отдела позвоночника в L_1-L_{IV} и в дистальном отделе предплечья RUD в обеих группах, а именно в местах доминирования трабекулярной костной ткани. 

Таблица 3. Динамика МПК на фоне терапии Фемостон 2/10 через 12 месяцев

Исследуемый сегмент		Лечебная группа (ЗГТ)	Группа контроля (без ЗГТ)
L ₁ -L _{IV}	фон г/см ²	0,866 ± 0,131	0,917 ± 0,128
	12 мес., г/см ²	0,924 ± 0,076	0,887 ± 0,024
	изменение Z в %	4,5* ± 0,09	-1,7* ± 0,08
	изменение в г/см ²	0,058* ± 0,007	-0,030* ± 0,005
	p**	< 0,05	
Neck	фон г/см ²	0,949 ± 0,027	1,113 ± 0,028
	12 мес., г/см ²	0,953 ± 0,036	1,099 ± 0,045
	изменение Z в %	0,36 ± 0,04	-0,62 ± 0,04
	изменение в г/см ²	0,004 ± 0,008	-0,014 ± 0,003
	p**	> 0,05	
RUD	фон г/см ²	0,417 ± 0,054	0,402 ± 0,031
	12 мес., г/см ²	0,440* ± 0,083	0,389 ± 0,204
	изменение Z в %	3,2 ± 0,07	-1,1 ± 0,06*
	изменение в г/см ²	0,023* ± 0,012	-0,013* ± 0,002
	p**	< 0,05	

*p < 0,05 – в сравнении с исходными данными; **p – в сравнении с контрольной группой

Через год в группе пациенток, получавших эстроген-гестагенную терапию (Фемостон 2/10) и в группе контроля (без ЗГТ) наблюдаются разнонаправленные изменения (таблица 3). Как показано в таблице 3, статистически достоверная прибавка МПК наблюдалась в L₁-L_{IV} поясничного отдела позвоночника (-1,58 ± 1,07 SD) и в дистальном отделе предплечья RUD (-1,41 ± 0,77SD) по сравнению с группой контроля (p < 0,05). Прибавка МПК в указанных сегментах на фоне гормонотерапии за год составила, соответственно, около 4,5% и 3,2%.

В группе контроля выявлена статистически достоверная отрицательная динамика с продолжающимся снижением МПК во всех исследуемых зонах.

Исходно показатель костной резорбции β-CrossLaps был выше нормативных значений, что говорит о дисбалансе в процессах костного ремоделирования с преобладанием остеокластной активности. Только лишь у 7,4% (n = 4) пациенток с гипогонадизмом показатель β-CrossLaps соответствовал нормативным значениям, тогда как по ДХА была выявлена остеопения.

Средний показатель уровня β-CrossLaps исходно у пациентов на фоне гормонотерапии составил 0,65 ± 0,06 нг/мл (рисунок 1), что выше уровня определяемого в сыворотке крови женщин репродуктивного возраста (до 0,57 нг/мл).

На фоне заместительной гормональной терапии Фемостон 2/10 к 3-ему месяцу показатель β-CrossLaps достоверно снизился более чем на 33,8%, а к 6-ому более чем на 36,9% по сравнению с исходными данными (p < 0,001).

С помощью корреляционного анализа было выявлено, что степень увеличения активности маркера костной резорбции β-CrossLaps находится в прямой зависимости от длительности аменореи (r = 0,46, p < 0,05). При сопоставлении данных МПК L₁-L_{IV} и RUD с показателями β-CrossLaps была выявлена тенденция к значительным костным потерям при повышении костной резорбции. Степень снижения МПК была обратно пропорциональна длительности аменореи (r = -0,38, p < 0,05).

ОБСУЖДЕНИЕ

Основная роль в патогенезе вторичного снижения МПК при аменорее, как и в постменопаузе, принадлежит дефициту эстрогенов, который приводит к повышению активности остеокластов и способствует резорбции костной ткани. Безусловно, наиболее логично и целесообразно при эстрогендефицитных состояниях использовать ЗГТ (8). Гормонотерапия натуральными половыми стероидами позволяет приостановить потери МПК, благодаря блокированию резорбтивных процессов.

Большинство рандомизированных исследований последних лет и рекомендаций сводится к профилактическому применению ЗГТ (5, 10) в постменопаузе. Несмотря на это, актуальность проблемы профилактики, достаточности дозы и безопасности антирезорбтивной терапии при вторичном снижении МПК (аменорее) сохраняется. Для лечения и профилактики остеопороза применяют также и негормональные антирезорбтивные средства – бисфосфонаты (алендронат) (5, 10, 11, 17).

Проведенный анализ данных, характеризующих состояние костной ткани, показал, что наибольшее снижение МПК у пациенток с аменореей различного генеза было выявлено в поясничном отделе позвоночника и в дистальном отделе предплечья – сегментах скелета с доминированием губчатого вещества костной ткани, что совпадает с данными литературы (13). При изучении влияния средовых факторов риска развития остеопороза, обращают на себя внимание: гиподинамичный образ жизни и употребление кофе (более 5 чашек в день), и наличие только у половины женщин в рационе питания продуктов, богатых кальцием.

Через 12 месяцев динамика МПК в группе ЗГТ и группе контроля. Так, в лечебной группе прибавка МПК в поясничном отделе позвоночника L₁-L_{IV} и дистальном отделе предплечья RUD составила соответственно около 4,5% и 3,2%, что совпадает с данными других крупных исследований об изучении влияния ЗГТ на МПК и частоту остеопоротических переломов (12, 14, 20). В группе контроля выявлена статистически достоверная отрицательная динамика с продолжающимся снижением МПК во всех исследуемых зонах, что объясняется особенностями патогенеза остеопороза и механизмом действия гормонотерапии.

Известно, что влияние ЗГТ на костную ткань является дозозависимым. Так Lees и соавт. считают, что применение низких доз ЗГТ у женщин в пременопаузе не всегда оказывает остеопротекторное влияние на костную ткань, поскольку





фемостон[®]
17 β -эстрадиол + дидрогестерон

Ее благополучие сегодня и завтра



Циклический режим

- Эффективен с первых симптомов менопаузы
- Оптимальная имитация менструального цикла



Монофазный режим

- Низкодозированный режим для длительной терапии в постменопаузе
- Надежное отсутствие менструальноподобной реакции

Индивидуальное решение проблем климактерия

www.climax.ru

На правах рекламы



*p < 0,001 – достоверные отличия по сравнению с исходными данными

Рисунок 1. Изменение показателя β -CrossLaps на фоне эстроген-гестагенной терапии, (нг/мл)

в постменопаузе доказана эффективность применения Фемостона 1/5 (18). Для лечения остеопороза доза эстрогенов должна быть эквивалентна 2 мг эстрадиола-17 β , а использование пероральных форм способствует более ранней блокаде костной резорбции (7). Тем не менее, применение ЗГТ независимо от пути введения препаратов оказывает антирезорбтивное воздействие на костную ткань (2, 4, 15, 16).

В нашем исследовании подтвержден ранний антирезорбтивный эффект ЗГТ уже через 3 месяца по данным маркера костной резорбции β -CrossLaps. Полученные результаты совпадают с данными зарубежной литературы (11). По данным многоцентровых исследований, снижение уровней маркеров резорбции на 35% и более в течение 3-6 месяцев лечения свидетельствует об эффективности про-

димой антирезорбтивной терапии (1, 9). Тогда как высокие уровни данных маркеров связывают примерно с двукратным увеличением риска переломов (12). Маркер костной резорбции β -CrossLaps может использоваться для мониторинга эффективности проводимой антирезорбтивной терапии на ранних этапах. Степень снижения МПК и увеличение костной резорбции взаимосвязаны с длительностью аменореи. Следовательно, отсутствие своевременной патогенетической терапии в ранние сроки возникновения эстрогендефицита приводит к увеличению костного обмена с увеличением риска развития остеопоротических переломов. Костнопротективный эффект ЗГТ тем выше, чем раньше начато ее применение, поэтому ЗГТ следует начинать как можно раньше.

Полученные нами данные подтверждают точку зрения о том, что применение эстрогенов в составе ЗГТ для профилактики развития остеопороза при дефиците эстрогенов (амеорея) патогенетически обоснованно, благодаря выраженному антирезорбтивному действию (3, 4), однако его механизм по настоящее время продолжает активно изучаться.

Другим половым стероидом, также входящим в состав ЗГТ, является прогестерон, обладающий спо-

собностью предотвращать потерю костной ткани. В настоящее время актуальным является вопрос поиска «идеального» гестагена с минимальными побочными действиями. Подобными свойствами обладает дидрогестерон, который входит в состав препарата Фемостон 2/10. Установлено, что Фемостон 2/10 является эффективным остеопротекторным средством, которое может использоваться для профилактики и лечения симптомов эстрогендефицита не только у женщин старшей возрастной группы (3), но и для коррекции метаболических изменений у молодых женщин (4).

Таким образом, использование гормонотерапии натуральными половыми стероидами замедляет резорбцию с первых месяцев, с усилением костеобразования (по данным маркера костной резорбции), чем и обусловлен прирост МПК в поясничном отделе позвоночника и в дистальном отделе предплечья у пациенток с аменореями через 12 месяцев терапии Фемостоном 2/10.

ВЫВОДЫ

ЗГТ обладает доказанным системным влиянием и позволяет помимо коррекции симптомов гипоэстрогении воздействовать в том числе и на процессы костного ремоделирования. 

Литература

- Lindsay R. Дефицит эстрогенов // Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Под ред. Riggs B.L. и Melton L.J. Перевод с англ. СПб. «Бином». 2000. С. 153-180.
- Беневоленская Л.И., Лесняк О.М. Клинические рекомендации. Остеопороз: диагностика профилактика и лечение. М., 2006.
- Дьяконова А.А. Заместительная гормонотерапия некоторых поздних обменно-трофических нарушений у женщин в постменопаузе. Дис. канд. мед. наук. М., 2001.
- Зыряева Н.А. Системные изменения и их коррекция при гипогонадотропном гипогонадизме у женщин: Дис. канд. наук. 14.00.01/НЦ АГ и П РАМН. науч. рук. Назаренко Т.А. 2004.
- Риггз Б.Л., Мелтон А.Дж. 111. Остеопороз: этиология, диагностика, лечение. Пер. с англ. М. СПб. «Бином». «Невский диалект». 2000.
- Сметник В.П. Медицина климактерия. М., 2008.
- Сметник В.П., Болдырева Н.В. Дьяконова А.А. Сравнительная оценка эффективности пероральной, трансдермальной форм ЗГТ при лечении постменопаузального остеопороза и остеопении // Остеопороз и остеопатия. 2001. № 2. С. 28-31.
- Bjarnarson N.H., Christiansen C. Biochemical markers for monitoring of bone metabolism // J. Maturitas. 2000. Vol. 35. Suppl. 1. S. 45.
- Davas I., Altinas, Yoldemir T. et al. Effects of daily hormone therapy and alendronate use on bone mineral density postmenopausal women // Fertil. Steril. 2003. Vol. 80. P. 536-540.
- Evio S., Tiitinen A., Laitinen K. et al. Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis // J. Clinical Endocrinology Metabolism. 2003. Vol. 89. (2): 626-631.
- Gehlbach S. Strategies for prevention // Prevention and Treatment of Osteoporosis a clinicians guide. Edited by Cyrus Cooper. Stephen H. London. 2005. P. 103-118.
- Greendale G.A., Espeland M., Slone S. et al. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) safety follow-up study // Arch Intern Med. 2002. 162: 665-72.
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Health care guideline: diagnosis and treatment of osteoporosis. 5th edition. July 2006.
- Kanis J.A., Oden A., Johnell O. et al. The burden of osteoporotic fractures a method for setting interventions thresholds // Osteoporosis Int. 2001. 12: 417-27.
- Lees B., Stevenson J.S. The prevention of osteoporosis using sequential low-dose hormone replacement therapy with estradiol-17beta and dydrogesterone // Osteoporosis Int. 2001. 12: 251-8.
- Lindsay R. Hormone replacement therapy and osteoporosis // The Prescriber's Guide To Hormone Replacement Therapy edited by Malcolm Whitedhead. London. 2006. P. 19-23.
- Mosekilde L., Beck-Nielsen H., Sorensen O.H. et al. Hormonal Replacement therapy reduces forearm fracture incidence in recent postmenopausal women – results of the Danish osteoporosis prevention study // Maturitas. 2000. 36: 181-93.
- Stevenson J.C., Teter P., Lees B., «Maturitas». № 38. 2001. p. 197-203.
- Torgerson D. Age-related response to HRT. Climacteric. Book of abstracts. The 10th World Congress on the Menopause. Berlin. Germany. June 10-14. 2002. v.5, S 1, p. 28.
- Wells G., Tugwell P., Shea B. et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women // Endocr Rev. 2002. 23. 529-39.

Календарь мероприятий на II полугодие 2010 года

ГМУ УД Президента РФ, Романов пер., д. 2

8 СЕНТЯБРЯ

Дисплазия соединительной ткани в акушерской и гинекологической патологии

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 СЕНТЯБРЯ

Современные возможности диагностики и лечения органов пищеварения с позиций доказательной медицины

Руководитель: профессор **О.Н. Минушкин**, главный гастроэнтеролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

22-24 СЕНТЯБРЯ

Конференция Российского общества ринологов (г. Ярославль)

Руководитель: профессор **А.Н. Лопатин**, председатель Российского общества ринологов

30 СЕНТЯБРЯ

Современные подходы к диагностике и терапии деменции в рамках проведения Всемирного дня борьбы с болезнью Альцгеймера

Руководитель: академик РАМН **А.С. Тиганов**, главный психиатр ГМУ УД Президента РФ, главный психиатр МЗиСР РФ, директор ГУ НЦПЗ РАМН

20 ОКТЯБРЯ

Современная стратегия в лечении сахарного диабета

Руководитель: профессор **А.М. Мкртумян**, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии МГМСУ

10 НОЯБРЯ

Заболевания органов малого таза – междисциплинарная проблема

Руководитель: профессор **С.П. Даренков**, главный уролог ГМУ УД Президента РФ, заведующий кафедрой урологии РГМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава

24 НОЯБРЯ

Профилактика и лечение гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций

Руководители: академик РАМН **В.И. Покровский**, главный инфекционист ГМУ УД Президента РФ, директор ФГУН «ЦНИИЭ» Роспотребнадзора; профессор **А.В. Девяткин**, главный врач инфекционного корпуса ФГУ ЦКБП УД Президента РФ

1 ДЕКАБРЯ

Современные принципы восстановления репродуктивного здоровья

Руководитель: академик РАМН **Л.В. Адамян**, главный специалист по акушерству и гинекологии МЗиСР РФ, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО МГМСУ

15 ДЕКАБРЯ

Сердечная недостаточность (Школа ВНОК)

Руководители: профессор **С.Н. Терещенко**, руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности Института клинической кардиологии ФГУ РКНПК МЗиСР РФ, заведующий кафедрой скорой медицинской помощи ФПДО МГМСУ; профессор **Б.А. Сидоренко**, заместитель главного кардиолога ГМУ УД Президента РФ; профессор **Д.А. Затейщиков**, кафедра кардиологии и общей терапии ФГУ УНМЦ УД Президента РФ

В.М. ЕРМОЛЕНКО,
д.м.н., профессор,

Н.Н. ЧЕРНЫШЕВА,
к.м.н.,

Кафедра нефрологии
и гемодиализа РМАПО,
Москва

Кальцитриол: новые возможности известного соединения

Кальцитриол – активный метаболит витамина D₃, в течение многих лет применяется для лечения вторичного гиперпаратиреоза у больных с IV-V стадией хронической болезни почек. Наряду с традиционными органами-мишенями (почки, кишечник, паращитовидные железы), кальцитриол, взаимодействуя со специфическими ферментами (VDR) в различных органах и тканях, активно влияет на многие биологические процессы в организме, обеспечивая улучшение выживаемости больных на заместительной почечной терапии, осуществляя нефропротекцию при прогрессирующих нефропатиях, повышает резистентность к инфекциям. Настоящий обзор посвящен как традиционным, так и нетрадиционным эффектам кальцитриола.

Кальцитриол (1,25-дигидроксиголекальциферол) – метаболит витамина D (ВД), образующийся путем присоединения к нативному ВД двух гидроксильных групп (ОН) в 1 и 25 положении. Термином «витамин D» объединяют группу сходных по химическому строению (секостероиды) нескольких форм ВД (D₁ - D₃), из которых только D₂ и D₃ нашли широкое клиническое применение при различной патологии человека.

ВД традиционно относят к группе жирорастворимых витаминов, однако ВД не является собственно витамином, поскольку только за счет двухступенчатой метаболизации

превращается в активную форму и оказывает подобно гормону многообразные биологические эффекты путем взаимодействия со специфическими рецепторами в ядрах клеток различных органов и тканей. Поэтому оправдано образующийся в почках кальцитриол называют D-гормоном.

Открытие и уточнение механизмов действия ВД тесно связано с историей рахита, первое достоверное описание которого относится к середине XVII века, хотя инвалидирующие изменения скелета, связанные с недостаточным пребыванием на солнце по религиозным и другими соображениями, были известны еще в глубокой древности. В последней четверти XIX века данные аутопсий, проведенных в Бостоне и Лейдене, свидетельствовали, что у 80-90% умерших детей имелись признаки рахита. В 1822 г. J. Sniadecki распознал важность пребывания на солнце для лечения и предупреждения рахита, а T. Palm (1890) лечил рахит солнечными ваннами.

Экспериментальное изучение рахита началось в начале XX века, когда В. Mellanby и соавт. воспроизвели рахит у собак и лечили животных маслом печени трески. Ультрафиолетовое облучение продуктов, например, молока, усиливало его антирахитическое свойства. Аналогичный эффект достигался скормливанием коровам облученных ультрафиолетом дрожжей. Проведенные исследования позволили установить, что существуют 2 основные формы ВД: витамин D₃

(голекальциферол) и витамин D₂ (эргокальциферол). Источником холекальциферола являются животные продукты – рыбий жир, печень, яйца и т.д. Частично D₃ образуется в коже человека из 7 дегидрохолестерина под влиянием ультрафиолета, причем за ультрафиолетовые лучи конкурирует кожный меланин и людям с темной кожей необходимо более длительная ультрафиолетовая экспозиция, чем белокожим, для выработки равного количества холекальциферола. У пожилых людей кожная продукция D₃ снижена на 70% по сравнению с молодыми. В силу этого пожилым и темнокожим людям в физиологических условиях необходимо увеличивать потребление пищевого холекальциферола.

Эргокальциферол образуется из эргостерола под влиянием ультрафиолетового облучения. Эргостерол является основным компонентом мембран растительных клеток, выполняя ту же функцию, что и холестерин у животных и человека.

В организме человека и других млекопитающих витамины D₂ и D₃ включаются в хиломикроны, поступают в лимфатическую систему и в дальнейшем в циркуляцию, связываясь с белком-переносчиком (ДВП). В печени оба соединения подвергаются гидроксильрованию (присоединению группы ОН к атому углерода в 25 положении) с участием 25-гидроксилазы. 25(ОН) D (кальцидиол) – основная циркулирующая форма ВД, период полувыведения которого равен 14 дням, отражающая запасы ВД в ор-

ганизме, и концентрация которого коррелирует с развитием рахита у детей, остеопороза у взрослых и вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у больных с ХПН. Комплекс $25(\text{OH})\text{D}$ -Д-ДВП, профильтровавшись в почечных клубочках, связывается с мегалином плазматических мембран проксимальных канальцев и поступает в клетки канальцевого эпителия. В митохондриях $25(\text{OH})\text{D}$ высвобождается из связи с ДВП и конвертируется 1α -гидроксилазой в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -кальцитриол, являющийся активной формой ВД, участвующей в различных биологических реакциях и в регуляции минерального гомеостаза у здорового человека и больных ХБП.

Совместно с паратгормоном (ПТГ) кальцитриол обеспечивает стабильный уровень кальция в крови, повышая абсорбцию Ca^{2+} в желудочно-кишечном тракте, и способствует высвобождению кальция из скелета за счет усиления остеокластической резорбции, а также усиливает всасывание фосфата в кишечнике путем транслокации Na/P_i переносчика фосфата I^b типа из цитоплазмы на апикальную мембрану энтероцитов. В почках кальцитриол усиливает экспрессию мегалина в проксимальных канальцах, супрессирует активность 1α -гидроксилазы и активирует 24 -гидроксилазу, контролируя собственный гомеостаз, усиливает ПТГ-зависимую реабсорбцию кальция в канальцах, в костной ткани способствует дифференциации и созреванию остеокластов. Реагируя с VDR на парацитовидных железах (ПЦЖ), кальцитриол влияет на пролиферацию клеток железы и контролирует секрецию ПТГ.

Перчисленные эффекты кальцитриола осуществляются его взаимодействием со специфическими рецепторами (VDR) и комплексообразованием этой структуры с RXR (X рецептором ретиной кислоты). Образовавшийся комплекс (кальцитриол-VDR-RXR) поступает в ядро клеток, например, энтероцитов, где реагирует с D-респонсивным элементом (VDRE). Результатом взаимодействия является экспрессия на апи-

кальной мембране энтероцитов Ca-каналов, по которым кальций входит в энтероцит и с участием кальций связывающего белка (калбиндина 9К) быстро преодолевает внутриклеточные пространства и поступает в циркуляцию; одновременно усиливается транскрипция генов и синтез остеокальцина, остеопонтина, щелочной фосфатазы и снижается продукция провоспалительных цитокинов (интерлейкина-2 и интерлейкина-12), пептидов, родственных ПТГ.

При пищевом дефиците кальция ВД взаимодействует с VDR на остеобластах, индуцируя на плазматической мембране клеток экспрессию RANKL (лиганда рецептора активатора ядерного фактора (NF- κ B)). Рецептор активатора NF- κ B (RANK) плазматической мембраны преостеокластов, взаимодействует с RANKL, ускоряя дифференцировку преостеокластов в зрелые остеокласты. Последние, продуцируя HCl и коллагеназы, растворяют матрикс костной ткани, высвобождая кальций и фосфор в циркуляцию, поддерживая постоянный уровень кальция в крови. Таким образом, основной физиологической функцией ВД является поддержание нормального содержания в крови фосфора и кальция, необходимого для минерализации скелета, обеспечения метаболических функций, включая проведение возбуждения по нервам.

Традиционными органами-мишенями для кальцитриола считают скелет, желудочно-кишечный тракт, почки, ПЦЖ, однако VDR обнаружены также в миокарде, мышцах, головном мозге, поджелудочной железе, гонадах и т.д., свидетельствуя о многочисленных регуляторных функциях этого метаболита ВД. Геномные эффекты кальцитриола реализуются в сроки от нескольких часов до нескольких дней. К негеномным эффектам, развивающимся в интервале от нескольких минут до нескольких часов, относят быстрое интестинальное увеличение абсорбции кальция (транскальтахия), повышение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, открытие Ca и Cl каналов

остеобластов, усиление миграции эндотелиальных клеток. Считают, что негеномные эффекты кальцитриола осуществляются через VDR, присутствующими на апикальной мембране клеток.

Взаимодействие кальцитриола с VDR на клетках ПЦЖ снижает экспрессию мРНК ПТГ, уменьшая тем самым синтез и секрецию ПТГ, и подавляет гиперплазию клеток ПЦЖ. На фоне прогрессирующих нефропатий, протекающих с гипокальциемией и гиперфосфатемией, на клетках ПЦЖ увеличивается экспрессия трансформирующего фактора роста альфа (ТФР- α) и его рецептора и рецептора эпидермального фактора роста (ЭФР), вызывающих гиперплазию клеток ПЦЖ и повышающих секрецию ПТГ. Кальцитриол индуцирует образование внутриклеточных ингибиторов (p21 и p27), прерывающих сигнал на активацию ТФР- α /ЭФР (1).

У больных с ХБП нарушаются все звенья регуляции фосфорно-кальциевого обмена, включая снижение продукции кальцитриола. Основной причиной снижения образования $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ является деструкция мест его образования в области почечных проксимальных канальцев, но одновременно под влиянием гиперфосфатемии, развивающейся вследствие уменьшения экскреции фосфата почками и повышения в крови уровня фактора роста фибробластов (FGF23), снижается активность 1α -гидроксилазы, конвертирующей $25\text{OH}\text{D}$ в $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. Помимо почек кальцитриол синтезируется активированными макрофагами, с чем ассоциирована гиперкальцемия при саркоидозе, и в плаценте, однако макрофагальная продукция не компенсирует дефицит кальцитриола у больных с заболеванием почек, что нарушает всасывание кальция в кишечнике и перманентную гипокальцемию. Последняя наряду с гиперфосфатемией является триггером развития вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) – самой частой формой ренальной остеодистрофии.

Повышение концентрации ПТГ в крови больных ХБП отмечается



при величине клубочковой фильтрации ≤ 60 мл/мин и увеличивается по мере прогрессирования нефропатии. Под влиянием секретируемого в избытке ПТГ в костях образуются полости резорбции, выполненные неорганизованным остеидом, при минерализации которого образуется неупорядочная кость (woven bone), склонная к длительно неконсолидирующимся переломам. При пролонгированном течении ВГПТ развивается фиброз трабекулярной кости (фиброзный остеит), а высвобождающийся в результате резорбции костной ткани кальций при недостаточном жестком контроле гиперфосфатемии вызывает отложения фосфата кальция в различных органах и тканях, в том числе в стенках сосудов, включая коронарные, и клапанах сердца, усугубляя сердечно-сосудистую морбидность и летальность. Наиболее выраженные проявления ВГПТ наблюдаются у больных на заместительной почечной терапии, однако профилактику и лечение ВГПТ необходимо начинать на ранних стадиях ХБП.

Лечение ВГПТ включает контролирование гиперфосфатемии (назначение фосфатсвязывающих гелей) и гипокальцемии (кальцитриол и другие активаторы VDR), назначение по строгим показаниям кальциймиметиков, коррекцию ацидоза, усиливающего мобилизацию кальция из скелета.

Доза кальцитриола, лечебное применение которого началось еще в 1972 г. (2), колеблется от 0,25 мкг или через 1 день у больных с начальной ХПН до 1,5 мкг/сут. у пациентов на ЗПТ. У последних препарат можно назначать ежедневно или в удвоенной дозе через день или

2 раза в неделю, что обеспечивает такое же снижение интактного ПТГ (иПТГ), как и ежедневный прием, но урежает эпизоды гиперкальцемии. Еще более эффективным считается внутривенное введение кальцитриола. Мета-анализ 21 клинического исследования по пероральному и внутривенному применению кальцитриола в дозе от 2,0 до 7,4 мкг/нед. продемонстрировал более быструю и более глубокую супрессию продукции ПТГ при внутривенном введении препарата (3). При пероральном приеме биодоступность кальцитриола не превышает 50%, а побочные реакции развиваются чаще.

Кальцитриол повышает абсорбцию кальция в тонком кишечнике и поэтому его назначение сочетают с дополнительным приемом кальция (500-1000 мг/сут.), что особенно важно для больных с преддиализной ХПН, находящихся на диете с ограничением белка и, соответственно, кальция. Одновременно с кальцием кальцитриол увеличивает всасывание в желудочно-кишечном тракте фосфата, которым особенно богаты мясо, рыба, молочные продукты. Повышение в крови уровня фосфора стимулирует продукцию ПТГ и индуцирует метастатическую кальцификацию. Поэтому коррекция гиперфосфатемии является важнейшим элементом профилактики и лечения ВГПТ.

Помимо традиционных органов-мишеней, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, ВД, точнее кальцитриол, исторически длительно считавшийся антирахитическим фактором, взаимодействуя со специфическими рецепторами, контролирует множество биологических процессов в организме.

D-гормон влияет на сердечно-сосудистую, ренин-ангиотензиновую, мышечную, кроветворную системы, процессы дифференциации, пролиферации и апоптоза, благодаря чему витамин D с успехом используется для лечения псориаза, различных злокачественных образований, аутоиммунных заболеваний и т.д. D-гормон супрессирует продукцию в миокарде коллагена I типа, скопления которого в первую очередь подвержены кальцификации (4), ингибирует образование факторов кальцификации – матриксного Gla-протеина и Runx2/Gbfa1 (5) и повышает экспрессию ингибиторов кальцификации – MBR2, β -катенина, интерлейкина-6. Подавляя образование и секрецию ПТГ, кальцитриол смягчает негативное влияние ПТГ на сердечно-сосудистую систему, эндотелиальную дисфункцию, ГЛЖ, развитие фиброза миокарда (6), пролиферацию гладкомышечных клеток (7). У нокаутных по VDR мышей ренин-ангиотензивная система (РАС) гиперактивна, что вызывает ГЛЖ, в то время как у животных, получавших D гормон, эти изменения отсутствуют, как и повышение продукции атриального натрийуретического пептида (АНП) кардиомиоцитами, обработанными эндотелином-1 (8). Лечение кальцитриолом уменьшает ГЛЖ как у животных со спонтанной гипертензией, так и у больных на программном гемодиализе (9).

В общей популяции дефицит витамина D сочетается с сердечно-сосудистой патологией (10), а применение витамина D модифицирует такие факторы риска как резистентность к инсулину, метаболический синдром, ожирение, склонность к тромбозам (11). Обеспеченность в популяции витамином D ассоциируется с более низкими цифрами артериального давления (АД) (12).

VDR обнаружены на В и Т лимфоцитах и дефицит ВД сопровождается снижением Т-клеточного иммунитета (уменьшение числа натуральных Т киллеров, продукции γ -интерферона, ИЛ-2) (13), в то время как восполнение дефицита ВД нормализует иммунный ответ (14).

В настоящее время основным показанием для назначения кальцитриола являются высокий уровень ПТГ у больных на ЗПТ и с преддиализной ХПН. В то же время присутствие в большинстве тканей организма VDR и способность ВД и его метаболитов (кальцидиола и кальцитриола) влиять на многие биологические процессы (воспаление, дифференцировку клеток, продукцию цитокинов и т.д.) свидетельствуют об органопротективных свойствах D-гормона, включая нефропротекцию.

Кальцитриол блокирует у животных обострения рецидивирующего энцефаломиелимита, являющегося моделью рассеянного склероза, и профилактирует и даже излечивает у крыс аутоиммунный диабет I типа, предупреждая деструкцию островковых клеток поджелудочной железы. Отмечено благоприятное влияние кальцитриола на течение волчаночного нефрита, воспалительных заболеваний кишечника, ревматоидного артрита (15) и отторжение трансплантата (16).

У больных с терминальной уремией различные инфекции встречаются во много раз чаще, чем в популяции, являясь второй основной причиной (после сердечно-сосудистых осложнений) летальных исходов. Помимо ассоциированных с сосудистым доступом осложнений, диализные больные подвержены респираторным инфекциям. Кателицидины представляют собой семейство антимикробных пептидов, являющихся частью системы врожденного иммунитета, активных в отношении грамположительных и грамотрицательных микробов, вирусов и грибов. У человека обнаружен только один из этих пептидов (hCAP 18-cathelicidin antimicrobial peptide), обозначаемый LL-37 по своему активному фрагменту (17). Ген человека, кодирующий hCAP18, транскрипционно регуляторно регулируется VDR и назначение кальцитриола усиливает *in vitro* продукцию hCAP18 во многих органах и тканях. У больных на гемодиализе с низким уровнем циркулирующего hCAP18 повышен риск инфекционных осложнений (18).

VDR экспрессированы на клетках скелетных мышц у животных и человека, а у мышей, нокаутных по VDR, наряду с изменением структуры (укорочение) мышечных волокон, наблюдаются гипокальциемия, гиперфосфатемия, усиленная продукция патологически измененных мышечных белков (myf5, миогенина, изоформ легких цепей миозина). У лиц старческого возраста число VDR мышечной ткани прогрессивно сокращается, однако кальцитриол возможно способен замедлить возрастные изменения

мышц (24).

Кальцитриол и другие метаболиты витамина D, благодаря влиянию на активность PAC, могут усиливать эритропоэтический ответ на рчЭРП, а, уменьшая протеинурию, замедлять прогрессирование ХПН. На фоне лечения кальцитриолом крыс с субтотальной нефрэктомией у животных замедлялось развитие гломерулосклероза (20).

Многие эффекты кальцитриола воспроизводимы его предшествующим метаболитом 25(OH)D, являющимся также субстратом для 1 α -гидроксилазы, и др. метаболитами. Активность 25OHD₃ в 1000 раз меньше, чем 1,25(OH)₂D₃, однако он оказывает схожие с кальцитриолом эффекты, поскольку его концентрация в сыворотке в 1000 выше (30 мкг/л), компенсируя в определенной степени низкое сродство 25(OH)D₃ к VDR.

Содержание 25(OH)D₃ в крови считается индикатором запасов витамина D в организме. У пожилых здоровых людей уровень 25(OH)D₃ < 30 мкг/л сочетается, как правило, с повышением концентрации ПТГ. Для предупреждения вторичного гиперпаратиреоза рекомендуется поддерживать нормальные значения 25(OH)D₃ не только у пожилых людей, склонных к развитию дефицита витамина D, но и у больных на хроническом гемодиализе (21). У последних низкие значения 25(OH)D₃ нередко сочетаются с рентгенологическими и морфологическими признаками остеопении вне зависимости от уровня кальцитриола, в то время как при адинамическом заболевании скелета находят высокие значения 25(OH)D₃ (22).

В общей популяции обеспеченность ВД ассоциирована с уменьшением общей и сердечно-сосудистой смертности (23). Аналогичная закономерность наблюдается у больных ХБП. В ряде исследований, проведенных в последние годы, показано, что выживаемость больных с III-V стадией ХБП, полу-

чавших кальцитриол, **выше**, а общая смертность и смертность от сердечно-сосудистых осложнений ниже, чем у пациентов, не лечившихся метаболитами ВД (24, 25), причем небольшие дозы препарата практически исключают риски ухудшения функции почек и перевода больных на ЗПТ.

В известном ретроспективном (historical cohort) исследовании (26) было показано, что 2-летняя выживаемость 37173 гемодиализных больных, получавших инъекционные формы метаболитов ВД, была на 26% выше, чем у 13864 пациентов, не лечившихся метаболитами ВД. Согласно M. Naves-Diaz и соавт. (27), при пероральном назначении метаболитов ВД смертность больных на хроническом гемодиализе (n = 7203) от сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений и опухолевых заболеваний была значимо ниже, чем у 8801 больного,

Кальцитриол под фирменным названием Рокальтрол поставляет швейцарская фирма «Ф. Хоффманн-Ля Рош» в капсулах по 0,25 мкг для перорального приема. Препарат числится в списке ДЛО и нуждающиеся пациенты получают его бесплатно. В настоящее время в России зарегистрированы еще несколько метаболитов ВД или, как их предпочитают называть, активаторы VDR, Парикальцитол и Доксекальциферол, эффективность которых в ряде аспектов превышает эффективность Рокальтрола, однако они не включены в списки ДЛО.

которые не получали метаболитов, причем наибольший эффект достигался при назначении метаболитов в небольших дозах. Небольшие дозы препаратов оказывают меньшее влияние на уровень кальция и фосфора в сыворотке. По данным G. Block и соавт. (28) и S. Ganesh (29), как высокие, так и низкие значения этих минералов в сыворотке повышают морбидность и летальность гемодиализных больных. Благоприятное влияние на выживаемость

больных на гемодиализе парикальцитола и доксекальциферола еще выше, чем кальцитриола, однако суждения об улучшении выживаемости больных с ХПН при лечении метаболитами ВД разделяются не всеми авторами (30).

В настоящее время основным показанием для назначения кальцитриола являются высокий уровень ПТГ у больных на ЗПТ и с преддиализной ХПН. В то же время присутствие в большинстве тканей организма VDR и способность ВД и его метаболитов (кальцидиола и кальцитриола) влиять на многие биологические процессы (воспаление, дифференцировку клеток, продукцию цитокинов и т.д.) свидетельствуют об органопротективных свойствах D-гормона, включая нефропротекцию.

В основе этого феномена лежит

способность ВД ингибировать активность PASC, предотвращать гипертрофию клубочков у крыс с субтотальной нефрэктомией, уменьшать альбуминурию и пролиферацию мезангиальных клеток. У экспериментальных животных назначение кальцитриола сохраняло способность подоциты (31). У человека кальцитриол уменьшает протеинурию и связанное с экскрецией белка мезангиальное воспаление, а также модулирует иммунный ответ (32). Одновременно наблюдается снижение продукции фактора некроза опухоли- α и других цитокинов. У мышей с люпус-нефритом назначение кальцитриола снижало титр анти-ДНК-антител. Аналогичным антипротеинурическим и иммуномодулирующим действием обладают и другие метаболиты ВД, в частности парикальцитол (33).

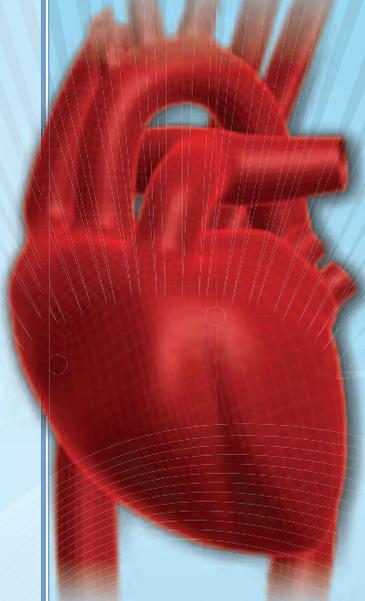
У больных-реципиентов почечного трансплантата иммуносупрессивные эффекты кальцитриола, обычно назначаемого в связи с остеопорозом, менее очевидны и большинство исследований носит ретроспективный характер (34).

Кальцитриол под фирменным названием Рокальтрол поставляет швейцарская фирма «Ф. Хофманн-Ля Рош» в капсулах по 0,25 мкг для перорального приема. Препарат числится в списке ДЛО и нуждающиеся пациенты получают его бесплатно. В настоящее время в России зарегистрированы еще несколько метаболитов ВД или, как их предпочитают называть, активаторы VDR, Парикальцитол и Доксекальциферол, эффективность которых в ряде аспектов превышает эффективность Рокальтрола, однако они не включены в списки ДЛО. 

Литература

- Dusso A., Cozzolino M., Lu Y. et al. 25-Dihydroxyvitamin D downregulation of TGF α / EGFR expression and growth signaling: a mechanism for the antiproliferative actions of the sterol in parathyroid hyperplasia of renal failure.
- The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2004. 89-90: 507-11.
- Brickman A., Colew J., Norman A. Action of 1,25-dihydroxycholecalciferol, a potent, kidney-produced metabolite of vitamin D in uremic man. N. Engl J. Med. 1972. 287: 891-895.
- Fischer E., Harris D. Comparison of intermittent oral and intravenous calcitriol in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Clin Nefrol. 1993. 40: 216-220.
- Andress D. Vitamin D in chronic kidney disease: a systemic role for selective vitamin D receptor activation. Kidney int. 2006. 69: 33-43.
- Zittrmann A., Schlithoff S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. Br. J. Nutr. 2005. 94: 483-492.
- Rostand S., Drueke T. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. Kidney Int. 1999. 56: 383-392.
- Davies M., Hruska K. Pathophysiological mechanisms of vascular calcification in end-stage renal disease. Kidney Int. 2001. 60: 472-479.
- Xing N., Maldonado M., Bachman L. et al. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D3 and glucocorticoid pathways. Biochem. Biophys Res Commun. 2002. 297: 645-52.
- Pack C., Oh Y., Shin Y. et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1999. 33: 73-81.
- Zhang Z., Sun L., Wang Y. et al. Renoprotective role of the vitamin D receptor in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2008. 73: 163-171.
- Martins D., Wolf M., Pan D. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors and the serum levels of 25-hydroxyvitamin D in the United States: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arch Intern Med. 2007. 167: 1159-1165.
- Martini L., Wood R. Vitamin D and blood pressure connection: update on epidemiologic, clinical, and mechanistic evidence. Nutr Rev. 2008. 66: 291-297.
- Yu S., Cantorna M. The vitamin D receptor is required for iNKT cell development. Proc Natl Acad Sci USA. 2008. 105: 5207-5212.
- Yang S., Smith C., Prah J., Luo X. Vitamin D deficiency suppresses cell-mediated immunity in vivo. Arch Biochem Biophys. 1993. 30: 98-106.
- Nagpal S., Na S., Rathnachalam R. Noncalcemic actions of vitamin D receptor ligands. Endocr Rev. 2005. 26: 662-687.
- Hullett D., Cantorna M., Redaelli C. et al. Prolongation of allograft survival by 1,25-dihydroxyvitamin D3. Transplantation. 1998. 66: 824-828.
- Sorensen O., Cowland J., Askaa J., Borregaard N. An ELISA for hCAP-18, the cathelicidin present in human neutrophils and plasma. J. Immunol. 1997. 20: 53-59.
- Gombart A., Bhan I., Borregaard N. et al. Low plasma level of cathelicidin antimicro-
- bial peptide (hCAP18) predicts increased infectious disease mortality in patients undergoing hemodialysis. Clin Infect Dis. 2009. 15: 418-424.
- Bischoff-Ferrari H., Borchers M., Gudat F. et al. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. J Bone Miner Res. 2004. 19: 265-269.
- Hirata M., Makibayashi K., Katsumata K. et al. 22-Oxacalcitriol prevents progressive glomerulosclerosis without adversely affecting calcium and phosphorus metabolism in subtotaly nephrectomized rats. Nephrol Dial Transplant. 2002. 17: 2132-2317.
- Cannata J., Alonso C. Vitamin D deficiency: a neglected aspect of disturbed calcium metabolism in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2002. 17: 1875-1878.
- Coen G., Mantella D., Manni M. et al. 25-hydroxyvitamin D levels and lone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. Kidney Int. 2005. 68: 1840-1845.
- Dobming H., Pilz S., Scarnagl H. et al. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxy vitamin D levels with all-cause and cardiovascular mortality. Arch. Intern. Med. 2008. 168: 1340-1349.
- Kovesdy C., Ahmadzadeh S., Anderson J. et al. Association of activated vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2008. 168: 397-403.
- Shoben A., Ruder K., de Boer I. et al. Association of Oral Calcitriol with Improved Survival in Nondialyzed CKD. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. 19: 1613-1619.
- Teng M., Wolf M., Ofsthun M. et al. Activated injectable vitamin d and hemodialysis survival: a historical cohort study. J. Am. Soc. Nephrol. 2005. 16: 1115-1125.
- Naves-Diar M., Alvarez-Hernandes D., Passlick-Deetjen J. et al. Oral active vitamin D is associated with improved survival in hemodialyzed patients. Kidney Int. 2008. 74: 1070-1078.
- Block G., Klassen P., Lazarus J. et al. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J. Am. Soc. Nephrol. 2004. 15: 2208-2218.
- Ganesh S., Stack A., Levin N. et al. Association of elevated serum P₀₄. CaXPO4 product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic haemodialysis patients. J. Am. Soc. Nephrol. 2001. 12: 2131-2138.
- Orland K., Lewin E. Use (or misuse) of vitamin D treatment in CKD and dialysis patients. NDT. 2008. 23: 1786-1789.
- Kuhlmann A., Haas C., Gross M. et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotaly nephrectomized rat. Am. J. Physiol. 2004. 286: F2823-F2838.
- Veldman C., Cantorna M., De Luca H. Expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor in the immune system. Arch. Biochem. Biophys. 2000; 374: 334-338.
- Agrawal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005. 68: 2823-2828.
- Gregori S., Casorati M., Amuchastegui S. et al. Regulatory T cells induced by 1 α ,25-dihydroxyvitamin D3 and mycophenolate mofetil treatment mediate transplant tolerance. J. Immunol. 2001. 167: 1945-1953.

Министерство здравоохранения и социального развития Самарской области
Самарский государственный медицинский университет
Всероссийское научное общество кардиологов
Самарское областное научное общество терапевтов (секция кардиологов)



III СЪЕЗД КАРДИОЛОГОВ ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА **«Кардиология ПФО: Возможности и перспективы»**

24-26 ноября 2010 года

Самара, ул. Гагарина, 18, учебный корпус СГМУ

ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ РАБОТЫ СЪЕЗДА:

- Фундаментальные исследования в кардиологии
- Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистой патологии, распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний
- Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Новые подходы в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Современные аспекты лечения сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений
- Интервенционная кардиология
- Высокотехнологичная медицинская помощь в кардиологии
- Детская кардиология и кардиохирургия
- Санаторно-курортная реабилитация больных с сердечно-сосудистой патологией
- Совершенствование организации кардиологической службы в первичном звене здравоохранения
- Взаимодействие кардиологов и врачей других специальностей (неврологи, эндокринологи, пульмонологи и др.)

В период проведения Съезда будет работать выставочная экспозиция медицинского оборудования, техники, услуг, лекарственных средств, новых технологий в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

В рамках Съезда планируется проведение Конкурса молодых ученых.

Заявки на выступление следует направлять ответственному секретарю Съезда

д.м.н. Дуплякову Дмитрию Викторовичу по электронной почте Samara.cardio2010@yandex.ru.

Тел. +7 (846) 373-70-69. Заявки принимаются до 1 сентября 2010 года.

За дополнительной информацией по организационным вопросам обращаться в компанию «Медфорум»:

Тел./факс +7 (495) 234-07-34 доб. 1268; e-mail: smed@webmed.ru

Менеджер по организации конференций Сергей Ивлиев

Ж.Е. БЕЛАЯ,
Л.Я. РОЖИНСКАЯ

Эндокринологический
научный центр, Москва

Бисфосфонаты: мифы и реальность

Бисфосфонаты (БФ) – наиболее широко используемые препараты для лечения различной патологии костной ткани, впервые были успешно применены у пациента с прогрессирующей фиброзирующей дисплазией в 1960-х годах. С тех пор препараты назначаются для лечения болезни Педжета, миеломной болезни, метастазов в костную ткань при онкологических заболеваниях, гиперкальциемии и, наиболее широко, для предупреждения переломов при остеопорозе различной этиологии (1). Для лечения остеопороза в основном применяются азотсодержащие БФ, среди которых в РФ доступны алендроновая кислота (Фосамакс, Фосаванс, Теванат, Осталон, Фороза), ибандроновая кислота (Бонвива), золедроновая кислота (Аккласта).

Эффективность алендроновой кислоты для предупреждения низкотравматических переломов была доказана еще 15 лет назад (2, 3). С тех пор появление новых удобных режимов дозирования, а также более дешевых дженериков делает БФ все более и более привлекательными препаратами, как для пациентов, так и для врачей, порождая, вместе с тем, множество спорных мнений и спекуляций. Данный обзор литературы посвящен обсуждению наиболее актуальных вопросов, касающихся эффективности и безопасности БФ для лечения постменопаузального и синильного остеопороза.

КАКОЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА САМЫЙ ЭФФЕКТИВНЫЙ?

Азотсодержащие БФ имеют схожую структуру, отличаясь лишь одним из радикалов (рисунок 1), и одинаковый механизм действия: блокирование фермента фарнезилпирофосфатсинтазы.

Это уменьшает способность остеокласта разрушать костную ткань из-за накопления непренилированных мелких белков внутри клетки и нарушения цитоскелета остеокласта (4). Однако степень связи препарата с фарнезилпирофосфатсинтазой и некоторые кинетические характеристики (связь с гидроксипатитом, электрический заряд (зета потенциал) у БФ отличаются. Это определяет возможности различных схем дозирования и, по мнению некоторых исследователей, создает предпосылки для отличий в эффективности препаратов и их безопасности (4, 5, 6). Существует ли этому объективное подтверждение? Для доказательства эффективности препаратов проводятся рандомизированные плацебо-контролируемые, двойные-маскированные исследования (РКИ). Такие исследования имеют ряд преимуществ (минимизировано влияние пациента и исследователя), однако выборка должна строго соответствовать критериям отбора пациентов и, следовательно, может сильно отличаться от конкретных больных, приходящих на прием к врачу (7). Так как 30-50% больных не получают лечение (группа плацебо), требованиями этического комитета исключаются тяжелые пациенты с вы-

соким риском перелома. С другой стороны, при планировании клинического испытания заранее рассчитывается необходимое количество пациентов и учитывается наличие у них факторов риска тех или иных переломов, исходя из первичной цели исследования (доказать эффективность препарата для предупреждения переломов позвонков или бедренной кости и внепозвоночных переломов) (7). Так, в исследовании ибандроновой кислоты, первичной целью которого было доказать эффективность препарата для предупреждения переломов позвонков, включалось 2946 женщин 55 лет и старше (средний возраст 69 (55-80) лет с остеопенией в шейке бедренной кости (средний Т-критерий в шейке бедра -2,0) и лишь 30% из них получали плацебо (8). Среди доступных в РФ БФ только в исследовании золедроновой кислоты первичной целью было доказать снижение риска переломов бедренной кости. Для этого в исследование было включено 7765 женщин старше 65 лет (средний возраст 73 (65-89) лет), с остеопорозом в бедренной кости по данным остеоденситометрии (Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,5$), 50% пациенток получали инфузии плацебо (9). Естественно, что в более молодой популяции с остеопенией в шейке бедра и группой плацебо чуть менее 1000 человек вероятность переломов бедра будет несопоставимо ниже по сравнению с популяцией более старшего возраста и остеопорозом в шейке бедра с группой плацебо более 3000 человек. Таким образом, результат исследования всегда дол-

жен интерпретироваться, исходя из первичной цели. Мы можем сказать, что золедроновая кислота продемонстрировала эффективность в плане снижения риска переломов бедра. В отношении ибандроната корректно сказать, что проспективных исследований по эффективности ибандроновой кислоты в отношении снижения риска переломов бедра проведено не было, но это вовсе не свидетельствует о неэффективности препарата. Так, в исследовании золедроновой кислоты с участием 2127 пациентов, уже перенесших низкотравматичный перелом бедренной кости (средний возраст 74 года), статистически значимых различий по частоте перелома бедра в группе плацебо и лечения достигнуто не было, по-видимому, из-за недостаточной выборки пациентов (10). Кроме того, у нас нет оснований говорить о преимуществе того или иного препарата, так как они испытывались на совершенно разных популяциях пациентов и клинические исследования преследовали различные цели (7).

Для практического врача важно отличать первичный анализ данных и анализ в субпопуляции, который имеет значительно меньшую ценность и большую вероятность ошибки. Кроме того, необходимо понимать, на какой популяции получены результаты исследования. Особенности выборки и результаты ключевых исследований препаратов, доступных в РФ для лечения

остеопороза, приведены в таблице 1.

Нередко, чтобы доказать эффективность препарата для лечения остеопороза, проводится более одного РКИ. Заслуживают упоминания клинические исследования ибандроновой кислоты, в которых для доказательства эффективности новых схем дозирования и/или форм введения препарата использовалось сравнение с формой и дозой с уже доказанной эффективностью в плане снижения риска переломов (Бонвива, 2,5 мг ежедневно) (8). По результатам этих исследований к применению допускались лишь те дозировки (Бонвива, 150 мг 1 раз в месяц внутрь или Бонвива, 3,0 мг внутривенно 1 раз в три месяца), которые по суррогатному маркеру (МПК; минеральная плотность кости) были еще эффективнее, чем форма с ранее доказанной противопереломной эффективностью (13, 14). Подобные исследования имеют дополнительное преимущество: оценка эффективности препарата может проводиться у пациентов с тяжелым остеопорозом (например, в исследование MOBILE включались пациенты с Т-критерием $-5,0$), так как все больные получают лечение.

Такой подход по этическим соображениям, безусловно, является более предпочтительным с учетом многократно доказанной эффективности азотсодержащих БФ, и хорошо известной статистики о том, что переломы позвонков снижают

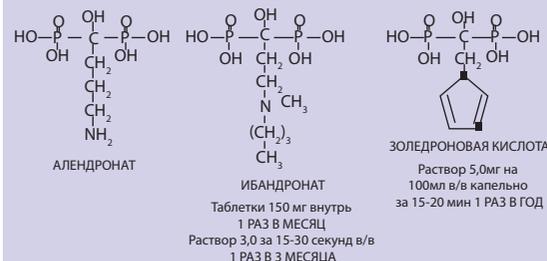


Рисунок 1. Бисфосфонаты, доступные в РФ. Азотсодержащие БФ отличаются друг от друга строением второго радикала, который определяет различия их свойств

ожидаемую пятилетнюю выживаемость на 16% (15), а переломы проксимального отдела бедра заканчиваются летально у 20% пациентов в течение первого года после перелома, с ограничением двигательной активности у 80% больных (16). Можно только надеяться, что новые препараты для лечения остеопороза будут испытываться в сравнении с уже существующими методами лечения этого серьезного заболевания. Тем не менее, выводы исследований по эффективности разных форм одинаковой молекулы не могут содержать информацию о снижении риска переломов (обе группы пациентов получают лечение), в отличие от плацебо-контролируемых исследований (в одной группе наблюдается естественное течение заболевания).

Результаты плацебо-контролируемых исследований представляются в виде снижения относительного



Таблица 1. Основные характеристики и результаты исследований препаратов для лечения остеопороза

Исследование / Критерия включения	FIT I (алендронат 10 мг ежедневно) (2)	FIT II (алендронат 10 мг ежедневно) (3)	BONE (ибандронат 2,5 мг ежедневно и 20 мг 12 доз за 3 месяца) (8)	HORIZON PFT (золедронат 5 мг в/в 1 раз в год) (9)	SOTI (стронция ранелат 2,0 г ежедневно) (11)	TROPPOS (стронция ранелат 2,0 г ежедневно) (12)
N, возраст	2027 ж 71 (54-81) 50% плац.	4432 ж 68 (54-81) 50% плац.	2946 ж 69 (55-80) 30% плац.	7765 ж 73 (65-89) 50% плац.	1649 ж 69,4 ± 7 50% плац.	5091 ж 76,7 ± 5 50% плац.
Тяжесть остеопороза	100% имели ≥ 1 перелома тел позвонков, 53% Т-кр. в ШБ ≤ -2,5 SD	100% - без переломов позвонков, 1631 Т-кр в ШБ -2,5 SD и хуже	93% - 1 перелом позвонка 43% - 2 перелома позвонка В целом, средний Т-кр. в ШБ -2,0 SD	35,8% - без переломов позвонков Т-кр. в ШБ -2,5 и ниже, 64,2%; ≥ 1 перелома позвонка 70% Т-кр. в ШБ -2,5 SD и хуже	100% - перелом позвонков (в среднем 2) Средн. Т-кр. в ШБ -2,8	Более 50% - переломы в анамнезе Средн Т-кр. в ШБ -3,13 SD
Популяция	США	США	Северная Америка, Европа	Северная Америка, Южная Америка, Европа, Азия	11 стран Европы и Австралия	11 стран Европы и Австралия
Результаты (переломы позвонков)	-47% (8% в гр. лечения vs. 15% плацебо)	-44% (2% в лечении vs. 4% в плацебо)	-62% (4,7% vs. 9,6%)	-70% (3,3% vs. 10,9%)	-41% (20,9% vs. 32,8%)	
Результаты (переломы бедра и внепозвоночные переломы)	Анализ в субпопуляции FIT1+FIT2 -51% - переломы бедра (1% vs. 2%) FIT1+FIT2 -23% - внепозвоночные переломы (субпопуляция)		Анализ в субпопуляции (Т-кр в ШБ < -3,0) -69% -внепозвоночные переломы	Первичный анализ данных -41% - переломы бедра (1,4% vs. 2,5%) -27% - внепозвоночные переломы (7,6% vs. 10,7%)		Первичный анализ данных -16% - внепозвоночные переломы (11,2% vs. 12,4%) Анализ в субпопуляции старше 74 лет Т-кр в ШБ ≤ -3,0 (ср. возраст 79,9, ср. Т-кр в ШБ -3,55) -36% - ОП переломов бедра



Рисунок 2. Абсолютные риски переломов позвонков в группе плацебо и лечения в исследованиях различных препаратов для терапии остеопороза

риска переломов, что отражает долю пациентов, у которых удалось предупредить низкотравматичный перелом благодаря лечению по сравнению с отсутствием такового. Такой способ представления результатов, хотя и не лишен недостатков, в большей степени позволяет сравнивать результаты различных исследований, так как меньше зависит от частоты переломов (абсолютного риска) в группе плацебо в различных исследованиях (17). Снижение абсолютного риска будет тем больше, чем выше частота переломов в группе плацебо, что, безусловно, должно иметь этические ограничения. Иногда производители препаратов стремятся представить результаты своих исследований в виде величины обратной снижению абсолютного риска – число больных, которых нужно пролечить, чтобы избежать одного перелома (ЧБНЛ, или NNT – number needed to treat = 1/снижение абсолютного риска). ЧБНЛ в первую очередь отражает насколько экономически оправдано лечить конкретную популяцию пациентов, но совершенно некорректно и статистически неприемлемо использовать ЧБНЛ для сравнения эффективности препаратов, исследовавшихся на популяциях с различным абсолютным риском перелома в группе плацебо (7, 17). Частота переломов в группе плацебо по результатам различных исследований представлена на рисунке 2. Невозможность сравнения результатов клинических исследований по ЧБНЛ легко продемон-

стрировать на примере исследований SOTI (стронция ранелат) (11) и BONE (ибандронат) (8). Итак, если в исследовании BONE (8) в группе плацебо лишь у 9,6% пациентов выявлены новые переломы тел позвонков, то снижение абсолютного риска (AP) будет равно: частота переломов в группе плацебо – частота переломов в группе лечения: $9,6 - 4,9 = 4,7\%$, $ЧБНЛ\ 1/0,047 = 21$. Однако при грубом округлении препарат предупредил перелом у 50% больных (9,6% по сравнению с 4,9%). С другой стороны, исходя из данных SOTI (стронция ранелат) (11) $AP = 32,8 - 20,9 = 11,9$, $ЧБНЛ\ 1/0,119 = 9$; однако препарат предупредил новые переломы примерно в 35% случаев. Попробуем использовать препарат X, который был эффективен в 100% среди популяции с абсолютным риском 9,6%... $9,6 - 0 = 9,6$, $ЧБНЛ = 1/0,096 = 10$. Получается, что лекарство, которое позволило предупредить переломы в 100% случаях, будет казаться «хуже» по сравнению с препаратом, который предотвратил переломы лишь в 35% случаев. И, наоборот, препарат Y с абсолютным риском в группе плацебо 32,8, а в группе лечения 27,9... Снижение абсолютного риска = $32,8 - 27,9 = 4,9$, $ЧБНЛ = 1/0,049 = 20,4$, т.е. такое же, как и у препарата с эффективностью 50%, но в данной ситуации препарат Y помог лишь 14% пациентов. Однако какой же препарат предпочтительнее с эффективностью 50% или 14%; 35% или 100%? Вместе с тем, ЧБНЛ очень полезно знать для оценки пользы и риска от конкретного препарата в конкретной популяции пациентов, если рассчитать число больных, которых нужно пролечить, чтобы получить одно серьезное нежелательное явление (NNH – number needed to harm) (7, 17). Таким образом, практический врач может взвесить риск и пользу от конкретного препарата в конкретной популяции пациентов.

В отношении БФ нежелательные явления со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при приеме препаратов внутрь и гриппоподобные явления мало сопоставимы с последствиями переломов, которых удастся избежать и, соответственно, расчет со-

отношения риск/польза не вполне уместен по данным РКИ или мета-анализов. Однако накопленный опыт применения БФ при широком спектре патологии костной ткани породил другие споры и вопросы в отношении появления редких нежелательных явлений.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИЕМЕ БФ

РЕЗУЛЬТАТЫ РКИ И КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

К сожалению, в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) удается выявить только наиболее выраженные и частые побочные эффекты препаратов. Нежелательные явления с частотой менее чем 1 случай на 1000 или даже 10000 человек, как правило, остаются за рамками клинического исследования (18). Редкие нежелательные явления сложно соотнести с приемом препарата, тем более что пациенты чаще всего принимают другие медикаменты и страдают целым рядом сопутствующих заболеваний. Далее обсуждаются реальные и предполагаемые нежелательные явления на фоне приема БФ по результатам РКИ, анализа данных страховых компаний, а также отдельных клинических случаев.

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ВЕРХНИХ ОТДЕЛОВ ЖКТ

По данным РКИ III фазы алендроната, ризендроната и ибандроната, увеличение риска язвенного поражения ЖКТ описано не было, однако патология верхних отделов ЖКТ была критерием исключения в этих исследованиях. В ретроспективном исследовании 812 женщин, принимавших алендронат (Ettinger et al.), обнаружили увеличение частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ, связанных с повышенной кислотностью даже среди тех, кто выполнял рекомендации врача по приему препарата (19). По данным популяционных исследований в Дании, риск язвенного поражения желудка и двенадцатиперстной кишки после начала приема алендроната несколько возрастал: до начала лечения отношение шансов 1,12 (95% ДИ 1,08-1,16), в то время как сразу после на-



БОНВИВА — мощная защита от постменопаузального остеопороза



- Доказанная профилактика переломов костей¹⁻³
- Неизменно высокая эффективность терапии из года в год¹⁻³
- Благоприятный профиль переносимости¹⁻³
- Наличие в двух лекарственных формах⁴
- Особый комфорт приема: одна таблетка в месяц или короткая (15-30 сек) в/в инъекция один раз в три месяца⁴



Программа
ОСТЕОПОРОЗУ—НЕТ!

Горячая линия:
8 495 785 05 78 8 800 200 05 78
(Москва, звонок бесплатный) (Россия, звонок бесплатный)

www.osteoporozu.net

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА (В СОКРАЩЕНИИ)

БОНВИВА® (ибандроновая кислота).
Регистрационный номер: ЛСР-001348.
Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой, 150 мг.
Регистрационный номер: ЛСР-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. 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. Таблетки следует проглатывать целиком, заливая стаканом [180-240 мл] чистой воды, в положении сидя или стоя и не дожидаясь 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. Возможно кратковременное понижение уровня кальция в крови. При применении таблетированной формы не отмечено увеличения частоты нежелательных явлений со стороны верхних отделов органов пищеварения у пациентов с заболеваниями ЖКТ. При появлении симптомов возможного порожения пи-

шева следует прекратить прием Бонвивы® и обратиться к врачу. **Особые указания** - до начала применения препарата Бонвива® следует скорректировать гипокальциемию. Пациентом 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® совместно 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 определить креатинин сыворотки крови. У пациентов, принимающих бисфосфонаты, имели место случаи

остеонекроза челюсти.
Противопоказания. Повышенная чувствительность к ибандроновой кислоте или другим компонентам препарата. Гипокальциемия. Беременность и период кормления грудью. Только для в/в: тяжелое нарушение функции почек (креатинин сыворотки крови > 200 мкмоль/л или клиренс креатинина < 30 мл/мин).
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. Chesnut 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].

ЗАО ГлаксоСмитКляйн Трейдинг
Россия, 121614, Москва,
ул. Крылатская, д. 17, корп. 3
Тел.: +7 [495] 777-89-00
Факс: +7 [495] 777-89-01
www.glaxosmithkline.ru

Дата выхода — май 2010 г.
2010-0016

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибутор
«Ф. Хоффманн-Ла Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031, Москва, Трубиня площадь, дом 2
Бизнес-Центр «Неглинная Плата»
Тел.: +7 [495] 229-29-99
Факс: +7 [495] 229-79-99
www.roche.ru

Бонвива®
ибандроновая кислота

чала терапии алендронатом – 1,45 (95% ДИ 1,31-1,61). (20). Такие же результаты наблюдались в отношении нежелательных явлений со стороны пищевода: 1,07 (95% ДИ 0,99-1,16) и после начала терапии БФ 1 раз в неделю – 1,86 (95% ДИ 1,49-2,32) (20).

Логично предположить, что более редкое раздражение ЖКТ при приеме БФ внутрь 1 раз в месяц, в частности, ибандроновой кислоты 150 мг 1 раз в месяц, безопаснее для ЖКТ, чем прием 1 раз в неделю. Анализ данных 8608 пациентов, получавших ибандронат 1 раз в месяц, и 8608 больных, которым в это же время были назначены БФ 1 раз в неделю, показал, что риск нежелательных явлений со стороны желудка и двенадцатиперстной кишки, потребовавших госпитализации, в группе ибандроната был на 36% ниже по сравнению с БФ 1 раз в неделю (45 (0,51%) в группе ибандроната против 70 (0,81%) в группе БФ 1 раз в неделю). Следует отметить, что 100% женщин прекратили прием БФ 1 раз в неделю после нежелательного явления, в то время как принимать ибандронат перестали лишь 55,6%. (21). Прием ибандроната 1 раз в месяц позволил уменьшить количество жалоб со стороны ЖКТ даже у тех пациентов, которые уже испытывали нежелательные явления на фоне лечения еженедельными БФ, хотя большинство этих больных все же предпочли внутривенное введение препарата (22). Таким образом, более редкий прием БФ и появление внутривенных форм позволяет значительно уменьшить и даже избежать нежелательных эффектов со стороны ЖКТ.

Особую озабоченность вызвал отчет FDA о 23 случаях рака пищевода, зарегистрированных у пациентов, принимавших алендронат (23). Однако дальнейшие исследования не подтвердили связи этих случаев с приемом БФ. Напротив, два независимых исследования выявили более высокий риск онкологической патологии пищевода среди пациентов сопоставимой группы контроля, а также пациентов, принимавших альтернативные препараты для лечения остеопороза. В частности, 0,27 случая на 1000 человек (24), а в

датском исследовании 0,25 на 1000 человек для тех пациентов, которые принимали БФ, в то время как среди больных, не получавших лечения 0,24 на 1000 человек, а среди получавших альтернативное лечение остеопороза 0,48 на 1000 человек (25). Точного объяснения такому «онкопротектированному» эффекту в настоящее время не существует. Более того, из-за возможного развития нежелательных явлений после приема БФ внутрь пациентам чаще проводятся эндоскопические вмешательства, и это может увеличить частоту выявления злокачественных новообразований. Несмотря на это, риск новообразований верхних отделов ЖКТ оказывается ниже. Вместе с тем, при наличии нежелательных явлений со стороны верхних отделов ЖКТ не рекомендуется комбинировать БФ с блокаторами протонной помпы, так как эти препараты сами по себе могут увеличивать риск переломов (26, 27). В данном случае оптимальным решением становится замена на внутривенный БФ.

РЕАКЦИЯ (ОТВЕТ ОСТРОЙ ФАЗЫ) В ОТВЕТ НА ВВЕДЕНИЕ БФ

Реакция (ответа острой фазы в виде лихорадки, боли в мышцах, повышенной утомляемости, головной боли, боли в костях) чаще развивается при парентеральном введении БФ. Все симптомы разрешаются самостоятельно и бесследно, однако при выраженной реакции или плохой переносимости рекомендуется симптоматическое лечение жаропонижающими средствами (парацетамол или ибупрофен). По данным клинических исследований, острофазовая реакция встречается у 31,6% больных после первой инфузии золедроновой кислоты (9) и у 5,1% пациентов после первой инъекции ибандроновой кислоты (14). Частота и выраженность постдозных реакций уменьшается с каждым последующим приемом препарата. Причина развития реакции острой фазы заключается в механизме действия азотсодержащих БФ. Блокада фарнезилпирофосфатсинтазы приводит к накоплению изопентандифосфата, наиболее вероятно, в макрофагах, в которые препарат

попадает сразу после введения (4). Вследствие этого активируются γ, δ -Т-клетки (V γ 9V δ 2) и, следовательно, повышается уровень цитокинов с развитием симптомов ответа острой фазы (28). Между способностью БФ блокировать фарнезилпирофосфатсинтазу и стимуляцией пролиферацией CD3+ γ, δ -Т-клеток существует корреляционная зависимость (4, 28). Возможно, именно этим объясняется более частое развитие постдозных реакций после введения золедроновой кислоты (максимальная сила связи с фарнезилпирофосфатсинтазой) по сравнению с внутривенным введением ибандроната.

НАРУШЕНИЯ РИТМА (ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ)

В исследовании эффективности золедроновой кислоты с участием 7805 человек было обнаружено увеличение случаев фибрилляции предсердий в группе лечения по сравнению с плацебо (9). При вторичном анализе результатов исследований алендроната и ибандроната данных за значимое увеличение риска фибрилляции предсердий не наблюдалось (2, 3, 8). Более того, в исследовании золедроновой кислоты с включением более пожилых и в целом тяжелых пациентов (после перелома бедренной кости), увеличения частоты аритмий в группе лечения не наблюдалось (10). Следует отметить, что все пациенты до включения в это исследование получали витамин D в дозе от 50000-125000 МЕ (10). Интересно, что и наблюдательные исследования, и анализ баз данных не подтвердили увеличения риска фибрилляций предсердий среди пациентов, получавших лечение БФ (29, 30). Так как потенциальный механизм этого осложнения также остается неясным, можно предположить случайную статистическую ошибку по причине многочисленности сравнений III фазы.

БЕЗОПАСНОСТЬ СО СТОРОНЫ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Некоторое внимание, особенно в онкологической практике, уделяется возможным случаям нарушения функции почек среди пациентов,

получающих внутривенные БФ. Особенность фармакокинетики БФ такова, что примерно 50% препарата из системного кровотока поступает в костную ткань, в то время как остальное выводится почками. Естественно, что при биодоступности, не превышающей 1%, всасывается лишь малая доля БФ, принятого внутрь (алендронат 0,7 мг; ибандронат 1,5 мг), 50% выводится почками (0,35 мг алендроната, 0,75 мг ибандроната), в то время как при внутривенном введении за короткий период времени элиминируется несколько большая доза препарата: 1,5 мг ибандроната, 2,5 мг золедроната. Действительно, ретроспективное исследование у онкологических пациентов (333 пациента: 109 получали ибандронат и 209 золедронат) показало, что, несмотря на исходно более скомпromетированную функцию почек у больных, получавших ибандронат, золедроновая кислота увеличивала риск снижения функции почек в 1,5 раза больше, чем ибандронат (31). Возможно, это связано не только с дозой препарата, но и силой связи фарнезилпирофосфатсинтетазы, играющей роль в построении цитоскелета в подоците (31).

Тем не менее, в рандомизированных контролируемых исследованиях эффективности БФ для лечения остеопороза случаев значимого ухудшения функции почек не наблюдалось. Однако назначение БФ пациентам с заведомо сниженной функцией почек (СКФ \leq 30 мл/мин для ибандроната и \leq 35 для золедроната) противопоказано.

ОСТЕОНЕКРОЗ ЧЕЛЮСТИ

Согласно определению Американской ассоциации челюстно-лицевой хирургии, бисфосфонатассоциированный остеонекроз челюсти может быть диагностирован у пациентов с оголенной некротизированной костью в челюстно-лицевой области, незаживающей в течение более чем 8 недель, принимающих БФ или только что закончивших лечение БФ, не получавших лучевого лечения на область челюсти в анамнезе (32). Подобное определение имеет очевидный недостаток – невозможность эпидемиоло-

гического исследования проблемы и детального изучения случаев сходной клинической картины у пациентов, не получавших БФ. Так в исследовании HORIZON (9) (оценка эффективности золедроновой кислоты), 1 случай остеонекроза был зафиксирован в группе плацебо и 1 в группе лечения, что доказывает отсутствие прямой связи между приемом БФ и развитием остеонекроза. Тем не менее, проанализированные случаи остеонекроза челюсти, развившегося на фоне приема БФ, позволили выделить некоторые факторы риска. Согласно одному из последних консенсусов, наиболее существенными факторами риска являются: тип БФ (большинство зарегистрированных случаев – применение золедроновой кислоты у онкологических больных, а также памидроната), стоматологические хирургические манипуляции, зубные импланты, прием глюкокортикоидов, цитостатиков, циклофосфамидов, талидомида, эритропоэтина, радиотерапия, курение, злоупотребление алкоголем, а также сахарный диабет и ожирение (33). Случаи остеонекроза челюсти у пациентов с остеопорозом чрезвычайно редки, например, по данным Австралии, 0,01-0,04% среди пациентов, получающих алендронат (34), в Германии 0,00038% (3 случая на 780000 пациентов) (35). По данным систематического обзора, составленного на основании описанных в литературе клинических случаев верифицированного остеонекроза челюсти среди больных, принимавших БФ, 94% составляли больные с онкологической патологией, в основном миеломной болезнью и раком молочной железы с метастазами в костную ткань, и лишь 4% пациентов получали лечение по поводу остеопороза. Среди 355 случаев приема БФ и остеонекроза челюсти 35% больных принимали золедронат, 31% памидронат, 28% памидронат и золедронат, 4,2% алендронат, 0,6% алендронат и золедронат, 0,3% (1 человек) ризендронат, 0,3% ибандронат, 0,3% ибандронат и золедронат, 0,3% памидронат, золедронат, алендронат (36). Среди 15 случаев, описанных у больных с остеопорозом, 13 человек получали алендро-

нат, 1 больной принимал ризендронат и 1 алендронат и золедронат (36). Однако важно подчеркнуть, что критерием отбора заведомо был не только факт остеонекроза челюсти, но и прием БФ и, возможно, именно поэтому лидирующие позиции занимают БФ, наиболее широко применяемые при различных заболеваниях. Если же попытаться сопоставить случаи патологии челюсти, потребовавшие хирургического вмешательства (среди таких случаев должны быть наиболее тяжелые формы остеонекроза), и прием БФ, то никакой зависимости или ассоциации этих двух факторов не наблюдается (37). Таким образом, патология челюсти, объединенная под названием «остеонекроз челюсти», еще недостаточно изучена, возможно, гетерогенна и абсолютная связь с БФ не вполне доказана. Возможно, с накоплением опыта в этой области БФ займут место среди препаратов, увеличивающих риск этой патологии. Однако для лучшего понимания проблемы важно было бы глубоко изучить случаи остеонекроза среди пациентов, в том числе не принимающих БФ.

ДРУГИЕ РЕДКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Сыпь по типу крапивницы и зуд – возможные реакции на прием БФ и являются одними из 15 основных причин отмены алендроната (38). Нежелательные явления со стороны глаз (увеиты, перисклериты, склериты) – крайне редкое осложнение лечения БФ, требующее отмены препарата и лечения у офтальмолога. Исход указанных глазных реакций благоприятный, но при возобновлении приема БФ, нежелательное явление со стороны глаз рецидивирует (39). На фоне введения БФ возможно развитие гипокальциемии, однако, как правило, у пациентов с гипопаратиреозом, дефицитом витамина D (менее 15 нг/мл) или неправильном назначении препарата (например, больному с уже имеющейся гипокальциемией) (40).

За последние 5 лет появились отчеты о развитии атипичных низкотравматических переломов бедренных костей у пациентов, принимающих алендронат более 5-6 лет непрерыв-



Таблица 2. Реальные и предполагаемые нежелательные явления при лечении БФ и методы их коррекции

Нежелательное явление	Частота, доказанность связи с препаратом	Предупреждение, лечение
Дискомфорт в верхних отделах ЖКТ	Не часто, только при приеме БФ per os	Противопоказано пациентам с уже имеющейся патологией верхних отделов ЖКТ. Важно соблюдение правил приема препаратов. В случае нежелательного явления перевод на в/в формы (ибандронат 3,0 или золедронат 5,0)
Гриппоподобная реакция	Чаще в/в БФ, более 30% у золедроната, 5,1% у ибандроната	Важно заранее предупредить пациента, симптомы купируются парацетамолом или ибупрофеном. При последующем приеме препарата симптомы уменьшаются и постепенно исчезают
Увеит, склерит	Редко	Требуется отмены препарата. Лечение у офтальмолога
Сыпь по типу крапивницы	Аллергическая реакция, описано при приеме алендроната	Отмена препарата, возможна замена на другой БФ. Прием антигистаминных препаратов
Гипокальциемия	Возможна транзиторная. Фактор риска – дефицит витамина D. Тяжелая гипокальциемия может развиться при назначении препарата не по показаниям (например, пациентам с остеопорозом)	До назначения БФ исследование уровня кальция в крови. Гипокальциемия – противопоказание для назначения БФ. Не рекомендуется прием БФ пациентам с гипопаратиреозом. При дефиците витамина D (15 нг/мл и ниже), назначение 50000-125000 МЕ колекальциферола до приема БФ
Фибрилляция предсердий	Некоторое увеличение частоты зарегистрировано в одном из исследований золедроновой кислоты, однако не наблюдалось в другом исследовании, и никогда не было зарегистрировано ни у какого другого БФ	С осторожностью пациентам с уже имеющимися нарушениями ритма. Возможно, компенсация дефицита витамина D до начала лечения может быть полезна
Безопасность со стороны почек	Серьезного повышения уровня креатинина не наблюдалось в РКИ БФ. Однако описаны отдельные случаи нарушения функции почек, чаще у онкологических пациентов или у больных с компрометированной функцией почек	До начала лечения БФ оценка уровня креатинина. СКФ ≤ 35 мл/мин. – противопоказание для назначения золедроновой кислоты и алендроната, СКФ ≤ 30 мл/мин. противопоказание для назначения ибандроната. Избегать назначения БФ особенно в/в обезвоженным пациентам, принимающим петлевые диуретики, а также нефротоксичные препараты
Остеонекроз челюсти	Связь БФ и остеонекроза челюсти не доказана. Нежелательное явление крайне редко у пациентов с остеопорозом	Излечение инфекции ротовой полости и выполнение всех необходимых хирургических манипуляций с достижением полного заживления до начала терапии БФ. Последующие манипуляции в ротовой полости с применением антисептиков, в некоторых случаях антибиотиков профилактически. При развившемся дефекте иногда прекращение приема БФ, возможно консервативное ведение с применением системных антибиотиков (макролиды, тетрациклины, метронидазол и/или клиндамицин) и местных антисептиков (0,12% хлоргексидин, перекись водорода), в некоторых случаях требуется хирургическое вмешательство
Атипичные низкотравматичные переломы	Связь с БФ не доказана	Оптимальная продолжительность лечения БФ 3-5 лет, после 5 лет непрерывного приема БФ дальнейшее лечение рекомендовано тем пациентам, у которых сохраняется высокий риск переломов (резкое падение МПК после отмены БФ, существенное повышение маркеров костной резорбции)

но, нередко в сочетании с препаратами заместительной гормональной терапии или глюкокортикоидными гормонами (41). Согласно описанию, перелом развивается при минимальной травме, и нередко перелому предшествует боль в бедрах в течение недели или месяца, а по данным рентгенологической картины имеется утолщение кортикального слоя. Однако связь с БФ в данной ситуации остается недоказанной, подобные переломы могут быть отсроченным или необычным проявлением остеопороза, тем более, что такие переломы случаются и у пациентов, никогда не принимавших БФ (42). Кроме того, подобные переломы чрезвычайно редки и несопоставимы с тем количеством переломов, которые удается предупредить благодаря применению БФ.

В таблице 2 сведены реальные и обсуждаемые нежелательные эффекты БФ, а также рекомендации по минимизации рисков (18, 20, 29, 31, 33, 36).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, БФ являются высокоэффективными препаратами для лечения остеопороза, что было доказано как в рандомизированных

плацебо-контролируемых исследованиях, так и в мета-анализе, объединившем основные РКИ различных БФ (43). Интересно, что данные РКИ и реальной клинической практики (при анализе баз данных страховых компаний) совпадали, а по переломам бедра были даже лучше, но только у тех пациентов, которые получили 80% и более от назначенного врачом препарата, что лишний раз подчеркивает важность приверженности больного к лечению (44). Как уже упоминалось, для анализа риска/пользы от терапевтического вмешательства оптимально использовать соотношение числа пациентов, которых нужно пролечить, чтобы избежать один перелом, и числа больных, которых мы можем пролечить до развития первого серьезного нежелательного явления. Для получения этих цифр необходимо точно знать частоту нежелательного явления в группе плацебо и, что не менее важно, степень тяжести нежелательного явления должна быть сопоставима с переломом (7, 17). К счастью, нежелательные явления, зарегистрированные в РКИ БФ (известная частота), несопоставимы по своей тяжести с переломами. Тем не менее, внимание врачей и пациентов приковано

к редким нежелательным эффектам, прямая связь которых с БФ остается спорной. Интересно, что в плацебо-неконтролируемых исследованиях ибандронатовой кислоты указанные нежелательные явления не были зарегистрированы, несмотря на большое количество пациентов (около 7000 человек), получавших именно активное вещество в разных формах и дозах, под жестким контролируемым наблюдением в рамках клинического исследования (13, 14, 44). С другой стороны, и в описанных клинических случаях нежелательных явлений ибандронат встречается значительно реже любого другого БФ. Вместе с тем, для врача и пациента очень важно оценивать пользу от лечения и разумно реагировать на недоказанные предположения и гипотезы. В частности, необоснованные негативные отзывы средств массовой информации о БФ, приводящие к сокращению назначений БФ на 29633 выписанных рецептов, влечет за собой 70 новых переломов бедра, 60 других переломов и 14 летальных исходов за 9 месяцев, которые можно было бы предупредить (45). 

Данная статья опубликована при финансовой поддержке компаний «ГлаксосмитКляйн» и «Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд».

Литература

- Drake M.T., Clarke B.L., Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of Action and Role in Clinical Practice // *Mayo Clin Proc.* 2008. Vol. 83. P. 1032-1045.
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B. et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. FIT Research Group // *Lancet.* 1996. V. 348. P. 1535-1554.
- Cummings S.R., Black D.M., Thompson D.E. et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial // *JAMA.* 1998. Vol. 280, pp. 2077-2082.
- Russell R.G., Watts N.B., Ebetino F.H., Rogers M.J. Mechanisms of actions of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy // *Osteoporosis International.* 2008. Vol. 19. P. 733-759.
- Nancollas G.H., Tang R., Phipps R.J., Heneman Z., Gulde S., Wu W., Mangood A., Russell R.G., Ebetino F.H. Novel insights into actions of bisphosphonates on bone: differences in interactions with hydroxyapatite // *Bone.* 2006. Vol. 38. P. 617-627.
- Lawson M.A., Xia Z., Barnett B.L., Triffitt J.T., Phipps R.J., Dunford J.E., Locklin R.M., Ebetino F.H., Russell R.G. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite // *J. Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2009. Vol. 92B. P. 149-155.
- Ajetunmbi O. Making sense of critical appraisal // *Hodder Arnold part of Hachette UK.* 2002. 216 p.
- Chesnut C.H., Skag A., Christiansen C., Recker R., Stakkestad J.A., Hoiseth A., Felsenberg D., Huss H., Gibride J., Schimmer R.C., Delmas P.D. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone and Mineral Research.* 2004. Vol. 19. P. 1241-1249.
- Black D.M., Delmas P.D., Eastell R., Reid I.R., Boonen S., Cauley J.A., Cosman F., Lakatos P., Leung P.C. et al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New England J. Medicine.* 2007. Vol. 356. P. 1809-1822.
- Lyles K.W., Colon-Emeric C.S., Magaziner J.S., Adachi J.D., Pieper C.F., Mautalen C., Hylndstrup L., Recknor C., Nordsletten L., Moore K.A. et al. Zoledronic Acid and Clinical Fractures and Mortality after Hip Fracture // *New England J. Medicine.* 2007. Vol. 357. P. 1799-1809.
- Meunier P.J., Roux C., Seaman E., Ortolani S., Badurski J.E., Spector T.D., Cannata J., Dalogh A., Lemmel E., Nielsen S., Rizzoli R., Genant H.K., Reginster J. The Effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New England J. Medicine.* 2004. Vol. 350. P. 459-468.
- Reginster J.Y., Seeman E., Vernejoul M.C., Adami S., Compston J., Phenekos C., Devogelaer J.P., Curiel M.D., Sawicki A., Goemaere S., Sorensen O.H., Felsenberg D., Meunier P.J. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study // *J. Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2005. Vol. 90. P. 2816-2822.
- 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 years results from the MOBILE study // *J. Ann Rheum Dis.* 2006. Vol. 65. P. 654-661.
- Eisman J.A., Civitelli R., Adami S., Czerwinski E., Recknor C., Prince R., Reginster J.Y., Zaidi M., Felsenberg D., Hughes C., Mairon N., Masanaukaite D., Reid D.M., Delmas P.D., Recker R.R. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study // *J. Rheumatology.* 2008. Vol. 35. P. 488-497.
- Cooper C., Atkinson E.J., Jacobsen S.J. et al. Population-based study on survival after osteoporotic fractures // *Am. J. Epidemiology.* 1993. Vol. 137. P. 1000-1005.
- Cooper C. The crippling consequences of fractures and their consequences impact on quality of life // *Am. J. Med.* 1997. Vol. 103. P. 125-175.
- Barratt A., Wyer P.C., Hatala R., McGinn T., Dans A.L., Keitz S., Moyer V., Guyatt G. Tips for learners of evidence-based medicine: 1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat // *CMAJ.* 2004. Vol. 171. P. 353-358.
- Abrahamsen B. Adverse effects of bisphosphonates // *Calif Tissue Int.*, published online 21 April 2010 DOI 10.1007/s00223-010-9364-1.
- Ettinger B., Pressman A., Schein J., Chan J., Silver P., Connolly N. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation // *J. Manag Care Pharm.* 1998. Vol. 4. P. 488-492.
- Vestergaard P., Schwartz K., Pinholt E.M., Rejnmark L., Mosekilde L. Gastric and esophagus events before and during treatment of osteoporosis // *Calcif Tissue Int.* 2010. Vol. 86. P. 110-115.
- Blumentals W.A., Harris S.T., Cole R.E., Huang L., Silverman S.L. Risk of Severe Gastrointestinal Events in Women Treated with Monthly Ibandronate or Weekly Alendronate and Risedronate // *J. Ann Pharmacother.* 2009. Vol. 43. P. 577-85.
- Lewiecki E.M., Babbitt A.M., Pizik V.K., Ozturk Z.E. MD4; Bone HG: Adherence to and Gastrointestinal Tolerability of Monthly Oral or Quarterly Intravenous Ibandronate Therapy in Women with Previous Intolerance to Oral Bisphosphonates: A 12-Month, Open-Label, Prospective Evaluation // *J. Clinical Therapeutics.* 2008. Vol. 30. P. 605-62.
- Wysowski D.K. Reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *N. Engl J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 89-90.
- Solomon D.H., Patrick A., Brookhart M.A. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *New Eng J. Med.* 2009. Vol. 360. P. 89-90.
- Abrahamsen B., Eiken P., Eastell R. More on reports of esophageal cancer with oral bisphosphonate use // *New E J. Medicine.* 2009. Vol. 360. P. 1789.
- Yang Y.X., Lewis J.D., Epstein S., Metz D.C. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture // *JAMA.* 2006. Vol. 296. P. 2947-2953.
- De Vries F., Cooper A.L., Cockle S.M., Staa T.P., Cooper C. Fracture risk in patients receiving acid-suppressant medication alone and in combination with bisphosphonates // *Osteoporosis International.* 2009. Vol. 20. P. 1989-1998.
- Thompson K., Rogers M.J. Bisphosphonates and $\gamma\delta$ T-cells: new insights into old drugs // *Bonekey Osteovision* 3. 2006. Vol. 8. P. 5-13.
- Sorensen H.T., Christensen S., Mehnert F., Pedersen L., Chapurlat R.D., Cummings S.R., Baron J.A. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study // *BMJ.* 2008. Vol. 336. P. 813-816.
- Abrahamsen B., Eiken P., Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates // *J. Internal Medicine.* 2009. Vol. 265. P. 581-592.
- Diel I.J., Weide R., Köppler H., Antràs L., Smith M., Green J., Wintfeld N., Neary M., Sheng M.D. Risk of renal impairment after treatment with ibandronate versus zoledronic acid: a retrospective medical records review // *Support Care Cancer.* 2009. Vol. 16. P. 719-725.
- Advisory Task Force on Bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws // *American Association of oral and maxillofacial surgeons. American Association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws* // *J. Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65. P. 369-376.
- Yoneda T., Hagino H., Sugimoto T., Ohta H., Takahashi S., Soen S., Taguchi A., Toyosawa S., Nagata T., Urade M. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons // *J. Bone Miner Metab.* published online 24.03.2010 DOI 10.1007/s00774-010-0162-7.
- Mavrokokki T., Cheng A., Stein B., Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia // *J. Oral Maxillofac Surg.* 2007. Vol. 65. P. 415-423.
- Felsenberg D., Hoffmeister B., Amling M., Seibel M.J., Fratzl P. Kiefemerkrosen nach hoch dosierter bisphosphonattherapie // *Dtsch Arzbebl.* 2006. Vol. 103. P. 3078-3081.
- Sook-Bin W., Hellstein J.W., Kalmar J.R. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws // *Ann Intern Med.* 2006. Vol. 144. P. 753-761.
- Pazians M., Blumentals W.A., Miller P.D. Lack of association between oral bisphosphonates and osteonecrosis using jaw surgery as a surrogate marker // *Osteoporosis International.* 2008. Vol. 19. P. 773-779.
- Biswas P.N., Wilton L.W., Shakir S.A. Pharmacovigilance study of alendronate in England // *J. Osteoporosis International.* 2003. Vol. 14. P. 507-514.
- Leung S., Ashar B.H., Miller R.G. Bisphosphonate-associated scleritis: a case report and review // *South Med.* 2005. Vol. 98. P. 733-735.
- Kazmi A.S., Wall B.M. Reversible congestive heart failure related to profound hypocalcaemia secondary to hypoparathyroidism // *Am. J. Med. Sci.* 2007. Vol. 333. P. 226-229.
- Ing-Lorenzini K., Desmeules J., Plachta O., Suva D., Dayer P., Peter R. Low-energy femoral fractures associated with the long-term use of bisphosphonates: a case series from a Swiss university hospital // *Drug Saf.* 2009. Vol. 32. P. 775-785.
- Lenart B.A., Neviasser A.S., Lyman S., Chang C.C., Edozor-Osula F., Steele B., Meulen M.C., Lorch D.G., Lane J.M. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: a case control study // *J. Osteoporosis International.* 2009. Vol. 20. P. 1353-1362.
- Wilkes M.M., Navickis R.J., Chan W.W., Lewiecki E.M. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials // *J. Osteoporosis International.* 2010. Vol. 21. P. 679-688.
- Cranney C., Wells C.A., Yetsis 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 // *J. Osteoporosis International.* 2009. Vol. 20. P. 291-297.
- Sambrook P.N., Chen J.S., Simpson J.M., March L.M. Impact of adverse news media on prescriptions for osteoporosis: effect on fractures and mortality // *Med J. Aust.* 2010. Vol. 193. P. 154-156.



ОСНОВНЫЕ ВИДЫ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

- 1. Компания «Медфорум-ПР»:** организация PR-мероприятий, акций, специализированных премий, шоу, лончей препаратов, корпоративных праздников. Event-менеджмент в сфере медицины, фармации, космецевтики.
- 2. Компания «Медфорум-ЕХРО»:** организация выставок, международных конференций, симпозиумов, научных школ в России и странах СНГ для врачей различных специальностей, провизоров и фармацевтов.

3. Туристическое агентство, деловой туризм – организация программ делового туризма с посещением международных выставок в страны ЕС, Азии, Африки. Проведение акций, конкурсов с производителями, дистрибьюторами, аптечными сетями.

4. Центр корпоративного обучения и консалтинга: проведение бизнес-тренингов, мастер-классов для сотрудников аптек, косметических центров, фармацевтических компаний в Москве, Санкт-Петербурге, регионах России. Учебные центры в Краснодаре, Екатеринбурге, Ростове-на-Дону, Нижнем Новгороде.

5. Партнерские программы по проведению аналитических, социологических и маркетинговых исследований фармацевтического, косметологического и медицинского рынков. Партнерские программы по созданию программ лояльности с участием аптечных сетей в регионах России.



6. Издательский дом «Медфорум» выпускает 3 категории журналов:

- серия **«Эффективная фармакотерапия»** – для врачей узких специальностей – акушеров и гинекологов, кардиологов, гастроэнтерологов, неврологов, урологов, онкологов, эндокринологов;
- журнал **«Вестник семейной медицины»** – издание Всероссийской ассоциации врачей общей практики для врачей первичного звена здравоохранения;
- ежемесячный журнал **«Аптечный бизнес»** для аптек и аптечных сетей с ежемесячным электронным приложением на CD «ФАРМ-ИНФОРМ».

